

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ANTÔNIO PEDRO

SERVIÇO DE OBSTETRÍCIA

PROJETO DE PESQUISA

MÉTODO COMBINADO PARA INDUÇÃO DO PARTO VAGINAL EM GESTAÇÕES DE ALTO RISCO: MISOPROSTOL ORAL ASSOCIADO A BALÃO CERVICAL

JUSTIFICATIVA

Indução ao parto é o procedimento que tem como objetivo finalizar a gravidez por via vaginal, através do preparo do colo uterino e do estímulo às contrações uterinas, antes do início espontâneo do trabalho de parto¹. Nas últimas décadas, as indicações para indução do parto têm aumentado continuamente. Várias sociedades profissionais têm recomendado esse procedimento em circunstâncias nas quais os riscos de aguardar o início espontâneo do trabalho de parto é considerado maior que o encurtamento da gestação².

A indução do parto contribui para a redução das taxas de parto cesáreo. No entanto, não é um procedimento isento de riscos. Há uma preocupação especial quanto a possibilidade de hiperestimulação da contratilidade uterina e suas repercussões negativas para o bem-estar fetal e materno, além da possibilidade de rotura uterina e corinamnionite³.

O sucesso da indução do parto depende, em grande medida, das condições do colo uterino. Quando desfavoráveis, antes da indução do parto é necessário realizar um procedimento para o chamado “amadurecimento” do colo, buscando seu amolecimento, dilatação e encurtamento. Esse procedimento pode ser feito com métodos farmacológicos ou mecânicos³.

O amadurecimento do colo uterino no Serviço de Obstetrícia do Hospital Universitário Antônio Pedro (HUAP) é realizado na quase totalidade dos casos com método farmacológico (misoprostol, por via vaginal). Com o objetivo de analisar os resultados da indução do parto no HUAP foi realizado um estudo transversal e retrospectivo sobre os procedimentos de indução com misoprostol no período de janeiro a dezembro de 2021. Dos 88 procedimentos realizados, 36 (41%) resultaram em partos vaginais e 52 (59%) em partos cesáreos. A principal indicação de cesariana foi falha de indução (40%), seguida pela suspeita de comprometimento do bem-estar fetal (33%)⁴. A taxa de parto vaginal obtida foi inferior à relatada em outros estudos realizados no Brasil sobre o tema^{5,6}.

Considerando que o Serviço de Obstetrícia do HUAP é uma referência regional para atendimento a gestações de alto risco, condições maternas e fetais que podem interferir no sucesso da indução tais como idade gestacional abaixo de 39 semanas, obesidade e colo uterino desfavorável na admissão são comuns entre as usuárias.

Não há um consenso sobre qual o melhor método para a indução. Frente à escassez de dados sobre regimes mais adequados para gestações de alto risco, em geral os protocolos utilizados em gestações de risco habitual são extrapolados e aplicados em uma ampla gama de condições clínicas⁷.

A carência de pesquisas sobre indução do parto em grupos com alto risco gestacional e a necessidade de melhoria das taxas de sucesso do procedimento no HUAP justificam a realização desta pesquisa. Espera-se que os resultados obtidos possam contribuir com soluções para a ampliação dos partos vaginais realizados de maneira segura para as usuárias e seus bebês no HUAP.

INTRODUÇÃO

Indução do parto se refere ao processo de estimular artificialmente o útero para o trabalho de parto. É indicado quando os benefícios da finalização da gestação potencialmente superam os riscos perinatais⁸.

Há inúmeras indicações para indução do parto. Nos casos de gravidez com mais de 41 semanas, a indução do parto visa reduzir o óbito fetal intrauterino. Quando há ruptura prematura de membranas ovulares, a indução do parto tem como objetivo reduzir o risco de infecção, tanto fetal quanto materna. Em mulheres com pré-eclâmpsia, o parto a partir de 37 semanas de gestação reduz o risco de óbito intraútero e de morbidade materna grave. Em gestantes diabéticas a indução do parto pode reduzir o risco das complicações associadas a macrossomia fetal⁹.

Numerosos estudos sobre indução do parto têm sido realizados nos últimos 20 anos. Esse procedimento vem aumentando globalmente nas últimas décadas, especialmente em países desenvolvidos⁸. Há questões que dificultam a comparação dos resultados, como heterogeneidade nos critérios de inclusão, idade gestacional e tipos de métodos de indução utilizados. A maioria desses estudos tem em comum o fato de terem sido realizados em gestações de risco habitual a termo⁷.

Uma revisão de 34 ensaios clínicos randomizados envolvendo mais de 21.000 participantes comparou a indução do parto a partir de 41 semanas de gestação e a conduta expectante para o início espontâneo do trabalho de parto. A maioria das gestações era de risco habitual. Houve redução de risco de parto cesáreo e de óbitos perinatais nos partos induzidos¹⁰.

Um estudo que envolveu 6.106 gestantes nulíparas de risco habitual atendidas em 41 hospitais concluiu que a indução eletiva do trabalho de parto com 39 semanas não resultou em maior frequência de resultados perinatais adversos do que a conduta expectante. A ocorrência de parto cesáreo foi menor no grupo de parto induzido em relação à conduta expectante (18,6% versus 22,2%, respectivamente; risco relativo 0.84; IC 95% 0.76-0.93; $p < 0,001$)¹¹.

Há dois tipos de métodos para amadurecimento cervical: farmacológicos e mecânicos. Os fármacos utilizados são prostaglandinas (misoprostol e dinoprostona), que promovem o amadurecimento do colo uterino e simultaneamente estimulam o miométrio, causando contrações uterinas. Os métodos mecânicos incluem laminarias e cateteres com balão único ou duplo. Os métodos mecânicos tracionam o colo uterino, estimulam a produção local de prostaglandinas, iniciando as modificações cervicais³.

