

Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia
da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul

**Indução do parto em ruptura prematura de membranas com colo
desfavorável: ocitocina versus misoprostol**

Autores:

Edimárlei Gonsales Valério

Fernanda Oliveira Castilhos

Janete Vettorazzi

Daniela Vanessa Vettori

Gabriel Cardozo Muller

Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da FAMED da UFRGS

Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia
da FAMED da UFRGS

Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do HCPA

Porto Alegre, dezembro de 2019

SUMÁRIO:

1. RESUMO	4
2. ABSTRACT	6
3. SIGLÁRIO - LISTA DE ABREVIATURAS	8
4. INTRODUÇÃO	9
5. REVISÃO DE LITERATURA	9
5.1. Ruptura prematura das membranas	9
5.2. Formas de indução em ruptura prematura de membranas.....	12
5.2.1. Indução do parto.....	12
5.2.2. Ocitocina	14
5.2.3. Misoprostol e prostaglandina E2	15
5.2.3.1. Misoprostol	16
5.2.3.2. Prostaglandina E2.....	17
5.2.4. Sonda foley.....	17
6. ESTRATÉGIAS PARA LOCALIZAR E SELECIONAR INFORMAÇÕES.....	17
7. MARCO CONCEITUAL ESQUEMÁTICO	18
8. JUSTIFICATIVA	19
9. HIPÓTESES	19
9.1. Hipótese nula	19
9.2. Hipótese alternativa	19
10. OBJETIVOS	19
10.1. Objetivo primário	19
10.2. Objetivos secundários	19
11. DESFECHOS	20
11.1. Desfechos primários	20
11.2. Desfechos secundários.....	20
12. MATERIAIS E MÉTODOS	21
12.1. Delineamento	21
12.2. Amostragem	21

12.3. Instrumentos e métodos de aferição	21
12.4. Análise estatística	23
12.5. Cálculo do tamanho da amostra.....	23
12.6. Aspectos éticos	23
13. POSSÍVEIS RISCOS E BENEFÍCIOS	23
14. CRONOGRAMA	24
15. ORÇAMENTO	24
16.REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	25
17. ANEXOS.....	28
17.1. Anexo 1: Instrumento de pesquisa	29
17.2. Anexo 2: Termo de consentimento de uso de dados	31

1. RESUMO

As condições do colo uterino são preditores importantes da resposta a indução do parto. O escore de Bishop é uma das técnicas mais utilizadas para avaliar a remodelação/amadurecimento do colo uterino. O uso de misoprostol para amadurecimento do colo, em pacientes com bolsa íntegra, está bem estabelecido para aumentar a chance de sucesso. No entanto, há poucos estudos nos casos de pacientes com ruptura prematura de membranas (RUPREME), principalmente no que se refere àquelas com colo desfavorável à indução. Neste estudo randomizado pretende-se comparar a resposta à indução do parto em pacientes com RUPREME e colo desfavorável (índice de Bishop ≤ 4), com ocitocina versus misoprostol. O objetivo primário é demonstrar que o uso de misoprostol para amadurecimento do colo nos casos de RUPREME e colo desfavorável diminui o tempo de indução até o início da fase ativa do trabalho de parto, aumentando a chance de parto vaginal. Objetivos secundários são calcular tempo total do início da indução e o parto; efeitos colaterais de ambas as drogas e desfechos fetais. Serão incluídas todas as gestantes que internarem no Centro Obstétrico do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) com RUPREME e indicação de indução do parto com colo desfavorável, até a obtenção do n de 240 pacientes. Gestantes com cesárea prévia serão excluídas do estudo, assim como as com contra-indicações à indução do parto. Pacientes que aceitarem participar da pesquisa e apresentarem índice de Bishop ≤ 4 , serão randomizadas para indução com ocitocina ou uso de misoprostol para amadurecimento do colo uterino. As pacientes serão randomizadas em dois grupos: Grupo 1: Ocitocina em baixas doses de 2 mUI/min com incremento de 2 mUI/min a cada 20-30 minutos. Dose máxima 40 mUI/ml. Grupo 2: Misoprostol na dose 25 mcg, via bucal (bochecha) a cada 4 horas. Falha de indução da fase ativa do parto será definida por ausência de contrações regulares e modificação do colo após 12h.

Após o início da fase ativa do trabalho de parto o misoprostol não será mais administrado e, se houver necessidade de correção de dinâmica uterina, a ocitocina poderá ser usada.

PALAVRAS CHAVES

Ruptura prematura de membranas, indução do parto, amadurecimento do colo.

2. ABSTRACT

Conditions of the cervix are important predictors of labor induction response. The Bishop score is one of the most widely used techniques for evaluating uterine cervix remodeling / maturation. The use of misoprostol for cervix maturation in patients with intact membranes is well established to increase the chance of success. However, there are few studies in the cases of patients with premature rupture of membranes (PROM), especially with regard to those with an unfavorable cervix. In this randomized trial, we intend to compare oxytocin versus misoprostol in the labour induction of patients with PROM and unfavorable cervix (Bishop index <4). The aim of this study is demonstrate that the use of misoprostol to cervical ripening, in cases of RUPREME and unfavorable cervix, decreases the induction time until the beginning of the active phase of labor, increasing the chance of vaginal delivery. Secondary outcomes will be the mean time between the start of induction and delivery, side effects of both drugs and fetal outcomes. All pregnant women admitted to the maternity of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) with PROM and an unfavorable cervix, that have indication of labor induction will be included, up to a total of 240 women. Women with previous cesarean sections should be excluded from the study, as well as women with contraindications to labor induction. Patients who accept to participate in the study and present a Bishop index <4 , will be randomized for induction with oxytocin or use of misoprostol for cervix ripening. Patients will be randomized into two groups: Group 1: Oxytocin at low doses of 2 mIU / min with an increase of 2 mIU / min every 20-30 minutes. Maximum dose 40 mIU / ml. Group 2: Misoprostol at dose 25 mcg, bucal administered every 4 hours. Failure to induce the active phase of labor will be defined by the absence of regular contractions and modification of the cervix after 12 hours.

