

Métodos farmacológicos de indução do trabalho de parto: qual o melhor?

Pharmacological methods for induction of labor: what's the best?

Alex Sandro Rolland Souza¹
Melania Maria Ramos Amorim²
Carlos Noronha Neto³

Palavras-chave

Trabalho de parto induzido
Ocitocina
Misoprostol
Relaxina
Dinoprostona
Ensaio clínico

Key words

Labor, induced
Oxytocin
Misoprostol
Relaxin
Dinoprostone
Clinical trial

Resumo

A indução do parto consiste em estimular artificialmente as contrações uterinas coordenadas e efetivas antes de seu início espontâneo, levando ao desencadeamento do trabalho de parto em mulheres que ultrapassaram a 22ª semana de gravidez. A antecipação do parto pode ser necessária em diversas situações obstétricas, como gestação prolongada, diabetes, ruptura prematura das membranas e pré-eclâmpsia. Estima-se que mais de 15% de todas as gestantes apresentem alguma indicação de indução do parto. Vários métodos de indução do parto são propostos, tanto naturais como artificiais e, dentre estes, os métodos farmacológicos merecem especial destaque. Realizou-se uma revisão da literatura baseada nos melhores níveis de evidências e considerando os graus de recomendação. De acordo com a literatura, a utilização de estrogênio, propranolol, relaxina, mifepristone e hialuronidade não deve ser estimulada por não existirem evidências suficientes para a sua recomendação. O seu uso, portanto, deve ser limitado a protocolos de pesquisas. Ocitocina é um método de indução efetivo que pode ser usado em pacientes com ruptura das membranas amnióticas. Prostaglandinas (PG) e misoprostol (um éster sintético da PGE1) são efetivos para a indução do parto independentemente da integridade das membranas. Prostaglandinas devem ser administradas preferencialmente por via vaginal. Habitualmente, o misoprostol é preferido devido a questões práticas, como o baixo custo e a facilidade de administração e estocagem. Doses baixas de misoprostol devem ser utilizadas e a atualmente recomendada é de 25 µg a cada 4 ou 6 horas. Tanto a via oral como a via vaginal podem ser utilizadas.

Abstract

Induction of labor consists of stimulation of effective and coordinated uterine contractions before their spontaneous onset for the purpose of bring on labor in women who have surpassed the 22nd week of pregnancy. In several obstetrical situations, such as prolonged pregnancy, diabetes, premature rupture of membranes and preeclampsia, anticipation of labor and delivery may be necessary. It is estimated that more than 15% of all pregnant women eventually present any indication for induction of labor. Several natural and artificial methods for induction are proposed. Among them, pharmacological methods are the most relevant. A literature review was carried out based on the highest levels of evidence and on the grade of recommendations. According to the literature, the use of estrogens, relaxin, mifepristone and hyaluronidade should not be stimulated because there are not enough evidences for their recommendation, so their utilization should be limited to research protocols. Oxytocin is an effective method for induction of labor that may be used in patients with ruptured membranes. On the other hand, prostaglandins and misoprostol (a prostaglandin E1 analog) are effective for induction of labor independently on the membrane integrity. Vaginal administration should be preferred for prostaglandins. Misoprostol is habitually preferred due to practical questions, such as low cost and facility for storage and administration. Low doses of misoprostol should be used, and the currently recommended dose is 25 µg every four or six hours. Both vaginal and oral routes of administration can be used.

Centro de Atenção à Mulher, Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP) – Recife (PE), Brasil.

¹ Pós-graduando (doutorado) em Saúde Materno Infantil do IMIP; Coordenador da Residência Médica em Medicina Fetal do IMIP – Recife (PE), Brasil.

² Doutora em Tocoginecologia pela Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) – Campinas (SP), Brasil; Professora da Pós-graduação em Saúde Materno-Infantil do IMIP – Recife (PE), Brasil.

³ Pós-graduando (doutorado) em Saúde Materno Infantil do IMIP – Recife (PE), Brasil.

Endereço para correspondência: Alex Sandro Rolland de Souza – Avenida Rui Barbosa, 579, apto. 406 – Graças – CEP 52011-040 – Recife (PE), Brasil – Tel.: (81) 3221-7924 – E-mail: alexrolland@uol.com.br

Introdução

A indução do trabalho de parto na presença de feto vivo, a termo, é indicada em diversas situações clínicas, incluindo gestações prolongadas, ruptura prematura das membranas, pré-eclâmpsia, diabetes, oligo-hidrânio e restrição do crescimento fetal. Estima-se que mais de 15% de todas as gestantes podem apresentar alguma indicação de indução do parto. No entanto, quando se encontra uma cérvix desfavorável, definida como um escore de Bishop menor que 6, existe um risco aumentado de falha de indução e, conseqüentemente, de necessidade de cesariana. O aumento da incidência de cesariana pode representar um problema relevante, sobretudo em nosso país, onde as taxas de cesariana já são inaceitavelmente elevadas^{1(C)}. Assim, medidas que possam vir a diminuir essa incidência são de grande importância para a Saúde Pública.

Estão disponíveis na atualidade diversos métodos de indução de parto, cuja importância vem crescendo nos últimos anos, uma vez que a utilização de um método efetivo pode viabilizar o parto vaginal em aproximadamente 70 a 80% dos casos^{2(A)}. Embora a prática de indução do parto seja relatada desde a antiguidade, os métodos naturais utilizados no passado, como óleo de rícino, eram pouco eficazes e modernamente muitas outras drogas vêm sendo estudadas, como relaxina, hialuronidase, mifepristona, ocitocina, dinoprostona e misoprostol^{2-15(A)}.

A seleção do melhor método para indução do parto deve considerar parâmetros como efetividade, segurança, custo, facilidade de administração e conforto para a usuária^{2-15(A)}. Estes parâmetros devem ser avaliados de acordo com o mais alto nível de evidência científica, proporcionando assim uma conduta obstétrica adequada, de forma a beneficiar o binômio materno-fetal. Assim, o presente estudo tem como objetivo determinar, de acordo com a literatura, qual o método farmacológico mais indicado para a indução do parto, apresentando boa eficácia com a menor dose possível e baixa incidência de efeitos adversos.

Metodologia

Foram realizadas pesquisas nos bancos de dados Medline/Pubmed, Lilacs/SciELO e biblioteca Cochrane em busca das melhores evidências clínicas disponíveis, determinando-se, ainda, o grau de recomendação. Utilizaram-se os seguintes descritores na língua portuguesa e inglesa: “trabalho de parto induzido”, “estrógenos”, “ocitocina”, “misoprostol”, “relaxina”, “dinoprostona”, “prostaglandina e2”, “prostaglandina f2”, “hialuronidase”, “mifepristona”, “propranolol” e “ensaio clínico”. Também foram

consultadas diretrizes de sociedades, como *Royal College Obstetricians and Gynecologists* (RCOG)¹⁶ e *American College Obstetricians and Gynecologists* (ACOG)¹⁷. A seleção inicial dos artigos foi realizada com base em seus títulos e resumos e, quando relacionados ao assunto, buscou-se o texto completo. Todos os artigos sobre as doses e vias de administração do misoprostol foram incluídos, não havendo critério de exclusão quanto ao desenho do estudo, tendo em vista a necessidade de uma revisão abrangente. Os artigos utilizados nesta pesquisa se restringiram aos idiomas inglês, espanhol e português.

