



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR

Ciências da Saúde

Estudo comparativo entre Misoprostol e o sistema de libertação prolongada de Dinoprostona (Propress®) para a indução de trabalho de parto

Fernando Ricardo Rebelo Macedo

Dissertação para a obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(ciclo de estudos Integrado)

Orientador: Doutor Renato Silva

Covilhã, Maio de 2016

Agradecimentos

Ao Doutor Renato Martins, meu orientador, pelo interesse, pela orientação, pelo incentivo, pelos comentários, sugestões e críticas, fundamentais no desenvolvimento deste estudo.

Ao Professor Doutor Miguel Castelo Branco, pela constante disponibilidade e entrega durante 6 anos para com todos os alunos de medicina.

À professora Ana Martins pelo apoio com análise a estatística do estudo.

À Faculdade Ciência da Saúde por disponibilizar os meios necessários à minha formação médica.

À minha família pelo apoio constante.

Aos meus amigos por tornarem os anos de faculdade uma experiência inesquecível.

Resumo

Introdução: Actualmente, a frequência de indução de parto atinge 15 a 30% do total de partos. A utilização de um método efectivo pode viabilizar o parto vaginal em aproximadamente 70 a 80% dos casos. A preocupação com o excesso de cesarianas nas últimas décadas tem despertado um crescente interesse pelos métodos de indução, procurando-se o mais efectivo e seguro quer para o feto, quer para a mãe. Assim este trabalho tem como objectivos: 1) Determinar a taxa de partos induzidos no Centro Hospitalar Cova da Beira e 2) determinar a eficácia e segurança de misoprostol comparado com o sistema de libertação prolongado de dinoprostona (Propress®) para indução de trabalho de parto

Material e Métodos: Realizou-se um estudo retrospectivo, observacional envolvendo 436 pacientes que foram submetidos à indução de trabalho de parto com 50µg de misoprostol preferencialmente por via vaginal ou pelo sistema de libertação prolongado de dinoprostona (Propress®), no período de tempo compreendido entre 1 de Janeiro de 2012 e 31 de Dezembro de 2014. Os resultados obstétricos e neonatais foram analisados e comparados em ambos os grupos. A análise estatística foi realizada utilizando o teste t e o Chi quadrado, adoptando-se como nível de significância $p < 0,05$.

Resultados: A taxa de partos induzidos no CHCB no período de tempo de estudo foi de 25,4%. A taxa de partos vaginais foi significativamente mais alta no grupo induzido com misoprostol, comparativamente com o grupo induzido com dinoprostona (82,6% *versus* 57,3%, $p < 0,001$). Indução falhada foi a indicação para cesariana com maior frequência no grupo da dinoprostona comparativamente com misoprostol (38,6% *versus* 1,7%, $p < 0,001$). Índice de Apgar e taxa de admissão na Unidade de Cuidados Intensivos de Recém-nascidos foram similares. Os dois grupos apresentam diferentes distribuições de variáveis que podem alterar o sucesso de indução, nomeadamente: paridade, antecedentes diabéticos, índice de Bishop e motivo de indução.

Conclusão: A percentagem de partos induzidos no Centro Hospitalar Cova da Beira é de 25,5%. Face à diferença entre as características da população nos dois grupos não é possível inferir sobre a eficácia de cada método de indução. Misoprostol e Propress® demonstram um grau semelhante de segurança para o feto.

Palavras-Chave

Indução, Parto, Misoprostol, Dinoprostona, Propress

Abstract

Introduction: These days, the frequency of labor induced reaches 15 to 30% of total childbirths. The use of an effective method can enable vaginal delivery in approximately 70 to 80% of cases. Concern about the last few decades excessive cesarean has arisen an increasing interest over induction methods, trying to get the safest and most effective method for both the fetus and for the mother. Thus, this study aims at: 1) Determining the rate of labor induction at Centro Hospitalar Cova da Beira and 2) determining misoprostol effectiveness and safety compared to the dinoprostona (Propress®) prolonged release system to induce childbirth.

Material and Method: An observational, retrospective study was carried out involving 436 patients who have been submitted to labor induction with 50µg of misoprostol preferentially by vaginal delivery or by the prolonged release system of dinoprostone (Propress®), in the period between 1st January 2012 and 31st December 2014. Obstetrical and neonatal results were analyzed and compared in both groups. Statistical analysis was performed by means of t-test and chi-square test, taking $p < 0,05$ as the level of significance.

Results: The rate of induced childbirths at the CHCB over the studied time reached 25, 4%. The vaginal childbirth tax was significantly higher in the group induced with misoprostol when compared to the group induced with dinoprostona (82, 6% versus 57, 3%, $p < 0,001$). In the group of dinoprostona the most frequent indication for cesarean was failed induction when compared to misoprostol (38, 6% versus 1, 7%, $p < 0,001$). The Apgar score and the admission level in the newborn Intensive Care Unit were similar. Both groups table different variable distributions that can change induction success, namely: parity, diabetic antecedents, Bishop Index and cause for induction.

Conclusion: The percentage of induced childbirths at the Centro Hospitalar Cova da Beira is 25, 5%. It is not possible to infer on the effectiveness of each induction method due to the different population characteristics in both groups. Misoprostol and Propress® show a similar safety profile to the fetus.

Keywords

Induction, Childbirth, Misoprostol, Dinoprostone, Propress

Índice

Agradecimentos	i
Resumo	ii
Palavras-Chave	iii
Abstract.....	iv
Keywords	v
Índice.....	vi
Lista de Tabelas	viii
Lista de Figuras.....	ix
Lista de acrónimos.....	x
1. Introdução	1
2. Material e Métodos	3
2.1. Critérios de inclusão:.....	3
2.2. Critério para indução:.....	3
2.3. Critérios de exclusão:	3
2.4. Grupos de estudo.....	3
2.5. Procedimentos	4
2.6. Análise dos dados	4
2.7. Estatística	4
3. Resultados	6
3.1. Via do parto.....	6
3.2. Motivo da Cesariana	7
3.3. Antecedentes obstétricos.....	8
3.3.1 Paridade.....	8
3.3.2 Cesarianas Anteriores.....	8
3.4. Idade Materna	8
3.5. Idade Gestacional	9
3.6. Índice de Bishop.....	9
3.7. Indicação para Indução	10

3.8. Peso Recém-nascido	10
3.9. Índice de Apgar	11
3.10. Taxa de Partos Induzidos no CHCB	11
4. Discussão	14
4.1 Eficácia	14
4.1.1 Comparação com outros estudos	15
4.2 Segurança.....	16
4.3 Conclusões.....	17
Bibliografia:	18
Anexos	21
Anexo I: Índice de Bishop.....	21
Anexo II: Esquemas terapêuticos recomendados pelo protocolo de Medicina Materna-Fetal Lisboa-porto	22

Lista de Tabelas

Tabela 1. Via do Parto

Tabela 2. Indicação para Cesariana

Tabela 3. Distribuição de primíparas e multíparas

Tabela 4. Idade Materna

Tabela 5. Idade Gestacional

Tabela 6. Índice de Bishop

Tabela 7. Indicação para Indução

Tabela 8. Peso de Recém-nascido

Tabela 9. Índice de Apgar

Tabela 10. Distribuição dos partos induzidos no CHCB ao longo dos três anos do estudo

Lista de Figuras

Figura 1. Via do parto nos grupos induzidos com Dinoproston e Misoprostol

Figura 2. Indicação para a realização de cesarianas nas grávidas que utilizaram dinoproston e misoprostol.