Para a seleção do método de amadurecimento cervical foi desenvolvido o índice de Bishop. Trata-se de um sistema de pontuação a partir da avaliação de características do colo uterino e da altura da apresentação fetal na pelve materna (ANEXO 1).

Os métodos para indução do parto disponíveis no HUAP são a prostaglandina misoprostol (comprimidos de 25mcg) e a sonda de Foley, usada como método mecânico. Quando o colo uterino está amadurecido (Índice de Bishop ≥ 7), há possibilidade de utilização de ocitocina para estímulo às contrações uterinas.

Misoprostol é uma substância que foi desenvolvida para ser ativa por via oral, sendo a forma quimicamente estável da prostaglandina natural PGE1. Inicialmente foi indicada para tratamento e prevenção de úlcera gástrica. Esse análogo sintético é clivado para ácido misoprostol, que é a forma ativa. Além da ação gástrica, atua também promovendo a contratilidade uterina e o amadurecimento do colo por ativação de collagenases e degradação de colágeno no tecido conectivo do estroma cervical.

Para fins de indução do parto, misoprostol é mais utilizado pelas vias oral, vaginal ou sublingual¹². A via sublingual (e bucal) não é recomendada em gestações viáveis porque está associada a maior chance de alterações do bem-estar fetal¹³.

Estudos de farmacocinética indicam que as vias oral e sublingual são as que cursam com início de ação mais rápida, com pico de concentração plasmática entre 12 e 60 minutos e decaindo rapidamente em 120 minutos. Na administração vaginal os níveis aumentam progressivamente até o máximo de 60-120 minutos e declinam gradualmente para aproximadamente 60% do nível de pico aos 240 minutos¹².

Os efeitos colaterais mais comuns do misoprostol são: febre, tremores e diarreia, ocorrendo principalmente quando administrado em doses mais altas, como as usadas no primeiro trimestre. Esses efeitos são raros nas doses baixas usadas para indução do parto (12). Entre as vantagens do misoprostol estão a facilidade de administração e o baixo custo. As principais desvantagens estão relacionadas à ocorrência de taquissístolia e possibilidade de alterações na frequência cardíaca fetal¹⁴.

Uma revisão sistemática teve como objetivo avaliar a eficácia e segurança do uso de misoprostol por via oral em dose baixa ($\leq 50\mu\text{g}$) por via oral para indução do parto em mulheres com gestação viável no terceiro trimestre. Comparado com a sonda de Foley, misoprostol oral foi associado a menor taxa de parto cesáreo e equivalente em relação a hiperestimulação uterina. Em relação ao misoprostol via vaginal, a via oral foi associada a taxas similares de parto vaginal, embora menor nas primeiras 24 horas. No entanto, provavelmente está associado à menor hiperestimulação com alterações da frequência cardíaca fetal e menor taxa de parto cesáreo por sofrimento fetal. As melhores evidências disponíveis sugerem que misoprostol oral em dose baixa provavelmente tem muitos benefícios quando comparado a outros métodos. Embora a dose ótima de misoprostol ainda não esteja estabelecida, a revisão sugere que a dose de 25mcg pode oferecer um equilíbrio entre eficácia e segurança¹⁵.

Os métodos mecânicos foram os primeiros desenvolvidos para o amadurecimento cervical e indução do parto. Data de 1967 o primeiro relato de uso de sonda de Foley para amadurecimento cervical. O mecanismo de ação é a aplicação de força descendente a partir do enchimento e tração do balão e separação localizada das membranas e da decídua, além de liberação de prostaglandinas que contribuem para o amadurecimento cervical. Entre as vantagens estão a ampla disponibilidade, baixo custo e pouco risco de hiperestimulação uterina¹⁶.

Uma revisão sistemática comparou os resultados do balão cervical com misoprostol via vaginal para indução do parto. Não foi possível estabelecer com certeza se houve diferença na ocorrência de parto vaginal em 24 horas (340 mulheres, 2 estudos, evidências de baixa qualidade). O balão provavelmente reduziu o risco de hiperestimulação uterina com repercussão sobre a frequência cardíaca fetal (1322 mulheres, 8 estudos, evidências de moderada qualidade) mas pode ter levado à maior taxa de parto cesáreo (1756 mulheres, 8 estudos, evidências de baixa qualidade). Não foi possível estabelecer diferença entre os métodos quanto a morbimortalidade perinatal e materna (evidências de baixa qualidade)¹⁶.

A revisão sistemática supracitada comparou ainda os resultados do balão cervical com misoprostol via oral para indução do parto. O balão provavelmente teve menor taxa de parto vaginal em 24 horas e (782 mulheres, 2 estudos) e aumento discreto do parto cesáreo (3178 mulheres, 7 estudos), com nível de evidências de moderada qualidade. Não foi possível estabelecer diferenças quanto a ocorrência de hiperestimulação uterina e alterações na FCF (2033 mulheres, 2 estudos), morbimortalidade perinatal e neonatal e morbimortalidade materna (2627 mulheres, 3 estudos), com nível de evidência muito baixo e baixo, respectivamente. Os autores concluem que o foco das pesquisas futuras deve ser sobre perfil de segurança para o feto e satisfação materna¹⁶.

Uma revisão sobre indução do parto baseada em evidências sugere que a combinação de prostaglandina com método mecânico pode oferecer bons resultados sem aumento significativo da morbimortalidade perinatal ou partos cesáreos⁷.