Foram pesquisados 751 artigos no período de 2001 a 2009 e, destes, selecionaram-se 40 para a produção da presente revisão. Priorizaram-se os artigos mais recentes por serem mais coerentes com a prática médica atual, e os artigos com o maior nível de evidência, além de revisões narrativas e consensos de sociedades médicas.

Estrogênio

Sugere-se que o estrogênio age no colo uterino, promovendo mudanças cervicais sem efeitos relevantes sobre a atividade uterina. Assim, poderia ser utilizado para indução do parto. A maioria dos estudos utiliza estrógenos naturais e seus análogos, como o estradiol, preparados especificamente para a pesquisa, uma vez que não está disponível comercialmente o preparado para indução do parto^{3(A)}.

Em uma revisão sistemática encontrada na biblioteca Cochrane, incluíram-se sete ensaios clínicos com 465 gestantes que compararam o estrogênio com outros métodos de indução. Nenhum dos estudos relatou os desfechos primários, como parto vaginal ocorrido com 24 horas, taxa de cesariana e morbidade materna e fetal grave. Em relação aos desfechos secundários, não se encontrou nenhuma diferença estatisticamente significativa. Os autores concluem que não existem evidências suficientes para recomendar o uso do estrogênio como indutor do parto. Sua utilização deve, portanto, ficar restrita, por enquanto, aos protocolos de pesquisa^{3(A)}.

Ocitocina

A ocitocina é o método de indução mais comumente usado em todo o mundo. Pode ser usada isoladamente, em combinação com amniotomia ou depois do amadurecimento cervical com outro agente^{4(A)}. Tem uma resposta bastante influenciada por paridade, idade gestacional, condições do colo, ruptura das membranas e apresentação fetal^{4(A)}. A ocitocina apresenta melhor efeito nas últimas semanas da gestação devido à maior

concentração de receptores no miométrio, além de ter melhor ação depois de iniciado o trabalho de parto¹⁷(D).

Múltiplos esquemas para indução com ocitocina já foram propostos. O *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) e o *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists* (RCOG) recomendam que a ocitocina seja iniciada na dose de 1 a 2 mU/min, acrescentando-se gradualmente 1 a 2 mU/min a cada 30 minutos, até o desencadeamento do trabalho de parto. A dose máxima não deve exceder 32 mU/min^{16,17}(D).

Encontra-se disponível uma revisão sistemática da biblioteca Cochrane incluindo 58 ensaios clínicos e 11.129 mulheres, comparando-se o uso isolado de ocitocina intravenosa para amadurecimento cervical e indução do parto com diversos outros métodos de indução. Observou-se que o parto vaginal não ocorreu em 54% dos casos dentro das primeiras 24 horas quando se empregou a conduta expectante, contra apenas 8,3% no grupo da ocitocina intravenosa (ECR=3; n= 399; RR=0,16; IC95%=0,10-0,25), porém observou-se aumento significativo na frequência de cesarianas no grupo que recebeu ocitocina (10,3 *versus* 8,9%; ECR=24; N=6.620; RR=1,17; IC95%=1,01-1,36). Ao se comparar o uso isolado da ocitocina com prostaglandina via vaginal (ECR=4; N=360; RR=1,85; IC95%=1,41-2,43) e intracervical (ECR=2; N=258; RR=1,49; IC95%=1,12-1,99), a ocitocina esteve associada com maior insucesso na obtenção do parto vaginal, quando não se considerou o estado de integridade das membranas⁴(A).

Nessa mesma revisão, quando se realizou análise de subgrupo de acordo com a presença de membrana rota, observou-se que ambas as intervenções são igualmente eficazes, podendo tanto a ocitocina como a prostaglandinas ser recomendadas como método de indução em casos de ruptura prematura das membranas. Os autores concluem que os dados são insuficientes para se fazer alguma recomendação específica para os casos de indução com bolsa d'água íntegra. Sugere-se que, genericamente, a ocitocina seja usada em conjunto com outro método ou agente que amadureça o colo uterino, aumentando desta forma a chance de sucesso da indução do parto⁴(A). O RCOG, porém, recomenda que, em casos de colo desfavorável, o uso de prostaglandina seja preferido¹⁶(D). Deve-se destacar que, caso ocorra necessidade de se utilizar ocitocina depois da aplicação de prostaglandina ou misoprostol, deve-se aguardar pelo menos um intervalo mínimo de seis horas após a última dose¹⁶(D).

Depois desta revisão, foram publicados outros ensaios clínicos sobre ocitocina para indução do parto. Comparou-se o uso de 50 µg de misoprostol vaginal, administrado em duas doses com intervalo de seis horas, com altas doses de ocitocina, 6 mU/min, para indução do trabalho de parto, observando-se o

desencadeamento do trabalho de parto em 80% das pacientes no grupo do misoprostol e 33,3% no grupo da ocitocina. A média de tempo da indução ao parto foi de 10,6 ± 3,7h e 17 ± 7,2h no grupo do misoprostol e no grupo da ocitocina, respectivamente (p<0,05). A frequência de parto vaginal foi significativamente maior no grupo do misoprostol (72,7%) em relação à ocitocina (45,5%). Não foram encontradas diferenças entre os grupos em relação a outros desfechos maternos e aos desfechos perinatais¹⁸(A).

Em outro estudo mais recente que incluiu 327 gestantes, comparou-se misoprostol e ocitocina, encontrando-se uma taxa semelhante de parto vaginal entre os dois grupos. A média do tempo entre a indução e o parto foi menor no grupo da ocitocina do que no grupo do misoprostol (13,1 *versus* 16,3h; p=0,005), não havendo diferenças significativas para outros desfechos avaliados¹⁹(A).

Um ensaio clínico comparando ocitocina e misoprostol não encontrou diferença significativa na efetividade de ambas as drogas na presença de ruptura prematura das membranas. O intervalo de tempo entre a indução e o parto foi de 10,6 ± 2,45h com o misoprostol e de 11,6 ± 1,91h com a ocitocina (p=0,063). A frequência de parto vaginal foi de 83,3 e 87,7%, e a incidência de cesariana foi de 16,7 e 8,2% para os grupos de misoprostol e ocitocina, respectivamente²⁰(A).

Também se comparou misoprostol sublingual, na dose de 50 µg a cada 4 horas, com o máximo de cinco doses, com a amniotomia mais ocitocina. Observou-se que a frequência de parto vaginal ocorrido dentro de 24 horas foi menor no grupo do misoprostol em relação ao grupo da amniotomia mais ocitocina (68 *versus* 100%; RR=0,68; IC95%=0,51-0,91; p=0,009). A média do intervalo da indução ao parto vaginal foi 4,5 horas maior no grupo do misoprostol (p=0,027). Não houve diferença para outros desfechos, porém as gestantes se declararam mais satisfeitas no grupo do misoprostol (92 *versus* 60%; RR=1,53; IC95%=1,09-2,16; p=0,008)²¹(A).

Propranolol

Estudos em animais sugerem um efeito de redução da contração uterina causado pelas catecolaminas, que pode ser inibido pelo propranolol. A partir desta constatação, foram realizados dois ensaios clínicos que compararam a administração da ocitocina com o uso de propranolol mais ocitocina para indução do trabalho de parto^{22,23}.