Figura 3. Comparação da taxa de partos induzidos em cada um dos 3 anos de estudo.

Figura 4. Média da taxa de partos induzidos no período de tempo total do estudo.

Lista de acrónimos

CHCB - Centro Hospitalar Cova da Beira

CSA - cesariana

E - Eclampsia

EFNT - Estado Fetal Não Tranquilizador

IB - índice de Bishop

IF - Indução Falhada

IG - Idade Gestacional

NPD - Não Progressão da Dilatação

PE - Parto Eutócico

PE - Pré-Eclampsia

PI - Parto induzido

RN - Recém-nascido

RPM - Rotura Prematura das Membranas

TP - Trabalho de Parto

UCIRN - Unidade de Cuidados Intensivos de Recém-nascidos

1. Introdução

A indução do parto representa uma intervenção comumente realizada por uma grande variedade de indicações clínicas ou obstétricas (gestações prolongadas, ruptura prematura das membranas, pré-eclâmpsia, oligo-hidrânio, restrição do crescimento fetal) nas quais o termo da gravidez diminui o risco de mortalidade e morbidade materna ou fetal. (1) Consiste na utilização de métodos que desencadeiam contracções uterinas efectivas antes que estas se iniciem espontaneamente, com o objectivo de promover a dilatação cervical e a descida da apresentação, resultando no parto vaginal. (2)

A preocupação com o excesso de cesarianas nas últimas décadas tem despertado um crescente interesse pelos métodos de indução, procurando-se o mais efectivo e seguro quer para o feto, quer para a mãe. Vários métodos de indução de parto têm sido propostos, desde os métodos naturais, como a estimulação mamária, até métodos artificiais, mecânicos ou farmacológicos. Dentre os métodos mecânicos, destacam-se os dilatadores cervicais osmóticos e os cateteres extra ovulares, como a sonda de Foley. (3) Também podem ser utilizados para indução do parto a ruptura artificial das membranas ovulares e o descolamento das membranas do polo inferior fetal, métodos limitados por exigirem dilatação cervical prévia e não serem bem tolerados pelas pacientes. (4) Recentemente foram disponibilizados fármacos que mimetizam as hormonas endógenas responsáveis pelo desencadear do processo natural do trabalho de parto. (5) Deste grupo a ocitocina foi o primeiro a ser utilizado mas vários estudos demonstraram que esta hormona apenas é capaz de atingir bons resultados em cérvix favoráveis, definidos como índice de Bishop maior que 6. (6) A indução do parto é, no entanto, frequentemente prescrita em grávidas com colo uterino desfavorável ou imaturo. A estimulação iatrogénica do parto nestas situações foi permitida com a introdução do uso de prostaglandinas por Karim em 1971 uma vez que estas substâncias estimulam o amadurecimento do cérvix. (7) Estas são, desde os anos 80, os agentes farmacológicos de eleição na maturação do colo uterino tendo em vista o sucesso da indução do TP e consequentemente o parto vaginal. (2)

São utilizadas actualmente duas prostaglandinas: misoprostol e dinoprostona. Misoprostol é um análogo da prostaglandina E1 que é estável a temperatura ambiente, fácil de administrar, barato e não necessita de refrigeração. (8) É utilizado há mais de 20 anos no tratamento e prevenção de úlceras gastrointestinais. Além do efeito gastroprotector, tem sido considerada segura e eficaz para maturação e dilatação do colo uterino. (2, 8, 9) Dinoprostona é um análogo da prostaglandina E2 também eficaz no amadurecimento do colo e indução do parto. (2) Contudo, é um produto caro e que requer condições de armazenamento sob refrigeração. (2, 5)

A “Cochrane Pregnancy and Childbirth” fez uma revisão de 45 estudos randomizados e concluiu que misoprostol vaginal era mais efectivo que dinoprostona nas doses actualmente recomendadas para indução de trabalho de parto, mas com uma maior taxa de hiperestimulação uterina por vezes associada a alterações da frequência cardíaca fetal e do líquido amniótico. (10)

Actualmente, a frequência de indução de parto atinge 15 a 30% do total de partos. (11) A utilização de um método efectivo pode viabilizar o parto vaginal em aproximadamente 70 a 80% dos casos. (12) Esta eficácia depende de vários factores incluído maternos (paridade, idade, peso, altura) e do feto (peso à nascença e idade gestacional). (13) O índice de Bishop é dos indicadores mais importantes do sucesso de trabalho de parto uma vez que colos imaturos estão frequentemente associados a falha de indução resultando em trabalhos de parto exaustivos e prolongados, aumentando a probabilidade de partos instrumentados com fórceps e ventosas, ou de cesarianas e hospitalização prolongada. (14) A selecção do melhor método para indução do parto deve considerar parâmetros como efectividade, segurança, custo, facilidade de administração e conforto para a grávida. (12, 13) Contudo a comparação da incidência e eficácia do parto induzido entre as várias unidades obstétricas é difícil pois há disparidade nos critérios de selecção das grávidas, assim como dos esquemas terapêuticos efectuados. (3)

O objectivo deste estudo é 1) determinar a taxa de partos induzidos no Centro Hospitalar Cova da Beira e 2) determinar a eficácia e segurança de misoprostol comparado com o sistema de libertação prolongado de dinoprostona para indução de trabalho de parto, analisando os resultados maternos e fetais.

2. Material e Métodos

O presente estudo foi conduzido no departamento de Obstetrícia e Ginecologia do Centro Hospitalar Cova da Beira, baseando-se na análise retrospectiva de processos clínicos do serviço, tendo sido aprovado pela Comissão de Ética.