After the active phase of labor begins, misoprostol will no longer be administered and, if there is a need for correction of uterine dynamics, oxytocin may be used.

KEY WORD

Prelabor rupture of membranes, labor induction, cervical ripening.

3. SIGLÁRIO - LISTA DE ABREVIATURAS

ACOG - The American College of Obstetricians and Gynecologists

CNGOF - French College of Gynaecologists and Obstetricians

Cols - colegas

EGB - Estreptococos do Grupo B

HCPA - Hospital de Clínicas de Porto Alegre

IG - Idade gestacional

IGFBPB 1 - Proteína placentária 12

RANZCOG - The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists

OMS - Organização Mundial de Saúde

RUPREME - Ruptura prematura das membranas

RUPREMEPT- Ruptura prematura das membranas pré-termo

4. INTRODUÇÃO

Ruptura prematura das membranas (RUPREME) é quando ocorre a ruptura espontânea das membranas fetais antes do trabalho de parto. Pode ocorrer em gestações a termo (incidência de 8%) e em gestações pré-termo (3%) (1).

O melhor método para indução do parto em pacientes com RUPREME permanece controverso (2). O uso de ocitocina e misoprostol para indução destes casos necessitam de mais estudos. O melhor método, via de administração, doses e intervalos entre as doses precisam ser melhor avaliados. Uma boa opção quando se opta pelo uso de ocitocina é o esquema de baixa dose. Quanto ao misoprostol pode ser administrado por vias oral, bucal (bochecha), sublingual, vaginal e retal. Revisão do Cochrane mostrou vantagem da via oral do misoprostol sobre a via vaginal, por estar associada a menos taquissístolia e menor número de apgar menor que 7 no quinto minuto, além da comodidade e conforto da desta via para a paciente (3). Nos casos de RUPREME a via vaginal pode se mostrar inadequada pela saída constante ou periódica de líquido amniótico, levando a uma absorção errática.

Em gestações com bolsa íntegra está bem documentado a melhor resposta à indução do parto quando se amadurece/prepara o colo desfavorável, previamente ao uso de ocitocina. Não há estudos comparando o uso de ocitocina versus misoprostol no subgrupo de pacientes com RUPREME e colo desfavorável.

5. REVISÃO DA LITERATURA

5. 1. Ruptura prematura das membranas

Ruptura prematura das membranas (RUPREME) é quando ocorre a ruptura espontânea das membranas fetais antes do trabalho de parto. A incidência é de 8% nas gestações a termo. Nestas, não há dúvidas quanto a necessidade de interrupção da gestação, principalmente pelo risco de infecção ovular.

RUPREME pré-termo (RUPREMEPT) é quando a ruptura ocorre antes das 37 semanas (4). A incidência de RUPREMEPT é de 3% das gestações, sendo uma importante causa de prematuridade e podendo complicar $\frac{1}{3}$ das gestações que terminam em nascimento prematuro (5,6).

Nos 3% das gestações que ocorrem RUPREMEPT, 0,5% ocorrem com idade gestacional (IG) < 27s, 1% com IG de 27s à 34s, e 1% com IG de 34s à 37s (7). A RUPREMEPT apresenta riscos, tanto maternos quanto fetais. Complicações imediatas incluem prolapso e/ou compressão de cordão, até descolamento prematuro de placenta. Os principais riscos mais tardios são infecção e mortalidade materna e fetal (8).

A etiologia da RUPREMEPT é multifatorial e muitas vezes idiopática. Infecção pode estar associada tanto como causa, quanto como consequência. Alguns microrganismos produzem toxinas que podem enfraquecer as membranas amnióticas, levando à ruptura prematura. Por outro lado, a infecção pode ser ascendente - secundária à ruptura - podendo causar endometrite, corioamnionite e infecção fetal. (9) Alguns fatores de risco estão mais fortemente associados à RUPREMEPT, como sangramento na gestação atual, tabagismo, RUPREMEPT em outras gestações, e infecções do trato genital (10).

O diagnóstico de RUPREME é, na maioria das vezes, clínico. A saída de líquido amniótico pelo colo uterino ou coletado em fundo de saco vaginal é patognomônico. Em casos de dúvida diagnóstica, podem ser realizados testes para auxiliar (11). O teste da nitrazina avalia o aumento do pH vaginal na presença de líquido amniótico, contudo, é um teste que apresenta muitos falsos positivos, pois sangue, sêmen e algumas infecções vaginais também aumentam o pH. Outros testes laboratoriais também podem ser utilizados, como teste da proteína microglobulina alfa-placentária (AmniSure^R), teste da IGFBPB (proteína placentária 12 - Actim PROM^R), entre outros. Até procedimentos mais invasivos como amniocentese podem ser utilizados no diagnóstico. (12) Ultrassonografia obstétrica pode mostrar redução do líquido amniótico, contudo, não fecha diagnóstico, uma vez que existem outras causas de oligodramnia (13). Também quantidade normal de líquido não exclui RUPREME, tendo em vista que poderia haver um polidrâmnio prévio ou haver ruptura alta das membranas com pequena

perda. Após o diagnóstico estabelecido de RUPREMEPT, alguns fatores devem ser avaliados para definir a conduta a seguir. Deve-se procurar sinais de infecção fetal e materna, assim como descolamento prematuro da placenta. Uma vez excluídos sinais de infecção ou outro sinal claro de indicação de interrupção, como prolapso do cordão ou condição fetal não tranquilizadora, a conduta deve ser baseada na IG. A IG ideal para interrupção ainda é um assunto controverso. O The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) publicou em janeiro de 2018 novas recomendações, vide quadro 1 abaixo:

Quadro 1: Recomendações para manejo da RUPREMEPT segundo ACOG

IG $\geq$ 34 semanas	Interrupção da gestação Profilaxia para Estreptococos do Grupo B (EGB) se indicado
IG 24 s e 33 s + 6 d	Conduta conservadora Antibióticos para prolongar a gestação Corticoterapia Profilaxia para EGB se indicado
IG < 24 s	Aconselhamento da paciente Interrupção da gestação ou conduta expectante Considerar uso de antibióticos a partir de 20s Corticoterapia, tocolise, sulfato de magnésio para neuroproteção e profilaxia para EGB não são indicados antes da viabilidade fetal

Tabela adaptada do ACOG 2018

No manejo de pacientes com RUPREMEPT, no HCPA, recomenda-se conduta conservadora até a idade gestacional de 33s + 6 dias (d) - contanto que

não haja nenhuma indicação de interrupção. A interrupção imediata está indicada para IGs acima de 34s ou na evidência de sinais de infecção materna e/ou fetal e/ou condição fetal não tranquilizadora. A interrupção é realizada, na maioria das vezes, com indução do trabalho de parto - caso não haja contraindicação ao parto normal (14).

5.2 Formas de indução em casos de ruptura prematura das membranas

5.2.1 Indução de parto

Para que se possa realizar a indução do parto antes devemos excluir as contraindicações para indução do parto. São elas:

- Duas ou mais cesáreas prévias com incisão transversa baixa ou uma com incisão longitudinal
- Miomectomia transmural prévia
- Avaliação fetal não tranquilizadora
- Placenta prévia ou vasa prévia
- Prolapso de cordão umbilical ou este precedendo a apresentação
- Apresentação anômala (feto pélvico ou transverso)
- Infecção por herpes ativa
- Carcinoma invasor do colo uterino

As condições do colo são preditores importantes da resposta a indução do parto. O escore de Bishop é uma das técnicas mais utilizadas para avaliar a remodelação/amadurecimento do colo uterino (Ver quadro 2).

Quadro 2 - Índice de Bishop

Pontuação	0	1	2	3
Altura da apresentação	-3	-2	-1 e 0	+1
Dilatação cervical	0	1-2cm	3-4cm	5cm
Apagamento do	0-30	40-50	60-70	80-100

colo(%)				
Posição	Posterior	Intermediária	Anterior	
Consistência	Firme	Intermediária	Amolecida	

Em casos de colo desfavorável e bolsa íntegra está bem documentado a vantagem do uso de prostaglandinas ou método mecânico (inserção de sonda Foley, por exemplo) para amadurecimento do colo, que pode ou não ser sucedido pelo uso de ocitocina após este ser alcançado (se misoprostol for a opção, o início da ocitocina deve ser 4-6h após a última dose do misoprostol).

No HCPA, em pacientes com bolsa íntegra, é usado como ponto de corte para se fazer uso de agentes para amadurecimento do colo o valor de Bishop ≤ 4 . Os agentes usados neste casos são o descolamento digital de membranas (o que não é possível nos casos em que as membranas já estão rotas) , indução mecânica com introdução de sonda Foley e misoprostol (14).

O Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists (RANZCOG), em casos de RUPREME e colos desfavoráveis, coloca que o uso de misoprostol para amadurecimento do colo pode estar bem indicado (15,16). Os “Guidelines for clinical practice from the(17,18) French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF)” colocam que tanto indução com ocitocina quanto com misoprostol são admissíveis nos casos de interrupção de pacientes com RUPREMEPT.

O melhor método para indução do parto em pacientes com RUPREMEPT permanece controverso (2).

Quanto ao diagnóstico de falha de indução em pacientes com bolsa rota e uso de ocitocina, Kawakita e cols, em estudo de coorte, avaliando 9763 nulíparas e 8379 múltiparas com colo não favorável na indução, observaram que 6,5% das nulíparas e 0,6% das múltiparas permaneceram na fase latente após 12h e 15h, respectivamente. Concluíram que após este tempo houve aumento de infecção ovular, endometrite e hemorragia pós-parto (19). Outros estudos também

chegaram à mesma conclusão (20–22). Outro estudo de coorte, conduzido por Grobman e cols, incluindo 10677 nulíparas, mostrou aumento de endometrite ($p < 0,01$) e hemorragia pós-parto ($p < 0,01$) quando a fase ativa do trabalho de parto não foi atingida em até 15h (23).

5.2.2 Ocitocina

O ACOG, quando há a indicação de interrupção da gestação com RUPREME, sem contraindicação ao parto normal, a forma de indução recomendada é com bomba de ocitocina. Para se considerar falha de indução e indicar cesariana, devem ser utilizadas pelo menos 12 à 18 horas de ocitocina sem evolução para trabalho de parto fase ativa.(1).

RANZCOG coloca que a indução com ocitocina permanece como método de escolha nos casos de RUPREME, enquanto se aguarda novos trabalhos comparando seu uso com o do misoprostol. Porém coloca que o uso de misoprostol em colos desfavoráveis tem importante papel (15,16).