O primeiro estudo foi publicado em 2006 com 107 gestantes, não se encontrando nenhuma diferença entre os grupos quanto à incidência de cesarianas ou parto vaginal (propra-

nolol e ocitocina=73% *versus* ocitocina=85%; RR=0,86; IC95%=0,70-1,05). Também não houve diferença entre os dois grupos em relação a outros desfechos maternos e neonatais. Entretanto, observou-se uma frequência menor de trabalho de parto aumentado no grupo que utilizou propranolol²²(A). Ressalta-se que esse estudo foi realizado para condução do trabalho de parto.

Um ensaio clínico comparou o uso de ocitocina isolada com ocitocina em associação ao propranolol em gestantes submetidas à indução do parto. Em 150 gestantes, não se encontrou diferença na frequência de parto vaginal dentro de 24 horas. Entretanto, observou-se que o grupo que recebeu propranolol apresentou tempo menor para se obter contrações uterinas adequadas, menor intervalo entre o início da indução e o início da fase ativa do trabalho de parto e menor intervalo entre o início da indução e o parto²³(A).

Diante do exposto, observa-se que não existem evidências suficientes sobre a utilização do propranolol para indução do parto, devendo esta ser reservada a protocolos de estudos^{22,23}(A).

Relaxina

A relaxina é uma proteína composta por duas cadeias de aminoácidos. O seu papel durante a gravidez e o parto ainda não está bem estabelecido. Embora o seu papel na indução do parto seja discutido desde a década de 1950, somente com o advento das técnicas de DNA recombinante é que esta droga pôde ser sintetizada e mais bem estudada³(A).

Segundo a revisão sistemática da biblioteca Cochrane, incluindo quatro ensaios clínicos com 267 gestantes e comparando o uso da relaxina com outros métodos de indução, observou-se uma frequência significativamente menor de colo desfavorável depois do uso da relaxina (21,9 *versus* 49,3%; RR=0,45; IC95%=0,28-0,72), sem nenhum efeito detectável sobre as taxas de hiperestimulação e operação cesariana. Também não houve diferença em relação a outros desfechos maternos e perinatais. Os autores sugerem que novos ensaios clínicos ainda são necessários para melhor definição da utilização deste método, tanto para amadurecimento cervical como para indução do parto⁵(A).

Mifepristona

A progesterona inibe as contrações uterinas e uma nova classe de agentes farmacológicos tem sido desenvolvida para antagonizá-la. O mais conhecido desses agentes é a mifepristona, também conhecida como RU 486, desenvolvida inicialmente para facilitar as técnicas de indução de abortamento⁶(A).

Alguns estudos mostraram que a mifepristona pode também induzir o parto ou amadurecer o colo uterino em gestação a termo. A revisão sistemática da biblioteca Cochrane incluiu sete ensaios clínicos randomizados com 594 gestantes que usaram a mifepristona em diferentes doses e em comparação a nenhum método de indução. Houve uma frequência menor de colo desfavorável depois de 48 horas no grupo das gestantes tratadas com mifepristona (RR=0,36; IC95%=0,2-0,63) e 96 horas (RR=0,39; IC95%=0,23-0,66). Verificou-se, ainda, no grupo das gestantes que receberam mifepristona, que o parto ocorreu com maior frequência dentro do período de 48 horas (RR=2,82; IC95%=1,82-4,36) e 96 horas (RR=3,40; IC95%=1,96-5,92) em relação ao grupo que recebeu placebo. As gestantes tratadas com mifepristona tiveram menor frequência de cesárea (RR=0,71; IC95%=0,53-0,95) e não houve diferença entre os dois grupos em relação aos efeitos colaterais neonatais e maternos. Os autores concluem que há dados insuficientes para recomendar a mifepristona para indução do parto, uma vez que estudos que comparam esta droga com outros métodos de indução não foram encontrados. Contudo, a mifepristona mostrou-se melhor que o placebo⁶(A).

Depois da publicação da revisão sistemática, um ensaio clínico foi publicado comparando 200 mg de mifepristona oral com ocitocina intravenosa para indução do trabalho de parto em 65 gestantes com ruptura prematura das membranas, durante um período de observação de 18 horas. O uso de mifepristona associou-se a maior intervalo entre indução e parto (1.194,1 min \pm 568 *versus* 770,8 \pm 519,9 min; p=0,001), porém com maior frequência de parto vaginal dentro de 24 horas (78,1 *versus* 51,5%; RR=0,66; IC95%=0,45-0,96; p=0,01). No grupo que recebeu mifepristona, observou-se ainda uma maior taxa de frequência cardíaca fetal não tranquilizadora (RR=4,36; IC95%=1,02-18,66; p=0,02), uma tendência a maior incidência de cesariana (RR=2,26; IC95%=0,64-7,99; p=0,19) e maior frequência de admissão na unidade de terapia neonatal (33,3 *versus* 9,4%; RR=3,56; IC95%=1,09-11,58)²⁴(A).

Um estudo prospectivo foi realizado com a mifepristona administrada ambulatorialmente. A mifepristona oral foi administrada na dose única de 400 mg, sendo a gestante encaminhada a sua residência para aguardar o trabalho de parto por 48 horas. Caso ocorresse falha da indução do parto nesse período, a gestante era internada, passando a receber 50 μ g de misoprostol oral a cada 4 horas. Considerou-se que a indução do parto foi bem sucedida dentro de 48 horas em 66% das gestantes que receberam mifepristona²⁵(A).

Assim, a mifepristona ainda não é recomendada para indução do parto, e sua utilização está restrita a protocolos de estudo.

Hialuronidase

A dilatação da cérvix uterina não depende apenas das contrações uterinas, mas também do processo de esvaecimento. O colo uterino é um órgão fibroso composto principalmente de ácido hialurônico, colágeno e proteoglicanas. O ácido hialurônico aumenta com a evolução da gravidez e ainda mais com o início do trabalho de parto, reduzindo rapidamente após o nascimento. A hialuronidase despolimeriza os componentes conjuntivos do colo uterino, proporcionando o seu amolecimento e esvaecimento⁷(A).

Está disponível uma revisão sistemática na biblioteca Cochrane que incluiu apenas um ensaio clínico com 168 gestantes, comparando a administração da hialuronidase ao placebo. A injeção intracervical da hialuronidase resultou na diminuição das taxas de cesariana (RR=0,37; IC95%=0,22-0,61), na diminuição da necessidade de ocitocina (RR=0,20; IC95%=0,10-0,41) e tornou o colo mais favorável após 24 horas (RR=0,62; IC95%=0,52-0,74). Nenhum efeito adverso materno e neonatal foi relatado. Os autores sugerem que a hialuronidase pode apresentar resultados favoráveis na indução do parto. Contudo, o seu uso não é recomendado na prática clínica devido à disponibilidade de métodos menos invasivos, além da necessidade de novos ensaios clínicos. Sua utilização, portanto, também deve ser reservada a protocolos de pesquisas⁷(A).

Um ensaio clínico randomizado mostrou que a hialuronidase é menos efetiva do que o cateter de Foley em gestantes a termo. O grupo da hialuronidase apresentou maior tempo de indução, requerendo maior dose de ocitocina adicional e apresentando menor número de partos vaginais. No entanto, o conforto referido pelas pacientes foi mais frequente no grupo da hialuronidase²⁶(A).