2.1. Critérios de inclusão:

O estudo envolveu todas as mulheres nas quais foi utilizado Propess® (sistema de libertação vaginal de dinoprostona) ou misoprostol, preferencialmente por via vaginal, para indução de trabalho de parto no Centro Hospital Cova da Beira no período de tempo compreendido entre 1 de Janeiro de 2012 e 31 de Dezembro de 2014 (3 anos).

2.2. Critério para indução:

Mau passado obstétrico, pré eclampsia/eclampsia, restrição do crescimento fetal, oligoamnios, rotura prematura das membranas, idade gestacional superior a 41 semanas e patologia materno/fetal que necessite terminação da gravidez.

2.3. Critérios de exclusão:

Morte intra-uterina, indução de trabalho de parto sem condições clínicas que estejam de acordo com os critérios de indução e processos sem informação clínica relevante.

2.4. Grupos de estudo

Foram analisados um total de 436 processos clínicos, correspondendo ao total de partos induzidos no período de tempo do estudo, e divididos em 2 grupos.

Grupo 1: Inclui 103 pacientes, nas quais foi utilizado Propess® (sistema de libertação vaginal de dinoprostona ou prostaglandina E2) para indução de trabalho de parto.

Grupo 2: Inclui 333 pacientes, nas quais foi utilizado misoprostol (prostaglandina E1), preferencialmente por via vaginal.

2.5. Procedimentos

A escolha do medicamento a ser utilizado foi a critério do obstetra responsável pelo acompanhamento da gestante e de acordo com os protocolos do hospital. Trata-se portanto de um estudo retrospectivo, não randomizado, observacional, para avaliar a eficácia das prostaglandinas disponíveis no serviço do hospital para indução de trabalho de parto.

O comprimido de misoprostol de 50 µg (faccionado na farmácia do hospital) foi colocado no fórnix posterior da vagina a cada 6 horas até a ocorrência de contrações regulares até uma dose máxima de 150µg. Quando a administração vaginal não foi possível, como em alguns casos de rotura prematura de membranas, utilizou-se a administração oral na mesma dose.

O sistema de libertação vaginal com 10mg de dinoprostona foi inserido durante um máximo de 24h. O Propess® é uma preparação montada numa matriz de um polímero de hidrogel que na presença de humidade liberta dinoprostona numa quantidade de 0.3mg por hora. Ele é colocado transversalmente no fundo do fórnix vaginal posterior e removido ao final de 24h ou mais cedo se ocorrerem contrações uterinas regulares.

2.6. Análise dos dados

No que refere à análise dos processos foram recolhidas informação sobre o parto (tipo, se electivo ou urgente, apresentação fetal, e nos casos de partos distócicos qual foi o motivo para tal), antecedentes obstétricos (número de gestações anteriores completas e incompletas, existência de cesariana anterior), perfil da paciente (idade gestacional, intercorrências obstétricas e índice de Bishop prévio à indução) indução (motivo da indução e método utilizado), e sobre o recém-nascido (peso do recém-nascido, sexo índice de apgar ao primeiro, quinto e décimo minuto e internamento na Unidade de Cuidados Intensivos de Recém-nascidos - UCIRN).

A eficácia de cada método foi avaliada pela percentagem de casos em que se conseguiu realizar parto via vaginal, enquanto a segurança para o feto foi avaliada com base no índice de apgar e taxa de amissão na UCIRN.

2.7. Estatística

Análise estatística foi realizada pelo programa SPSS® (IBM SPSS Statistics 23) Para a comparação da distribuição das variáveis idade materna, idade gestacional, índice de Bishop e peso do recém-nascido foi utilizado o teste t, com os resultados expressos em média.

Quanto à paridade, indicação de indução, tipo de parto, indicação de cesariana e índice de Apgar utilizou-se o teste do chi-quadrado.

Todos os testes de hipóteses foram considerados significativos sempre que o respectivo valor de prova (valor-p, p) não excedesse o nível de significância de 5% e os intervalos de confiança foram considerados a 95%.

3. Resultados

3.1. Via do parto

A via do parto foi analisada e verificou-se que no grupo da dinoprostonona 45,6% das mulheres tiveram parto espontâneo por via vaginal, 11,6% parto instrumentado e 42,7% realizou cesariana enquanto no grupo do misoprostol 78,7% foram partos eutócicos, 3,9% instrumentados e 17,4% cesarianas.

Tabela 1. Via do Parto (Teste de independência do chi-quadrado)

Via do Parto	Dinoprostonona		Misoprostol		Valor P
	n=103	%	n=333	%	
PE (parto eutócico)	47	45,6	262	78,7	<0.001
Instrumentado	12	11,6	13	3,9	
CSA (cesariana)	44	42,7	58	17,4	

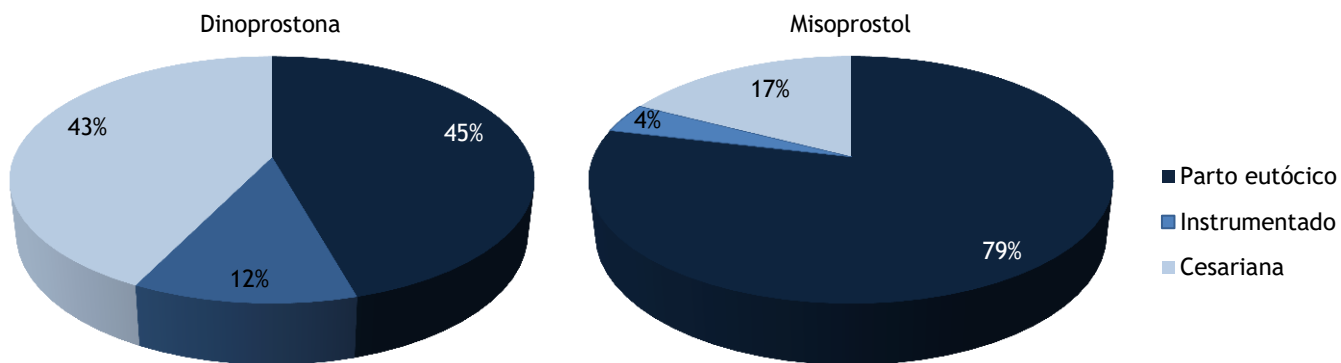


Figura 1. Via do parto nos grupos induzidos com Dinoprostonona e Misoprostol

3.2. Motivo da Cesariana

O motivo que levou à necessidade de se realizar cesariana no grupo da dinoprostonona foi: indução falhada em 38,6% dos casos, estado fetal não tranquilizador em 25% e não progressão da dilatação em 18,1%. Nas mulheres em que a indução se realizou com misoprostol a indicação para cesariana foi: estado fetal não tranquilizador em 65,5%, não progressão da dilatação em 17,2%, e indução falhada em 1,7%.

