

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE ENFERMAGEM DE RIBEIRÃO PRETO**

ELAISE REGINA CAGNIN ABUCHAIM

**O uso de metoclopramida em mulheres em trabalho de parto:
uma revisão sistemática com metanálise**

RIBEIRÃO PRETO

2019

ELAISE REGINA CAGNIN ABUCHAIM

**O uso de metoclopramida em mulheres em trabalho de parto:
uma revisão sistemática com metanálise.**

Tese apresentada à Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Doutor em Ciências, Programa de Pós-Graduação em Enfermagem em Saúde Pública.

Linha de Pesquisa: Assistência a mulher no ciclo vital.

Orientadora: Profa Dra Fabiana Villela Mamede

RIBEIRÃO PRETO

2019

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Cagnin-Abuchaim, Elaise Regina

O uso de metoclopramida em mulheres em trabalho de parto: uma revisão sistemática com metanálise. Ribeirão Preto, 2019.

205 p. : il. ; 30 cm

Tese de Doutorado apresentada à Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto/USP.
Área de Concentração: Enfermagem em Saúde Pública.

Orientador: Fabiana Villela Mamede

1. Metoclopramida. 2. Trabalho de Parto. 3. Evidência Científica. 4. Revisão Sistemática. 5. Metanálise.

CAGNIN ABUCHAIM, Elaise Regina

O uso de metoclopramida em mulheres em trabalho de parto: uma revisão sistemática com metanálise.

Tese apresentada à Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Doutor em Ciências, Programa de Pós-Graduação em Enfermagem em Saúde Pública.

Aprovado em / /

Presidente

Prof. Dr. _____

Instituição _____

Comissão Julgadora

Prof. Dr. _____

Instituição _____

Prof. Dr. _____

Instituição _____

Prof. Dr. _____

Instituição _____

DEDICATÓRIA

Às mulheres e seus bebês, aos quais tenho o privilégio de cuidar.

À todas as pessoas, que se dedicam a fortalecer a autonomia da mulher na parturição.

AGRADECIMENTOS

À Deus, por iluminar e guiar a minha Vida.

À minha família, pelos incentivos diários e por me fazer acreditar em mim.

Ao meu companheiro, Leonardo Elias Abuchaim, por me apoiar de forma incondicional.

À Profa Dra. Fabiana Villela Mamede, minha orientadora, pelo desafio aceito e pela dedicação com a minha formação acadêmica e profissional.

À Universidade Federal de São Carlos (UFSCar) pela cessão de afastamento parcial das minhas atividades laborais, em prol da minha qualificação profissional.

À Fundação Maternidade Gota de Leite de Araraquada (FunGota) pelo apoio em forma de flexibilização de meu trabalho ao longo de todo o processo de doutoramento.

“O nascimento é o evento mais incrível do Universo.
Incrivelmente perfeito!”

Elaise Cagnin Abuchaim (2019)

RESUMO

CAGNIN ABUCHAIM, Elaise Regina. **O uso de metoclopramida em mulheres em trabalho de parto: uma revisão sistemática com metanálise.** 2019. 205 f. Tese (Doutorado em Ciências) – Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto.

Revisão sistemática com metanálise que buscou evidências científicas sobre o efeito do cloridrato de metoclopramida na evolução do trabalho de parto, a partir de ensaio clínico controlado randomizado e recomendações da *Cochrane Collaboration*. A busca atemporal e sem restrições de idioma, estruturada na estratégia *PICOS-T*, foi realizada em bases de dados *Scopus*, *PubMed*, *EMBASE*, *Cochrane*, *CINAHL* e *Scielo*, literatura cinzenta e referências cruzadas, com estratégias e descritores específicos. As ferramentas *Rayyan* e *EndNote Basic* foram adotadas para gerenciar as referências. O estudo foi conduzido por dois avaliadores independentes e a concordância entre eles foi medida pelo *Índice Kappa*. Foram identificados 2.884 artigos, mas apenas 04 eram elegíveis e a qualidade metodológica destes (risco de viés e sigilo de alocação) foi avaliada com base no *Cochrane Collaboration Risk of Bias Tool*. O *Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation* foi utilizado para avaliar qualidade das evidências e força das recomendações. O relato desta pesquisa foi baseado no *Preferred Report Items for Systematic Reviews and Meta-Analyzes*. Não houve conflitos de interesse e qualquer tipo de financiamento. Os estudos incluídos datam de 1982 a 1992, tem 734 parturientes, “Baixo Risco de Viés” (50%) ou “Risco de Viés Incerto” (50%) e “Sigilo de Alocação Adequado” (75%). Para Ahmed et al. (1982) a metoclopramida não é eficaz para iniciar a dilatação do colo uterino no trabalho de parto espontâneo. Para Vella et al. (1985) a metoclopramida não interfere no tempo de trabalho de parto. Para Roseblatt et al. (1991) a metoclopramida pode atuar para coordenar as contrações do útero e melhorar a força expulsiva, reduzir o tempo e facilitar a passagem do feto. Para Rosseblatt et al. (1992) doses repetidas de metoclopramida provocam redução gradativa na duração de trabalho de parto, parto e dequitação. A metanálise com 02 estudos (92 parturientes) encontrou *Mean Difference*= 0.8116 e *RR*= 0.811 (IC 95%). O tempo médio de dilatação (horas) após uso de metoclopramida *versus* placebo foi 4.43 *versus* 2.21 para Ahmed et al., com *RR*= -2.22. Para Roseblatt et al., este tempo foi 4.56 *versus* 8.74, com *RR*= 4.18. O *p*-valor= 0.7995 revelou que não tem diferença rejeitar ou não a hipótese nula referente ao desfecho clínico pesquisado (dilatação do colo uterino). O *I*²= 91,56% revelou alta heterogeneidade entre os estudos e limitada aplicabilidade de seus resultados. O *Teste Q de Cochran*= 11.84 mostrou que há diferença de efetividade entre os resultados, rejeitando a hipótese nula citada. O “*Forest Plot*” mostrou que as intensidades dos resultados individuais de cada estudo diferem entre si, o que significa ausência de efeito em relação ao desfecho clínico. Este estudo apresenta nível de evidência moderado e forte recomendação dos resultados. Não há comprovação científica de que a metoclopramida favorece a dilatação do colo uterino no trabalho de parto, portanto seu uso não é recomendado. As limitações deste estudo envolveram escassos estudos elegíveis e importantes diferenças nos resultados e medições dos estudos da amostra. Novas pesquisas experimentais devem ser realizadas. As evidências deste estudo são importantes para subsidiar a prática baseada em evidência na atenção ao parto e nascimento e melhorar os desfechos materno e neonatal.

Palavras-chave: Metoclopramida. Trabalho de parto. Revisão Sistemática. Metanálise. Evidência Científica.

ABSTRACT

CAGNIN ABUCHAIM, Elaise Regina. **The use of metoclopramide in women in labor: a systematic review with meta-analysis.** 2019. 205 f. Thesis (PhD in Sciences) – School of Nursing of Ribeirão Preto, University of São Paulo, Ribeirão Preto.

A systematic review with meta-analysis that sought scientific evidence on the effect of metoclopramide hydrochloride on the evolution of labor, from a randomized controlled clinical trial and recommendations from the Cochrane Collaboration. The timeless search and without language restrictions, based on the PICOS-T strategy, was performed in databases Scopus, PubMed, EMBASE, Cochrane, CINAHL and Scielo, gray literature and cross-references, with specific strategies and descriptors. The Rayyan and EndNote Basic tools were adopted to manage the references. The study was conducted by two independent evaluators and the agreement between them was measured by the Kappa. 2.884 articles were identified, but only 04 were eligible and their methodological quality (risk of bias and allocation secrecy) was evaluated based on the Cochrane Collaboration Risk of Bias Tool. The Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation was used to evaluate the quality of the evidence and the strength of the recommendations. The report of this research was based on the Preferred Report Items for Systematic Reviews and Meta-Analyzes. There were no conflicts of interest and any kind of financing. The included studies date from 1982 to 1992, have 734 parturients, "Low Risk of Bias" (50%) or "Uncertain Bias Risk" (50%) and "Adequate Allocation Secrecy" (75%). For Ahmed et al. (1982) metoclopramide is not effective in initiating cervical dilatation in spontaneous labor. For Vella et al. (1985) metoclopramide does not interfere with labor time. For Roseblatt et al. (1991) metoclopramide can act to coordinate the contractions of the uterus and improve the expulsive force, reduce the time and facilitate the passage of the fetus. For Rosseblatt et al. (1992) repeated doses of metoclopramide cause a gradual reduction in the duration of labor, childbirth and placental clearance. The meta-analysis with 02 studies (92 parturients) found mean difference = 0.8116 and RR = 0811 (CI 95%). The mean time of dilation (hours) after use of metoclopramide versus placebo was 4.43 versus 2.21 for Ahmed et al., with RR = -2.22. For Roseblatt et al., this time was 4.56 versus 8.74, with RR = 4.18. The P-value = 0.7995 revealed that it has no difference to reject or not the null hypothesis referring to the clinical outcome investigated (uterine cervix dilatation). The $I^2 = 91.56\%$ showed high heterogeneity between studies and limited applicability of its results. The Cochran Q Test = 11.84 showed that there is a difference in effectiveness between the results, rejecting the null hypothesis cited. The "Forest Plot" showed that the intensities of the individual results of each study differ, which means no effect in relation to the clinical outcome. This study presents a moderate level of evidence and a strong recommendation of the results. There is no scientific evidence that metoclopramide favors uterine cervix dilation in labor, therefore its use is not recommended. The limitations of this study involved scarce eligible studies and important differences in the results and measurements of the sample studies. New experimental studies should be carried out. The evidences of this study are important to subsidize the evidence-based practice in childbirth care and birth and to improve maternal and neonatal outcomes.

Keywords: Metoclopramide. Labor. Systematic Review. Meta-analysis. Scientific Evidence.

LISTA DE TABELAS

Tabela 01 – Hierarquia das evidências de intervenções terapêuticas.	50
Tabela 02 – Grau de recomendação dos níveis de evidências da Universidade de Oxford.	51
Tabela 03 – Grau de recomendação das evidências científicas de acordo com o sistema <i>GRADE</i>	52
Tabela 04 – Classificação das práticas na atenção ao parto normal baseada em evidências.	53
Tabela 05 – Recomendações da Colaboração Cochrane para o desenvolvimento de RS.	55
Tabela 06 – Descrição da estratégia PICOS-T segundo componentes existentes.	73
Tabela 07 – Estratégia PICOS-T parte do protocolo de pesquisa referente ao uso de cloridrato de metoclopramida em mulheres em trabalho de parto.	77
Tabela 08 – Tabela para interpretação do Coeficiente de Concordância <i>Kappa</i>	87
Tabela 09 – Relação de artigos primários selecionados nas bases de dados eletrônicas para compor a amostra a partir da leitura de título e resumo.	100
Tabela 10 – Relação de artigos primários selecionados nas bases de dados eletrônicas e excluídos, posteriormente, a partir da leitura do texto na íntegra.	102
Tabela 11 – Relação de artigos primários selecionados para constituir a amostra a base da análise e seleção em bases de dados eletrônicas.	104
Tabela 12 – Relação de artigos primários selecionados para constituir a amostra e encaminhados para análise da qualidade metodológica.	108
Tabela 13 – Relação de artigos primários selecionados para constituir a amostra e suas respectivas classificações aplicados pelos avaliadores para o cálculo do <i>Coefficiente de Concordância Kappa</i>	109

Tabela 14 – Relação de concordâncias dos avaliadores em relação aos artigos primários selecionados para a amostra com vista ao cálculo do <i>Coefficiente de Concordância Kappa</i>	109
Tabela 15 – Classificação final da análise da qualidade metodológica.	111
Tabela 16 – Características metodológicas dos estudos selecionados quanto fonte do estudo, ano de publicação, local de realização do estudo e tamanho de amostra.	118
Tabela 17 – Características metodológicas dos estudos selecionados quanto aos objetivos investigados.	119
Tabela 18 – Características metodológicas dos estudos selecionados quanto aos desfechos clínicos encontrados.	120
Tabela 19 – Dados estatísticos dos estudos primários incluídos na metanálise.	130
Tabela 20 – Avaliação de qualidade da evidência e força da recomendação dos resultados meta-analíticos da RS através do sistema <i>GRADE</i>	134

LISTA DE QUADROS

Quadro 01 – Avaliação da qualidade de ECCR em relação ao risco de viés, conforme modelo adaptado da Colaboração Cochrane.	90
Quadro 02 – Classificação de ECCR em relação ao sigilo de alocação, conforme modelo adaptado da Colaboração Cochrane.	91
Quadro 03 – Relação de fontes de estudos da literatura cinzenta pesquisadas como parte da etapa de busca e seleção de arquivos primários.	105
Quadro 04 – Classificação da qualidade metodológica dos estudos selecionados.	111

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 01 – Distribuição de artigos primários localizados nas bases de dados eletrônicas, selecionados em busca datada de 14 de outubro de 2018.	99
Gráfico 02 – Gráfico em floresta ou “ <i>Forest Plot</i> ” mostrando dados agrupados dos estudos e risco relativo do desfecho clínico relacionado a dilatação do colo uterino sob efeito do cloridrato de metoclopramida.	132

LISTA DE FIGURAS

Figura 01 – Hierarquia da Evidência.	49
Figura 02 – Avaliação do nível de evidência de acordo com o sistema <i>GRADE</i>	51
Figura 03 – Fluxograma da pesquisa.	117