Outro ensaio clínico randomizado que comparou a hialuronidase ao placebo foi realizado com 168 gestantes. Observou-se uma frequência maior de resposta positiva em 48 horas (55 *versus* 7%; $p < 0,0001$) e 96 horas (93 *versus* 22%; $p < 0,0001$) com a hialuronidase. A média da duração do parto em nulíparas e mulíparas foi 5,5 e 5,2 horas menor com a utilização da hialuronidase, respectivamente. A proporção de parto vaginal foi maior nas gestantes que receberam hialuronidase (82 *versus* 51%; $p = 0,0007$)²⁷(A).

Prostaglandinas

1. PGE₂ (Dinoprostona) e PGF₂

A dinoprostona foi, durante muito tempo, a droga padrão para o amadurecimento cervical e indução do trabalho de parto

em países desenvolvidos, até o início da década de 1990. Dentre os vários estudos para a indução do trabalho de parto, muitos foram realizados utilizando prostaglandina E₂ (PGE₂), como a dinoprostona em baixas doses por via intracervical, demonstrando boa eficácia⁸(A). No entanto, as preparações de prostaglandinas são caras, o que torna difícil o seu uso nos países em desenvolvimento, como o Brasil. Nos Estados Unidos da América (EUA), em 1992 o Food and Drug Administration (FDA) aprovou a PGE₂ gel para uso em humanos e o pessário de silicone da PGE₂ em 1995, o qual promove a liberação contínua da droga¹⁷(D). Atualmente, encontra-se disponível no Brasil um sistema de liberação vaginal de dinoprostona, o Propess 10 mg[®].

De acordo com a revisão sistemática da biblioteca Cochrane, que incluiu 57 estudos, comparando as prostaglandinas E₂ e F₂ por via vaginal ao placebo ou nenhum tratamento ou ao uso de outras prostaglandinas, exceto o misoprostol, estas drogas são eficazes para indução do trabalho de parto. Com a administração vaginal da PGE₂, a frequência de parto vaginal não ocorrido em 24 h foi menor comparado ao placebo ou nenhum tratamento (ECR=2; N=384; 18,1 *versus* 98,9%; RR=0,19; IC95%=0,14-0,25), embora às custas de um aumento na taxa de hiperestimulação uterina com alteração na frequência cardíaca fetal (ECR=13; N=1.203; 4,6 *versus* 0,51%; RR=4,14; IC95%=1,93-8,90). Observou-se uma incidência de cesariana semelhante, mas houve uma redução significativa da necessidade de ocitocina e na taxa de líquido amniótico meconizado, embora se tenha observado aumento da necessidade de analgesia do parto⁸(A).

Com relação à administração vaginal da PGF₂, três ensaios clínicos foram incluídos, observando-se uma diminuição da necessidade de ocitocina, sem diferença significativa em relação a outros desfechos maternos e perinatais. Apenas dois pequenos estudos compararam PGE₂ com PGF₂, de forma que não existem dados suficientes para se definir uma recomendação. Quanto à forma de aplicação da PGE₂, gel ou comprimido, não foram encontradas diferenças significativas para a maioria dos desfechos avaliados⁸(A).

Sete ensaios clínicos compararam baixa e alta dose de PGE₂. Observou-se uma redução significativa na proporção de hiperestimulação com alteração da frequência cardíaca fetal com a administração de baixa dose (1,4 *versus* 11,3%; RR=0,18; IC95%=0,03-0,99), não havendo diferenças quanto às taxas de cesariana, de morbidade grave materna e neonatal e de outros desfechos avaliados⁸(A).

Embora os efeitos das formulações de prostaglandinas (gel ou comprimido) sejam semelhantes⁸(A), o RCOG recomenda a administração preferencial do gel. A dose recomendada para os comprimidos é de 3 mg a cada seis ou oito horas, com dose

máxima de 6 mg. O gel pode ser administrado na dose de 2 mg em nulíparas e mulheres com colo uterino desfavorável, e na dose de 1 mg para as demais mulheres. A segunda dose pode ser administrada após 6 horas com dose máxima de 4 mg para as nulíparas e mulheres com colo desfavorável e de 3 mg para as outras gestantes¹⁶(D).

Outra revisão sistemática da Cochrane avaliou o uso de prostaglandina administrada por via extra-amniótica para indução do parto. Foram incluídos dez ensaios clínicos, porém envolvendo um número pequeno de participantes. Observou-se que a necessidade de ocitocina foi menor com a utilização da prostaglandina (RR=0,50; IC95%=0,38-0,66). Como a análise resultou em muitas comparações sem diferença estatística, apresentando intervalos de confiança largos, apesar de provavelmente as prostaglandinas administradas por via extra-amniótica serem efetivas para indução do parto, há poucas informações conclusivas para uma recomendação efetiva da sua utilização na prática clínica⁹(A).

A biblioteca Cochrane disponibiliza uma revisão sistemática sobre a prostaglandina oral comparada a outros métodos de indução. Dos 19 estudos incluídos, os quais não foram classificados como de boa qualidade, 15 compararam a prostaglandina oral com ocitocina intravenosa com ou sem amniotomia. Os autores concluem que a prostaglandina oral apresenta efeitos colaterais gastrointestinais com mais frequência do que outros métodos, não havendo vantagens claras na sua utilização¹⁰(A).

A prostaglandina intravenosa foi comparada a outros ou nenhum método de indução do parto em outra revisão sistemática da biblioteca Cochrane. Incluíram-se 13 ensaios clínicos, não se evidenciando diferenças significativas entre a prostaglandina e a ocitocina por via intravenosa em relação à frequência de partos não ocorridos dentro de 24 horas (ECR=9; N=990; RR=0,85; IC95%=0,61-1,18). Por outro lado, a administração de altas doses de prostaglandina intravenosa associou-se ao aumento expressivo da frequência de efeitos adversos maternos (ECR=8; N=940; RR=3,75; IC95%=2,46-5,70) e de síndrome de hiperestimulação uterina (ECR=5; N=390; RR=6,76; IC95%=1,23-37,11)¹¹(A).

Está disponível uma revisão sistemática específica sobre prostaglandina intracervical na biblioteca Cochrane. Esta revisão incluiu 56 ensaios clínicos e sugere que a via de administração intracervical é mais efetiva quando comparada ao placebo ou nenhum tratamento, porém não apresenta benefícios claros em relação à administração vaginal. O uso de prostaglandina cervical, em relação ao placebo, associou-se com menor frequência de parto vaginal não ocorrido dentro de 24 horas (ECR=4; N=198; RR=0,61; IC95%=0,47-0,79), com aumento na taxa

de hiperestimulação uterina sem alteração na frequência cardíaca fetal (ECR=11; N=2.531; RR=1,59; IC95%=1,09-2,33) e uma tendência à diminuição da incidência de cesarianas (ECR=27; N=3.734; RR=0,88; IC95%=0,77-1,00). A via de administração intracervical da prostaglandina foi menos efetiva que a vaginal, com maior frequência de partos vaginais não ocorridos em 24 horas (ECR=11; N=2.200; RR=1,26; IC95%=1,12-1,41), não havendo diferença significativa para os outros desfechos maternos e fetais¹²(A). Com base nessas revisões sistemáticas, o RCOG recomenda preferencialmente a via vaginal para administração das prostaglandinas¹⁶(D).