Tabela 2. Indicação para Cesariana (Teste de independência do chi-quadrado)

Motivo da Cesariana	Dinoprostonona		Misoprostol		Valor P
	n=44	%	n=58	%	
EFNT (estado fetal não tranquilizador)	11	25	38	65,5	<0,001
IF (indução falhada)	17	38,6	1	1,7	
NPD (não progressão dilatação)	8	18,1	10	17,2	
Outros	8	18,1	9	15,5	

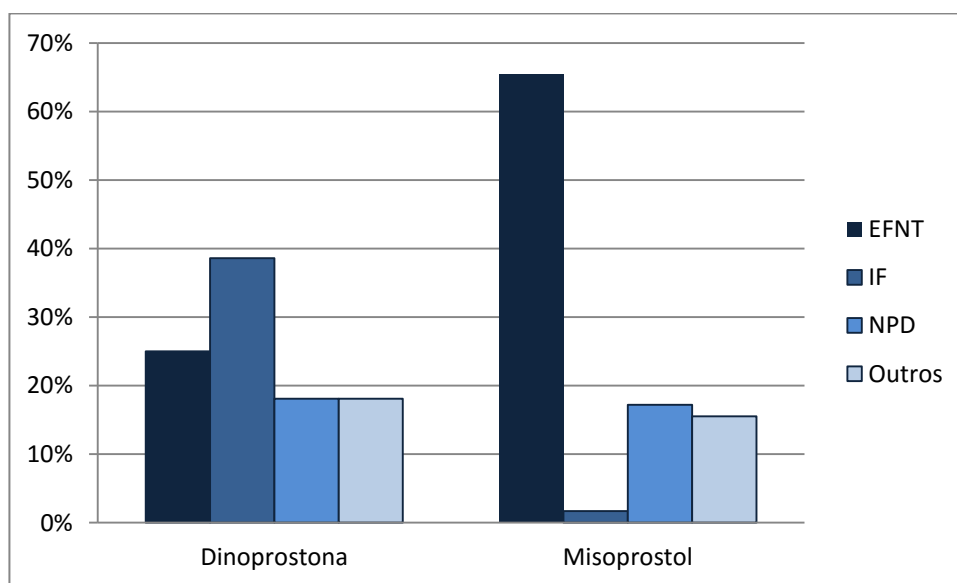


Figura 2. Indicação para a realização de cesarianas nas grávidas que utilizaram dinoprostonona e misoprostol.

3.3. Antecedentes obstétricos

3.3.1 Paridade

Em relação à paridade, no grupo induzido com dinoprostona verificou-se 49 (47.6%) primíparas e 54 (52,4%) múltiparas, em comparação com 324 primíparas (97.3%) e 9 (2,7%) múltiparas no grupo induzido com misoprostol.

Tabela 3. Distribuição de primíparas e múltiparas (Teste de independência do chi-quadrado)

	Dinoprostona		Misoprostol		Valor P
	n=103	%	n=333	%	
Primíparas	49	47,6	324	97,3	
Múltiparas	54	52,4	9	2,7	0,001

3.3.2 Cesarianas Anteriores

Nos antecedentes obstétricos, nenhuma paciente induzida por misoprostol tinha realizado uma cesariana anteriormente, enquanto no grupo de dinoprostona temos 32 casos (31%).

3.4. Idade Materna

Na base do estudo foi observado que a idade das pacientes variou de 17 a 44 anos em ambos os grupos, com uma média de 31,3 no grupo induzido com dinoprostona e 30,8 no misoprostol. No grupo 1 verificou-se 2 casos de gravidez adolescente (< 18 anos), correspondendo a 1,9 %, e 13 casos de idade materna avançada (> 38 anos) o equivalente a 12,6% da amostra. No grupo 2 verificou-se 7 casos (2,1%) de gravidez adolescente e 34 (10,2%) de idade materna avançada

Tabela 4. Idade Materna (Teste de independência do chi-quadrado^a e teste t^b)

Idade Materna	Dinoprostona		Misoprostol		Valor P
	n=103	%	n=333	%	
< 18 anos	2	1,9	7	2,1	0,920 ^a
> 38 anos	13	12,6	34	10,2	0,229 ^a
Média	31,3		30,8		0.405 ^b
Mínimo	17		17		
Máximo	44		44		

3.5. Idade Gestacional

Quanto à idade gestacional no momento de indução, a média foi 39,1 no primeiro grupo e 39 no segundo. Possuíam mais de 41 semanas 22,3% das mulheres induzidas com dinoprostonina e 43,2% das induzidas com misoprostol.

Tabela 5. Idade Gestacional (Teste t)

Idade Gestacional (semanas)	Dinoprostonina		Misoprostol		Valor P
	n=103	%	n=333	%	
< 34	1	1	0	0	
34 - 36	9	8,7	1	0,3	
37 - 40	70	68	218	65,5	
> 41	23	22,3	114	43,2	
Média	39,1		39		0,405
Mínimo	33		36		
Máximo	41		42		

3.6. Índice de Bishop

O índice de Bishop variou entre 0 e 7 no grupo da Dinoprostonina e entre 0 e 8 no do misoprostol. Ao calcular a média obteve-se 2,06 para o primeiro grupo e 4,69 no segundo, sendo que 61,2% das pacientes induzidas com dinoprostonina apresentavam um índice de Bishop inferior a 3, em comparação com 2,7 % nas induzidas das induzidas misoprostol.

Tabela 6. Índice de Bishop (Teste de independência do chi-quadrado^a e teste t^b)

Índice Bishop	Dinoprostonina		Misoprostol		Valor P
	n=103	%	n=333	%	
< 3	63	61,2	9	2,7	
3 - 6	37	35,9	319	95,8	<0,001 ^a
> 6	3	2,9	5	1,5	
Media	2,06		4,69		<0,001 ^b
Mínimo	0		0		
Máximo	7		8		

3.7. Indicação para Indução

A distribuição dos casos de acordo com motivo de indução de trabalho de parto foi, no grupo da Dinoprostonona, 38,8% de rotura prematura das membranas, 30,1% idade gestacional avançada, 14,6% suspeita de estado fetal não tranquilizador (oligoamnios ou restrição do crescimento fetal) e pré-eclampsia/eclampsia 4,9%. No grupo do misoprostol a decisão de indução iatrogénica foi devida a rotura prematura das membranas em 63,1% dos casos, idade gestacional avançada em 34,5%, suspeita de EFNT em 0,9% e pré-eclampsia/eclampsia em 0,9%.