Os regimes de administração de ocitocina podem ser vistos no quadro 3.

Quadro 3: Regimes de administração de ocitocina

Regime de administração	Dose inicial (mUI/ml)	Graduação do aumento (mUI/ml)	Intervalo para aumento de doses (min)
Dose baixa	0,2-1	1	30-40
Dose baixa (alternativa)	1-2	2	15-30
Dose alta	6	6	15-40
Dose alta (alternativa)	4	4	15

5.2.3 Misoprostol e prostaglandina E2

Apenas poucos e pequenos ensaios avaliaram o amadurecimento do colo uterino com misoprostol (pré-indução) antes do uso da ocitocina em casos de RUPREME em gestações a termo.

Uma meta-análise de 15 ensaios clínicos randomizados, em gestações a termo, comparou indução com ocitocina versus misoprostol versus placebo. O estudo mostrou uma taxa de nascimento em 24h similar entre os dois grupos, porém superior em 12h com o uso de misoprostol. Não foi avaliado o uso de misoprostol no subgrupo com colo desfavorável, onde se esperaria melhor resultado deste. Não houve diferença quanto a taquissistolia, hipertonia ou síndrome de hiperestimulação, no grupo do misoprostol quando comparados à ocitocina, e apresentaram riscos semelhantes para desfechos neonatais e maternos adversos. A dose de misoprostol e via de administração também não foi determinado (24).

Quadro 4: Uso de ocitocina versus misoprostol em RUPREME

Estudo	Tempo de gestação	Dose e via	Desfechos
Pourali (25)	Termo	#Grupo ocitocina: protocolo de baixa dose #Grupo misoprostol: 25mcg, sublingual, a cada 4h	#Menor tempo de fase ativa e melhor desfecho neonatal no grupo com misoprostol. #Menos efeitos colaterais maternos no grupo com ocitocina. #Igual tempo até o início da fase ativa.
Lin 2005 (24)	Termo	Meta-análise onde não foi determinado doses e vias de administração	#Taxa de nascimento em 24h similar entre o grupo ocitocina e grupo misoprostol, porém superior em 12h com o uso de misoprostol.

			#Não houve diferença quanto a taquissistolia, hipertonia ou síndrome de hiperestimulação, no grupo do misoprostol quando comparados à ocitocina, e apresentaram riscos semelhantes para desfechos neonatais e maternos adversos
--	--	--	---

5.2.3.1 Misoprostol

O misoprostol trata-se da prostaglandina E1. É um método efetivo de indução, de baixo custo, disponível e, ao contrário da prostaglandina E2, estável em temperatura ambiente. Não há uma padronização na dose e via de aplicação. Pode ser usado por via bucal, sublingual, oral, retal e vaginal.

O ACOG sugere uma dose inicial de 25mcg no fórnice posterior da vagina e repetido a cada 3-6 horas, dependendo da resposta materna e bem estar fetal (1). Já a Organização Mundial de Saúde (OMS) sugere o uso de misoprostol via oral na dose de 25 mcg a cada 2 horas (26,27). O uso do misoprostol é mantido até a cérvix tornar-se favorável ou o trabalho de parto tenha se estabelecido ou no máximo 5 doses. A OMS classifica a qualidade de evidência e força de recomendação do uso de misoprostol oral na dose de 25 mcg a cada 2h na indução do trabalho de parto como moderada e forte, respectivamente. Já a dose de 25mcg a cada 6h é classificada como moderada e fraca, respectivamente. Além da OMS outros dois estudos e duas revisões sistemáticas recomendam esta posologia (26,28–30). A meta-análise realizada por Alfirevic e cols, com 280 ECR incluídos (46068 gestantes), analisando indução do parto com misoprostol concluiu que o uso de solução oral triturada de misoprostol em baixa dose (<50mcg) mostrou a menor probabilidade de cesárea enquanto o uso de misoprostol via oral (≥50mcg) mostrou a maior probabilidade de parto vaginal em 24h (29). Revisão do Cochrane, comparando o uso das vias oral e vaginal do misoprostol, mostrou menor hiperestimulação uterina com a via oral (RR0,58

IC 0,35-0,96) e menos apgar menor que 7 no quinto minuto com a via oral (RR 0,65 IC 0,44-0,97), além da comodidade e conforto da desta via para a paciente (31).

O misoprostol está contraindicado em pacientes com cesárea prévia pelo risco aumentado de ruptura uterina.

5.2.3.2 Prostaglandina E2

Não está disponível em nosso meio. É de custo mais elevado que o misoprostol e não pode ser mantido em temperatura ambiente. Em meta-análise, Alfirevic e cols demonstraram que o misoprostol é superior à prostaglandina E2 (dinoprostone) na indução do parto (32).

3.2.4 Sonda foley

Não há estudos de alta qualidade a respeito do uso de sonda Foley na indução de pacientes com RUPREME. Em um estudo randomizado realizado em pacientes com RUPREME (n=128) , não houve diferença no tempo de indução com apenas ocitocina e grupo com ocitocina mais balão. A taxa de corioamnionite foi de 5% no primeiro grupo e 10% no segundo (p=0,31)(Amorosa 2017). O estudo randomizado FOLCROM (n=201) demonstrou aumento do risco de corioamnionite no grupo que induziu com sonda Foley e ocitocina comparado com o grupo que uso somente ocitocina (8% versus zero%, p <0,01) (32,33).