Depois da publicação das revisões sistemáticas já citadas, surgiram estudos comparando o pessário de dinoprostona associado à ocitocina com o uso isolado do pessário para indução do parto. Observou-se que a infusão de ocitocina com o pessário de dinoprostona não aumentou significativamente a taxa de parto vaginal dentro de 24 horas em relação ao pessário isolado (48,6 *versus* 35,9%; RR=1,4; IC95%=0,45-0,81; p=0,07). Contudo, a associação do pessário com a ocitocina reduziu a necessidade de repetição da dinoprostona (37,1 *versus* 61,2%; RR=0,61; IC95%=0,45-0,81; p=0,001) e melhorou a satisfação materna em relação ao nascimento²⁸(A).

O objetivo principal de outro estudo foi comparar a eficácia da dinoprostona vaginal com ou sem ocitocina em relação a 50 µg de misoprostol vaginal com ocitocina. Não se observou diferença significativa entre os três métodos de indução para nenhum desfecho materno ou neonatal, sugerindo eficácia similar entre os grupos²⁹(A). Outro estudo randomizou 588 gestantes para indução do parto por três métodos, dinoprostona vaginal, misoprostol vaginal e cateter de Bard. Observou-se que o intervalo entre a indução e o parto foi mais curto com o cateter (cateter: 12,9h *versus* dinoprostona: 16,8h *versus* misoprostol: 17,3h), contudo não houve diferença em relação a outros desfechos maternos e neonatais³⁰(A). Da mesma forma, outro ensaio clínico recente e de boa qualidade não encontrou diferenças significativas entre a dinoprostona e o misoprostol³¹(A).

De forma contrária, um ensaio clínico encontrou menor intervalo entre a indução e o parto com o misoprostol (16,6 ± 5,1 h *versus* 27,7 ± 12,7 h), cujo uso também se associou a um aumento na frequência de melhor escore de Bishop após 12 horas de indução. Outro estudo sugeriu maior efetividade do misoprostol por apresentar maior frequência de parto vaginal com 24 horas (75 *versus* 53,8%; RR=1,40; IC95%=1,07-1,45), sem diferença na média do intervalo entre a indução e o parto (misoprostol: 14,9h *versus* dinoprostona: 15,8h; p=0,51). Entretanto, esta maior efetividade foi verificada às custas de uma tendência a maior frequência de taquisistolia (6,1 *versus* 4,6%;

RR=1,15; IC95%=0,6-2,24) e de síndrome de hiperestimulação uterina (7,6 *versus* 4,6%; RR=1,26; IC95%=0,72-2,24)³²(A).

2. Misoprostol

O misoprostol vem sendo amplamente utilizado para indução do parto no mundo, estando disponíveis diversos ensaios clínicos e revisões sistemáticas que comparam misoprostol com prostaglandinas e com diversos outros métodos de indução do parto, até mesmo placebo^{1,2,13-15,32-40}(A).

Em uma revisão sistemática publicada na biblioteca Cochrane, foram incluídos 70 ensaios clínicos utilizando misoprostol vaginal para indução do parto em feto vivo. Cinco pequenos estudos compararam misoprostol com placebo (339 gestantes), observando-se que o misoprostol se associou com melhora do amadurecimento cervical (RR=0,09; IC95%=0,03-0,24). Observou-se também redução significativa da necessidade de utilização da ocitocina (RR=0,52; IC95%=0,41-0,68) e maior frequência de partos vaginais nas primeiras 24 horas da indução (RR=0,36; IC95%=0,19-0,68) com o uso de misoprostol. Entretanto, encontrou-se uma frequência maior de taquissístolia (RR=10,11; IC95%=1,91-53,6)¹³(A).

Quando comparado com prostaglandina E2, prostaglandina intracervical E2 e ocitocina, o misoprostol esteve associado com menor possibilidade de o parto não ocorrer nas primeiras 24 horas, com maior frequência de taquissístolia, menor necessidade da utilização de ocitocina e de colo imaturo após 12 e 24 horas. Não foram detectadas diferenças nos resultados maternos e perinatais, apesar de haver uma tendência a maior risco de eliminação de mecônio intraparto associado ao misoprostol. A conclusão dos autores é que o misoprostol vaginal é mais efetivo do que os métodos convencionais para amadurecimento do colo e indução do parto. Entretanto, o risco de hiperestimulação uterina com alterações da frequência cardíaca fetal está aumentado¹³(A).

Os vários esquemas posológicos foram comparados e observou-se que uma dosagem mais baixa (25 µg) de misoprostol vaginal não se associa com maior falha de indução do trabalho de parto em 24 horas, porém há maior necessidade do uso de ocitocina complementar (ECR=12; RR=1,23; IC95%=1,08-1,40). Verificou-se ainda uma menor frequência de hiperestimulação uterina com ou sem alterações da frequência cardíaca fetal. Os autores concluem que regimes com doses mais baixas podem ser tão efetivos quanto outras prostaglandinas e sem aumento do risco de hiperestimulação, porém a melhor via e a melhor dose de administração ainda estão por ser determinadas¹³(A).

Outra revisão sistemática abordou especificamente os esquemas posológicos para uso do misoprostol vaginal, encontrando

apenas cinco ensaios clínicos randomizados que compararam as doses de 25 e 50 µg. O uso da dose de 25 µg associou-se com menor frequência tanto de hiperestimulação (4,4 *versus* 9,3%; OR=0,44; IC95%=0,25-0,77) como de taquissístolia (8,9 *versus* 20,8; OR=0,36; IC95%=0,24-0,53). O intervalo entre o início da indução e o parto vaginal foi aproximadamente 5 horas mais curto no grupo que recebeu 50 µg, embora nenhuma diferença tenha sido encontrada na taxa de cesarianas e partos operatórios (OR=1,11; IC95%=0,70-1,75). O uso da dose de 50 µg esteve associado com maior proporção de partos nas primeiras 24 horas (OR=0,68; IC95%=0,47-0,98), maior frequência de parto após única dose (OR=0,57; IC95%=0,32-0,99) e uma menor frequência de necessidade de ocitocina (OR=1,93; IC95%=1,44-2,59). Não houve diferenças significativas na taxa de cesáreas por alteração da frequência cardíaca fetal (OR=0,66; IC95%=0,39-1,14), nos escores de Apgar do 5º minuto abaixo de sete (OR=0,66; IC95%=0,22-1,28) e na admissão em UTI neonatal (OR=0,60; IC95%=0,34-1,06)³³(A).

Um estudo publicado em 2007 incluiu 62 gestantes randomizadas para utilização de 25 µg ou 12,5 µg de misoprostol vaginal a cada 4 horas até o máximo de 8 doses. Não foram encontradas diferenças significativas entre as doses de 12,5 e 25µg em relação ao intervalo de tempo entre o início da indução e o parto (1.524 *versus* 1.212min; p=0,3, respectivamente), na frequência de partos vaginais (70 *versus* 71,8%; p=0,7), no escore de Apgar inferior a 7 no quinto minuto (3,3 *versus* 6,25%; p=0,5) e na frequência de taquissístolia (3,3 *versus* 6,2%; p=0,5). Os autores concluíram que a dose de 12,5 µg foi efetiva para indução do trabalho de parto. No entanto, o estudo não teve poder suficiente para avaliar possíveis diferenças de efetividade e segurança entre os dois esquemas³⁴(A).