Tabela 7. Indicação para Indução (Teste de independência do chi-quadrado)

Motivo da Indução	Dinoprostonona		Misoprostol		Valor P
	n=103	%	n=333	%	
RPM (Rotura prematura das membranas)	40	38,8	210	63,1	
IG > 41 semanas	31	30,1	115	34,5	<0.001
Suspeita EFNT (oligoamnios / RCF)	15	14,6	3	0,9	
PE/E (Pré Eclampsia/ Eclampsia)	5	4,9	3	0,9	
Outros	12	11,7	2	0,6	

3.8. Peso Recém-nascido

O peso médio em cada grupo foi aproximadamente o mesmo em ambos os grupos, com 3132g no grupo induzido com dinoprostonona e 3164g no induzido com misoprostol. Também se verificou valores semelhantes na percentagem de recém-nascidos com peso inferior a 2500g (18,4% nas mulheres induzidas com dinoprostonona e 16,2% nas induzidas com misoprostol) e superior a 4000g (1,9% no grupo da dinoprostonona e 2,1% no do misoprostol) nos dois grupos de estudo.

Tabela 8. Peso de Recém-nascido (Teste t)

Peso (g)	Dinoprostonona		Misoprostol		Valor P
	n=103	%	n=333	%	
< 2500	19	18,4	54	16,2	
> 4000	2	1,9	7	2,1	
Media	3132		3164		0,589
Mínimo	1980		1880		

Máximo	4850	4580
--------	------	------

3.9. Índice de Apgar

Foi estudado a porção de recém-nascidos com índice de Apgar menor que 5 ao primeiro minuto obtendo-se valores de 9,7% e 10,5% no grupo de dinoprostona e misoprostol respectivamente. Ao quinto minuto 0,97% dos recém-nascidos no grupo da dinoprostona apresentavam índice de Apgar inferior a 7, em comparação com 0,6% no grupo de misoprostol. 2,9% dos recém nascidos do grupo da dinoprostona e 2,1% do grupo do misoprostol deram entrada na unidade de cuidados intensivos .

Tabela 9. Índice de Apgar (Teste de independência do chi-quadrado)

Índice Apgar	Dinoprostona		Misoprostol		Valor P
	n=103	%	n=333	%	
IA <5 1ºmin	10	9,7	35	10,5	0,977
IA <7 5ºmin	1	0,97	2	0,6	0,688
Admissão UCIRN	3	2,9	7	2,1	0,471

3.10. Taxa de Partos Induzidos no CHCB

Analisou-se a distribuição anual de partos, tendo-se verificado um número total de 566 em 2012, 591 em 2013 e 559 em 2014, sendo utilizado um dos dois métodos de indução em estudo em 20,6%, 30,8% e 24,5% dos casos respectivamente. Em 2012 dentro da totalidade nos partos realizados nesse ano, 5,8% foram induzidos com dinoprostona e 14,8% com misoprostol. Em 2013 os valores foram de 6,4% e 24,4% para dinoprostona e misoprostol respectivamente, e em 2014 de 5,7% e 24,5%. Relativamente ao conjunto dos 3 anos de estudo, nos quais se realizaram 1716 partos, dinoprostona foi utilizada em 6% dos casos e misoprostol em 19,4%, somando um taxa de indução total de 25,4%.

Tabela 10. Distribuição dos partos induzidos no CHCB ao longo dos três anos do estudo

Distribuição Anual		Dinoprostona	Misoprostol	Total de Partos Induzidos
2012	n=566	33	84	117
	%	5,8	14,8	20,6
2013	n=591	38	144	182
	%	6,4	24,4	30,8
2014	n=559	32	105	137
	%	5,7	18,8	24,5
Total	n=1716	103	333	436
	%	6	19,4	25,4

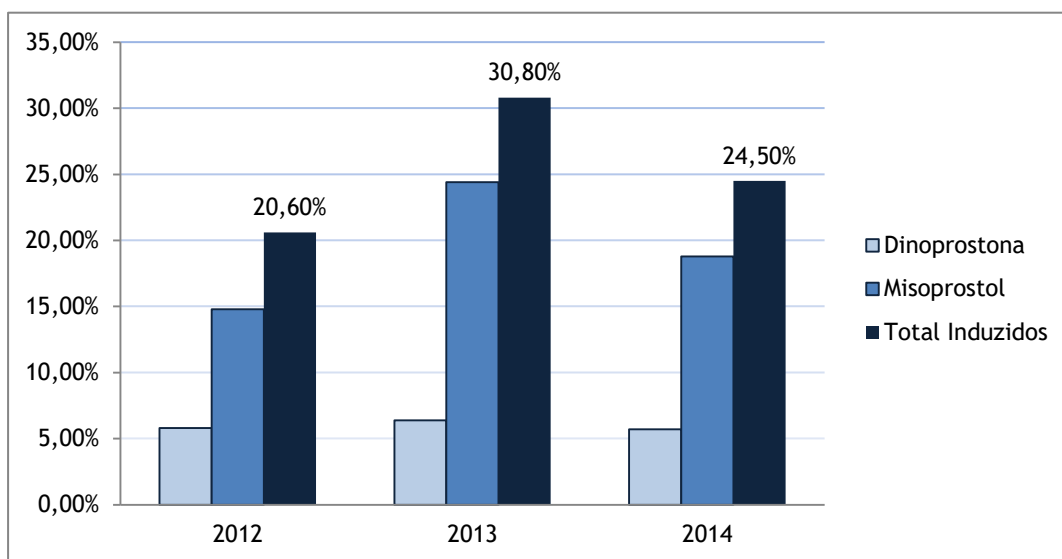


Figura 3. Comparação da taxa de partos induzidos em cada um dos 3 anos de estudo.

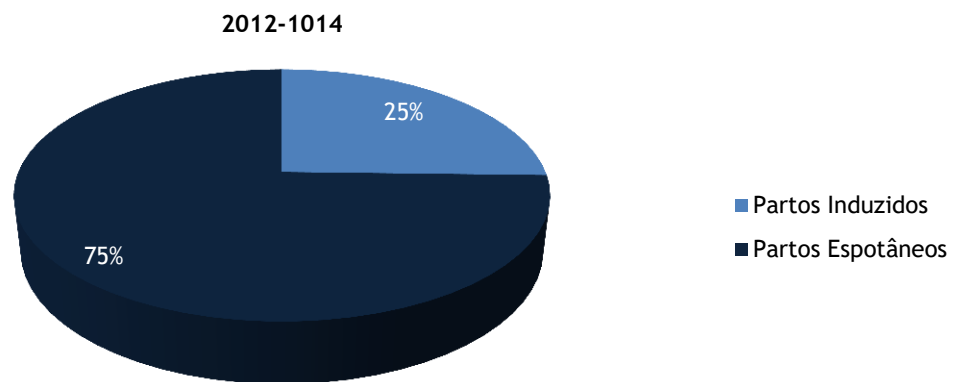


Figura 4. Média da taxa de partos induzidos no período de tempo total do estudo.