Um estudo comparou o misoprostol via oral na dose de 50µg a cada 4 horas associado a sonda de Foley e misoprostol isolado na mesma dose (grupo controle). A taxa de falha em atingir parto vaginal em 24 horas no grupo combinado foi de 11,8% e no grupo controle 28,7% ($P = 0,001$). Essa diferença não foi significativa no grupo de primíparas. O percentual de partos vaginais no grupo combinado foi 91% e no grupo controle 79% ($P = 0,001$). Casos de admissão em UTI Neonatal e APGAR <7 foram mais comuns no grupo controle ($P = 0,016$ and $P = 0,007$, respectivamente). A principal indicação de indução do parto foi a gestação com mais de 40 semanas. Uma das limitações do estudo foi o pequeno número de primíparas incluídas¹⁷.

Uma metanálise de ensaios clínicos randomizados analisou a indução do parto com misoprostol isolado (vias oral ou vaginal) e associado a balão cervical. A combinação dos métodos foi associada à redução do intervalo entre o início da indução e o parto, da ocorrência de hiperestimulação uterina e da admissão dos recém-nascidos em UTI. Nos três estudos desta metanálise que utilizaram misoprostol oral as doses variaram entre 50-100µg a cada 4 horas¹⁸.

Um estudo sobre indução do parto com misoprostol vaginal realizado no HUAP identificou taxa de parto vaginal de 41%. As principais indicações para o parto cesáreo foram falha de indução (40%) e suspeita de comprometimento do bem-estar fetal (33%). Dentre as variáveis analisadas, a única que demonstrou diferença estatística para o sucesso da indução foi o número de doses de misoprostol (mediana 2,5 doses nos partos vaginais e 5 doses nos partos cesáreos ($P = 0,0003$)). Entre as possibilidades a serem exploradas para a melhoria da taxa de parto vaginal foram destacadas a revisão do protocolo de indução e a ampliação dos métodos a serem utilizados⁴.

A rotina institucional para uso de misoprostol na indução do parto foi atualizada o com base nas recomendações da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia publicadas em 2023 (13). O balão cervical foi incluído, atendendo as recomendações da Organização Mundial de Saúde, que recomendou o uso do balão cervical para indução do parto, especialmente nas situações nas quais a hiperestimulação uterina deve ser evitada e nos casos de contraindicações ao misoprostol¹⁹.

As evidências atualmente disponíveis apontam o misoprostol pela via oral como uma opção que apresenta inúmeras vantagens para indução do parto. A associação de métodos foi associada a melhoria dos resultados da indução. Há uma carência de estudos sobre indução do parto específicos para gestações de alto risco. Misoprostol por via oral e sonda de Foley são métodos seguros e com eficácia comprovada para indução do parto vaginal. Considerando a relevância do tema e a necessidade de melhoria dos resultados dos procedimentos de indução do parto no HUAP, propomos este projeto de pesquisa.

HIPÓTESE

A associação do balão cervical ao misoprostol oral aumenta em 30% a ocorrência de trabalho de parto em até 24 horas do início da indução.

OBJETIVO PRIMÁRIO

Conhecer as taxas de trabalho de parto em até 24 horas em dois grupos de gestantes submetidas a indução do parto: misoprostol oral associado a balão cervical e misoprostol oral isolado.

OBJETIVO SECUNDÁRIO

Analisar variáveis associadas ao parto vaginal: características maternas (idade, paridade, história obstétrica, índice de massa corporal), indicações para indução do parto, número de doses de misoprostol empregado, tempo desde o início da indução até o parto, ocorrência de efeitos colaterais maternos, morbidade neonatal (APGAR <7 no 5º minuto e admissão não planejada em UTI).

METODOLOGIA

Estudo prospectivo, do tipo ensaio clínico randomizado.

A pesquisa será realizada na Maternidade do HUAP.

Critérios de inclusão: gestantes de alto risco atendidas pela emergência obstétrica do HUAP, com indicação para indução do parto, com idade igual ou maior a 18 anos e que apresentem: gestação única, maior ou igual a 34 semanas, Índice de Bishop ≤ 6 , bolsa amniótica íntegra, com fetos em apresentação cefálica e peso estimado $< 4.000\text{g}$, ultrassonografia obstétrica com Dopplervelocimetria realizada até 7 dias antes da inclusão e sem contra-indicações para uso do misoprostol (cesariana anterior, cirurgia uterina anterior, doença vascular cerebral, doença coronariana, ingestão prévia de anti-

inflamatórios não esteroides num período de menos de 4 horas e hipersensibilidade a qualquer um dos componentes da fórmula).

Critérios de exclusão: gestantes em fase ativa do trabalho de parto na admissão contra-indicações ao parto vaginal (placenta prévia, vasa prévia, insuficiência placentária grave, herpes genital ativo, amniorrexe prematura, apresentações anômalas, cicatrizes uterinas corporais, prolapso de cordão umbilical, câncer cervical invasivo), sangramento vaginal de origem desconhecida, apresentação fetal pélvica ou córmica, evidências de comprometimento do bem-estar fetal e de malformações fetais, que apresentem durante a indução do parto febre que não regride com uma dose de antitérmico, vômitos que não cessam com uma dose de antiemético e diarreia incontrolável ou em caso de dor insuportável durante a inserção do balão cervical.

A identificação das potenciais participantes será realizada durante o atendimento na emergência obstétrica do HUAP, tanto para gestantes que fazem pré-natal no HUAP quanto referenciadas de outros locais. O atendimento na emergência obstétrica do HUAP deverá seguir a rotina estabelecida para acolhimento e classificação de risco e anamnese/exame clínico e obstétrico. Os responsáveis pelo atendimento serão os médicos/as plantonistas do Serviço de Obstetrícia. Uma vez que esteja indicada a resolução da gestação através de indução do parto, o médico/a assistente preencherá a lista de verificação para os critérios de inclusão (APÊNDICE 1). Se a gestante for elegível, o médico/a assistente apresentará à gestante a possibilidade de participar da pesquisa. Caso a mesma concorde em participar, deverá assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE, APÊNDICE 2). Se a gestante não concordar com a participação na pesquisa não haverá nenhum tipo de prejuízo ao seu tratamento. Será admitida e seguirá a rotina do serviço. Neste caso o protocolo de indução do parto será feito com misoprostol vaginal, 25mcg a cada 4 horas, por até 24 horas, seguindo o protocolo institucional de indução do parto.