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CASP	<i>Critical Appraisal Skills Programme</i>
CRD	<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
EC	Evidência Científica
ECs	Evidências Científicas
ECCR	Estudo Clínico Controlado Randomizado
ECCRs	Estudos Clínicos Controlados Randomizados
FAME	<i>Feasibility, Apropriatensess, Meaningfulness, Effectiveness</i>
FIGO	Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
GRADE	<i>Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation</i>
I ²	i quadrado
IC	Intervalo de Confiança
ICM	<i>International Confederation of Midwives</i>
IM	Intramuscular
IUPAC	União Internacional da Química Pura e Aplicada
IV	Intravenosa
JBI	<i>Joanna Briggs Institute</i>
MEC	Ministério da Educação e Cultura
MEB	Medicina Baseada em Evidência
MS	Ministério da Saúde
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>

NIH	<i>National Institutes of Health</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
PBE	Prática Baseada em Evidência
PRISMA	<i>Preferred Report Items for Systematic Reviews and Meta-Analyzes</i>
RR	Risco Relativo
RS	Revisão Sistemática
RSs	Revisões Sistemáticas
SUS	Sistema Único de Saúde
VO	Via Oral
WHO	<i>World Health Organization</i>

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.	21
1.1. O modelo de assistência ao parto e nascimento.	22
1.2. Mulheres em trabalho de parto e parto e o uso de metoclopramida.	24
1.3. O mecanismo de ação sistêmica da metoclopramida.	34
2. REFERENCIAL TEÓRICO: PRÁTICA BASEADA EM EVIDÊNCIAS (PBE).	46
2.1. A Prática Baseada em Evidência (PBE).	47
2.2. A Revisão Sistemática (RS) como referencial metodológico para a PBE.	53
2.3. Os estudos clínicos controlados e randomizados (ECCR).	56
3. PRESSUPOSTOS.	59
4. JUSTIFICATIVAS.	62
5. OBJETIVOS.	65
5.1. Objetivo Geral.	66
5.2. Objetivos Específicos.	66
6. PERCURSO METODOLÓGICO.	68
6.1. Tipo de estudo.	69
6.2. Indagação da pesquisa: formulação da pergunta.	73
6.3. Critérios de elegibilidade.	74
6.3.1. Critérios de inclusão.	74
6.3.1.1. População de interesse.	75
6.3.1.2. Tipo de intervenção.	75
6.3.1.3. Grupo comparativo.	75
6.3.1.4. Desfechos de interesse.	75
6.3.1.5. Desenho metodológico.	76

6.3.2. Critérios de exclusão.	77
6.4. Método para identificação dos estudos primários.	78
6.4.1. Bases de dados bibliográficos.	80
6.4.2. Estratégia de busca para identificação dos estudos primários.	82
6.5. Seleção de artigos primários e processamento de dados.	85
6.6. Seleção e análise dos estudos selecionados.	88
6.6.1. Análise da qualidade metodológica.	88
6.6.2. Processo de extração dos dados dos estudos incluídos.	92
6.7. Análise estatística.	93
6.8. Considerações éticas.	96
7. RESULTADOS.	97
7.1. Busca e seleção inicial dos artigos primários selecionados.	99
7.2. Análise da qualidade metodológica segundo o risco de viés e o sigilo de alocação.	110
7.3. Extração de dados dos estudos incluídos na amostra.	118
7.4. Metanálise.	129
8. DISCUSSÃO.	136
8. 1. Limitação do estudo.	153
9. CONCLUSÃO.	155
REFERÊNCIAS.	159
REFERÊNCIAS INCLUÍDAS NO ESTUDO.	173
APÊNDICE.	175
APÊNDICE A – Descrição detalhada dos artigos primários selecionados nas bases de dados eletrônicas e excluídos posteriormente a partir da leitura do texto na íntegra, com suas respectivas justificativas para exclusão.	176
APÊNDICE B – Avaliação da Qualidade de ECCR em relação ao Risco de Viés, conforme modelo adaptado da Colaboração Cochrane, referente ao artigo Ahmed et al. (1982) pelo avaliador ERCA.	186

APÊNDICE C – Avaliação da Qualidade de ECCR em relação ao Risco de Viés, conforme modelo adaptado da Colaboração Cochrane, referente ao artigo Ahmed et al. (1982) pelo avaliador FVM.	187
APÊNDICE D – Avaliação da Qualidade de ECCR em relação ao Risco de Viés, conforme modelo adaptado da Colaboração Cochrane, referente ao artigo Roseblatt et al. (1991) pelo avaliador ERCA.	188
APÊNDICE E – Avaliação da Qualidade de ECCR em relação ao Risco de Viés, conforme modelo adaptado da Colaboração Cochrane, referente ao artigo Roseblatt et al. (1991) pelo avaliador FVM.	189
APÊNDICE F – Avaliação da Qualidade de ECCR em relação ao Risco de Viés, conforme modelo adaptado da Colaboração Cochrane, referente ao artigo Roseblatt et al. (1992) pelo avaliador ERCA.	190
APÊNDICE G – Avaliação da Qualidade de ECCR em relação ao Risco de Viés, conforme modelo adaptado da Colaboração Cochrane, referente ao artigo Roseblatt et al. (1992) pelo avaliador FVM.	191
APÊNDICE H – Avaliação da Qualidade de ECCR em relação ao Risco de Viés, conforme modelo adaptado da Colaboração Cochrane, referente ao artigo Vella et al. (1985) pelo avaliador ERCA.	192
APÊNDICE I – Avaliação da Qualidade de ECCR em relação ao Risco de Vieses, conforme modelo adaptado da Colaboração Cochrane, referente ao artigo Vella et al. (1985) pelo avaliador FVM.	193
APÊNDICE J – Classificação de ECCR em relação ao Sigilo de Alocação, conforme modelo adaptado da Colaboração Cochrane, referente ao artigo Ahmed et al. (1982) pelo avaliador ERCA.	194
APÊNDICE K – Classificação de ECCR em relação ao Sigilo de Alocação, conforme modelo adaptado da Colaboração Cochrane, referente ao artigo Ahmed et al. (1982) pelo avaliador FVM.	195
APÊNDICE L – Classificação de ECCR em relação ao Sigilo de Alocação, conforme modelo adaptado da Colaboração Cochrane, referente ao artigo Roseblatt et al. (1991) pelo avaliador ERCA.	196

APÊNDICE M – Classificação de ECCR em relação ao Sigilo de Alocação, conforme modelo adaptado da Colaboração Cochrane, referente ao artigo Roseblatt et al. (1991) pelo avaliador FVM.	197
APÊNDICE N – Classificação de ECCR em relação ao Sigilo de Alocação, conforme modelo adaptado da Colaboração Cochrane, referente ao artigo Roseblatt et al. (1992) pelo avaliador ERCA.	198
APÊNDICE O – Classificação de ECCR em relação ao Sigilo de Alocação, conforme modelo adaptado da Colaboração Cochrane, referente ao artigo Roseblatt et al. (1992) pelo avaliador FVM.	199
APÊNDICE P – Classificação de ECCR em relação ao Sigilo de Alocação, conforme modelo adaptado da Colaboração Cochrane, referente ao artigo Vella et al. (1985) pelo avaliador ERCA.	200
APÊNDICE Q – Classificação de ECCR em relação ao Sigilo de Alocação, conforme modelo adaptado da Colaboração Cochrane, referente ao artigo Vella et al. (1985) pelo avaliador FVM.	201
APÊNDICE R – Descrição detalhada dos fatores que diminuem ou aumentam a qualidade da evidência do(s) resultado(s) do estudo de revisão sistemática com metanálise no método <i>GRADE - Grading of Recommendations Assessment, Developing and Evaluation</i>	202
APÊNDICE S – Lista de verificação utilizada para avaliar a qualidade de uma revisão sistemática e/ou metanálise, com base nas recomendações <i>PRISMA - Preferred Report Items for Systematic Reviews and Meta-Analyzes</i>	203

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

1.1. O modelo de assistência ao parto e nascimento.

O modelo de assistência ao parto no Brasil foi altamente influenciado pelo paradigma americano, que se caracteriza pela institucionalização, utilização de novas tecnologias, incorporação de grande número de intervenções, preocupação maior com patologias e a assistência condicionada à conveniência do profissional. Este retrato da assistência é resultado de diferentes fatores políticos e sociais que influenciaram os índices emergentes em cada momento histórico (FARIA; SAYD, 2013).

O modelo de humanização do parto pressupõe a mínima utilização de intervenção no processo fisiológico do nascimento e dá origem a vários questionamentos sobre os efeitos da medicalização excessiva na assistência contemporânea ao trabalho de parto e ao parto, principalmente para as gestantes de baixo risco (SANFELICE et al., 2014). A utilização inadequada da tecnologia tem apresentado resultados maternos e perinatais desfavoráveis e a assistência intervencionista tem sido uma fonte de insatisfação para as mulheres (BRASIL, 2008). Os procedimentos desnecessários além de onerar os custos da assistência, tem efeitos potencialmente diversos (LOBO et al., 2010).

A humanização envolve práticas cujo objetivo é promover partos saudáveis e eliminar as intervenções desnecessárias, oferecendo outras comprovadamente consideradas benéficas. Este modelo pressupõe que segurança não é sinônimo de intervenção tecnológica (SANFELICE et al., 2014) uma vez que o excesso de intervenções deixou de considerar os aspectos emocionais, humanos e culturais envolvidos no processo, esquecendo que a assistência ao nascimento se reveste de um caráter particular que vai além do processo de adoecer e morrer (BRASIL, 2016). O modelo de atenção ao parto com uso excessivo de intervenções não encontra respaldo em estudos científicos internacionais, enquanto o uso de métodos não farmacológicos para alívio da dor, por exemplo, são práticas seguras e não invasivas que parecem ser seguras para a mãe e o bebê (LEAL et al., 2014).

A atenção humanizada ao parto corresponde ao conjunto de conhecimentos, práticas e atitudes que visam à prevenção da morbimortalidade materna e perinatal (BRASIL, 2001) e

exige respeito e promoção de direitos das mulheres. Uma assistência humanizada ao parto e ao nascimento se fundamenta no respeito, na dignidade e autonomia das mulheres e das crianças (BRASIL, 2013). Portanto, uma prática humanizada requer rotinas assistenciais, instalações físicas e uso de recursos tecnológicos adequados ao que é cientificamente comprovado como benéfico e eficiente (NARCHI, 2010).

Os profissionais de saúde devem possuir competências para manejar tanto a gestação, o trabalho de parto, o parto e o nascimento normais quanto situações de risco ou complicações das mulheres e dos recém-nascidos. Tornar a gravidez mais segura é o papel crítico do profissional qualificado (WHO, 2004). A *International Confederation of Midwives* (ICM) definiu quais devem ser as competências essenciais para o exercício básico da obstetrícia, ou seja, quais conhecimentos e habilidades as obstetrias devem possuir para proporcionar atenção qualificada a mulher em todas as fases do ciclo reprodutivo (ICM, 2002). A ICM em conjunto com a Organização Mundial da Saúde (OMS) e a Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) buscou definir como as obstetrias devem prestar assistência efetiva e baseada nas melhores e mais atualizadas evidências em seu trabalho (WHO, 2004; ICM, 2010). Frequentemente a ICM atualiza padrões e diretrizes que definem a estrutura e o contexto esperados dos programas e/ou serviços de obstetrícia, fornecendo orientação para o desenvolvimento de regulamentos para a prática e ajudando os países a fortalecer a capacidade das organizações para o desenvolvimento de líderes na profissão de parteira em todo o mundo (ICM, 2010; ICM, 2018).

Os profissionais devem oferecer as evidências mais atualizadas para atender as demandas de cuidados inerentes às alterações vivenciadas pela mulher em seu corpo e às adaptações decorrentes dos mecanismos de parto e nascimento. Para que o nascimento do feto ocorra a mulher deve vivenciar alterações em seus corpos conhecidos como períodos clínicos do parto e que compreendem os seguintes: 1º estágio – contração e dilatação; 2º estágio – expulsão; 3º estágio – dequitação e 4º estágio – Greenberg. Concomitantemente, ocorrem adaptações efetuadas pelo feto por meio de mecanismos passivos e ativos com o objetivo de promover a passagem pelo canal do parto até o desprendimento pela vulva, envolvendo insinuação, descida, flexão, rotação interna, extensão, rotação externa e desprendimento fetal (REZENDE FILHO; MONTENEGRO, 2018).

Grande parte da prática do parto é considerado uma arte baseada no senso comum, na tradição e em abordagens centradas na mulher e, em especial quando intervenções se fazem

necessários, devem ser baseadas nas melhores evidências disponíveis, a partir de uma variedade de fontes que conduzem às escolhas mais eficazes. Cabe aos profissionais envolvidos com o processo de parturição entender onde existem as lacunas no apoio às práticas tradicionais que ainda tem que ser completamente analisadas de forma científica e buscar delinear as evidências que sustentam as melhores práticas em obstetrícia. Os profissionais também podem usar o conceito de competência como um meio para analisar novas práticas, uma vez que elas são convidadas a considerar adicioná-las à sua prática. Competência é fundamental para o domínio da implantação, regulamentação, educação e legislação de toda a prática obstétrica (FULLERTON et al., 2011).

Um dos grandes desafios para a assistência humanizada ao parto e nascimento no Brasil consiste em reverter a mentalidade dos recursos humanos envolvidos, sendo essencial uma aliança intersetorial com o Ministério da Educação e Cultura (MEC), com propostas de mudanças na formação dos profissionais de saúde e o deslocamento da discussão meramente técnica para a da negociação de necessidades e direitos dos sujeitos humanos envolvidos na cena de parto (FARIA; SAYD, 2013).

Quando se pensa em melhorar os desfechos de saúde e o modelo da assistência é preciso levar em consideração as melhores evidências científicas disponíveis. Acredito que este estudo dará importante contribuição à produção do conhecimento na área de obstetrícia e ciências em enfermagem, tanto nacional quanto internacionalmente. Particularmente, me permitiu desenvolver expertise na temática, no referencial teórico e no percurso metodológico seguidos.