4. Discussão

4.1 Eficácia

De forma a poder comparar a eficácia da indução em ambos os grupos é necessário comparar o perfil dos pacientes em cada um deles e a existência de factores que podem alterar o sucesso de indução, sendo estes: idade materna, idade gestacional, paridade, antecedentes obstétricos, peso do recém-nascido e índice de Bishop. (13, 14) A indução será provavelmente melhor sucedida em mulheres novas, multíparas, com idade gestacional avançada, sem cesarianas anteriores, índice de Bishop elevado e com adequado peso do recém-nascido. A eficácia de indução, analisada pela percentagem de casos em que se conseguiu atingir o parto vaginal, foi claramente superior no grupo induzido com misoprostol (82,6%) comparativamente com o induzido com dinoprostona (57,3%). Da mesma forma, o motivo que levou a ser necessário realizar cesariana foi falha da indução em 38,6% dos partos em que se realizou dinoprostona e apenas 1,7% nos partos em que se usou misoprostol. Contudo, antes de retirar conclusões é necessário analisar individualmente todos estes factores que podem alterar o sucesso da indução.

Em relação à paridade a percentagem de primíparas é muito mais elevada no grupo do misoprostol (97,3% vs 47.6%), o que torna, teoricamente, a indução com menor probabilidade de sucesso neste grupo.

Nos antecedentes obstétricos, nenhuma paciente induzida por misoprostol tinha realizado uma cesariana anteriormente, enquanto no grupo de dinoprostona temos uma percentagem de 31%. Isto verificou-se porque o misoprostol está contra-indicado nestas situações por estar associado a um grande risco de rotura uterina, sendo a dinoprostona a única prostaglandina disponível. (15) Contudo, indução nestas circunstâncias está associado a um redução da probabilidade de se realizar parto por via vaginal.

O índice de Bishop é o factor que influencia a indução de TP em que se encontrou maior disparidade entre os dois grupos. Aqui verificam-se diferenças significativas, com um IB médio de 2,06 no grupo induzido com dinoprostona e 4,69 no induzido com misoprostol. Esta diferença deve-se ao facto de os protocolos nacionais ditarem que na necessidade de se proceder à indução de trabalho de parto com colo muito desfavorável (IB <4) deve-se optar pela dinoprostona. (16) Sendo este o principal preditor do sucesso de indução e existindo tanta disparidade, é de esperar uma eficácia inferior no grupo da dinoprostona.

O motivo de indução de trabalho de parto também foi diferente em ambos os grupos, verificando-se uma maior frequência de mau passado obstétrico, suspeita de estado fetal não

tranquilizador e pré-eclampsia no grupo induzido com dinoproston, factores que podem alterar negativamente o sucesso da indução. (13)

Em outros factores capazes que influenciar o sucesso da indução como a idade gestacional, idade materna e peso do recém-nascido não se verificou diferenças significativas entre os dois grupos em estudo.

Portanto, com excepção da maior percentagem de primíparas no grupo do misoprostol, todos os outros factores analisados propiciam uma melhor taxa de sucesso de indução neste grupo. Fica, portanto difícil de comprovar em que medida a percentagem de partos vaginais observada (82,6 vs 57,3%) se deve a estes factores ou ao método de indução utilizado.

4.1.1 Comparação com outros estudos

A comparação com outros estudos é limitada, já que estes geralmente usam diferentes dosagens e regimes. Neste estudo foi utilizado uma dose inicial de 50 µg de misoprostol administrado preferencialmente por via vaginal, podendo ser repetida em intervalos de 6 horas, sendo este o esquema utilizado no Centro Hospitalar Cova da Beira e um dos aprovados pela Direcção Geral de Saúde. (17) O uso de 25 µg microgramas de misoprostol com intervalos de 3-6 horas para indução do trabalho de parto é também eficaz e está associado a um menor risco de taquissistolia e desacelerações da frequência cardíaca fetal. (2, 18) Por outro lado, para administração de dinoproston foi utilizado o sistema de libertação vaginal (Propress®), sendo esta forma de administração abordada em poucos estudos.

Estudos que utilizaram administração de 25µg não encontraram diferenças significativas em relação há frequências de parto vaginal nas primeiras 24h após indução¹. (19-21) Por outro lado uma revisão sistemática concluiu que o tempo de intervalo até o parto foi menor com misoprostol, assim como a ocorrência de parto antes de 12 e 24 horas, apesar de não se verificar diferença na incidência de cesarianas entre os dois grupos. (22)

Outros estudos que não utilizaram o sistema de libertação vaginal, mas sim administração vaginal de um comprimido de dinoproston apresentam resultados variados. Um estudo Britânico aberto, multicêntrico que envolveu um total de 626 mulheres demonstrou uma incidência de cesariana superior com misoprostol (28% vs 22%). (9) Contudo os autores concluíram que esta diferença seria, possivelmente, devido ao facto de mais mulheres com alto risco de necessitarem de cesariana terem sido randomizadas no grupo do misoprostol. A obesidade, um factor de risco conhecido para cesariana, terá sido um dos factores mais importantes para esta disparidade. (23) Num outro estudo, conduzido por Gemund, obtiveram-se resultados contrários, com uma incidência de cesariana superior com dinoproston (21% vs 16%). (24) Por outro lado uma meta-analise não encontrou diferença na incidência de cesariana entre os dois fármacos, apesar de concluir que misoprostol é mais

efectivo em atingir o parto vaginal nas primeiras 24h, estando, contudo, associado a maior incidência taquissistolia e hiperestimulação uterina. (25)

Relativamente à realização de cesarianas, as suas indicações principais foram diferentes nos dois grupos, sendo que falha de indução foi responsável por 38,6% das cesarianas do grupo da dinoprostona e apenas por 1,7% no grupo do misoprostol, sendo que neste último a principal indicação foi EFNT (65,5%). No entanto, esta tendência já foi encontrada em outros estudos que concluíram que houve um maior número de cesarianas devido à falha de indução no grupo com dinoprostona (no qual esta foi administrada por comprimido vaginal), enquanto misoprostol apresentou mais indicações de parto abdominal por EFNT, o que vai de encontro aos resultados deste estudo. (9, 26) A mesma tendência foi descoberta em um estudo que usou Propress®, apesar das diferenças não terem sido tão significativas. (19)