6. ESTRATÉGIAS PARA LOCALIZAR E SELECIONAR INFORMAÇÕES

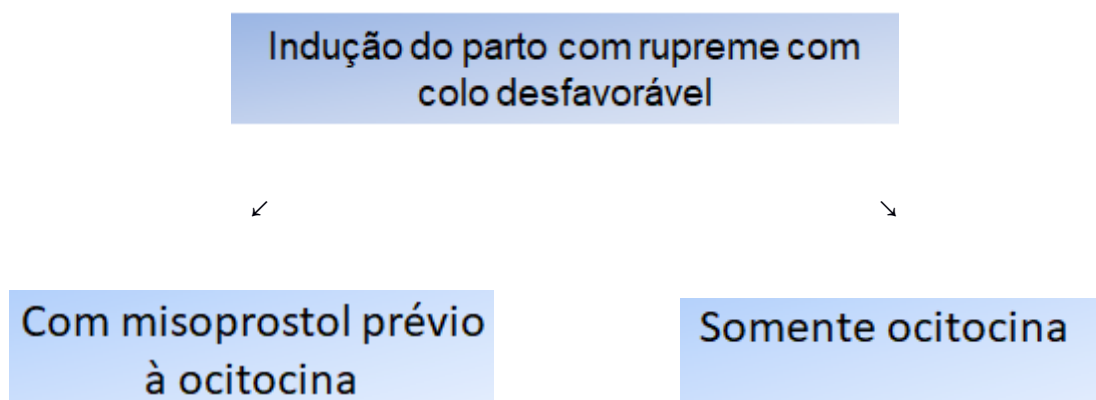
A busca de artigos para revisão da literatura foi realizada na base de dados Pubmed e Periódicos Capes, utilizando as seguintes palavras: (1) prelabor rupture of membranes and labor induction, (2) prelabor rupture of membranes and cervical ripening.

Quadro 5: Estratégias para localizar e selecionar artigos

PALAVRAS-CHAVE	PUBMED	Cochrane Reviews	PERIÓDICO CAPES
prelabor rupture of membranes and labor induction	807	14	887
prelabor rupture of membranes and cervical ripening	98	7	245

Inicialmente foram selecionados os artigos com as palavras-chaves e os demais foram selecionados das referências dos artigos da primeira busca e por serem considerados relevantes sobre o assunto.

7. MARCO CONCEITUAL ESQUEMÁTICO



8. JUSTIFICATIVA

Está bem documentado em estudos a superioridade do uso do misoprostol em colos desfavoráveis à indução com relação à ocitocina em gestantes com bolsa íntegra. Não há estudos comparando o uso de misoprostol com ocitocina para indução do parto no subgrupo de pacientes com RUPREME e colo desfavorável à indução.

9. HIPÓTESES

9.1. Hipótese nula

O uso de misoprostol para amadurecimento do colo nos casos de RUPREME e colo desfavorável não diminui o tempo de indução até o parto e não aumenta a chance de parto vaginal.

9.2. Hipótese alternativa

O uso de misoprostol para amadurecimento do colo nos casos de RUPREME e colo desfavorável diminui o tempo de indução até o parto e aumenta a chance de parto vaginal.

10. OBJETIVOS

10.1. Objetivo primário

Avaliar se existe diferença de tempo entre início da indução e início da fase ativa do parto entre os grupos analisados (misoprostol x ocitocina).

10.2. Objetivos secundários

Avaliar se existe diferença, entre os grupos analisados, do tempo total entre o início da indução e o parto, avaliar os efeitos colaterais de ambas as drogas, tipo de parto: normal ou cesariana, corioamnionite (clínica ou no anatomopatológico de placenta), endometrite, necessidade de internação em UTI neonatal, dias de

internação em UTI neonatal, taxa de mortalidade neonatal antes da alta hospitalar, escore de APGAR, pH cordão umbilical. pneumonia neonatal, sepse neonatal, sepse materna e necessidade de manejo adicional para hipotonia uterina.

11.DESFECHOS

11.1. Desfechos primários

- Tempo entre início da indução e início da fase ativa do parto

11.2. Desfechos secundários

- Tempo total entre o início da indução e o parto
- Efeitos colaterais de ambas drogas
- Tipo de parto: normal ou cesariana
- Corioamnionite (clínica ou no anatomopatológico de placenta)
- Endometrite
- Necessidade de internação em UTI neonatal
- Dias de internação em UTI neonatal
- Taxa de mortalidade neonatal antes da alta hospitalar
- Escore de APGAR
- pH cordão umbilical
- Pneumonia neonatal
- Sepse neonatal
- Sepse materna
- Necessidade de manejo adicional para hipotonia uterina

12. MATERIAIS E MÉTODOS

12.1. Delineamento

Estudo randomizado

12.2. Amostragem

Todas as gestantes que internarem no Centro Obstétrico do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) com RUPREME e indicação de indução do parto com colo desfavorável, por um período de quatro anos (para que possamos obter o n necessário para análise).

12.3. Instrumentos e métodos de aferição

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídas pacientes maiores de 18 anos, que internarem no HCPA com RUPREME, sem trabalho de parto, com indicação de interrupção da gestação e colo com índice de Bishop igual ou menor que quatro, entre 34 e 41 semanas de gestação.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídas as pacientes que apresentarem as seguintes condições:

- Gestação múltipla
- Uma ou mais cesáreas prévias
- Miomectomia transmural prévia
- Avaliação fetal não tranquilizadora
- Mais de 3 contrações em 10 minutos
- Placenta prévia ou vasa prévia
- Prolapso de cordão umbilical ou este precedendo a apresentação
- Apresentação anômala (feto pélvico ou transverso)
- Infecção por herpes ativa
- Carcinoma invasor do colo uterino

- Tenha se negado a induzir o trabalho de parto
- Tenha se negado a randomização do método de indução.