Para as participantes do estudo, após a assinatura do TCLE, será feita a randomização em dois grupos: indução com misoprostol associado a sonda de Foley e indução com misoprostol isolado. Não será possível fazer o cegamento em função do tipo de intervenção.

Em ambos os grupos as gestantes deverão ter registrado peso e altura no momento da admissão. A avaliação do bem-estar fetal antes do procedimento deverá ser feita com cardiotocografia basal e ultrassonografia obstétrica/Dopplervelocimetria (este último obrigatório caso não haja exame realizado há menos de 7 dias da admissão ou a critério do médico/a assistente).

Todas as participantes deverão ter um exame especular realizado para identificação de sinais de infecção ou lesões genitais e deverão ser submetidas ao toque vaginal para confirmação da apresentação fetal e cálculo do índice de Bishop.

As participantes do grupo de misoprostol isolado serão medicadas com misoprostol 25µg via oral a cada 2 horas. Se não houver atividade uterina após a terceira dose, antes da administração da quarta dose deverá ser realizado novo exame vaginal para verificação das condições cervicais e cálculo do índice de Bishop. Se o índice de Bishop persistir ≤ 6 a indução deverá prosseguir. Este procedimento deverá ser repetido a cada 3 doses até completar 24 horas de indução totalizando no máximo 12 doses de 25 µg (300 µg).

O monitoramento do bem-estar fetal poderá ser feito com ausculta intermitente de batimentos cardíacos enquanto não houver atividade uterina. A partir do início da atividade uterina o monitoramento deverá ser feito com cardiotocografia. A periodicidade do exame ficará a cargo do médico/a assistente.

As participantes do grupo de misoprostol associado a sonda de Foley deverão seguir o procedimento supracitado. Adicionalmente, logo após a admissão deverá ser realizada a inserção da sonda. A técnica de inserção consiste na colocação do espéculo vaginal para visualização do colo uterino e antissepsia com solução de clorexidina aquosa. Em seguida a sonda de Foley (Nº 16 ou 18) é colocada através do orifício externo do colo com auxílio de uma pinça do tipo Cheron (somente para direcionar a colocação). A sonda deverá ser posicionada acima do orifício interno do colo uterino. Após este posicionamento, o balão deverá ser preenchido com pelo menos 30ml de água destilada. A parte inferior da sonda deverá ser fixada com fita adesiva ou esparadrapo na parte interna da coxa da participante. Deve-se oferecer analgésico comum caso a participante refira dor durante o procedimento. A sonda deverá ser mantida por no máximo 24h e poderá ser expulsa espontaneamente com a dilatação cervical. Neste caso deverá ser realizado um toque vaginal para reavaliação do índice de Bishop.

Quando o índice de Bishop estiver >6 , indica que ocorreu amadurecimento do colo. Caso a atividade uterina ainda não tenha sido iniciada o/a médico/a assistente poderá indicar a administração de ocitocina. A decisão sobre uso de ocitocina, amniotomia, analgesia e demais ações para acompanhamento do trabalho de parto ficarão a cargo do médico/a assistente, seguindo as rotinas institucionais de indução do parto e de assistência ao parto. As equipes de médicos plantonistas de anestesia e neonatologia prestarão assistência à participante e ao recém-nascido, respectivamente, seguindo a rotina do serviço.

Falha no amadurecimento do colo foi definida como a persistência de índice de Bishop ≤ 6 após 24 horas do início da indução, em ambos os grupos. Neste caso, a indução do parto deverá ser suspensa e indicada a interrupção da gravidez através de parto cesáreo.

A fase latente do trabalho de parto foi definida pela ocorrência de contrações uterinas dolorosas que promovem alterações variáveis no colo uterino, incluindo algum grau de apagamento e progressão lenta até 5cm de dilatação. A fase ativa do trabalho de parto foi definida pela ocorrência de contrações regulares que resultam em apagamento e dilatação mais rápida do colo, a partir de 5cm até a dilatação total²⁰.

Distocia por falta de progressão do trabalho de parto foi definida quando uma vez iniciada a fase ativa do trabalho de parto não houver progressão para o segundo período (expulsivo) após 12 horas de fase ativa do trabalho de parto em primíparas e 10 horas em múltiparas²⁰.

Taquissistolia foi definida como a ocorrência de mais de 5 contrações a cada 10 minutos, por pelo menos 20 minutos. Hiperssistolia/hipertonia foi definida como a contração com pelo menos 2 minutos de duração²¹.

A suspeita de comprometimento do bem-estar fetal intraparto foi definida por alterações no registro cardiotocográfico: frequência cardíaca reduzida ou maior que a esperada, variabilidade reduzida, ausência de acelerações e presença de desacelerações tardias ou prolongadas²².

Durante a indução do parto, se houver sinais de comprometimento do bem-estar fetal ou materno, distocia por falta de progressão do trabalho de parto, taquissistolia ou hipersistolia caberá ao médico/a assistente decidir a conduta pertinente e se for o caso indicar a interrupção da gestação por cesariana de urgência. Esta decisão deve ser detalhada para a participante, que deverá concordar com a indicação.

Todos os procedimentos de rotina para atendimento a gestantes em trabalho de parto serão mantidos para as participantes da pesquisa, incluindo o preenchimento dos formulários “Parto Seguro” e assinatura do termo de consentimento para realização de cesariana.