Um grande número de estudo investigou o uso de misoprostol administrado em comprimidos vaginais de 50µg e em doses mais elevadas e têm geralmente registado taxas mais altas de taquissistolia uterina e hiperestimulação comparativamente quer com 25µg de misoprostol, quer com o sistema de libertação prolongado de dinoprostona. (25, 27-30) Uma das poucas excepções a esta tendência foi um estudo que envolveu 1308 pacientes, em que se encontrou padrões não tranquilizadores pela cardiotocografia, como taquissistolia, hipertonia ou hiperestimulação, semelhantes ao comparar misoprostol e dinoprostona. (31) Por outro lado quando misoprostol é usado em baixas doses (25ug) a frequência destes efeitos adversos é semelhante aos da dinoprostona. (19, 32) Geralmente, doses elevadas de misoprostol quando comparadas com dinoprostona não apresentam diferença na incidência de cesarianas nem na ocorrência de parto vaginal nas primeiras 24h. (25, 29, 30) Contudo, num estudo randomizado que comparou administração de 100ug de misoprostol comparativamente com dinoprostona intracervical revelou uma taxa de cesariana bastante inferior no primeiro grupo (5% vs 15%). (27) Contudo, além da via de administração de dinoprostona utilizada ser intracervical, o estudo usou uma amostra relativamente pequena (n=40), sendo portanto a sua significância estatística questionável.

4.2 Segurança

Relativamente à segurança dos métodos em estudo para o feto, esta foi avaliada através do índice de apgar e da taxa de amissão na UCIRN, não se verificando diferenças significativas entre os dois grupos.

Esses resultados estão de acordo com uma revisão sistemática, que incluiu 11 estudos, onde os autores verificaram que misoprostol 50µg e o sistema de libertação prolongada com 10 mg de dinoprostona não apresentaram diferenças significativas em relação ao índice de Apgar e a admissão na unidade de terapia intensiva. (22)

4.3 Conclusões

Segundo a literatura a frequência de indução de trabalho de parto é de 15 a 30% do total de partos. (11) No presente estudo a taxa de partos induzidos no Centro Hospitalar Cova da Beira nos três anos de estudo foi de 25,4%, estando portanto dentro do valor previsto.

O segundo objectivo do estudo é comparar a eficácia e a segurança entre os dois métodos de indução de trabalho de parto. Contudo existe uma diferença significativa entre as duas populações. O grupo em que se realizou indução com dinoprostona apresenta maior percentagem de gravidez adolescentes e de idade materna avançada (apesar de os dois grupos apresentarem a mesma média de idades), menor índice de Bishop médio prévio à indução e maior incidência de mau passado obstétrico. Estas diferenças associadas ao facto de que existir uma percentagem de 31% de cesariana anterior nas grávidas induzidas com dinoprostona diminuem a probabilidade do sucesso de indução neste grupo, independentemente do método utilizado.

A eficácia de indução foi superior no grupo induzido com misoprostol, verificando-se um taxa de cesariana e de indução falhada de 17,4% e de 1.7% respectivamente. Por outro lado, no grupo de dinoprostona, estes valores foram de 42,7% e 38,6%. Contudo, face à diferença entre as características da população nos dois grupos é difícil comprovar em que medida a discrepância destes valores se deve a essas diferenças ou ao método de indução utilizado.

A segurança dos métodos em estudo para o feto, avaliada através no índice de apgar e da taxa de amissão na UCIRN, foi semelhante nos dois grupos.

Como se trata de estudo observacional, não randomizado, as conclusões podem ser limitadas, uma vez que as populações de cada grupo apresentam características diferentes que influenciam de forma desigual o sucesso da indução do trabalho de parto em cada um deles. Contudo, tendo em conta os resultados obtidos e comparativamente com outros estudos, podemos concluir que o misoprostol é tão ou mais eficaz que dinoprostona na indução de trabalho de parto e com um custo significativamente mais baixo, devendo ser utilizado como primeira linha para maturação do colo e indução de trabalho de parto. Contudo, em certos particulares devemos optar pelo sistema de libertação prolongado de dinoprostona, sendo estes: cesariana anterior, gravidez múltipla e IB <4. (15, 16)

Sugere-se a realização de um estudo randomizado duplamente cego, no Centro Hospitalar Cova da Beira, para que seja possível obter-se duas populações com características semelhantes e assim comprar a eficácia entre os dois métodos independentemente de outros factores.

Bibliografia:

1. Souza, A. S. R., Amorim, M. M. R., & Noronha Neto, C. (2010). Métodos farmacológicos de indução de parto: qual o melhor?. *Femina*, 38(5), 277-287
2. American College of Obstetricians and Gynecologists: Induction of labor (Practice Bulletin No.107). ACOG Washington, DC 2009
3. Mackenzie IZ: Induction of labor at the start of the new millennium. *Reproduction* 2006; 131(6): 989-98.
4. Moraes Filho OB, Cecatti JG, Feitosa FEL. Métodos para indução do parto. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2005;27(8):493-500.
5. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health: Induction of labor (Clinical guideline; no. 70). London (UK): Royal College of Obstetricians and Gynecologists (RCOG) 2008; 104 p.
6. Ambrase pere. Cited from Henary field, Induction of labor its past, its present and its place. *Am J Obst and Gynae* 1958: 76
7. Karim SMM. Effect of oral administration of PGE2, PGF2 alfa on human uterus. *J Obst Gynae* 1971: 78; 289.
8. Induction of Labor with Misoprostol. ACOG Committee Opinion 1999; Induction of Labor. Washington DC, USA: American College of Obstetricians and Gynecologists; ACOG Practice Bulletin, 1999.
9. Calder AA, Loughney AD, Weir CJ, Barber JW: Induction of labor in nulliparous and multiparous women: a UK, multicenter, open-label study of intravaginal misoprostol in comparison with dinoprostone. *BJOG* 2008; 115: 1279-88.
10. Hofmeyr GJ, Gulmezoglu AM: Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labor (Cochrane review). *The Cochrane Library Issue 4 Oxford: Update Software;* 2002.
11. Langenegger EJ, Odendaal HJ, Grové D. Oral misoprostol versus 2. Intracervical dinoprostone for induction of labor. *Int J Gynaecol Obstet.* 2005;88(3):242-8.
12. Souza ASR, Amorim MMR, Feitosa FEL. Comparison of sublingual versus vaginal misoprostol for the induction of labor: a systematic review. *BJOG.* 2008;115(11):1340-9