Embora o misoprostol por via vaginal seja efetivo para indução do parto em gestações a termo com feto vivo, outras vias de administração e os esquemas posológicos ainda estão sendo estudados. A dose atualmente recomendada é de 25 µg a cada 4 ou 6 horas¹⁶(D), sendo que doses menores vêm sendo avaliadas e doses maiores podem ser utilizadas em casos selecionados^{34,40}(A).

Uma revisão sistemática da biblioteca Cochrane contempla a questão do misoprostol administrado por via oral. Vários ensaios clínicos de boa qualidade foram incluídos, com diferentes comparações. Comparou-se o misoprostol oral com o placebo em sete estudos, totalizando 669 gestantes. Observou-se que o parto vaginal em 24 horas foi mais comum com o misoprostol oral (RR=0,16; IC95%=0,05-0,49), havendo menor necessidade de ocitocina (RR=0,35; IC95%=0,28-0,44) e redução da incidência de cesariana (RR=0,61; IC95%=0,41-0,93)¹⁴(A).

O misoprostol oral foi também comparado à dinoprostona vaginal em 10 estudos (3.368 gestantes). As mulheres que receberam o misoprostol oral apresentaram menor incidência de cesariana (RR=0,87; IC95%=0,77-0,98), sem evidência de outras diferenças significativas. Em 8 ensaios clínicos envolvendo 1.026 gestantes, o misoprostol oral foi comparado à ocitocina. Não se encontraram diferenças significativas em relação às taxas de parto vaginal não ocorrido dentro de 24 horas (RR=1,17; IC95%=0,77-1,80) e de cesariana (RR=0,93; IC95%=0,69-1,26). Houve um aumento significativo na frequência de líquido amniótico com mecônio em gestantes com ruptura prematura das membranas quando o misoprostol oral foi administrado (RR=1,72; IC95%=1,08-2,74), porém não houve diferenças significativas em relação a desfechos fetais ou neonatais adversos¹⁴(A).

Para a comparação entre o misoprostol oral e vaginal, foram incluídos 26 estudos com 5.096 gestantes. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos quanto à frequência de parto vaginal não ocorrido em até 24 horas (RR=1,05; IC95%=0,76-1,45), necessidade de ocitocina e outros desfechos maternos e perinatais. Verificou-se uma menor frequência de recém-nascidos com escore de Apgar menor que 7 no quinto minuto no grupo do misoprostol oral (RR=0,65; IC95%=0,44-0,97) e menor incidência de hiperestimulação uterina com o misoprostol oral (RR=0,58; IC95%=0,35-0,96), porém observou-se muita heterogeneidade dos estudos, o que dificultou a interpretação desse último resultado. Os autores sugerem que o uso de misoprostol oral é mais seguro e cursa com menores efeitos colaterais em relação ao misoprostol vaginal, devendo, em sua opinião, representar a via de escolha para administração da droga. Baixas doses devem ser utilizadas, propondo-se a solução oral como alternativa para administração de doses de 20 ou 25µg¹⁴(A).

A baixa dose do misoprostol oral foi avaliada em uma recente revisão sistemática. Incluíram-se 9 ensaios clínicos com 2.937 gestantes, sendo encontrada uma redução na frequência de cesariana com misoprostol em baixa dose em relação à dinoprostona (20 versus 26%; RR=0,82; IC95%=0,71-0,96). Não houve diferenças significativas na frequência de hiperestimulação uterina e na necessidade de ocitocina. Desses nove estudos, dois compararam o misoprostol oral ao vaginal, observando-se que o misoprostol oral apresentou uma frequência significativamente menor de hiperestimulação uterina com alteração da frequência cardíaca fetal (2 versus 13%; RR=0,19; IC95%=0,08-0,46), sem diferença em relação aos outros desfechos avaliados. Os autores concluem que a dose de 20 µg de misoprostol oral a cada duas horas tem efetividade semelhante à da dinoprostona e do misoprostol vaginal¹⁵(A).

Todos esses estudos apontam que o misoprostol por via oral representa um agente efetivo para indução do trabalho de parto, com maior segurança em termos de hiperestimulação uterina com comprometimento da frequência cardíaca fetal¹⁴(A). A dose recomendada é semelhante à dose por via vaginal^{14,35}(A). Entretanto, mais estudos são necessários para se determinar a melhor dose pela via oral e os possíveis efeitos adversos, uma vez que os estudos foram heterogêneos quanto aos esquemas terapêuticos e às doses utilizadas.

Outra via de administração que passou a ser avaliada mais recentemente é a sublingual. Essa via de administração foi comparada à vaginal em revisão sistemática que incluiu 5 estudos com 740 gestantes com indicação de indução do parto com feto vivo a termo. Não se encontrou nenhuma diferença estatisticamente significativa entre as duas vias de administração em relação à frequência de parto vaginal não ocorrido nas primeiras 24 horas (OR=1,27; IC95%=0,87-1,84), de síndrome de hiperestimulação uterina (OR=1,20; IC95%=0,61-2,33) e cesariana (OR=1,3-3; IC95%=0,96-1,85). Entretanto, foi verificado um risco aumentado de taquissístolia nas pacientes que fizeram uso do misoprostol sublingual (OR=1,70; IC95%=1,02-2,83). Assim, os autores sugerem que o misoprostol sublingual é efetivo para a indução do trabalho de parto, contudo ainda são necessários estudos para determinar sua segurança, devendo sua utilização ainda ser reservada para protocolos de pesquisa²(A).

Na biblioteca Cochrane, encontra-se disponibilizada uma revisão sistemática que incluiu ensaios clínicos randomizados que compararam o uso do misoprostol bucal ou sublingual com outras vias de administração para indução do trabalho de parto. Incluíram-se 3 estudos com 502 gestantes, comparando-se o misoprostol bucal/sublingual ao misoprostol oral e vaginal. A via bucal do misoprostol foi associada a uma tendência a menor incidência de cesarianas em relação à via vaginal (RR=0,70; IC95%=0,42-1,15), porém não houve diferenças significativas em relação aos outros desfechos maternos e neonatais¹⁵(A).

Quando dosagens iguais foram utilizadas pelas vias sublingual e oral, a via sublingual do misoprostol foi associada com menor taxa de falha de indução (RR=0,63; IC95%=0,34-1,16), menor necessidade de ocitocina (RR=0,74; IC95%=0,45-1,21) e incidência de cesariana reduzida (RR=0,53; IC95%=0,25-1,14), porém sem diferenças estatisticamente significativas¹⁵(A).

Os autores concluem que o misoprostol administrado pelas vias bucal ou sublingual parece ser tão eficaz quanto pelas vias de administração oral e vaginal. Entretanto, ressalta-se que existem dados insuficientes relativos às complicações e efeitos adversos, devendo as vias sublingual e bucal ser reservadas a protocolos de pesquisa¹⁵(A).