O acompanhamento do trabalho de parto é registrado de rotina no formulário “Partograma”, que será mantido para participantes da pesquisa.

O registro dos atendimentos seguirá a rotina institucional, que é feita através do sistema de prontuário eletrônico AGHUX.

Os dados da pesquisa serão obtidos nos prontuários das participantes. A identificação das participantes será feita a partir da coleta dos formulários com os critérios de inclusão e exclusão, que serão armazenados em uma pasta da sala de atendimento da emergência obstétrica, juntamente com uma cópia do TCLE assinado. Se houver internação do recém-nascido na UTI informações do caso serão obtidas nos registros da Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do HUAP (motivo da internação, diagnóstico, tempo de internação). Os dados coletados deverão ser registrados em um formulário físico e posteriormente inseridos em base de dados eletrônica.

TAMANHO DA AMOSTRA

Para identificar a diferença da ordem de 30% entre as porcentagens de participantes com indução de parto nos dois grupos, tendo como evidência que no estudo realizado no HUAP em 2021 foi observado 41% de sucesso na indução de parto, são necessárias 38 participantes em cada um dos grupos: misoprostol isolado e misoprostol associado a balão cervical. Este tamanho de amostra permite ter um nível de significância de 0,01 e um poder de 0,8. Para considerar possíveis perdas ao longo da pesquisa será adotado um tamanho de amostra de 42 participantes em cada grupo.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados serão compilados numa planilha do Microsoft Excel e analisados usando o programa livre R Versão 4.3.3. As comparações de variáveis numéricas nos dois grupos do estudo serão feitas usando os testes t-Student ou Mann-Whitney, dependendo da distribuição dos dados comparados, esta distribuição será testada usando o teste Kolmogorov-Smirnov. Caso se trate de comparação de variáveis categóricas binárias, as proporções correspondentes serão comparadas usando o teste de comparação de proporções. As diferenças nas distribuições de variáveis categóricas de mais de duas categorias serão avaliadas usando o teste qui-quadrado. Será usado um valor p menor a 0,05 para indicar diferenças significativas em todas as comparações.

ANÁLISE CRÍTICA DE RISCOS E BENEFÍCIOS

Existe risco potencial de diminuição da autonomia das participantes ao serem abordadas pelo médico assistente, pela percepção de que seu cuidado possa ser de alguma forma afetado pela recusa em participar da pesquisa. No momento do recrutamento a gestante não estará em trabalho de parto e terá condições de tomar a decisão de forma consciente. Mesmo assim sendo a gestação uma condição de vulnerabilidade, a equipe médica tomará todas as medidas para apresentar a pesquisa de forma clara, permitindo que a participante faça uma escolha informada. A gestante será também informada que, no caso da recusa em participar do estudo, não haverá nenhum prejuízo ao seu tratamento, que deverá seguir a rotina de indução do parto do serviço. Não há no momento evidências de que um método de indução seja superior ao outro. O protocolo foi desenhado de forma a minimizar os riscos para as participantes e seus bebês, seguindo as rotinas institucionais de assistência ao parto em todos os casos, independente da randomização. As usuárias assinarão o TCLE antes da randomização.

A colocação da sonda de Foley pode provocar dor em algumas participantes. As participantes serão orientadas a comunicar qualquer desconforto durante o procedimento à equipe médica. Este efeito pode ser minimizado com a administração de analgésicos comuns após o procedimento.

Há risco potencial de quebra de sigilo e anonimato em função da necessidade de acesso aos prontuários. A fim de minimizar este risco todos os dados coletados serão armazenados na plataforma REDCap (*Research Electronic Data Capture*), que assegura conformidade com as regulamentações para proteção de dados. A Superintendência de Tecnologia da Informação da UFF (STI/UFF) gerencia a plataforma REDCap, que identifica as participantes através de um código, garantindo o sigilo das informações coletadas. As informações poderão ser acessadas somente pelos pesquisadores envolvidos no estudo, através de código de acesso cadastrado e liberado pela STI/UFF. Todos os documentos do projeto serão guardados em local reservado.

Os pesquisadores que participarão do recrutamento das participantes estão no mesmo nível hierárquico da pesquisadora principal e dos demais médicos assistentes do serviço de Obstetrícia, minimizando assim o risco potencial de hierarquia na equipe de pesquisa. O risco de quebra da autonomia das usuárias sobre a decisão de participar da pesquisa é reduzido, tendo em vista que pesquisadores envolvidos são profissionais cuja atuação é pautada pela ética e pelo respeito à autonomia das usuárias do serviço, em qualquer situação. Além disso, a todas as potenciais participantes será apresentada a possibilidade de participar da pesquisa e a alternativa, que é o tratamento usual de acordo com o protocolo institucional vigente, garantindo que, em nenhuma hipótese, elas serão prejudicadas no seu tratamento.

A participante não terá benefícios diretos com a pesquisa, porém os resultados serão usados para determinar áreas para aprimoramento e desenvolvimento institucional. Os profissionais do Serviço de Obstetrícia do HUAP terão informações baseadas em evidências para apoiar as usuárias do serviço sobre as melhores opções terapêuticas para indução do parto, de forma que possam participar da escolha informada sobre seu parto. A divulgação dos resultados poderá beneficiar outros serviços de obstetrícia especializados em gestação de alto risco.

EQUIPE DA PESQUISA E RESPECTIVAS ATRIBUIÇÕES

MÔNICA GOMES DE ALMEIDA – pesquisadora responsável. Atuará na coleta de dados, análise dos dados, escrita e revisão do relatório de pesquisa. Candidata ao curso de doutorado.

RENATO AUGUSTO MOREIRA DE SÁ – pesquisador. Atuará na análise dos dados, escrita e revisão do relatório de pesquisa. Orientador da pesquisa.