13. Crane, Joan M. G. MSC, MD, FRCSC, Factors Predicting Labor Induction Success: A Critical Analysis. *Clinical Obstetrics & Gynecology*: September 2006 - Volume 49 - Issue 3 - pp 573-584
14. Oliveira TA, Melo EMV, Aquino MMA, Neto CM, Eficácia de dinoprostone e misoprostol para indução do trabalho de parto em nulíparas. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2011; 33(3):118-22
15. Grobman WA, , Gilbert S, Landon MB, e col. Outcomes of induction of labor after one prior cesarean. *Obstet Gynecol* 2007; 109: 262.
16. Montenegro N, Rodrigues T, Ramalho C, Ayres de Campos D: Maturação cervical e indução de trabalho de parto. *Protocolos de Medicina Materno-Fetal*. Lisboa-Porto: Lidel 3ª Edição 2014;
17. Direcção Geral de Saúde: Indução de Trabalho de Parto (Norma nº002/2015). Ministério da Saúde, Lisboa, 2015
18. Medscape Medical News July 2009: Guidelines on Labor Induction Revised
19. Oliveira TA, Melo EMV, Aquino MMA, Neto CM. Eficácia de dinoprostone e misoprostol para indução do trabalho de parto em nulíparas. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2011; 33(3):118-22
20. Silfeler DB, Tandogan B, Ayvaci H, Silfeler I, Yenidede I, Dayicioglu 12. V. A comparison of misoprostol, controlled-release dinoprostone vaginal insert and oxytocin for cervical ripening. *Arch Gynecol Obstet*. 2011.
21. Tan TC, Yan SY, Chua TM, Biswas A, Chong YS. A randomised 13. Controlled trial of low-dose misoprostol and dinoprostone vaginal pessaries for cervical priming.
22. Austin SC, Sanchez-Ramos L, Adair CD. Labor induction with 15. Intravaginal misoprostol compared with the dinoprostone vaginal insert: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;202(6):624.e1-9
23. Yu CKH, Teoh TG, Robinson S. Obesity in pregnancy. *BJOG* 2006;113:1117-25
24. vanGemund N, Scherjon S, LeCessie S, van Leeuwen JH, van Roosmalen J, Kanhai HH. A randomised trial comparing low dose vaginal misoprostol and dinoprostone for labor induction. *BJOG* 2004;111:42-9.

25. Crane JM, Butler B, Young DC, Hannah ME. Misoprostol compared with prostaglandin E2 for labor induction in women at term with intact membranes and unfavorable cervix: a systematic review. *BJOG* 2006;113:1366-76.
26. Megalo A, Petignat P, Hohlfeld P. Influence of misoprostol or 20. Prostaglandin E(2) for induction of labor on the incidence of pathological CTG tracing: a randomized trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004;116(1):34-8
27. Kulshreshtha S, Sharma P, Mohan G. Comparative study of misoprostol vs dinoprostona for induction of labor. *Indian J Physiol Pharmacol* 2007; 51 (1) : 55-61
28. Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM. Misoprostol for cervical ripening and labor induction: a systematic review of the literature. *Clin Obstet Gynecol* 2000;43:475-88
29. Hughes EG, Kelly AJ, Kavanagh J. Dinoprostone vaginal insert 18. For cervical ripening and labor induction: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2001;97(5 Pt 2):847-55.
30. Le Roux PA, Olarogun JO, Penny J, Anthony J. Oral and 19. Vaginal misoprostol compared with dinoprostone for induction of labor: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2002;99(2):201-5.
31. Wing DA. Misoprostol vaginal insert compared with dinoprostone 16. Vaginal insert: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2008;112(4):801-12.
32. Hofmeyr GJ, Gülmezoglu AM. Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labor. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;

Anexos

Anexo I: Índice de Bishop

	0	1	2	3
Posição	Posterior	Intermédia	Anterior	-----
Consistência	Firme	Intermédia	Mole	-----
Extinção	0-30%	40-50%	60-70%	80%
Dilatação	<1 cm	1-2 cm	2-4 cm	>4 cm
Plano de descida	-3	-2	-1, 0	+1, +2

Fonte: ACSS: Administração Central do Sistema de Saúde

Anexo II: Esquemas terapêuticos recomendados pelo protocolo de Medicina Materna-Fetal Lisboa-porto

Perante colos favoráveis (IB ≥ 6) qualquer método é eficaz. A opção pela ocitocina permite um melhor controlo em caso de surgir taquissistolia.

Perante um colo desfavorável (IB < 6) a indução do parto deverá ser realizada com a utilização da prostaglandina E2 (dinoproston) ou um análogo sintético da prostaglandina E1 (misoprostol) com o objectivo de induzir a maturação do colo uterino.

A monitorização fetal contínua é obrigatória em todas as grávidas submetidas a indução do trabalho de parto, exceptuando as induções realizadas com o sistema de libertação prolongada de Dinoproston - Propress®.

Situações Particulares nas quais se privilegia o uso de dinoproston:

- **Colos muito desfavoráveis (IB < 4):** deve ser primeiramente realizado “priming” do colo através da aplicação de Propress®;
- **Gravidez múltipla:** Perante colos desfavoráveis (IB < 6) preferir a utilização de pessário de Propress®;
- **Cesariana Anterior:** misoprostol nunca deveser utilizado. De entre as vias de administração de Dinoproston pode ser utilizado o sistema de libertação prolongada (Propress®), mas nunca administração intracervical e não deve ser associado a ocitocina. A utilização de ocitocina relaciona-se com taxas de rotura uterina 4 a 6 vezes maior do que nos casos em que não foi administrada, devendo portanto ser evitada. Só deve ser tentada a indução de trabalho de parto caso exista uma única cesariana anterior e de incisão segmentar transversal. A indução de parto vaginal está contra-indicada caso a cesariana tenha sido realizada nos últimos 18 meses

Esquema de Administração de Dinoprostonas:

Dia 1:

- Se IB <4: 10mg de administração intravaginal (Propess®) durante 12h;
- Se IB ≥4 e <7: 0.5mg de administração intracervical e reavaliar ao fim de 4h:
 - se IB <7, repetir protocolo
 - se IB >7 protocolo de ocitocina ou 10mg de administração intravaginal (Propess®) durante 12h

Dia 2:

- Se IB <6: colocação de dispositivo de dinoprostonas 10mg (Propess®) durante 12h;
- Se IB ≥6: protocolo de ocitocina

Dia 3:

- Se IB <4: propor cesariana;
- Se IB ≥4: protocolo de ocitocina

Misoprostol está indicado para indução de trabalho de parto em grávidas com colo desfavorável (IB <6); os custos são substancialmente inferiores aos das prostaglandinas. Esquema de administração: Introdução de 25µg via intravaginal, com reavaliação do IB após 6h - máximo 3 administrações.