A confirmação do diagnóstico de bolsa rota será através do exame especular. A idade gestacional será calculada pela primeira ecografia realizada. A partir da decisão de indução do parto, será realizado exame de toque e estabelecido o índice de Bishop. Pacientes que aceitarem participar da pesquisa e apresentarem índice de Bishop ≤ 4 , serão randomizadas para indução com ocitocina ou uso de misoprostol para amadurecimento do colo uterino. A randomização será feita por envelope lacrado. Não será possível o cegamento por se tratarem de drogas com diferentes apresentações e vias de administração. Pacientes serão randomizadas em dois grupos:

Grupo 1: Ocitocina em baixas doses conforme protocolo do HCPA: 2 mUI/min com incremento de 2 mUI/min a cada 20-30 minutos. Dose máxima 40 mUI/ml.

Grupo 2: Misoprostol na dose 25 mcg, via bucal (bochecha) a cada 4 horas.

Após o início da fase ativa do trabalho de parto o misoprostol não será mais administrado e, se houver necessidade de correção de dinâmica uterina, a ocitocina poderá ser usada. Falha de indução da fase ativa do parto será definida por ausência de contrações regulares e modificação do colo após 12h.

As características demográficas das gestantes serão colhidas. O bem estar fetal será avaliado através da ausculta dos batimentos cardíacos fetais a cada 20-30 minutos e, se indicado, cardiotocografia. Fase ativa será definida por 3 ou mais contrações em 10 minutos com dilatação cervical maior ou igual a 3 cm. Taquissistolia será definida com mais de 5 contrações em 10 minutos. Antibioticoterapia será usada para prevenção de sépsis neonatal nos casos de pesquisa vaginal/retal positiva para estreptococo do grupo B (EGB), bolsa rota por mais de 18 horas, urocultura em qualquer momento da gestação com presença com presença de EGB, idade gestacional menor que 37 semanas sem pesquisa de estreptococo negativa nas últimas 5 semanas, febre intraparto > 38 graus centígrados e suspeita de corioamnionite.

12.4. Análise estatística

O teste t -student e o teste de Mann-Whitney serão usados para análises paramétricas e não paramétricas respectivamente. Dados categóricos serão comparados com o teste qui-quadrado ou teste exato de Fischer, $p < 0,05$ será considerado significativo. As análises estatísticas serão feitas com o programa SPSS VERSÃO 18.

12.5. Cálculo para tamanho da amostra

Devido a ausência de trabalhos semelhantes, considerando colo desfavorável, e considerando à factibilidade foi utilizada uma taxa de acordo com consenso de especialistas, baseada na experiência prévia do serviço.

12.6. Aspectos éticos

Este projeto será submetido à aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa do HCPA. Termo de consentimento livre e esclarecido será assinado por todos participantes.

13. POSSÍVEIS RISCOS E BENEFÍCIOS

Possíveis riscos: incluem os efeitos colaterais das medicações utilizadas. Contudo, essas duas medicações já são utilizadas nesse contexto no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Possíveis benefícios: incluem a possibilidade de modificação do tempo de indução até o parto e a chance de parto normal, para as pacientes participantes deste estudo. Pacientes futuras, que se encontrem em ruptura prematura de membranas, poderão se beneficiar dos achados deste estudo.

14. CRONOGRAMA

	Mês 1-2	Mês 3	Mês 4-60	Mês 61-62	Mês 63
Elaboração do projeto e revisão bibliográfica					
Avaliação e aprovação do projeto					
Coleta de dados					
Análise dos dados					
Nova revisão da literatura					
Elaboração do artigo e publicação					

15. ORÇAMENTO

Os gastos serão decorrentes de cópias para impressão do termo de consentimento livre e esclarecido:

Um pacote de 500 folhas A4 = total R\$ 30,00

Observação: o misoprostol e a ocitocina fazem parte do uso rotineiro da indução de parto, sendo que a única diferença será a randomização para uso de um ou outro.

16. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 188: Prelabor Rupture of Membranes. *Obstet Gynecol*. 2018 Jan;131(1):e1–14.
2. Packard RE, Mackeen AD. Labor induction in the patient with preterm premature rupture of membranes [Internet]. Vol. 39, Seminars in Perinatology. 2015. p. 495–500. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.semperi.2015.07.015>
3. Roberts D, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth [Internet]. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2006. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd004454.pub2>
4. Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 188: Prelabor Rupture of Membranes. *Obstet Gynecol*. 2018 Jan;131(1):e1–14.
5. Waters TP, Mercer B. Preterm PROM: prediction, prevention, principles. *Clin Obstet Gynecol*. 2011 Jun;54(2):307–12.
6. Taylor HG, Gerry Taylor H, Klein N, Minich NM, Hack M. Long-term Family Outcomes for Children With Very Low Birth Weights [Internet]. Vol. 155, *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*. 2001. p. 155. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/archpedi.155.2.155>
7. van der Heyden JL. Preterm prelabor rupture of membranes: different gestational ages, different problems [Doctoral Thesis]. Maastricht University; 2014.
8. Weekes CR, Mahomed K. Management of pre-labour rupture of membranes at term - a survey of current practice in Australia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2010 Oct;50(5):428–31.
9. Kenyon S, Boulvain M, Neilson JP. Antibiotics for preterm rupture of

membranes [Internet]. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2010. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd001058.pub2>

10. Harger JH, Hsing AW, Tuomala RE, Gibbs RS, Mead PB, Eschenbach DA, et al. Risk factors for preterm premature rupture of fetal membranes: A multicenter case-control study [Internet]. Vol. 163, American Journal of Obstetrics and Gynecology. 1990. p. 130–7. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9378\(11\)90686-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9378(11)90686-3)

11. Tchirikov M, Schlabritz-Loutsevitch N, Maher J, Buchmann J, Naberezhnev Y, Winarno AS, et al. Mid-trimester preterm premature rupture of membranes (PPROM): etiology, diagnosis, classification, international recommendations of treatment options and outcome. J Perinat Med. 2018 Jul 26;46(5):465–88.