Outra via possível de uso é a retal. O misoprostol retal foi administrado a 32 gestantes na dose de 50 µg a cada 4 horas até deflagrado o trabalho de parto. Observou-se que o intervalo médio de tempo entre a indução e o início das contrações e entre a indução e o parto foram $299,8 \pm 199,9$ min e $681 \pm 340,5$ min, respectivamente. A frequência de taquissístolia foi de 9,4% e aproximadamente 72% das gestantes evoluíram para o parto normal. A corioamnionite e a sepse neonatal foram diagnosticadas em 12,5% dos casos. Os autores sugerem que essa via de administração é efetiva na indução do trabalho de parto em gestantes com ruptura prematura das membranas. Entretanto, ressaltam a necessidade de ensaios clínicos controlados³⁶(B).

Alguns anos atrás, alguns autores sugeriram que a dose do misoprostol poderia ser aumentada com o tempo, caso o trabalho de parto não fosse deflagrado, porém as doses utilizadas foram altas^{37,38}(A). Posteriormente, começaram a surgir ensaios clínicos com administração de solução oral (comprimido diluído em água), ao invés do comprimido^{38,39}(A).

Um ensaio clínico aberto multicêntrico com 695 gestantes utilizou solução oral de misoprostol com 20 µg a cada 2 horas, sendo aumentada após três doses para 40 µg e comparada à dinoprostona vaginal, 2 mg a cada 6 horas. Não foi encontrada diferença significativa na frequência de partos vaginais nas primeiras 24 horas (RR=1,08; IC95%=0,89-1,31), na frequência de hiperestimulação uterina (RR=1,32; IC95%=0,59-2,98), na incidência de cesarianas (RR=0,80; IC95%=0,58-1,11) e nos resultados neonatais³⁸(A).

Com base na mesma ideia, outro ensaio clínico randomizado foi realizado com a solução oral do misoprostol (20-40 µg a cada 2 horas) comparando com sonda de Foley intracervical associado à solução oral e com a dinoprostona. A falha da indução, avaliada através do desfecho “parto vaginal não ocorrido com 24 horas” foi similar entre os três grupos. A incidência de cesarianas e a frequência de parto instrumental foram maiores no grupo que utilizou a sonda de Foley e o misoprostol em relação ao uso apenas de misoprostol, mas sem significância estatística. Os autores sugerem que a associação da sonda de Foley com a solução oral de misoprostol não melhora os desfechos maternos e neonatais³⁹(A).

Recentemente, foi publicado um ensaio clínico randomizado aberto que comparou o uso de solução oral em doses escalonadas de misoprostol com o comprimido vaginal de 25 µg. A solução oral foi preparada a partir do comprimido de misoprostol de 200 µg diluído em 200 mL de água, correspondendo a 1 µg/mL. O tratamento foi iniciado com 20 mL a cada hora por 4 horas, podendo ser aumentado, se necessário, para 40 mL seguidos de 60 mL a cada hora por mais 4 horas,

com dose máxima cumulativa de 1.600 µg. No outro braço, o comprimido de misoprostol foi administrado a cada 4 horas. Encontrou-se uma frequência de parto vaginal dentro de 12 horas de 74,3% no grupo da solução oral e de 25,5% no grupo do misoprostol vaginal (RR=8,44; IC95%=4,52-15,76), além de menor incidência da síndrome de hiperestimulação uterina no grupo da solução oral (0,0 *versus* 11,3%; RR=0,08; IC95%=0,01-0,61). No entanto, no grupo de mulheres que receberam a solução oral houve uma maior frequência de náuseas (RR=27,07; IC95%=1,57-465,70). Os autores concluem que a solução oral escalonada está associada a uma menor incidência de hiperestimulação uterina e de cesarianas em relação ao misoprostol vaginal⁴⁰(A). Ressalta-se, porém, que novos estudos são necessários para determinar se este é um esquema a ser recomendado para a prática clínica. A grande vantagem da solução oral, de acordo com os autores da revisão sistemática da Cochrane, é permitir a diluição correta do comprimido de misoprostol oral que, habitualmente, só se encontra disponível nas doses de 100 e 200 µg¹⁴(A). Entretanto, recentemente surgiu a possibilidade de preparação de uma solução oral especificamente para pesquisa por uma indústria farmacêutica⁴¹.

Considerações finais

Os métodos farmacológicos de indução do trabalho de parto são largamente utilizados em todo o mundo. Não existem evidências suficientes para se recomendar o uso de estrogênio, propranolol, relaxina, mefepistone e hialuronidase, de forma que a utilização de tais substâncias deve, atualmente, limitar-se a protocolos de pesquisa. Ocitocina constitui um método cuja efetividade foi documentada em pacientes com ruptura das membranas, porém as evidências são insuficientes para a sua utilização em outros grupos de pacientes.

Tanto prostaglandinas como misoprostol têm efetividade comprovada na indução do parto, recomendando-se a administração por via vaginal. Não existem diferenças significativas entre ambas as drogas quanto ao perfil de efetividade e segurança, porém o misoprostol é habitualmente preferido em decorrência de questões práticas, como menor custo, facilidade de estocagem e de administração. A dose de misoprostol habitualmente recomendada é de 25 µg por via vaginal a cada quatro a seis horas. Recentemente, tem sido sugerido que a via oral pode ser tão efetiva quanto e mais segura do que a via vaginal, recomendando-se também doses baixas.

No Quadro 1, encontram-se resumidas as principais recomendações para a utilização desses medicamentos.

Quadro 1 - Métodos farmacológicos para indução do trabalho de parto baseado em evidências.

Métodos farmacológicos	Recomendação	Grau de recomendação
Estrogênio	Não há evidências suficientes para sua recomendação.	A
Ocitocina	Recomendada na presença de ruptura prematura nas membranas. Não há evidências suficientes para sua recomendação se as membranas estiverem íntegras.	A
Propranolol	Não há evidências suficientes para sua recomendação.	A
Relaxina	Não há evidências suficientes para sua recomendação.	A
Mifepristona	Não há evidências suficientes para sua recomendação.	A
Hialuronidase	Não há evidências suficientes para sua recomendação.	A
Prostaglandinas	Recomendada para indução, independentemente da integridade das membranas. Deve-se dar preferência à via de administração vaginal.	A
	A melhor dose e forma de apresentação permanecem incertas. No entanto, atualmente a apresentação recomendada é em forma de gel.	D
Misoprostol	Recomendado para indução, independentemente da integridade das membranas. Podem ser utilizadas as vias oral e vaginal.	A
	A melhor dose permanece incerta, recomendando-se atualmente 25µg a cada 4 ou 6 horas.	A
	Não há ainda evidências suficientes para recomendar as vias sublingual, bucal e retal.	B