1.2. Mulheres em trabalho de parto e parto e o uso de metoclopramida.

A mulher que está em trabalho de parto ativo por muito tempo, geralmente em mais de 12 (doze) horas, corre o risco de ficar exausta e de desenvolver complicações como infecção e sangramento excessivo. O feto também pode ser prejudicado, mostrando angústia e baixa oxigenação (asfixia). É uma prática comum intervir no processo de trabalho de parto, quando ele está evoluindo nestas condições de trabalho de parto prolongado, para evitar prejuízos à mãe e ao feto (ROHWER; KHONDOWE; YOUNG, 2013).

A mulher em trabalho de parto ativo prolongado, cujo processo de parturição não corresponda a evolução fisiológica, também pode apresentar distócia emocional. Paralelamente, o acompanhante e/ou familiar e/ou equipe que a acompanha também experimenta sentimentos de medo, estresse e fadiga, associado ao descrédito no processo de parturição e em desfechos clínicos favoráveis. Situações como essas incorrem na decisão por partos instrumentais, intervenções obstétricas desnecessárias, por vezes sem evidências científicas que as respaldem, ou partos cirúrgicos (cesáreas).

O trabalho de parto prolongado é uma condição complicada que afeta negativamente o resultado obstétrico e as experiências das mulheres. Há uma necessidade de consenso na classificação e no tratamento do trabalho de parto prolongado. O manejo cuidadoso das intervenções é crucial para manter os partos vaginais com evoluções fisiológicas e evitar maus-tratos. Maior habilidade clínica e boa documentação do progresso do trabalho de parto nos registros de nascimento são de grande importância para identificar e classificar o trabalho de parto prolongado, a fim de melhorar o atendimento de todas as mulheres e suas experiências de parto (NYSTEDT; HILDINGSSON, 2014).

Na prática clínica, existem inúmeras opiniões sobre a definição de trabalho de parto prolongado, algumas até divergentes. As diretrizes institucionais e as decisões clínicas sobre as intervenções também são diferentes. A desvantagem de variações na identificação, tratamento e cuidados pode influenciar negativamente as experiências de parto e os desfechos do parto. Pesquisas sobre as experiências de mulheres que tiveram altos níveis de intervenções obstétricas ou trabalhos de partos prolongados indicam um empate em relação às experiências negativas. Um progresso lento do trabalho de parto é uma das principais causas do aumento das cesarianas (NYSTEDT; HILDINGSSON, 2014).

É importante dar atenção aos indicadores que podem ser utilizados para avaliar o processo, especificamente, as intervenções realizadas no atendimento intraparto, e se são ou não baseadas em evidências. Esses indicadores podem medir a adesão dos profissionais às diretrizes que promovam e apoiem a normalidade do processo de parturição. A qualidade dos cuidados é cada vez mais reconhecida como um aspecto crítico da saúde materna e neonatal, principalmente no que diz respeito aos cuidados em torno do trabalho de parto e parto (LAZZARETTO et al., 2018).

Um estudo tomou um conjunto de variáveis para medir a qualidade do atendimento e

concluiu que há atraso no tratamento se o provedor não acompanha e presta os cuidados de acordo com as diretrizes da assistência. As razões podem ser devido à pouca habilidade e competência dos provedores de serviços e tal conduta é a causa mais comum de morte para a mãe e o recém-nascido (FISSEHA; BERHANE; WORKU, 2019). O gerenciamento de complicações obstétricas e o aumento da prontidão melhorarão a qualidade do atendimento e tornarão o encaminhamento mais eficaz e eficiente (BAILEY et al., 2019).

Para muitas mulheres, o parto continua a ser a experiência mais dolorosa de sua vida. Lidar com a dor e encurtar o curso do parto estão entre os aspectos importantes dos cuidados de saúde. Na medicina tradicional, por exemplo, os efeitos do alívio da dor através do uso de açafreão foram relatados para facilitar o parto, sem complicação subsequente. Devido à redução da primeira e segunda etapa do trabalho de parto e redução significativa da intensidade da dor e da ansiedade, pesquisadores Iranianos recomendam o açafreão como um facilitador do processo de parto (AHMADI; ARADMEHR; AZHARI, 2017).

Os antiespasmódicos são comumente administrados como agentes de desenvolvimento do trabalho de parto e parto, tanto nos países em desenvolvimento quanto nos países desenvolvidos, embora não haja uma grande quantidade de relatos científicos que validam essa informação (YUEL; KAUR; KAUR, 2008). Os efeitos adversos dessas drogas são raros em dosagens terapêuticas e incluem secura da boca, distúrbios visuais, taquicardia, sonolência e fadiga. Alguns pacientes podem experimentar estimulação e excitação paradoxal (ROSSITER, 2014).

É possível encontrar alguns relatos de casos e/ou relatos de experiências, estudos prospectivos e ensaios clínicos controlados que descrevem os efeitos dos antiespasmódicos durante o trabalho de parto. Um estudo prospectivo, realizado em 2005 por exemplo, descobriu que a administração por via retal (VR) de supositórios de brometo de n-butilo nigrosina (supositório de glicerina ou glicerol) durante o trabalho de parto diminuiu significativamente a duração do primeiro estágio do trabalho de parto (SIROHIWAL; DAHIYA; MANDIRA, 2005). Em contrapartida, um estudo de 2016 sobre o uso de agentes antiespasmódicos para acelerar o trabalho de parto, encontrou que o brometo de n-butilhioscina não encurta a duração do trabalho de parto em primíparas em evolução espontânea do trabalho de parto, não altera a satisfação materna e não está associado com resultados adversos importantes na mãe e no recém-nascido (MUKAINDO; STONES, 2016).

Na Índia o medicamento antiespasmódico cloridrato de drotaverine (estruturadamente relacionado a papaverina) faz parte do “Protocolo de Parto Programado” e tem a finalidade de diminuir a dor e a duração do trabalho de parto e aumentar a dilatação cervical. É usado em conjunto com outras práticas obstétricas como amniotomia (rotura artificial de membranas amnióticas), uso IV de ocitocina sintética e administração do medicamento opóide cloridrato de tramadol (YUEL; KAUR; KAUR, 2008). A administração de antiespasmódicos durante o trabalho de parto pode levar a uma dilatação mais rápida e mais eficaz do colo do útero (SAMUELS, 2009). Acredita-se que os antiespasmódicos possam ajudar na abertura ou dilatação do colo do útero, quando administradas durante o trabalho de parto como uma estratégia preventiva ou de tratamento, e isso reduziria o tempo gasto durante a evolução do trabalho de parto e do parto (ROHWER; KHONDOWE; YOUNG, 2013).

Um ensaio clínico duplo-cego randomizado controlado, com o objetivo descobrir o efeito de brometo de N-Butil e alguns antiespasmódicos na melhora do primeiro estágio do trabalho de parto, realizado nos hospitais gerais da Universidade de Al-Azhar [Assiut] e Sohag, no Egito, encontrou que as drogas utilizadas neste estudo tiveram efeitos significativos no encurtamento da primeira fase do trabalho com melhor resultado neonatal. O cloridrato de drotaverina teve a vantagem de ser mais eficaz e promover alívio mais forte da dor de parto e menores efeitos adversos maternos. Os autores recomendam o uso da droga rotineiramente no aprimoramento do primeiro estágio do trabalho de parto, já que é barato, eficaz, sem efeitos adversos maternos significativos (EDESSY et al., 2015).

Um estudo realizado no Iran, que teve por objetivo investigar a eficácia da administração de butilbrometo de hioscina para dilatação cervical do colo uterino estenótico, encontrou que a instilação intra-cervical desta droga é eficaz (HADADIANPPOUR et al, 2019). O brometo de n-butilo, um fármaco anticolinérgico e antiespasmódico, foi considerado eficaz no encurtamento da primeira fase do trabalho de parto, sem efeitos adversos nos resultados feto-maternos, em estudos realizados na Nigéria. Os pesquisadores recomendam o seu uso considerando que o trabalho de parto prolongado devido a distócia cervical é uma das indicações mais comuns para o parto cesáreo (AKINTAN; OLUWASOLA, 2016).

Um estudo realizado no Ira, por Sekhvat et al. (2012), revelou que o butilbrometo de hioscina é eficaz em reduzir a duração da primeira e da segunda etapas de trabalho, e não está associado a nenhum resultado adverso na mãe ou no recém-nascido. Esta droga não

apresentou nenhum efeito sobre a terceira fase do trabalho de parto (SEKHAVAT et al., 2012).

Considerando que o prolongamento do trabalho de parto é um dos dilemas a ser evitados pela equipe assistente, pesquisadores Indianos realizaram um estudo clínico controlado randomizado, com o objetivo de comparar a eficácia do cloridrato de drotaverina com brometo de butilo hialina para aumentar a taxa de dilatação cervical e comparar a duração do trabalho de parto. Os achados deste estudo sugeriram que ambas as drogas podem efetivamente reduzir o primeiro estágio, bem como a duração total do trabalho de parto, sem comprometer a segurança materna e fetal (SRIVASTAVA et al., 2015).

Dezenove estudos foram incluídos numa revisão sistemática sobre o uso de antiespasmódicos no trabalho de parto para favorecer sua evolução, dos quais quinze foram incluídos na metanálise. A maioria dos estudos foi realizada na Índia e o brometo de valethamate foi o fármaco mais comumente utilizado, seguido pelo brometo de butilhiogenina (ambas as drogas possuem ações anticolinérgicas). Em média, os antiespasmódicos diminuíram a duração do primeiro estágio do trabalho de parto, bem como a duração total do trabalho de parto. Para ambos os desfechos, observou-se heterogeneidade significativa que permaneceu praticamente inexplicada. A análise de sensibilidade, considerando apenas os estudos com baixo risco de seleção e viés de atrito, mostrou uma redução significativa na duração do primeiro estágio do trabalho de parto, com ausência de heterogeneidade. A duração total do trabalho também foi reduzida com heterogeneidade significativamente menor quando considerados apenas estudos com baixo risco de viés (ROHWER; KHONDOWE; YOUNG, 2013).

Evidências foram buscadas num total de 3.288 (três mil duzentos e oitenta e oito) participantes que receberam algum tipo de antiespasmódico no início do trabalho de parto estabelecido ou fase ativa do trabalho de parto e os resultados mostraram diminuição do primeiro estágio do trabalho de parto, diminuição do tempo decorrido desde o início do trabalho de parto até o nascimento entre 49 (quarenta e nove) a 98 (noventa e oito) minutos, assim como a duração total do trabalho de parto até dequitação para 121 (cento e vinte e um) minutos. Os antiespasmódicos não afetaram o número de mulheres que necessitaram de cesáreas de emergência e não tiveram efeitos colaterais sérios para a mãe e o bebê (ROHWER; KHONDOWE; YOUNG, 2013).

No Brasil, o uso do antiespasmódico cloridrato de metoclopramida durante o trabalho de parto foi uma prática encontrada em uma maternidade pública do interior do Estado de São Paulo. Consistiu na administração IV de cloridrato de metoclopramida ou bromoprida com bultibrometo de escopolamina 10 mg e/ou bultibrometo de escopolamina 10 mg + dipirona 250 mg e solução de glicose à 25% ou solução de glicose à 50%, popularmente conhecido como “BGP”. Esta prática não fazia parte do protocolo clínico da instituição e competia a enfermeira obstetra decidir pelo seu uso ou não – inclusive, em qual momento do trabalho de parto seria realizada a administração – com o objetivo de aliviar a dor referida pela mulher e favorecer o esvaecimento e a dilatação cervical. A metoclopramida foi utilizada de maneira empírica e os autores concluíram se tratar de uma prática frequentemente utilizada, enquanto muito das competências essenciais em obstetrícia deixaram de ser desenvolvidas (CAGNIN, 2008; CAGNIN; MAMEDE F.; MAMEDE M., 2014).

Também no Brasil, em um Centro de Parto Normal localizado na cidade de São Paulo, a administração IV de cloridrato de metoclopramida associada com bultibrometo de escopolamina 10 mg e/ou bultibrometo de escopolamina 10 mg + dipirona 250 mg e solução de glicose à 25% ou solução de glicose à 50%, embora não fazendo parte do protocolo da assistência, foi realizada em 2,7% (n=990) das mulheres atendidas naquela instituição no período de 2003 a 2006 (LOBO et al., 2010; SCHNECK et al., 2012). Seu uso esteve baseado na finalidade de favorecer o esvaecimento e a dilatação do colo do útero, mesmo sem evidências científicas sobre os seus benefícios, provavelmente devido a ampla difusão desta prática no parto domiciliar (LOBO et al., 2010).

Pesquisas identificaram que a realização de analgesia em mulheres em trabalho de parto após o uso de metoclopramida demonstrou ser significativamente menor (VELLA et al., 1985). Uma dose única da metoclopramida pode reduzir significativamente a analgesia controlada pela paciente e a necessidade de morfina em mulheres submetidas a indução de parto com prostaglandina. Repetidas doses desta droga reduzem significativamente a duração do trabalho de parto, a dor e a passagem do feto e da placenta, associada com redução significativa também da infusão de analgesia com morfina. Frente a estes achados, pesquisadoras afirmaram que a metoclopramida é um importante adjuvante analgésico para a analgesia controlada, reduz a dor em trabalhos de partos induzidos e pode ser utilizada em dor ginecológico (ROSENBLATT et al., 1991; ROSENBLATT et al., 1992).