12. Ramsauer B, Vidaeff AC, Hösli I, Park JS, Strauss A, Khodjaeva Z, et al. The diagnosis of rupture of fetal membranes (ROM): a meta-analysis [Internet]. Vol. 41, Journal of Perinatal Medicine. 2013. Available from: <http://dx.doi.org/10.1515/jpm-2012-0247>

13. Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 188: Prelabor Rupture of Membranes. Obstet Gynecol. 2018 Jan;131(1):e1–14.

14. Passos EP, Ramos JGL, Martins-Costa SH, Magalhães JA, Menke CH, Freitas F. Rotinas em Ginecologia. Artmed Editora; 2017. 748 p.

15. The royal womens hospital. Rupture of the Membranes – Preterm Premature (PPROM): Policy, Guideline and Procedure Manual. <https://thewomens.r.worldssl.net/images/uploads/downloadable-records/clinical-guidelines/rupture-of-membranes-preterm-premature-pprom.pdf>. 2018.

16. The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists (RANZCAG). Prophylactic antibiotics in obstetrics and gynaecology. RANZCAG; 2011 Nov.

17. The royal womens hospital. Rupture of the Membranes – Preterm

Premature (PPROM): Policy, Guideline and Procedure Manual. <https://thewomens.r.worldssl.net/images/uploads/downloadable-records/clinical-guidelines/rupture-of-membranes-preterm-premature-pprom.pdf>. 2018.

18. The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists (RANZCAG). Prophylactic antibiotics in obstetrics and gynaecology. RANZCAG; 2011 Nov.

19. Kawakita T, Desale S, Reddy UM. Complications of Rapid Preterm Cesarean Delivery [18A] [Internet]. Vol. 127, Obstetrics & Gynecology. 2016. p. 16S. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/01.aog.0000483311.42509.08>

20. Rouse DJ, Owen J, Savage KG, Hauth JC. Active Phase Labor Arrest [Internet]. Vol. 98, Obstetrics & Gynecology. 2001. p. 550–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/00006250-200110000-00005>

21. Rouse DJ, Owen J, Hauth JC. Criteria for Failed Labor Induction [Internet]. Vol. 96, Obstetrics & Gynecology. 2000. p. 671–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/00006250-200011000-00006>

22. Simon CE, Grobman WA. When Has an Induction Failed? [Internet]. Vol. 105, Obstetrics & Gynecology. 2005. p. 705–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/01.aog.0000157437.10998.e7>

23. Grobman WA, Bailit J, Lai Y, Reddy UM, Wapner RJ, Varner MW, et al. Defining failed induction of labor. Am J Obstet Gynecol. 2018 Jan;218(1):122.e1–122.e8.

24. Lin MG, Nuthalapaty FS, Carver AR, Case AS, Ramsey PS. Misoprostol for Labor Induction in Women With Term Premature Rupture of Membranes [Internet]. Vol. 106, Obstetrics & Gynecology. 2005. p. 593–601. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/01.aog.0000172425.56840.57>

25. Pourali L, Saghafi N, Eslami Hasan Abadi S, Tara F, Vatanchi AM, Motamedi E. Induction of labour in term premature rupture of membranes;

oxytocin versus sublingual misoprostol; a randomised clinical trial. *J Obstet Gynaecol.* 2018 Feb;38(2):167–71.

26. Tang J, Kapp N, Dragoman M, de Souza JP. WHO recommendations for misoprostol use for obstetric and gynecologic indications. *Int J Gynaecol Obstet.* 2013 May;121(2):186–9.

27. World Health Organization. *Abortamento Seguro: Orientação Técnica E de Políticas Para Sistemas de Saúde.* 2015. 131 p.

28. Weeks AD, Navaratnam K, Alfirevic Z. Simplifying oral misoprostol protocols for the induction of labour [Internet]. Vol. 124, *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology.* 2017. p. 1642–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.14657>

29. Alfirevic Z, Aflaifel N, Weeks A. Oral misoprostol for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Jun 13;(6):CD001338.

30. Kundodyiwa TW, Alfirevic Z, Weeks AD. Low-dose oral misoprostol for induction of labor: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 2009 Feb;113(2 Pt 1):374–83.

31. Alfirevic Z, Weeks A. Oral misoprostol for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Apr 19;(2):CD001338.

32. Alfirevic Z, Keeney E, Dowswell T, Welton NJ, Dias S, Jones LV, et al. Labour induction with prostaglandins: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ.* 2015 Feb 5;350:h217.

33. Mackeen AD, Durie DE, Lin M, Huls CK, Qureshey E, Paglia MJ, et al. Foley Plus Oxytocin Compared With Oxytocin for Induction After Membrane Rupture: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol.* 2018 Jan;131(1):4–11.