LUIS GUILLERMO COCA VELARDE - pesquisador. Atuará na análise dos dados, escrita e revisão do relatório de pesquisa. Co-orientador da pesquisa

TATIANA ROMAGUERA MATHIAS MARQUES FERNANDES – pesquisadora. Atuará no recrutamento e assistência às participantes.

PATRÍCIA MENDONÇA VENTURA - pesquisadora. Atuará no recrutamento e assistência às participantes.

LIANA KOSLINSKI MAIA - pesquisadora. Atuará no recrutamento e assistência às participantes.

MYLENE SANTOS OLIVEIRA - pesquisadora. Atuará no recrutamento e assistência às participantes.

ADRIENE DE LIMA VICENTE FERREIRA - pesquisadora. Atuará no recrutamento e assistência às participantes.

KARINA VIEIRA ZAMPROGNO - pesquisadora. Atuará no recrutamento e assistência às participantes.

ORÇAMENTO FINANCEIRO DETALHADO E REMUNERAÇÃO DO PESQUISADOR

Não há investimento externo para esta pesquisa. As despesas serão custeadas pelos pesquisadores.

Item de despesa	Valor
Resmas de papel	R\$ 100,00
Xerox (cópias)	R\$ 50,00
Tinta para impressora	R\$ 140,00
Sonda de Foley	R\$ 760,00
Total	R\$ 1.050,00

CRONOGRAMA

ATIVIDADES	Meses			
	Outubro/2024 a Janeiro/2025	Fevereiro/2025 a Janeiro/2027	Fevereiro/2027 a Março/2027	Abril/2027 a Junho/2027
Apresentação do projeto ao CEP				
Coleta de dados				
Análise de resultados				
Elaboração de relatório final				

BIBLIOGRAFIA

- 1 Du YM, Cui LN, Jin BH, Ou JL. Double-balloon catheter versus prostaglandin E2 for cervical ripening and labor induction: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. BJOG 2016; DOI: 10.1111/1471-0528.14256
- 2 World Health Organization. Department of Reproductive Health and Research. WHO recommendations for induction of labor. Geneva, Switzerland, 2011. Acesso em 30/11/2021
http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44531/9789241501156_eng.pdf;jsessionid=0C0E89C5980E14CB90F345B5BB333F68?sequence=1
- 3 Sá RAM, Oliveira CA (editores). Hermógenes Obstetrícia Básica. 3ed. São Paulo : Editora Atheneu, 2015.
- 4 Almeida MG, Marcolino LA, Velarde LGC, Sá RAM, Araujo Júnior E. Labor induction outcomes with vaginal misoprostol in high-risk pregnancies at a tertiary center in the metropolitan region of Rio de Janeiro city, Brazil. Česká Gynekologie. Aceito para publicação em 2024.
- 5 Corrêa TD, Barreto Junior AN, Batista MCM et al. Analysis of Variables that Influence the Success Rates of Induction of Labor with Misoprostol: A Retrospective Observational Study. Rev Bras Ginecol Obstet 2022;44(4):327-335.
- 6 Silva TAGS, Borges Júnior LE, Tahan LA et al. Induction of Labor using Misoprostol in a Tertiary Hospital in the Southeast of Brazil. Rev Bras Ginecol Obstet Vol. 39 No. 10/2017
- 7 Saucedo AM, Cahill AG. Evidence-Based Approaches to Labor Induction. Obstetrical and Gynecological Survey Volume 78 Number 3 pag 171-183. 2023
- 8 World Health Organization. WHO recommendations for induction of labour. Geneva, 2011.
- 9 Coates D, Makris A, Catling C et al. A systematic scoping review of clinical indications for induction of labor. PLOS ONE. January 29,2020
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228196>
- 10 MiddletonP, ShepherdE, MorrisJ, CrowtherCA, GomersallJC. Induction of labour at or beyond 37 weeks' gestation. Cochrane Database of Systematic Reviews 2020, Issue 7. Art. No.: CD004945. DOI: 10.1002/14651858.CD004945.pub5.
- 11 Grobman WA, Rice MM, Reddy UM et al. Labor Induction versus Expectant Management in Low-Risk Nulliparous Women. N Engl J Med 2018; 379:513-23. DOI:10.1056/NEJMoa1800566
- 12 Sanchez-Ramos L, Levine LD, Sciscione AC, Mozurkewich EL, Ramsey PS, Adair CD, Kaunitz AM, McKinney JA. Methods for the induction of labor: efficacy and safety. Am J Obstet Gynecol. 2024 Mar;230(3S):S669-S695. doi: 10.1016/j.ajog.2023.02.009. Epub 2023 Jul 13. PMID: 38462252.
- 13 FIGO Misoprostol ONLY Dosing Chart. Recommender Regimens 2023. <https://www.figo.org/sites/default/files/2023-12/FIGO-Miso-Chart-11-2023%20FINAL.pdf> Acesso em 23/08/2024

14 Stephenson ML, Wing DA. Misoprostol for induction of labor. *Semin Perinatol*. 2015 Oct;39(6):459-62. doi: 10.1053/j.semperi.2015.07.008. PMID: 26601733.12 Middleton_P, Shepherd_E, Morris_J, Crowther_CA, Gomersall_JC. Induction of labour at or beyond 37 weeks' gestation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020, Issue 7. Art. N°: CD004945. DOI: [10.1002/14651858.CD004945.pub5](https://doi.org/10.1002/14651858.CD004945.pub5).

15 Kerr RS, Kumar N, Williams MJ, Cuthbert A, Aflaifel N, Haas DM, Weeks AD. Low-dose oral misoprostol for induction of labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021, Issue 6. Art. No.: CD014484. DOI: 10.1002/14651858.CD014484.