Durante a gestação, por sua vez, a metoclopramida é o antiemético preferido (VELLA et al., 1985). Conforme a literatura, o uso no primeiro trimestre da gestação não está associado ao aumento do risco de baixo peso em recém-nascidos, parto pré-termo, malformações, morte perinatal ou aborto espontâneo (BLASCO; LEVITES; MÔNACO, 2010) mas novas pesquisas precisam ser desenvolvidas para confirmar estas observações (BERKOVITCH et al., 2002). A metoclopramida administrada via IV durante crises hipertensivas na gestação, pode reduzir significativamente a pressão sistólica e diastólica sem alterar a frequência cardíaca, sendo considerada como alternativa terapêutica nas hipertensões associadas à gestação, bem como na pré-eclampsia (BLANCO GARCÍA et al., 1997; BLANCO GARCÍA et al., 1999).

Uma pesquisa sobre o efeito da metoclopramida em ovelhas grávidas identificou aumento da frequência cardíaca, podendo estar relacionado com a consequente liberação de catecolaminas (EISENACH; DEWAN, 1996). A investigação dos efeitos da metoclopramida sobre os órgãos genitais de ratas virgens sugeriu que a droga atua sobre a glândula mamária estimulando seu desenvolvimento, porém não constatou influência significativa sobre o ovário e o útero (SIMÕES et al., 1995). Estudo com fêmeas suínas concluiu que a droga provoca aumento do aporte lactacional nos três primeiros dias da lactação (COTRIN JUNIOR et al., 2006).

A metoclopramida pode ser considerada um fármaco galactagogo, por estimular a produção de leite materno em humanos através do seu efeito antagonista da dopamina, que estimula a liberação dos níveis de prolactina (ROWE; BAKER; HALE, 2015). A dose habitual de metoclopramida é de 10 a 15mg, por VO, administrados três vezes ao dia (HALE; ROWE, 2017). A dose de metoclopramida presente no leite humano é baixa – de 6 a 24 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dia}$ para lactentes estudados no pós-parto precoce e de 1 a 13 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dia}$ para os lactentes estudados após 8 a 12 semanas pós-parto. Não foi relatado evento adverso quando as nutrizes receberam metoclopramida 10mg, administrados 3 vezes ao dia, durante 2 semanas (RAMINELLI; HALN, 2019).

Mais informações são necessárias para se obter conclusões sobre a segurança do uso de antiespasmódicos, entre eles o cloridrato de metoclopramida, durante o trabalho de parto e parto. Uma revisão sistemática encontrou que estudos clínicos controlados e randomizados já realizados são em sua maioria de má qualidade metodológica, sendo necessário novos estudos para avaliar os efeitos dessas drogas em mulheres em trabalho de parto prolongado

(ROHWER; KHONDOWE; YOUNG, 2013).

Como mostrado em estudos realizados na Índia e em outros lugares os antiespasmódicos poderiam ser usados como aceleradores do trabalho de parto. Os antiespasmódicos podem ser usados em conjunto com o pacote de gerenciamento ativo do trabalho de parto e parto, como tem sido feito na Índia e em outros lugares do mundo, ou por conta própria. Neste último caso, o uso geral de ocitocina seria reduzido, pois a ocitocina embora amplamente utilizada tem sido descrita como a droga mais comumente relacionada a eventos adversos evitáveis durante o trabalho de parto, e tem um índice terapêutico imprevisível (CLARK et al., 2009).

As drogas antiespasmódicas são, prioritariamente, utilizadas para prevenir e tratar náuseas e câimbras e, seu mecanismo de ação consiste em promover o relaxamento direto do músculo ou interferir com a mensagem enviada pelos nervos ao músculo para se contrair (ROHWER; KHONDOWE; YOUNG, 2013). Essas aliviam espasmos do tecido muscular liso e tem efeitos neurotrópicos ou musculotrópicos. O colo uterino, por sua vez, é composto de tecido conectivo e muscular liso, invervado por fibras nervosas parassimpáticas. O músculo liso constitui cerca de 15% do colo do útero (LEPPERT, 1995) que é encontrado principalmente logo abaixo do orifício interno (BUHIMSCHI et al., 2003).

Os antiespasmódicos musculotrópicos relaxam diretamente os músculos lisos. Eles são do tipo fosfodieterosolipoproteinase, estruturalmente relacionados à papaverina, tem efeitos leves de bloqueio do canal de Cálcio (Ca), não tem efeitos anticolinérgicos e atuam diretamente nas células musculares lisas, inibindo o espasmo (SOMMERS, 2002). Os antiespasmódicos neurotrópicos quebram a conexão entre o nervo parassimpático e o músculo liso. Eles são parassimpaticolíticos que atuam como antagonistas da acetilcolina nos receptores muscarínicos, inibindo assim o espasmo muscular (SAMUELS, 2009; SOMMERS, 2002).

É importante que uma abordagem baseada em evidências para o cuidado intraparto seja incorporada na prática clínica, uma vez que algumas das intervenções de rotina que são comuns durante o trabalho de parto e parto podem nem sempre ser essenciais ou benéficas para mulheres com gravidez sem complicações e de baixo risco. Um estudo de revisões sistemáticas encontrou evidências de alta qualidade para apoiar práticas eficazes, para o gerenciamento normal do trabalho de parto e parto no primeiro estágio do trabalho de parto.

Este estudo também identificou as intervenções que são apoiadas por evidências limitadas como áreas para pesquisas futuras. Neste caso, concluíram que há evidências de baixa qualidade de que os antiespasmódicos reduzem a duração do primeiro estágio do trabalho de parto, aumentam a taxa de dilatação cervical, e reduzem a duração total do trabalho de parto (IRAVANI et al., 2015).

O manejo ativo do trabalho de parto ou o uso de antiespasmódicos pode ser usado como uma estratégia preventiva ou de tratamento para reduzir o trabalho de parto prolongado, a depender da configuração, disponibilidade e, principalmente, preferências maternas, uma vez que o trabalho de parto prolongado pode levar ao aumento da mortalidade e morbidade materna e neonatal, devido ao aumento dos riscos de exaustão materna, hemorragia e sepse pós-parto, sofrimento fetal e asfixia, o que requer detecção precoce e resposta clínica apropriada (ROHWER; KHONDOWE; YOUNG, 2013). Melhorar a saúde materna, o “Quinto Objetivo de Desenvolvimento do Milênio”, e diminuir a mortalidade materna continua sendo uma das principais preocupações de saúde em todo o mundo. Algum progresso foi feito para alcançar a meta de reduzir a mortalidade materna devido a hemorragia, principal causa de morte, mais há muito para ser feito (ROHWER; KHONDOWE; YOUNG, 2013; CAGNIN; MAMEDE F.; MAMEDE M., 2014).

A OMS publicou um documento intitulado “*Intrapartum care for a positive childbirth experience*” (WHO, 2018) contendo recomendações para os cuidados durante o trabalho de parto e parto. Este documento resultou de uma extensa revisão de estudos publicados e de protocolos de assistência de vários países, trabalhados em grupos e submetidos posteriormente a uma comissão externa, onde a FIGO estava representada. Foram selecionados os 56 (cincoenta e seis) cuidados considerados mais importantes e abrangentes para a assistência ao trabalho de parto e parto fisiológico, onde questões sobre manejos nas situações de distócias e sofrimento fetal agudo não foram incluídos. As práticas foram classificadas em: a) recomendadas; b) não recomendadas; c) recomendadas apenas em contextos específicos; e d) recomendadas apenas em protocolos de pesquisa. Os resultados diferem muito pouco da Diretriz Nacional de Assistência ao Parto, realizadas pela Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) no Sistema Único de Saúde (SUS) (BRASIL, 2016), construído com base nas diretrizes do *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* revisado parcialmente em 2017 (BRASIL, 2016; NICE, 2017; WHO, 2018).

O foco dessas diretrizes é o trabalho de parto espontâneo, com mãe e feto saudáveis e parto eutócico. Portanto, nestas condições clínicas, o uso de antiespasmódicos e/ou fluidos endovenosos para evitar atrasos no trabalho de parto é uma prática não recomendada. Concordamos com esta recomendação e defendemos que é importante, dentro de cada realidade, que seja implantado uma assistência com práticas baseadas em comprovações científicas, com respeito a mulher e sua autonomia. É importante um olhar atento para a garantia de cenários e insumos adequados à assistência de qualidade ao trabalho de parto e parto, bem como pessoal qualificado para a atenção a mulher com parto eutócico e aquela que evolui para um parto distócico.

Dentre os métodos farmacológicos empregados na assistência ao trabalho de parto e parto, o uso de cloridrato de metoclopramida é configurado como uma prática comumente utilizada. A administração endovenosa desta droga, muitas vezes associada com butilbrometo de escopolamina 10 mg e/ou butilbrometo de escopolamina 10 mg + dipirona 250 mg e solução de glicose à 25% ou solução de glicose à 50%, embora não fazendo parte do protocolo clínico de uma determinada instituição de saúde objeto de uma pesquisa sobre resultados maternos e neonatais em um Centro de Parto Normal do Estado de São Paulo no Brasil, foi realizada em 2,7% (n = 990) das mulheres, provavelmente devido a ampla difusão de seu uso no parto domiciliar. Seu uso está baseado na finalidade de favorecer o esvaecimento e a dilatação do colo do útero, mesmo sem evidências científicas sobre os seus benefícios (LOBO et al., 2010). O uso de metoclopramida é, portanto, uma prática intervencionista do qual não há evidência científica que respalde a sua aplicação e, portanto, a atenção humanizada ao parto e nascimento não contempla a sua utilização da maneira como ocorre em muitos cenários assistenciais.

Em suma, a metoclopramida e/ou cloridrato de metoclopramida é frequentemente utilizada na assistência ao trabalho de parto e parto, por via IV, com infusão lenta, associado a butilbrometo de escopolamina, dipirona e solução de glicose. Em alguns casos, esta droga também é administrada por via IV, lentamente, diluída em 100 ml de solução fisiológica 0,9% ou de solução glicosada 5%. No entanto, são escassos os estudos que investiguem o uso desta droga no trabalho de parto e parto e seus efeitos sobre a mulher e o feto, não sendo suficientes e apropriados para embasar a prática clínica. Tenho observado ao longo de minha trajetória profissional e acadêmica o uso empírico desta prática, independentemente do protocolo clínico institucional, atrelada às vivências do profissional médico e/ou de enfermeiro e/ou obstetrix que assiste(m) a mulher. Os benefícios ou malefícios da administração IV de

metoclopramida não são evidenciados cientificamente e, portanto, é imprescindível a busca pelas melhores e mais atualizadas evidências científicas – ECs que respaldem ou contraindiquem esta prática sendo, portanto, neste contexto que se inseriu a presente investigação.

1.3. O mecanismo de ação sistêmica da metoclopramida.

A metoclopramida e/ou cloridrato de metoclopramida é um produto de síntese original dotado de características químicas farmacológicas e terapêuticas peculiares. É uma droga derivada do ácido para-aminobenzóico, estruturalmente relacionada com a procainamida e um dos procinéticos verdadeiros mais antigos (BRUNTON; HILAL-DANDAN; KNOLLMANN, 2019). Um medicamento antiespasmódico típico, bloqueador dopaminérgico e estimulante peristáltico, que age antagonizando a dopamina, neurotransmissor que freia a liberação de acetilcolina nas terminações nervosas. Também pode agir como antagonista da serotonina (KARAGOZ et al., 2013).

Foi descrita pela primeira vez por Dr Louis Justin-Besançon e C. Laville, em 1964, e foi patenteada em 1982 Sua fórmula química é $C_{14}H_{22}ClN_3O_2$ e o nome usual pela Nomenclatura da União Internacional da Química Pura e Aplicada (IUPAC), 4-amino-5-chloro-N-(2-(diethylamino)ethyl)-2-methoxybenzamide) (JUSTIN-BESABÇON; LAVILLE, 1964). Sua substância ativa metoclopramida é quimicamente o cloridrato de (N-dietilaminoetil)-2-metoxi-4-amino-5-cloro-benzamida, também conhecida como 4-amino-5-chloro-2-methoxy-N-(2-dietil-aminoethyl) benzamide (ANVISA, 2015, 2017).

A metoclopramida foi identificada pelos *Laboratoires Delagrangé*, na França, em meados dos anos 50, durante um estudo em cães destinado a melhorar as propriedades da procainamida, uma droga anestésica antiarrítmica e derivada da procaína. Embora existisse alguma atividade antiemética dentro dessa classe de moléculas, a cloração do anel benzênico da procainamida (2-cloroprocaínamida) aumentou significativamente a atividade antiemética desses animais. No entanto, mais interessante foi a ausência da atividade sedativa das estruturas fenotiazínicas, levando a uma avaliação das estruturas relacionadas. Em particular, metoxi-2-cloro-5-procaínamida ou metoclopramida, teve atividade anestésica local ou

atividade antiarrítmica cardíaca insignificantes, mas uma capacidade de inibir emese em cães, evocados por apomorfina, hidergina e sulfato de cobre (GARETH; ANDREWS, 2018).

Logo após, descobriu-se que a metoclopramida estimulava o esvaziamento gástrico, acelerava a taxa de trânsito pelo intestino delgado e reduzia os sintomas associados a várias desordens do trato digestivo superior. Entre 1967 e 1971, vários ensaios clínicos avaliaram a capacidade da metoclopramida em inibir a emese em comparação à perfenazina, trimetobenzamida, proclorperazina e perfenazina, descobrindo-se sua ampla gama de uso clínico em potencial (GARETH; ANDREWS, 2018).

Esta droga está disponível para uso via oral (VO) e como preparação parenteral para uso intravenoso (IV) e intramuscular (IM) (BRUNTON; HILAL-DANDAN; KNOLLMANN, 2019). Seus nomes comerciais e/ou genéricos são, principalmente, “metoclopramide”, “metoclopramida”, “primperam”, “clopram”, “maxeron”, “maxolon”, “plasil”, “migrafin”, “cerucal” e “reglan”, conforme fontes de dados do fontes de dados *IBM Watson Micromedex* (atualizado em 1º de julho de 2019), *Cerner Multum™* (atualizado em 1º de julho de 2019) e *Wolters Kluwer™* (atualizado em 29 de junho de 2019) (Fonte: <https://www.drugs.com/international/metoclopramide.html>).