Leituras suplementares

- Feitosa FEL, Amorim MMR, Alencar Júnior CA, Coutinho IC, Sampaio ZS. Nova formulação de misoprostol sublingual na indução do trabalho de parto. *Rev Assoc Med Bras.* 2006;52(4):251-5.
- Souza ASR, Amorim MMR, Feitosa FEL. Comparison of sublingual versus vaginal misoprostol for the induction of labour: a systematic review. *BJOG.* 2008;115(11):1340-9.
- Thomas J, Kelly AJ, Kavanagh J. Oestrogens alone or with amniotomy for cervical ripening or induction of labour (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2009. Oxford: Update Software.
- Kelly AJ, Tan B. Intravenous oxytocin alone for cervical ripening and induction of labour (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2009. Oxford: Update Software.
- Kelly AJ, Kavanagh J, Thomas J. Relaxin for cervical ripening and induction of labor (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2009. Oxford: Update Software.
- Neilson JP. Mifepristone for induction of labor (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2009. Oxford: Update Software.
- Kavanagh J, Kelly AJ, Thomas J. Hyaluronidase for cervical ripening and induction of labor (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2009. Oxford: Update Software.
- Kelly AJ, Kavanagh J, Thomas J. Vaginal prostaglandin (PGE2 and PGF2a) for induction of labour at term (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2009. Oxford: Update Software.
- Hutton EK, Mozurkewich EL. Extra-amniotic prostaglandin for induction of labour (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2009. Oxford: Update Software.
- French L. Oral prostaglandin E2 for induction of labour (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2009. Oxford: Update Software.
- Luckas M, Bricker L. Intravenous prostaglandin for induction of labour (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2009. Oxford: Update Software.
- Boulvain M, Kelly AJ, Irion O. Intracervical prostaglandins for induction of labour (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2009. Oxford: Update Software.
- Hofmeyr GJ, Gülmezoglu AM. Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2009. Oxford: Update Software.
- Alfirevic Z, Weeks A. Oral misoprostol for induction of labour (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2009. Oxford: Update Software.
- Muzonzini G, Hofmeyr GJ. Buccal or sublingual misoprostol for cervical ripening and induction of labour (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2009. Oxford: Update Software.
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. RCOG evidence-based clinical guideline No. 9. Induction of labour. London (UK): RCOG Press; 2001.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 107. Induction of labor. *Obstet Gynecol.* 2009;114(2):386-97.
- Tabasi Z, Behrashi M, Mahdian M. Vaginal Misoprostol versus high dose of oxytocin for labor induction: a comparative study. *Pak J Biol Sci.* 2007;10(6):920-3.
- Fonseca L, Wood HC, Lucas MJ, Ramin SM, Phatak D, Gilstrap LC, et al. Randomized trial of preinduction cervical ripening: misoprostol vs oxytocin. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199(3):305.e1-5.
- Zeteroglu S, Engin-Ustün Y, Ustün Y, Güvercinçi M, Sahin G, Kamaci M. A prospective randomized study comparing misoprostol and oxytocin for premature rupture of membranes at term. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2006;19(5):283-7.
- Lo TK, Lau WL, Wong KS, Tang LC. Sublingual misoprostol compared to artificial rupture of membranes plus oxytocin infusion for labour induction in nulliparous women with a favourable cervix at term. *Hong Kong Med J.* 2006;12(5):345-50.
- Palomäki O, Uotila J, Tammela O, Kaila T, Lavapuro M, Huhtala H, et al. A double blind, randomized trial on augmentation of labour with a combination of intravenous propranolol and oxytocin versus oxytocin only. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2006;125(1):44-9.
- Kashanian M, Fekrat M, Zarrin Z, Ansari NS. A comparison between the effect of oxytocin only and oxytocin plus propranolol on the labor (a double blind randomized trial). *J Obstet Gynaecol Res.* 2008;34(3):354-8.
- Wing DA, Guberman C, Fassett M. A randomized comparison of oral mifepristone to intravenous oxytocin for labor induction in women with prelabor rupture of membranes beyond 36 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192(2):445-51.
- McGill J, Shetty A. Mifepristone and misoprostol in the induction of labor at term. *Int J Gynaecol Obstet.* 2007;96(2):80-4.
- Surita FG, Cecatti JG, Parpinelli MA, Krupa JL, Pinto Silva JL. Hyaluronidase versus Foley Catheter for cervical ripening in high-risk term and post term pregnancies. *Int J Gynaecol Obstet.* 2005;88(3):258-64.
- Spallicci MD, Chiea MA, Singer JM, Albuquerque PB, Bittar RE, Zugaib M. Use of hyaluronidase for cervical ripening: a randomized trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2007;130(1):46-50.
- Tan PC, Valiapan SD, Tay PY, Omar SZ. Concurrent oxytocin with dinoprostone pessary versus dinoprostone pessary in labour induction of nulliparas with an unfavourable cervix: a randomised placebo-controlled trial. *BJOG.* 2007;114(7):824-32.
- Tanir HM, Sener T, Yildiz C, Kaya M, Kurt I. A prospective randomized trial of labor induction with vaginal controlled-release dinoprostone inserts with or without oxytocin and misoprostol plus oxytocin. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2008;35(1):65-8.
- Prager M, Eneroth-Grimfors E, Edlund M, Marions L. A randomised controlled trial of intravaginal dinoprostone, intravaginal misoprostol and transcervical balloon catheter for labour induction. *BJOG.* 2008;115(11):1443-50.
- Calder AA, Loughney AD, Weir CJ, Barber JW. Induction of labour in nulliparous and multiparous women: a UK, multicentre, open-label study of intravaginal misoprostol in comparison with dinoprostone. *BJOG.* 2008;115(10):1279-88.

32. Denguezli W, Trimech A, Haddad A, Hajjaji A, Saidani Z, Faleh R, et al. Efficacy and safety of six hourly vaginal misoprostol versus intracervical dinoprostone: a randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet*. 2007;276(2):119-24.
33. Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM, Delke I. Labor induction with 25 µg versus 50 µg intravaginal misoprostol: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2002;99(1):145-51.
34. Rangel Filho FA, Alencar Júnior CA, Feitosa FEL, Carvalho FHC, Arcanjo FCN. Baixas doses de misoprostol vaginal (12,5 versus 25µg) para indução do parto a termo. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2007;29(12):639-46.
35. Kundodyiwa TW, Alfirevic Z, Weeks AD. Low-dose oral misoprostol for induction of labor: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2009;113(2 pt 1):374-83.
36. Arcanjo FCN, Alencar Junior CA, Feitosa FEL, Amorim MMR. Uso de misoprostol retal para indução do parto em gestantes com amniorrexe prematura: ensaio clínico fase II. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2003;25(7):491-9.
37. Carlan SJ, Blust D, O'Brien WF. Buccal versus intravaginal misoprostol administration for cervical ripening. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;186(2):229-33.
38. Hofmeyr GJ, Alfirevic Z, Matonhodze B, Brocklehurst P, Campbell E, Nikodem VC. Titrated oral misoprostol solution for induction of labour: a multi-centre, randomised trial. *BJOG*. 2001;108(9):952-9.
39. Matonhodze BB, Hofmeyr GJ, Levin J. Labour induction at term--a randomised trial comparing Foley catheter plus titrated oral misoprostol solution, titrated oral misoprostol solution alone, and dinoprostone. *S Afr Med J*. 2003;93(5):375-9.
40. Cheng SY, Ming H, Lee JC. Titrated oral compared with vaginal misoprostol for labor induction: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2008;111(1):119-25.
41. Souza ASR, Amorim MMR, Feitosa FEL, Scavuzzi A. Uso de solução oral de misoprostol para indução do parto. In: *Anais da XXI Reunión Bienal Asociación Latinoamericana de Investigadores en Reproducción Humana*. São Paulo; 2009.