16 de Vaan MDT, ten Eikelder MLG, Jozwiak M, Palmer KR, Davies-Tuck M, Bloemenkamp KWM, Mol BWJ, Boulvain M. Mechanical methods for induction of labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2023, Issue 3. Art. No.: CD001233. DOI: 10.1002/14651858.CD001233.pub4.

17 Husain S, Husain S, Izhar R. Oral misoprostol alone versus oral misoprostol and Foley's catheter for induction of labor: A randomized controlled trial. *J Obstet Gynaecol Res*. 2017 Aug;43(8):1270-1277. doi: 10.1111/jog.13354. Epub 2017 May 31. Retraction in: *J Obstet Gynaecol Res*. 2021 Dec;47(12):4507. doi: 10.1111/jog.15093. PMID: 28561987.

18 Ornat L, Alonso-Ventura V, Bueno-Notivol J, Chedraui P, Pérez-López FR; Health Outcomes and Systematic Analyses (HOUSAY) Research Group. Misoprostol combined with cervical single or double balloon catheters versus misoprostol alone for labor induction of singleton pregnancies: a meta-analysis of randomized trials. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020 Oct;33(20):3453-3468. doi: 10.1080/14767058.2019.1574741. Epub 2019 Feb 10. PMID: 30741051.

19 WHO recommendations on mechanical methods for induction of labour. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

20 WHO labour care guide: user's manual. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

21 NICE (National Institute for Health and Care Excellence) guideline: Inducing labour. Published: 4 November 2021 www.nice.org.uk/guidance/ng207 Acesso em 18/12/2023

22 Ayres-de-Campos D, Spong CY, Chandrachan E.FIGO consensus guidelines on intrapartum fetal monitoring: Cardiotocography. *Int J Gynecol Obstet*. 2015; 131:13–24. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijgo.2015.06.020>

ANEXO 1 – Índice de Bishop

Parâmetros avaliados	Pontos atribuídos			
	0	1	2	3
Altura da apresentação fetal (De Lee)	-3	-2	-1	0 ou abaixo
Dilatação do colo (cm)	0	1-2	3-4	>5
Apagamento do colo (%)	0-30	40-50	60-70	>80
Consistência do colo	Firme	Médio	Amolecido	-
Posição do colo	Posterior	Central	Anterior	-

APÊNDICE 1 – Lista de verificação para os critérios de inclusão

Projeto de pesquisa: Método combinado para indução do parto vaginal em gestações de alto risco: misoprostol oral associado a balão cervical

Lista de verificação para os critérios de inclusão

Por favor assinale com X:

	NÃO	SIM
Gestante < 18anos de idade		
Gestação múltipla		
< 34 semanas		
Na fase ativa do trabalho de parto		
Índice de Bishop ≥ 6		
Apresentação pélvica ou córmica		
Peso fetal estimado $\geq 4.000g$		
Malformações fetais		
Evidência de comprometimento do bem-estar fetal		
Contraindicações ao parto vaginal: placenta prévia, vasa prévia, insuficiência placentária grave, herpes genital ativo, amniorrexe prematura, apresentações anômalas, cicatrizes uterinas corporais, prolapso de cordão umbilical, câncer cervical invasivo		
Sangramento vaginal de origem desconhecida		
Contraindicações para uso do misoprostol: cesariana anterior, cirurgia uterina anterior, doença vascular cerebral, doença coronariana, ingestão prévia de anti-inflamatórios não esteróides num período de menos de 4 horas e hipersensibilidade a qualquer um dos componentes da fórmula		

Análise das respostas:

1) TODAS as respostas foram “NÃO” ➡ paciente ELEGÍVEL para a pesquisa, prosseguir com TCLE e randomização

2) UMA ou mais respostas “SIM” ➡ paciente INELEGÍVEL para a pesquisa, seguir a rotina de atendimento

Nome da participante _____

Prontuário _____ Data: __/__/__

(assinatura e carimbo do responsável pelo preenchimento)

APÊNDICE 2 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Dados de identificação

Título do Projeto: Método combinado para indução do parto vaginal em gestações de alto risco: misoprostol oral associado a balão cervical

Pesquisadora Responsável: Mônica Gomes de Almeida

Instituição a que pertence o Pesquisador Responsável: Hospital Universitário Antônio Pedro

Telefone para contato do Pesquisador: (21)26299220

Outras formas de contato com o pesquisador: almeida.monica@ebserh.gov.br

Ambulatório pré-natal do HUAP – terças-feiras 08:00-12:00 (ala azul)

Nome da Participante: _____

A Sra. está sendo convidada a participar de um projeto de pesquisa sobre indução do parto normal, de responsabilidade da pesquisadora Mônica Gomes de Almeida. O objetivo da pesquisa é verificar se o resultado da indução do parto com o medicamento misoprostol pode ser melhorado com a colocação de um balão no colo do útero, para ajudar na dilatação.

Este termo de consentimento traz informações sobre os benefícios e riscos da pesquisa. Um médico da equipe vai explicar sobre os procedimentos e esclarecer suas dúvidas. Se a Sra. concordar em participar, será solicitada a assinar este termo de consentimento. Este processo é chamado “consentimento livre e esclarecido”.