A metoclopramida é administrada antes ou logo após as refeições, ou 20 (vinte) minutos antes que os sintomas possam ocorrer, pelas vias VO, IM ou IV, em doses de 10 mg até 03 (três) vezes ao dia em adultos e idosos, e em doses de 05 a 10 mg de 02 (duas) a 03 (três) vezes ao dia em adultos jovens. As crianças com menos de 14 (catorze) anos devem receber de 01 a 05 mg de 02 (duas) a 03 (três) vezes ao dia, de acordo com a idade e o peso corporal. A dose diária total em crianças e adultos jovens não deve exceder 0,5 mg/kg. Para fins diagnósticos, a dose adulta é de 20 mg, por VO, 20 (vinte) minutos antes do exame, ou 10 a 20 mg por via IM ou IV, 05 (cinco) minutos antes do exame. As crianças recebem, de acordo com a idade e o peso corporal, de 01 a 05 mg, 05 (cinco) a 10 (dez) minutos antes do exame (ANVISA, 2015, 2017; ISOLA; ADAMS, 2019).

A metoclopramida é absorvida rapidamente após a ingestão VO, sofre sulfatação e conjugação com glicorunídeo pelo fígado e é excretada, sobretudo na urina, com uma meia vida de 04 (quatro) a 06 (seis) horas (BRUNTON; HILAL-DANDAN; KNOLLMANN, 2019) e sua meia-vida plasmática é de aproximadamente 03 (três) horas. (ANVISA, 2015). As concentrações máximas da droga ocorrem dentro de 01 (uma) hora após uma dose VO única,

cuja duração de ação é de 01 (uma) a 02 (duas) horas (BRUNTON; HILAL-DANDAN; KNOLLMANN, 2019). Após a dose VO, o pico plasmático é alcançado em 30 (trinta) a 60 (sessenta) minutos (ANVISA, 2015, 2017).

Os experimentos em animais sugerem que a droga é bem absorvida e rapidamente excretada, com uma meia-vida curta e apenas um metabolismo parcial por o-demethylation, n-de-ethylation e hidrólise de amida. Os níveis máximos do plasma ocorrem dentro de 30 (trinta) a 120 (cento e vinte) minutos da dosagem VO, e os estudos humanos indicam que os níveis de 0.2 mg/ml estão alcançados depois das doses por via IM de 40 mg. A semivida plasmática em animais é de 01 (uma) a 02 (duas) horas, e a metoclopramida é distribuída principalmente em mucosa intestinal, fígado, trato biliar e glândulas salivares. Dentro do sistema nervoso central a droga é localizada na área postrema, que contém a zona de gatilho quimiorreceptor para vômitos. A metoclopramida se ligou apenas moderadamente à proteína plasmática humana e 24% da dose foi excretada inalterada nas primeiras 24 (vinte e quatro) horas após uma dose por via IM de 40 mg em voluntários humanos (PINDER et al., 1976).

O mecanismo de ação da metoclopramida é complexo (BRUNTON; HILAL-DANDAN; KNOLLMANN, 2019) e ainda desconhecido (ANVISA, 2015). Ela é antagonista da dopamina e estimula a motilidade muscular lisa do trato gastrointestinal superior, sem estimular as secreções gástrica, biliar e pancreática. Seu mecanismo de ação é desconhecido, parecendo sensibilizar os tecidos para a atividade da acetilcolina. O efeito da metoclopramida na motilidade não é dependente da inervação vagal intacta, porém, pode ser abolido pelas drogas anticolinérgicas. A metoclopramida aumenta o tônus e a amplitude das contrações gástricas (especialmente antral), relaxa o esfíncter pilórico, do duodeno e do jejuno, resultando no esvaziamento gástrico e no trânsito intestinal acelerados, e ainda, aumenta o tônus de repouso do esfíncter esofágico inferior (ANVISA, 2015, 2017; ISOLA; ADAMS, 2019). Seus efeitos se restringem em grande parte ao trato digestivo superior, onde aumenta o tônus do esfíncter esofágico inferior, estimula as contrações coordenadas do intestino delgado e do antro, fazendo aumentar o trânsito. Estudos identificaram que a metoclopramida provoca efeitos *in vitro* na contratilidade do músculo liso do cólon e não tem efeitos clínicos significativos na motilidade do intestino grosso (BRUNTON; HILAL-DANDAN; KNOLLMANN, 2019). Tem efeito sedativo, que inclusive, é potencializado pelo álcool (ANVISA, 2015, 2017; ISOLA; ADAMS, 2019).

Esta droga é responsável por efeitos antinauseantes e antieméticos (BRUNTON;

HILAL-DANDAN; KNOLLMANN, 2019). Como os receptores de dopamina foram caracterizados, a metoclopramida mostrou ser um antagonista do receptor D2, seletiva sobre o receptor D3 e o adrenoreceptor α_1 e inicialmente, ambas as atividades antieméticas e procinéticas foram atribuídas ao antagonismo do receptor da dopamina (ANDREWS; SANGER, 2014; SANGER; ANDREWS, 2018). A droga encontrou amplo uso como um antiemético (por exemplo, durante os cuidados pós-operatórios ou para pacientes com gastrite, enxaqueca, dismenorréia e formas de emese induzidas por medicamentos ou tratamentos, incluindo aqueles causados por anestesia, radiação e algumas quimioterapias anti-câncer) e como estimulante da motilidade intestinal superior (por exemplo, pacientes com doença do refluxo gastro-esofágico, gastroparesia e dispepsia funcional (GARETH; ANDREWS, 2018).

É defendida para o uso em diagnósticos gastrointestinais, e em tratamento de vários tipos de vômitos e de uma variedade de desordens gastrointestinais funcionais e orgânicas. Auxilia na identificação radiológica das lesões no intestino delgado, facilita a intubação duodenal e a biópsia do intestino delgado e facilita a endoscopia de emergência na hemorragia gastro-intestinal superior. Reduz os vômitos pós-operatórios e a doença de radiação, e melhora alguns tipos de vômitos induzidos por drogas. Pode fornecer o relevo sintomático na dispepsia e possivelmente na vertigem, na esofagite do refluxo e nos soluços, mas uns ensaios controlados mais adicionais são necessários para confirmar a eficácia da metoclopramida nestas áreas de uso propostos. Promove também o esvaziamento gástrico antes da anestesia. Os seus efeitos na cicatrização de úlcera gástrica e prevenção de recidiva da úlcera duodenal permanecem não comprovados (PINDER et al., 1976; GARETH; ANDREWS, 2018; ISOLA; ADAMS, 2019).

Tem sido indicada frequentemente aos pacientes sintomáticos com gastroparesia, nos quais pode causar melhoras leves e modestas do esvaziamento gástrico. Esse efeito é mediado pelo antagonismo do receptor da dopamina dentro da zona de gatilho quimiorreceptora. É menos eficaz que as medicações supressoras dos ácidos existentes hoje em dia, como os inibidores da bomba de próton ou mesmo os antagonistas do receptor H_2 da histamina. Seus efeitos nos distúrbios da motilidade do intestino delgado são limitados. É usada em soluços persistentes, embora a eficácia é equívoca pois seus efeitos são menos eficazes quando comparados à outras drogas, como por exemplo a clorpromazina (BRUNTON; HILAL-DANDAN; KNOLLMANN, 2019).

De modo geral, como a metoclopramida sofre metabolismo hepático insignificante, exceto para conjugação simples, o seu uso é considerado seguro e tem sido descrito inclusive em pacientes com doença hepática avançada com função renal normal. A estase gástrica pode ser responsável pela dificuldade no controle de alguns diabéticos, pois a insulina administrada pode começar a agir antes que os alimentos tenham saído do estômago, o que pode levar ao quadro de hipoglicemia. Tendo em vista que a metoclopramida pode acelerar o trânsito alimentar do estômago para o intestino e, conseqüentemente, a porcentagem de absorção de substâncias, a dose de insulina e o tempo de administração podem necessitar de ajustes em diabéticos (ANVISA, 2015; ISOLA; ADAMS, 2019).

Estudos farmacodinâmicos no homem e em uma variedade de animais experimentais estabeleceram que a metoclopramida, após administração oral ou intravenosa, afeta rapidamente a motilidade do trato gastro-intestinal. Seus efeitos incluem o tônus de repouso melhorado do esfíncter esofágico, o tônus melhorado e o peristaltismo do estômago com o esvaziamento gástrico acelerado (mas com lentidão em alguns casos), a atividade pilórica aumentada, a distensão do bulbo duodenal, e aumentaram peristaltismo do duodeno com trânsito acelerado através do duodeno e do jejuno. Ele tem comparativamente pouco efeito geral sobre a atividade do motor colônico *in vivo*. As ações da metoclopramida sobre a motilidade são bloqueadas por atropina e podem ser reproduzidas *in vitro* em animais em músculo liso animal e humano. Não está claro se a droga é eficaz em todos os pacientes pós-vagotomia. A metoclopramida não tem efeito sobre a secreção gástrica, podendo sensibilizar o músculo intestinal para a ação da acetilcolina endógena (PINDER et al., 1976; GARETH; ANDREWS, 2018).

Metoclopramida e antagonistas seletivos dos receptores 5-hidroxitriptamina (5-HT₃) – metoclopramida foram inicialmente considerados como atuando apenas via antagonismo do receptor D₂ e, subseqüentemente, seu efeito estimulante da motilidade gástrica (proposto para contribuir para a ação antiemética) mostrou ser devido ao agonismo do receptor 5-hidroxitriptamina. Estudos pré-clínicos mostraram que a eficácia antiemética contra o agente quimioterapêutico cisplatina (emético) foi devido ao antagonismo nos receptores 5-HT₃ e, este último conduziu à identificação de antagonistas selectivos do receptor 5-HT₃ e um grande avanço no tratamento de emese induzida por quimioterapia (GARETH; ANDREWS, 2018).

A metoclopramida é eficaz na prevenção de vômitos induzidos pela apomorfina no homem, e parece ser equipotente com proclorperazina, mas superior a trimethobenzamide. Em animais é um potente antagonista do vômito induzido por apomorfina, hydergine, reserpina, tetrodotoxina e sulfato de cobre (PINDER et al., 1976; GARETH; ANDREWS, 2018). A metoclopramida tem propriedades comportamentais em animais que sugerem que é um antagonista dopaminérgico central, podendo exercer seus efeitos antieméticos bloqueando a zona de gatilho do quimiorreceptor para vômitos. Em gatos, as descargas elétricas espontâneas desta parte do sistema nervoso central foram abolidas pela metoclopramida e estimuladas pela apomorfina. Outros efeitos da metoclopramida no sistema nervoso central incluem propriedades neurolépticas típicas em animais; catalepsia e reversão dos estereopias comportamentais produzidas por apomorfina ou anfetaminas. No homem, no entanto, a metoclopramida é sem propriedades antipsicóticas ou sedativas significativas (PINDER et al., 1976).

A metoclopramida carece de efeitos cardiovasculares significativos, e grandes doses intravenosas em pacientes com cardiopatia não tiveram influência acentuada nos parâmetros hemodinâmicos. A condução intracardiaca não é afetada, embora as grandes doses impeçam arritmias cardíacas experimentalmente induzidas em animais e produzam uma ligeira e transitória diminuição da pressão arterial. A droga tem um efeito insignificante sobre as respostas da pressão arterial em animais para acetilcolina, adrenalina, histamina e noradrenalina, mas bloqueia a ação hipotensora de dopamina (PINDER et al., 1976).

Os ensaios terapêuticos condições controladas demonstraram que a metoclopramida em doses por via IM de 10 a 20mg é significativamente melhor do que o placebo no controle de vômitos pós-operatórios. A metoclopramida foi também ligeiramente mais eficaz do que a proclorperazina (10mg, IM) em um estudo e significativamente superior à perfenazina (5mg, IM) em um dos dois estudos, mas não houve diferença significativa entre a metoclopramida (20mg, IV) e Trimetobenzamida (300mg, IV). Os efeitos da metoclopramida parecem ser independentes do tipo de anestésico ou do pré-medicação usado, mas para o efeito ser melhor avaliado é necessário especificado melhor a investigação em futuras pesquisas. Ensaios controlados demonstraram que 10 mg metoclopramida por via IM é significativamente superior ao placebo, perfenazina (5mg, IM), ou proclorperazina (10mg, IM) na prevenção de vômitos devido à pethidina ou morfina (PINDER et al., 1976).

A droga se mostrou um antiemético eficaz nas mulheres durante o trabalho e em pacientes cirúrgicos, e aboliu vômitos pré-operatório associado com a administração do metoclopramida. A metoclopramida foi indistinguível da proclorperazina e significativamente superior ao placebo em um ensaio controlado no alívio do vômito da gravidez, sem efeitos deletérios aparentes no feto. A experiência clínica confirma estes efeitos, mas como todos os novos fármacos a metoclopramida provavelmente não deve ser administrada às mulheres durante os primeiros 03 (três) meses de gestação, uma vez que a segurança de seu uso não foi estabelecida, apesar da falta de efeitos dismorfogênicos em animais. Ensaio mais controlados em grandes grupos de pacientes selecionados são necessários para confirmar esses efeitos (PINDER et al., 1976; ISOLA; ADAMS, 2019).