17. ANEXOS

ANEXO 1: INSTRUMENTO DE PESQUISA

Nome:	
Prontuário:	Idade:
Telefone: ()	Cor:
Escolaridade:	Ocupação:
GESTAÇÃO	
Nº de consultas de pré-natal:	Paridade: G___ P___ C___ Ab___ Ec___
IG no momento da indução: ___ sem + ___ dias	
Uso de corticóide? () Sim () Não	IG do uso de corticóide: ___ semanas + ___ dias
Repicou corticoide com IG:	
TRABALHO DE PARTO:	
Índice de Bishop: () zero () um () dois () três () quatro	
Dilatação () zero () 1 () 2 () 3 () 4 () 5	
Apagamento(%) () zero-30 () 40-50 () 60-70 () 80-100	
Tempo de bolsa rota até o nascimento: Horas:.....Dias:.....	
Tempo do início da indução até o nascimento: horas	
Método de indução () ocitocina () Misoprostol	
Se indução com misoprostol: Correção do TP com ocitocina: () sim () não	
Uso de antibiótico no trabalho de parto? () Sim () Não	
Se sim por : () pesquisa de EGB positiva () presença de fator de risco com EGB des conhecido () infecção ovular () infecção do trato urinário () outra infecção	
Febre intraparto >ou= a 38°C? () Sim () Não.	
FEBRE- MOTIVO: () uso de misoprostol () causa conhecida. Qual: () causa desconhecida	
INTERCORRÊNCIAS:	
() uso de misoprostol () causa conhecida. Qual: () causa desconhecida	

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nº do projeto GPPG ou CAAE: 27460619.5.0000.5327

Título do Projeto: “Indução do parto em ruptura prematura de membranas com colo desfavorável: ocitocina versus misoprostol”

Você está sendo convidada a participar de uma pesquisa cujo objetivo é comparar duas formas de induzir o seu parto. Você já possui indicação assistencial de induzir o parto, independente de sua participação no estudo ou não. Atualmente existem duas opções de medicação para realizar a indução de parto: uma das opções é começar a indução com uma medicação chamada misoprostol e a outra é usar uma medicação chamada ocitocina. Esta pesquisa está sendo realizada pelo Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Se você aceitar participar da pesquisa, os procedimentos envolvidos em sua participação na pesquisa são os seguintes:

Será sorteado com qual das medicações seu parto será induzido. Se for ocitocina, esta medicação é administrada pela veia e a cada 20 à 30 minutos você e seu bebê serão reavaliados, havendo ajuste da dose da medicação se for necessário. Se for misoprostol a administração é na boca (deixar desmanchar na bochecha), você e seu bebê serão avaliados a cada 30 minutos e caso exista indicação, uma nova dose de misoprostol será administrada a cada 4 horas.

Espera-se que em até 12 horas inicie seu trabalho de parto. Após o início do trabalho de parto (contrações de no mínimo 3 a cada 10 minutos e dilatação do colo uterino de 4 cm ou mais), as medicações serão utilizadas conforme indicado pela equipe médica assistente. Caso esteja recebendo o misoprostol este não será mais administrado (fim do uso desta medicação) e, se houver necessidade de correção das contrações uterinas, a ocitocina poderá ser usada. No caso do uso de ocitocina esta poderá ou não ser mantida após o início do trabalho de parto propriamente dito (contrações de no mínimo 3 a cada 10 minutos e dilatação do colo uterino de 3cm ou mais). Em caso de falha de indução ou qualquer intercorrência ou necessidade durante o trabalho de

Rubrica do participante _____

Rubrica do pesquisador _____

Página 1 de 3

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

parto, a decisão pela realização de cesariana será conforme a evolução da indução e do trabalho de parto, seguindo o protocolo deste hospital, sem interferência dos pesquisadores.

Será acessado o seu prontuário para revisão de dados da internação no centro obstétrico, do trabalho de parto e, posteriormente, para coletar informações sobre o nascimento do bebê, assim como para verificar outras informações como o uso de antibióticos (se houver) durante a internação da mãe e do bebê.

Não são conhecidos riscos adicionais aos próprios da indução do parto pela participação na pesquisa, pois as duas formas de indução do parto já são usadas neste contexto. Os riscos relacionados aos procedimentos assistenciais serão explicados pela equipe médica assistente e estão descritos em outro Termo de Consentimento utilizado na rotina. A participação na pesquisa não trará benefícios diretos às participantes, porém poderá beneficiar futuras gestantes em atendimento, por estudar se uma das medicações é mais eficaz a outra na indução do parto em pacientes com a bolsa rota.

Sua participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você decida não participar, ou ainda, desistir de participar e retirar seu consentimento, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que você recebe ou possa vir a receber na instituição. Caso você não aceite participar desta pesquisa, o uso de um método ou outro é escolhido pelo médico especialista que irá realizar o atendimento, de acordo com sua experiência pessoal.

Caso ocorra alguma intercorrência ou dano, resultante de sua participação na pesquisa, você receberá todo o atendimento necessário, sem nenhum custo.

Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou seja, o seu nome não aparecerá na publicação dos resultados.

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com a pesquisadora responsável Profa Dra Edimárlei Gonsales Valério, pelo telefone (051) 3359-

Rubrica do participante _____

Rubrica do pesquisador _____

Página 2 de 3

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

8117, com a pesquisadora Dra Fernanda Castilhos, pelo mesmo telefone ou pelo número (51) 3359-8109, ou com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), pelo telefone (51) 33597640, ou no 2º andar do HCPA, sala 2229, de segunda à sexta, das 8h às 17h.

Esse Termo é assinado em duas vias, sendo uma para o participante e outra para os pesquisadores.

Nome do participante da pesquisa

Assinatura

Nome do pesquisador que aplicou o Termo

Assinatura

Local e Data: _____