Sobre sua participação, a Sra. precisa saber que:

- Se a Sra. concordar em participar, será sorteada para estar em um dos dois grupos da pesquisa. Um grupo de participantes usará o medicamento misoprostol pela via oral. O outro grupo usará o medicamento misoprostol pela via oral e terá o balão inserido no colo do útero. O acompanhamento médico do caso será feito de acordo com a rotina do hospital, pela equipe de médicos plantonistas.
- **Não há, no momento, evidências de que um método de indução seja superior ao outro.**
- Antes de começar a indução, a equipe médica precisa fazer uma avaliação completa do caso com exame físico, toque vaginal e avaliação do feto.
- O grupo sorteado para misoprostol pela via oral receberá uma dose do medicamento a cada 2 horas, até no máximo 24 horas.
- O grupo sorteado para misoprostol pela via oral e balão receberá uma dose do medicamento a cada 2 horas e terá a colocação do balão pelo colo do útero junto com a primeira dose do medicamento. **As doses do medicamento serão aplicadas por no máximo 24 horas e o balão será retirado em no máximo 24 horas.**
- O objetivo da indução ao parto vaginal é que o trabalho de parto seja iniciado em até 24 horas, para os dois grupos. Se isso não acontecer, o balão será retirado.
- O nascimento do bebê deverá ocorrer em até 48 horas desde o início da indução.
- Para que a indução ao trabalho de parto possa ser feita de forma segura, durante todo o procedimento serão realizadas avaliações do bem-estar fetal, da quantidade e força das contrações e da dilatação do colo do útero.

Rubrica do pesquisador

Rubrica da participante

- Efeitos colaterais pouco comuns que podem acontecer com o uso do misoprostol são: febre, diarreia e náuseas, **que poderão ser tratadas com medicação para febre, náuseas e hidratação, conforme o caso.** Durante a colocação do balão pode haver cólica, **que será tratada com analgésicos.**

- Apesar da indução ao trabalho de parto ser um procedimento frequente e seguro, existem alguns riscos. As complicações mais comuns da indução ao trabalho de parto são: contrações uterinas mais frequentes que o desejado, alterações na frequência cardíaca do feto e falha no procedimento da indução.

- Complicações raras que podem acontecer na indução são a rotura uterina, o prolapso do cordão umbilical após a rotura da bolsa das águas, infecção (principalmente após 24 horas de rotura da bolsa das águas) e complicações próprias do parto vaginal (lacerações e hemorragia, podendo levar à retirada do útero). **Para tratar essas complicações pode ser necessário o uso de antibióticos, a sutura de lacerações e a operação cesariana, conforme o caso.**

- Se, a qualquer momento, surgir uma complicação que não possa ser resolvida com medicação ou a equipe médica avaliar que há riscos para continuar com a indução ao parto, a operação cesariana pode ser necessária. A cesariana também estará indicada se não houver dilatação do colo uterino nem início das contrações após 24 horas de indução.

Os riscos relacionados à participação na pesquisa envolvem a quebra de sigilo e confidencialidade. Para evitar que isso aconteça, os pesquisadores se comprometem a manter em sigilo a sua identidade, assim como dados que possibilitem a sua identificação. **A coleta de dados no prontuário será feita somente pelo pesquisador principal. Todos os documentos do projeto serão guardados em local reservado, sem a possibilidade de acesso por pessoas que não sejam da equipe de pesquisa.**

A Sra. não terá benefícios diretos com a participação na pesquisa, mas os resultados poderão ajudar a melhorar os resultados da indução do parto em gestações de alto risco de forma a beneficiar outras pacientes com a mesma condição. Sua participação não implicará em qualquer despesa com a realização dos procedimentos previstos nesta pesquisa. A Sra. não receberá nenhuma forma de pagamento pela sua participação.

Sua participação é voluntária. **Caso a Sra. decida não participar da pesquisa, não haverá nenhuma penalidade nem prejuízo ao seu tratamento. Neste caso a indução do parto será feita com o procedimento padrão adotado pela rotina do serviço.** Este consentimento poderá ser revogado a qualquer momento, sem prejuízo à continuidade do seu tratamento ou qualquer outra penalização. **Ao assinar esse termo, a Sra. não estará abrindo mão de quaisquer direitos legais, podendo buscar reparação judicial caso sofra algum tipo de prejuízo comprovadamente decorrente da participação na pesquisa. Seus direitos de entrar na justiça e de indenização estão preservados.**

A Sra. receberá uma via idêntica deste documento assinada pelo médico responsável pela obtenção deste termo de consentimento.

Para esclarecer qualquer tipo de dúvida sobre os procedimentos, riscos, benefícios e outros assuntos relacionados com a pesquisa ou o tratamento individual, entrar em contato com a pesquisadora responsável.

Este termo de consentimento é elaborado em duas vias, sendo uma delas para a participante e outra para o pesquisador.

Rubrica do pesquisador

Rubrica da participante

Os Comitês de Ética em Pesquisa (CEPS) são compostos por pessoas que trabalham para que todos os projetos de pesquisa envolvendo seres humanos sejam aprovados de acordo

com as normas éticas elaboradas pelo Ministério da Saúde. A avaliação dos CEPs leva em consideração os benefícios e riscos, procurando minimizá-los e busca garantir que os participantes tenham acesso a todos os direitos assegurados pelas agências regulatórias. Assim, os CEPs procuram defender a dignidade e os interesses dos participantes, incentivando sua autonomia e participação voluntária. Procure saber se este projeto foi aprovado pelo CEP desta instituição. Em caso de dúvidas, ou querendo outras informações, entre em contato com o Comitê de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense (CEP FM/UFF), por e mail ou telefone, de segunda a sexta, das 08:00 às 17:00 horas.

Celular/Whatsapp: (21) 99769-8644, Telefone fixo : (21) 26299310

E mail: etica.ret@id.uff.br

DECLARO que entendi as explicações que me foram prestadas e que todas as minhas dúvidas foram esclarecidas.

Eu, _____, declaro ter sido informada e concordo em ser participante do projeto de pesquisa acima descrito.

Niterói, ____/____/____.

(nome e assinatura do participante ou responsável legal)

(nome e assinatura do pesquisador responsável)