A metoclopramida é útil para facilitar o anúncio de intubação duodenal, permitindo uma biópsia rápida e bem-sucedida do intestino delgado, na ausência de efeitos colaterais significativos. Acelera a passagem de cápsulas da biópsia através do *Pylorus*, e foi significativamente superior ao placebo e à anestesia faríngea em testes controlados. Em pacientes com estenose pilórica funcional, a metoclopramida facilitou a observação endoscópica do bulbo duodenal. A endoscopia de emergência da hemorragia gastro-intestinal superior é facilitada pela administração do metoclopramide, que limpa a área de visão do sangue. No entanto, é possível que o aumento da atividade do estômago pode, por si só, causar mais hemorragia (PINDER et al., 1976).

Os efeitos colaterais são poucos e transitórios, embora alarmantes por conta das reações extrapiramidais que podem ocorrer em uma pequena proporção de pacientes que recebem doses terapêuticas, sendo mais frequentes após doses excessivas em indivíduos jovens. De maneira geral, são geralmente raros, leves, transitórios, e prontamente revertidos pela retirada da droga (PINDER et al, 1976; BRUNTON; HILAL-DANDAN; KNOLLMANN, 2019; ISOLA; ADAMS, 2019). A incidência dos efeitos colaterais pode ser diferente de acordo com a prática clínica. Eles consistem principalmente de sonolência e lassitude, distúrbios intestinais, tonturas e desmaios (ISOLA; ADAMS, 2019).

Os principais efeitos colaterais considerados raros e graves são as implicações extrapiramidais, como os observados com as fenotiazinas, e que podem ocorrer em doses elevadas. As distonias ocorrem de maneira aguda, tal como os sintomas semelhantes aos parkinsonismo, e são reversíveis após a interrupção do uso intravenoso (BRUNTON; HILAL-DANDAN; KNOLLMANN, 2019). A discinesia tardia pode ocorrer com o tratamento

crônico, mas pode ser irreversível. Os efeitos extrapiramidais são alarmantes, mas raros (em cerca de 1% dos doentes). Consistem em reações distônicas, como trismo, torticollis, espasmos faciais, opisthotonos e crises oculogílicas, mas os sintomas semelhantes a parkinsonianos estão ausentes. A distonia metoclopramida-induzida ocorre mais frequentemente nas mulheres e crianças e, quando ocorre, é geralmente seguindo por doses excessivas, mas também pode ocorrer na dosagem terapêutica normal, e assemelha-se em muitos aspectos as discinesias induzidas pelas fenotiazinas. Responde prontamente a suspensão do uso, mas os casos severos podem se beneficiar do benztropin ou do diazepam intramuscular (ANVISA, 2015, 2017).

Em se tratando de mulheres e gestantes, a galactorreia não é frequente e raramente pode ocorrer metemoglobinemia em neonatos (BRUNTON; HILAL-DANDAN; KNOLLMANN, 2019). A metoclopramida pode aumentar a lactação estimulando a liberação de prolactina. As crianças são particularmente suscetíveis, mas a restrição da dose diária a 0,5 mg/kg geralmente previne a sobredosagem. Sinais de sobredosagem em crianças geralmente incluem extrema irritabilidade e agitação, com hipertonia muscular (ANVISA, 2015, 2017).

Resgates históricos nos mostram que o uso de cloridrato de metoclopramida em mulheres em trabalho de parto foi motivado, dentro outros, por relatos frequentes e verídicos de que esta droga melhora a analgesia por opióide quando usada para o tratamento de náusea durante o trabalho de parto, além de fornecer analgesia eficaz para cólica renal. Acredita-se que o efeito da ação da metoclopramida no trato geniturinário pode ser atribuído, em parte, ao seu antagonismo do receptor da dopamina e à sua atividade colinérgica, reduzindo o espasmo da musculatura lisa e aumentando a ação peristáltica efetiva (MITCHELL; VENABLE, 1985). A dopamina também demonstrou deprimir a atividade peristáltica das trompas de Falópio em um modelo animal (CHAUD et al., 1983) e especula-se que enquanto antagonista do receptor da dopamina, a metoclopramida inibi a depressão da atividade peritática das trompas de Falópio e aumente a ação peristáltica efetiva. Além disso, a metoclopramida intravenosa é capaz de estimular o eixo neuroendócrino (COIRO et al., 1988; NISHII et al., 1986).

Descobriu-se ainda, ao longo do tempo, que a metoclopramida tem aplicações investigativas e terapêuticas na urologia (MITCHELL; VENABLE, 1985; HEDENBROO; OLSSON, 1988; MULLER et al., 1990). A metoclopramida é um antagonista central e periférico da dopamina com propriedades colinérgicas periféricas. Ela se opõe aos efeitos

inibitórios gastrintestinais do agonista específico da dopamina, uma apomorfina, e a atividade de empolamento gástrico e o peristaltismo intestinal (ALBIBI; MCCALLUM, 1983).

Nas décadas de 80 a 90, a metoclopramida foi associada a uma redução significativa, mas de curta duração, da dor associada ao trabalho de parto induzido por prostaglandina e um entrega acelerada do feto, em estudos de Roseblatt et al. (1991) e Roseblatt et al. (1992). Especula-se que a dor tipo cólica do trabalho de parto pode ser devido à falta de coordenação da contração muscular das tubas uterinas (isto é, espasmo). Assim como nos tratos gastrointestinal e urinário, a metoclopramida pode restaurar a função peristáltica normal nesse sistema muscular liso, reduzindo o desconforto em sua origem e proporcionando uma força expulsiva melhorada (ROSEMBLATT et al., 1992). Há evidências científicas que sugerem tal papel para o antagonismo do receptor de dopamina neste cenário: (a) os receptores de dopamina foram identificados ao longo do comprimento da trompa de falópio humana, e a aplicação *in vitro* de dopamina no oviduto da porca tem mostrado atividade peristáltica (NOMURA et al., 1984; HELM et al., 1982); (b) a metoclopramida estimula o peristaltismo ureteral humano e a atividade do detrusor canino e do esfíncter uretral (MULLER et al., 1990, SCHELIN, 1979); (c) clinicamente, a metoclopramida é eficaz no tratamento da cólica renal (MITCHELL; VENABLE, 1985; HEDENBROO; OLSSON, 1988); e (d) um achado incidental relatado anteriormente por Vella et al. foi que pacientes que receberam meperidina e metoclopramida (para terapia antiemética) durante o trabalho de parto espontâneo tiveram escores de dor significativamente mais baixos do que aqueles que receberam meperidina e prometazina (VELLA et al., 1985; ROSEMBLATT et al., 1992).

Acredita-se que 10 mg de metoclopramida administrada por via IV seja capaz de estimular o eixo neuroendócrino central, como observado em estudos em humanos nos quais a liberação de prolactina e vasopressina estão aumentadas, o que provocaria o encurtamento do tempo até a passagem do feto através do efeito do mecanismo neuroendócrino central (NOMURA et al., 1984). Pressupõem-se ainda que, como outros antagonistas da dopamina, a metoclopramida facilite a liberação de ocitocina, aumentando a atividade uterina (MOOS; RICHARD, 1979). No entanto, o efeito dos agonistas dopaminérgicos não é consistente ao longo da gravidez, e pode-se apenas especular sobre a aplicação deste efeito em mulheres em trabalho de parto (ROSEMBLATT et al., 1992) com o objetivo de favorecer a evolução do trabalho de parto e do parto.

De maneira geral, mecanismo de ação do cloridrato de metoclopramida nas estruturas celulares do útero, especialmente no colo uterino, é desconhecido, bem como os efeitos colaterais que da droga nessas mesmas estruturas. Sabemos que o útero é um órgão oco em forma de pera com uma parede espessa e, no estágio não gravídico, uma cavidade estreita. A parede uterina é composta de uma mucosa, referida como endométrio, uma muscular, denominada miométrio, e externamente uma cobertura serosa, o perimétrio. O miométrio consiste em um músculo liso e em tecido conjuntivo que contém os grandes vasos sanguíneos que dão origem aos vasos que irrigam o endométrio. O colo cervical é a porção inferior estreita ou contraída do útero, parte da qual se projeta até a vagina, em forma de barril e separada do corpo do útero pelo istmo. O canal cervical atravessa o colo e fornece um canal que conecta a vagina e a cavidade uterina. O canal do colo do útero, portanto, tem uma abertura contraída em cada extremidade: o óstio interno (que se comunica com a cavidade do útero) e o óstio externo (que se comunica com a vagina). A estrutura do colo assemelha-se ao restante do útero, já que consiste em um endométrio (uma mucosa) e um miométrio. Entretanto, existem algumas diferenças importantes na mucosa pois o endométrio do colo difere do resto do colo (ROSS, 2016).

A mucosa cervical (ou endométrico) mede cerca de 2 a 3 mm de espessura e difere drasticamente do restante do endométrico uterino, uma vez que contém grandes glândulas ramificadas e não tem artérias espiraladas. A mucosa cervical sofre pouca alteração de espessura durante o ciclo menstrual e não é descamada durante o período de menstruação. Durante cada ciclo menstrual, porém, as glândulas cervicais sofrem importantes alterações funcionais coordenadas e a quantidade e propriedades do muco secretado pelas glândulas variam sob a influência dos hormônios ovarianos. A porção do colo que se projeta até a vagina, a parte vaginal ou ectocérvice, é revestida por um epitélio estratificado pavimentoso. Uma transição abrupta entre esse epitélio pavimentoso e o epitélio colunar secretor de muco do canal cervical, a endocérvice, ocorre na zona de transformação. Durante a vida reprodutiva da mulher, a zona de transformação está localizada logo externamente ao óstio externo e, antes da puberdade e após a menopausa, no canal cervical. O endométrio do colo não sofre o crescimento cíclico e a perda de tecido que é característica do corpo e do fundo do útero. Em vez disso, a quantidade e a natureza da secreção mucosa de seu epitélio colunar simples variam em diferentes períodos do ciclo menstrual sob a influência dos hormônios ovarianos. Na metade do ciclo, existe um aumento de 10 vezes na quantidade de muco produzido e esse muco é menos viscoso e fornece um ambiente favorável para a migração dos

espermatozoides. Em outros períodos do ciclo, a mucosa restringe a passagem dos espermatozoides para dentro do útero (ROSS, 2016).

O miométrio cervical forma a espessura principal do colo e consiste em feixes entremeados de células musculares lisas em uma rede contínua e extensa de tecido conjuntivo fibroso. A maior parte do colo é constituída de tecido conjuntivo fibroso denso, com uma quantidade relativamente pequena de tecido liso. O tecido conjuntivo é caracterizado com base em suas matrizes extracelulares, as suas células estão nitidamente separadas uma das outras e estes espaços intervenientes são ocupados por material produzido pelas células denominado matriz extracelular. A subclassificação do tecido conjuntivo leva em consideração as células, a composição e a matriz extracelular. No tecido conjuntivo denso, por exemplo, as fibras de colágenos são mais numerosas e densamente embaladas, as células são relativamente esparsas e limitadas à célula formadora de fibras, os fibroblastos. O tecido conjuntivo denso é encontrado em estruturas onde, prioritariamente, a força é necessária, como o miométrio do colo cervical do útero, por exemplo (ROSS, 2016).

Em suma, a metoclopramida é antagonista da dopamina e estimula a motilidade muscular lisa do trato gastrointestinal superior, com aumento do tônus do esfíncter esofágico inferior e estímulo às contrações coordenadas do intestino delgado e do antro (BRASIL, 2015; (BRUNTON; HILAL-DANDAN; KNOLLMANN, 2019). Aumenta o tônus e a amplitude das contrações gástricas (especialmente antral), relaxa o esfíncter pilórico, do duodeno e do jejuno, resultando em esvaziamento gástrico e no trânsito intestinal acelerados (BRASIL, 2015). Provoca efeitos *in vitro* na contratilidade do músculo liso do cólon e não tem efeitos clínicos significativos na motilidade do intestino grosso (BRUNTON; HILAL-DANDAN; KNOLLMANN, 2019). Através de mecanismo de ação desconhecido, parece sensibilizar os tecidos para a atividade da acetilcolina. Seu efeito na motilidade não é dependente da inervação vagal intacta, porém, pode ser abolido pelas drogas anticolinérgicas. Tem efeito sedativo (ANVISA, 2015, 2017). No entanto, a ação da metoclopramida nas células do colo cervical do útero de mulheres grávidas é desconhecida. O miométrio cervical forma a espessura principal do colo, que consiste em uma pequena quantidade de feixes entremeados de células musculares lisas em uma rede contínua e extensa de tecido conjuntivo fibroso (que constitui a maior parte do colo e onde as fibras de colágenos são mais numerosas e densamente embaladas) (ROSS, 2016).

A investigação do efeito do cloridrato de metoclopramida no colo cervical é um passo importante para a busca de evidências científicas sobre o uso desta droga e seus efeitos na evolução do trabalho de parto, especialmente na dilatação e esvaecimento do colo uterino e na diminuição do tempo necessário para o parto e nascimento, nossa questão norteadora.

REFERENCIAL TEÓRICO

2. REFERENCIAL TEÓRICO: PRÁTICA BASEADA EM EVIDÊNCIA (PBE).

2.1. A Prática Baseada em Evidência (PBE).

A expressão ‘Medicina Baseada em Evidência (BEM)’ surgiu na década de 1980 para descrever a aprendizagem baseada em problemas, usada pela *MacMaster University Medicine School* (BENNETT; BENNETT, 2000). As primeiras noções sobre MBE foram desenvolvidas no Canadá, porém teve maior impacto na Grã-Bretanha devido a adoção pelo sistema público (CORDEIRO et al., 2007).

A MBE originou-se de um movimento da epidemiologia clínica anglo-saxônica e atualmente está bastante em voga no âmbito biomédico, de tal modo que suas influências nas condutas médicas se manifestam significativamente (CASTIEL; PÓVOA, 2002). A escala tipológica da força das evidências que deve ser considerada para os processos decisórios nas práticas biomédicas baseada em evidência, definida como hierarquização de Oxford, contempla:

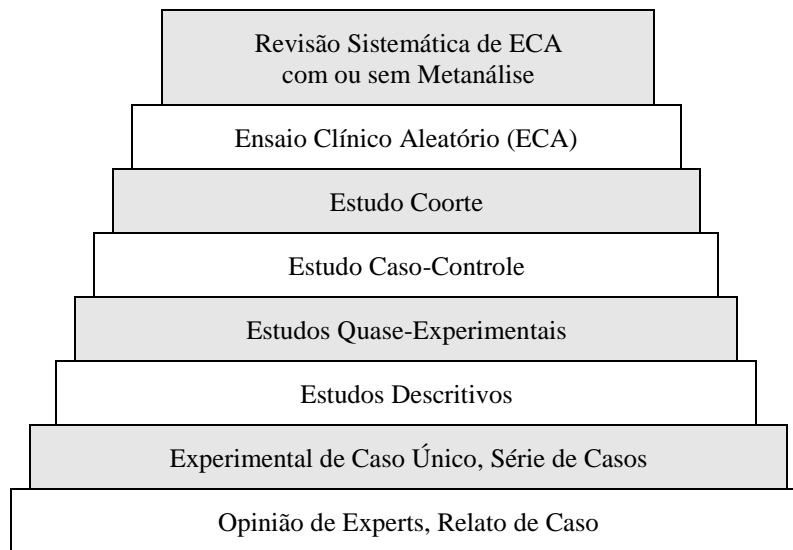
- I – Evidência forte de, pelo menos, uma revisão sistemática (metanálise) de múltiplos estudos randomizados controlados bem delineados;
- II – Evidência forte de, pelo menos, um estudo randomizado controlado bem delineado, de tamanho adequado e com contexto clínico apropriado;
- III – Evidência de estudo sem randomização, com grupo único, com análise pré e pós-coorte, séries temporais ou caso controle pareados;
- IV – Evidência de estudos bem delineados não experimentais, realizados em mais de um centro de pesquisa;
- V – Opiniões de autoridades respeitadas, baseadas em evidência clínica, estudos descritivos e relatórios de comitês de experts ou consensos (CASTIEL; PÓVOA, 2002).

Prática Baseada em Evidência (PBE) e cuidado em saúde baseado em evidência são conceitos similares ao MBE, sendo empregado em diversos contextos de saúde (BENNETT; BENNETT, 2000). É definida como o uso consciencioso, explícito e judicioso das melhores e mais atuais Evidências Científicas (ECs) na tomada de decisões clínicas relativas à prática com pacientes individuais, unindo evidências produzidas em pesquisa com experiência clínica. A PBE se sustenta em um tripé envolvendo síntese da melhor Evidência Científica (EC), a experiência do profissional e os valores e preferências do paciente (STRAUSS et al., 2018).

Pesquisas desenvolvidas de forma criteriosa fornecem certezas para auxiliar na tomada de decisão clínica, mas nunca substituem o raciocínio e a experiência do profissional para decidir qual intervenção é efetiva ou não para um paciente específico (LAW; BAUM, 1998). A integração das ECs, as vivências pessoais e profissionais, a competência e a ética são o que devem prevalecer no processo de tomada de decisão (CORDEIRO et al., 2007). A análise de ECs exige dos profissionais conhecimentos e habilidades para a avaliação crítica das informações (SAMPAIO et al., 2002).

As ECs são os resultados de pesquisas objetivas e científicas, obtidas por meio de procedimentos que incorporam critérios de validade, minimizando-se o grau de viés, em busca melhor EC disponível. Como nem todos os estudos são bem desenvolvidos é necessário realizar uma avaliação criteriosa da validade e da aplicabilidade clínica dos resultados. As conclusões são mais robustas quando diferentes estudos investigam os efeitos de uma intervenção e fornecem dados que suportem as mesmas conclusões. Para se considerar os resultados de estudos como ECs, esses devem obedecer aos critérios de viabilidade, adequação, significância e eficácia caracterizado pela sigla *FAME* (*Feasibility, Apropriatensess, Meaningfulness, Effectiveness*) (SAMPAIO et al., 2007).

Os níveis de evidência dos estudos para tratamento e prevenção são hierarquizados de acordo com o grau de confiança dos estudos que está relacionado à qualidade metodológica deles. Assim, no topo da pirâmide está a revisão sistemática da literatura, ilustrando sua importância, de maneira que as investigações com localização superior indicam maior força da evidência (LINDE; WILLICH, 2003) como mostra a figura 01.

Figura 01. Hierarquia da Evidência.

Fonte: Cagnin-Abuchaim, ER (2019) adaptado de Linde e Willich (2003).

Portanto, a hierarquia de evidências é classificada em conformidade aos conhecimentos advindos dos estudos e está estritamente relacionada ao desenho das pesquisas. Esta classificação pressupõe que os processos de decisão na prática clínica se baseiem na escala da força de evidência, o que favorece a probabilidade de obtenção de estimativas validas e com menos vieses (HOWICK; KENEDY; MEBIUS, 2011). A tabela 01 apresenta a classificação dos níveis de evidência de acordo com o delineamento do estudo, conforme referenciado por Howick, Kennedy e Mebius (2009).

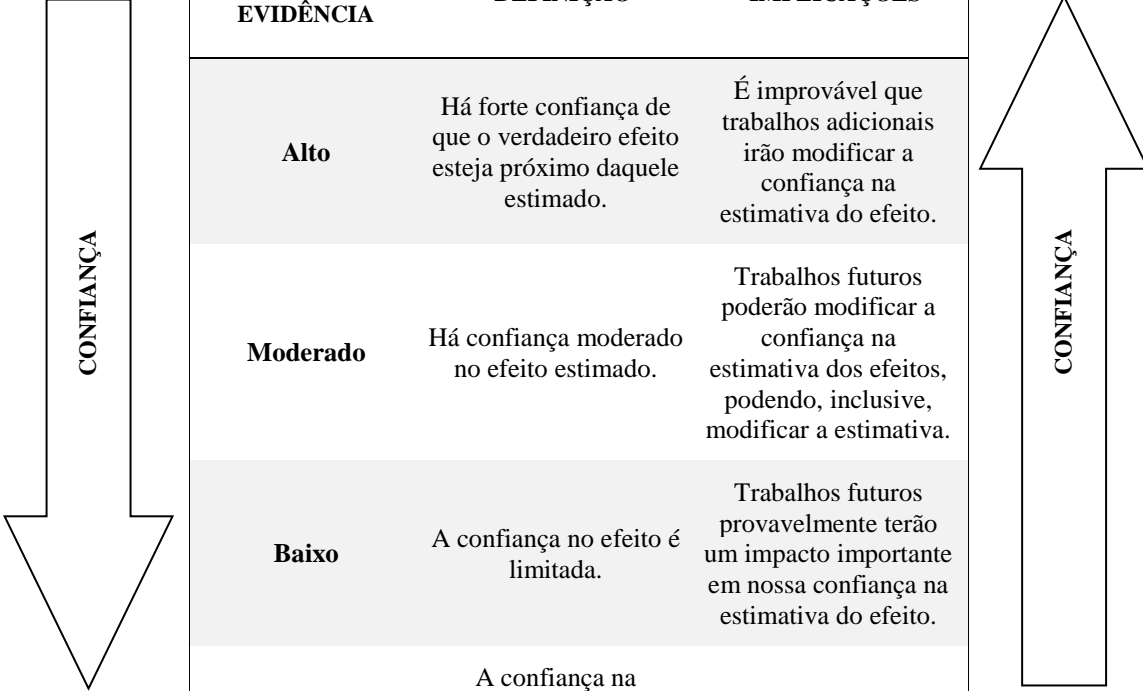
Tabela 01 – Hierarquia das evidências de intervenções terapêuticas.

QUALIDADE	TIPO DE EVIDÊNCIA
1a	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de Ensaios Clínicos Controlados e Randomizados (ECCR).
1b	ECCR com intervalo de confiança (IC) estreito.
1c	Estudos do tipo “tudo” ou “nada”.
2a	Revisão sistemática (com homogeneidade) de Estudos de Coorte.
2b	Estudo de Coorte individual (incluindo ECCR de menor qualidade, por exemplo, acompanhamento abaixo de 80%).
2c	Resultados terapêuticos (<i>Outcomes research</i>); Estudos ecológicos.
3a	Revisão sistemática (com homogeneidade) de Estudos de Caso-Controle.
3b	Estudo Caso-Controle.
4	Relatos de casos (incluindo Coorte ou Caso-Controle de menor qualidade).
5	Opinião de especialistas sem avaliação crítica explícita, estudos de fisiologia, pesquisas de bancada e “ <i>first principles</i> ”.

Fonte: Howick, Kennedy e Mebius (2011).

O nível de evidência pelo sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)* gradua a qualidade das evidências em quatro níveis: alto, moderado, baixo e muito baixo (PEREIRA; GALVÃO, 2014; BRASIL, 2014), conforme apresentado na figura 02. A evidência baseada em ensaios clínicos randomizados e controlados inicia como alta qualidade, podendo diminuir, enquanto que os estudos observacionais iniciam com uma classificação baixa, podendo aumentar o nível da qualidade, como consequências de diversos fatores presentes nos estudos. O GRADE propõe uma avaliação para cada desfecho clínico pesquisado (LE MOS, 2017).

Figura 02 – Avaliação do nível de evidência de acordo com o sistema GRADE.



NÍVEL DE EVIDÊNCIA	DEFINIÇÃO	IMPLICAÇÕES
Alto	Há forte confiança de que o verdadeiro efeito esteja próximo daquele estimado.	É improvável que trabalhos adicionais irão modificar a confiança na estimativa do efeito.
Moderado	Há confiança moderado no efeito estimado.	Trabalhos futuros poderão modificar a confiança na estimativa dos efeitos, podendo, inclusive, modificar a estimativa.
Baixo	A confiança no efeito é limitada.	Trabalhos futuros provavelmente terão um impacto importante em nossa confiança na estimativa do efeito.
Muito baixo	A confiança na estimativa do efeito é muito limitada. Há importante grau de incertezas nos achados.	Qualquer estimativa de efeito é incerta.

Fonte: Cagnin-Abuchaim, ER (2019) adaptado de BRASIL (2014) e Lemos (2017).

O Centro de Medicina Baseada em Evidência (BEM) da Universidade de Oxford apresenta uma grade de recomendação a ser utilizada, paralelamente, a hierarquia dos níveis de evidências, como mostra a tabela 02, também referenciada por Howick, Kennedy e Mebius (2011).

Tabela 02 – Grau de recomendação dos níveis de evidências da Universidade de Oxford.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO	
A	Estudos consistentes de nível 1.
B	Estudos consistentes de nível 2 ou 3 ou estudo do nível 1 com extrapolações.
C	Estudos consistentes de nível 4 ou estudos do nível 2 e 3 com extrapolações.
D	Estudos do nível 5 ou estudos inconsistentes ou inconclusivos de qualquer nível.

Fonte: Howick, Kennedy e Mebius (2011).

O sistema GRADE também gradua o grau de recomendação em dois níveis (forte e fraco) e traz suas implicações desta classificação para a PBE (PEREIRA; GALVÃO, 2014; BRASIL, 2014), como mostra a tabela 03. É importante apontar que o sistema *GRADE* não proporciona concordância na interpretação dos resultados. Embora todo o julgamento seja transparente e sistemático, não elimina discordâncias na interpretação desse julgamento. Não é objetivo do *GRADE* determinar uma avaliação objetiva da qualidade da evidência, processo, este, subjetivo e julgamento-dependente. O mérito desse sistema é permitir uma estrutura clara para guiar a interpretação dos pontos críticos julgados (LEMOS, 2017).

Tabela 03 – Grau de recomendação das evidências científicas de acordo com o sistema *GRADE*.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO	IMPLICAÇÕES PARA A PBE
Forte	<p>A maioria dos pacientes deve receber a intervenção recomendada.</p> <p>A maioria dos indivíduos desejaria que a intervenção fosse indicada e apenas um pequeno número não aceitaria essa recomendação.</p> <p>A recomendação deve ser adotada como política de saúde na maioria das situações.</p>
Fraco (condicional)	<p>O profissional deve reconhecer que diferentes escolhas serão apropriadas para cada paciente para definir uma decisão consistente com os seus valores e preferências.</p> <p>Grande parte dos indivíduos desejaria que a intervenção fosse indicada; contudo alguns indivíduos não aceitariam essa recomendação.</p> <p>É necessário debate substancial e envolvimento das partes interessadas.</p>

Fonte: Cagnin-Abuchaim, ER (2019) adaptado de BRASIL (2014).

Tendo em conta a classificação das evidências, podem ser descritos diferentes graus de recomendação de uma determinada prática obstétrica, por exemplo, conforme recomendação da ICM (ICM, 2018). A classificação tomada como base na obstetrícia, por exemplo, é a desenvolvida pelo grupo de trabalho sobre o Parto Normal em parceria com a OMS (OMS, 1996) atualmente modificada pelas novas ECs e que divide as práticas no parto normal em 04 (quatro) categorias, conforme apresentado na tabela 04.

Tabela 04 – Classificação das práticas na atenção ao parto normal baseada em evidências.

CATEGORIA	CLASSIFICAÇÃO DAS PRÁTICAS
1	Práticas demonstradamente úteis e que devem ser estimuladas.
2	Práticas claramente prejudiciais ou ineficazes e que devem ser eliminadas.
3	Práticas em que não existem evidências para apoiar sua recomendação e devem ser utilizadas com cautela até que novas pesquisas esclareçam a questão.
4	Práticas frequentemente utilizadas de modo inadequado.

Fonte: OMS (1996).

A revisão sistemática (RS) é o método mais adequado e atual para resumir e sintetizar ECs sobre a eficácia e os efeitos das intervenções que se pretende estudar. Os métodos sistemáticos evitam viés e possibilitam uma análise mais objetiva dos resultados. Estudos de revisão sistemática com ou sem metanálise tendem a disponibilizar evidência mais forte e são mais adequados para indicar a eficácia de uma intervenção (LINDE; WILLICH, 2003; MAMEDE, 2014).

A realização de RS bem como de outros estudos que sintetizam resultados de pesquisa, é um passo para a PBE (SAMPAIO; MANCINI, 2007). As PBEs apesar de não estarem isentas de críticas, podem contribuir para a fundamentação de uma decisão clínica e tem sido foco de discussões, principalmente quando associada às revisões sistemáticas (RSs) com ou sem metanálise (GREENHALGH, 1997; MAMEDE, 2014). Os profissionais devem adotar uma mudança que implica não só consumir a literatura disponível, mas também implementar esta informação na prática clínica cotidiana e melhorar a qualidade dos cuidados (SAMPAIO; MANCINI, 2007).

2.2. A Revisão Sistemática (RS) como referencial metodológico para a PBE.

A construção de RS é uma realidade na enfermagem internacional e a sua incorporação na enfermagem nacional é um objetivo a ser alcançado. A utilização de pesquisas na prática assistencial é um dos pilares para a implementação da PBE na enfermagem (GALVÃO; SAWADA; TREVIZAN, 2004) e este projeto contribuirá para este

desafio. A enfermeira, dado o seu trabalho essencial no cuidado, deve estar comprometida com a promoção, proteção, prevenção e recuperação da saúde, seja nos processos de assistência, gerenciamento, ensino e investigação. Nisso reside a importância de incorporar progressivamente RS na tomada de decisões, com vistas a viabilizar a incorporação das ECs na prática (DE-LA-TORRE-UGARTE-GUANILO; TAKAHASHI; BERTOLOZZI, 2011).

A dificuldade de realização de RS de intervenção de saúde pública, no entanto, reflete diretamente a complexidade das intervenções analisadas e a posterior determinação da eficácia. O desenvolvimento deste tipo de estudo vem acompanhado de algumas críticas em relação às dificuldades inerentes a este método como, pouca atenção à qualidade das intervenções analisadas, falta de apreciação dos fundamentos teóricos da intervenção e processos de implementação e fraca cobertura de questões relacionadas com os determinantes sociais da saúde, dentre outros. (MAMEDE, 2014).

A RS é um tipo de investigação científica que tem como objetivo conduzir uma síntese dos resultados de múltiplos estudos primários para responder a uma questão específica de pesquisa (AKOBENG, 2005a). É uma investigação que disponibiliza um resumo das ECs relacionadas a uma estratégia de intervenção específica, mediante a aplicação de métodos explícitos e sistematizados de busca, apreciação crítica e síntese da informação selecionada, com o intuito de minimizar o risco de viés, aumentando a confiabilidade e precisão dos resultados (LINDE; WILLICH, 2003; STERNE et al., 2016).

Este conjunto de estudos pode apresentar resultados conflitantes e/ou coincidentes, bem como identificar temas que necessitam de evidência, auxiliando na orientação para investigações futuras (LINDE; WILLICH, 2003). Inclui a possibilidade de avaliação da consistência e generalização dos resultados entre populações ou grupos clínicos, bem como especificidades e variações de protocolos de tratamento (AKOBENG, 2005a; AKOBENG, 2005b).

A RS tem por finalidade reunir ECs de qualidade a partir da aplicação de uma metodologia reprodutível e explícita. Os critérios de elegibilidade dos estudos são definidos previamente e a busca visa identificar todos os estudos que cumprem os critérios de elegibilidade. É extremamente importante que os estudos-fonte dos dados originais tenham sido avaliados com critérios tais que se possa confiar na adequação de uma associação com a finalidade de chegar a um resultado integrado (CHANDLER et al., 2017).

No entanto, o uso de RS com o objetivo essencial de buscar ECs em saúde é um desafio, devido principalmente à complexidade inerente as intervenções, diversidade das populações em estudo, diferenças nos resultados encontrados, desenhos mistos presentes nos estudos da amostra e a aplicação e eficácia das intervenções investigadas (MAMEDE, 2014).

Para a RS ser útil e relevante, os pesquisadores que optam por este percurso metodológico precisam responder à estas preocupações e incluir informações que respondam às perguntas feitas por tomadores de opinião. De maneira similar, os leitores devem estar preparados para avaliar a qualidade da RS e selecionar aquilo que lhe é de interesse (MAMEDE, 2014).

Os passos para a realização de uma RS são determinados em duas publicações complementares: a *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, versão 5.2.0, produzida pela *Cochrane Collaboration* (CHANDLER et. al. 2017) e a *CRD Report - Systematic Reviews, "CRD's guidance for undertaking reviews in health care"*, produzido pelo *Centre for Reviews and Dissemination*, da University of York (CENTRE FOR REVIEWS AND DISSEMINATION, 2009). A *Cochrane Collaboration* recomenda que a RS seja efetuada em sete passos e a NHS/York em nove passos, agrupados em três níveis. Nenhuma das formas apresentadas são discordantes, apenas enatizam alguns pontos em relação a outros. Nosso estudo seguirá as recomendações da *Cochrane Collaboration*, que serão discutidos com mais propriedade no percurso metodológico deste estudo, e seguem apresentados resumidamente na tabela 05.

Tabela 05 – Recomendações da Colaboração Cochrane para o desenvolvimento de RS.

PASSOS	DESENVOLVIMENTO DE REVISÃO SISTEMÁTICA
1º	Formulação da pergunta
2º	Localização e seleção de artigos
3º	Avaliação crítica dos estudos
4º	Coleta de dados
5º	Análise e apresentação dos dados
6º	Interpretação dos dados
7º	Aprimoramento e utilização da revisão

Fonte: Cagnin-Abuchaim, ER (2019) adaptado de Chandler et al. (2017).

É fundamental promover um cuidado seguro e de qualidade à mulher e ao neonato (BRASIL, 2001). Este estudo permitiu analisar as ECs disponíveis que responda à questão norteadora do estudo, avaliar a força destas evidências, definir o grau de recomendação desta prática e validar a RS empregada, possibilitando inclusive identificar se atualmente há ECs suficientes para a PBE referente a temática em estudo.

Este estudo buscou por respostas na literatura científica envolvendo a temática em questão e para tanto, se propôs a desenvolver uma avaliação criteriosa das melhores ECs disponíveis, sua validade e aplicabilidade clínica. Considerando que diversos pesquisadores já defenderam em seus estudos que esta droga reduz a dor e o tempo para a evolução do trabalho de parto, esta pesquisa pretende avaliar as ECs disponíveis e investigar se os critérios de viabilidade, adequação, significância e eficácia se aplicam aos resultados encontrados, contribuindo para a tomada de decisão clínica na assistência ao parto e nascimento. Estudos de revisão sistemática são os recursos metodológicos mais recomendados para responder às nossas inquietações (MEDINA; PAILAQUILÉN, 2010).

2.3. Os estudos clínicos controlados e randomizados (ECCR).

Os estudos clínicos controlados e randomizados (ECCR) ou ensaio clínico randomizado é um tipo de estudo que permite validar uma hipótese científica. Compreende a avaliação do efeito de uma intervenção terapêutica na prevenção ou tratamento de uma determinada situação clínica ou doença. Estes estudos compreendem ensaios clínicos experimentais, aleatórios, onde é aplicado intervenções e observado os desfechos, a partir da condição clínica de interesse. Nos ECCR qualquer diferença estatística ou clínica encontrada está relacionada e se explica pela intervenção aplicada (BUEHLER et al., 2009).

Nesse estudo, uma amostra da população em estudo é exposta aleatoriamente a um dos dois grupos preconizados, grupo intervenção e grupo controle, sendo estes acompanhados pela mesma estratégia e por um período específico. Ao final da pesquisa, os grupos são analisados de forma idêntica, diferenciando-se apenas nas intervenções realizadas. Quaisquer diferenças em termos de resultados são atribuídas à terapêutica utilizada (FLETCHER R.; FLETCHER S., 2014; CHANDLER et al., 2017).

As principais características compreendem serem experimentais, prospectivos, controlados, com alocação aleatória e sigilosa dos grupos controle e experimental, podendo ter ou não o cegamento. O grupo controle é aquele onde o fator a ser testado não é aplicado enquanto, o grupo experimental, por sua vez, é aquele que receberá a intervenção ou o tratamento a ser testado (BUEHLER et al., 2009).

A alocação aleatória e sigilosa permite que os grupos sejam comparáveis verdadeiramente, proporcionando aos sujeitos em estudo a mesma probabilidade de pertencer a um dos grupos. A alocação adequada impede aos investigadores prever a alocação dos próximos sujeitos enquanto, a garantia de sigilo prevê que somente após a inclusão do sujeito no estudo, seja definido se ele pertence ao grupo controle ou experimental. O cegamento ou mascaramento, que ocorre conjuntamente com a aleatorização, compreende o desconhecimento dos avaliadores e dos pacientes envolvidos sobre o tipo de tratamento a ser realizado, o que muitas vezes só é possível em relação ao avaliador (SCHULZ; GRIMES, 2007; BUEHLER et al., 2009).

A presença de aleatorização para a alocação dos participantes é um procedimento que foi adotado pela primeira vez por Fisher, em 1923, em uma pesquisa da área agrícola. Posteriormente, no ano de 1958, o Dr Austin Bradford Hill, da Faculdade de Higiene e Medicina Tropical de Londres, também utilizou este procedimento em um estudo que investigava o uso de estreptomicina no tratamento de tuberculose, o que se tornou inclusive um estudo clássico quando se trata do processo de aleatorização (ARMITAGE, 1982; DINIS, 2013). A alocação randomizada é uma estratégia que tem como objetivo equalizar características individuais de relevância prognóstica nos grupos de intervenção e controle, eliminando a influência de variáveis de confusão ou modificadoras de efeito (LETCHER, 2006; FLETCHER R.; FLETCHER S., 2014; CHANDLER et al., 2017).

Os estudos que apresentam aleatorização randômica permitem a ocorrência de um balanço proporcional entre os grupos de intervenção em relação à fatores conhecidos e desconhecidos, como idade, sexo, atividade da doença etc., que podem influenciar os resultados. Além disso, os ECCR permitem medidas exploratórias de desfechos secundários, incluindo os eventos reportados pelos pacientes e aspectos biológicos relacionados, o que permite ainda fornecer um mecanismo pelo qual os novos tratamentos possam ser cuidadosamente estudados em centros de pesquisa de excelência (EVANS, 2003; BOOTH; TANNOCK, 2014).

Os ECCR são considerados os estudos de maior valia científica, tendo uma execução complexa que exige o cumprimento de inúmeras exigências. São considerados os estudos mais confiáveis, com os melhores delineamentos de pesquisas, uma vez que dispõe de um percurso metodológico mais rigoroso para a sua condução, o que minimiza o risco de vieses que podem influenciar o resultado e a aplicabilidade na prática clínica. Os ECCR são considerados padrão-ouro para a avaliação da efetividade e segurança das intervenções dos quais os pacientes são aleatoriamente designados para um de dois ou mais grupos de intervenções clínicas com prognóstico comparável, capaz de testar hipóteses (FLETCHER R.; FLETCHER S., 2014; CHANDLER et al., 2017).

A escolha desse desenho de pesquisa pressupõe a aplicação de uma intervenção terapêutica e pela observação de seu efeito, sobre determinado desfecho em comparação a um grupo controle, o que permite estabelecer uma relação de causalidade. Essa característica do estudo permite conferir maior grau de confiabilidade científica ao resultado do estudo, capaz de produzir EC direta e com menor probabilidade de erro em esclarecer uma relação de causa e efeito (HULLEY et al., 2015).

A busca pelo desenvolvimento de um número cada vez maior e mais qualificado de ECCR se deve a afirmativa de que esse tipo de estudo permite que a prática profissional se baseie em conceitos científicos testados e comprovados em ambientes controlados. No entanto, em decorrência do aumento exponencial de estudos desse tipo e da importância de avaliar a qualidade metodológica e a confiabilidade dos resultados encontrados, surgiu então a PBE. A PBE tem por objetivo reunir as melhores ECs disponíveis na literatura a partir de ECCR, relacionando-os com a experiência clínica e com as preferências do paciente, de modo a orientar a tomada de decisão clínica (BUEHLER et al., 2009; DINIS, 2013). A RS é um método sistematizado que se propõe a agrupar e sintetizar com eficiência os resultados de ECCR por meio de uma metodologia rigorosamente planejada, de acordo com a que nos propusemos a desenvolver na presente pesquisa.

PRESSUPOSTOS

3. PRESSUPOSTOS

Pressupomos que a administração de cloridrato de metoclopramida na mulher durante o trabalho de parto favorece a evolução do trabalho de parto e o parto, através da promoção do esvaecimento (encurtamento do colo do útero) e da dilatação cervical (abertura do colo do útero), diminuindo o tempo habitual de duração do trabalho de parto até o nascimento e contribuindo para a diminuição da dor referida pela mulher, sem adicionar risco adicional à mulher e ao feto em decorrência dos efeitos esperados e/ou colaterais desta droga.

Pressupomos também que, conseqüentemente, o cloridrato de metoclopramida estimula a insinuação e a descida da apresentação fetal pelo trajeto ósseo (bacia materna) tendo como referência o Plano De Lee, assim como a rotação interna e o coroamento da apresentação fetal na pelve materna. Desta maneira, esta droga não interfere na vitalidade fetal de forma benéfica ou maléfica e não aumenta a incidência de hipoxemia e/ou anóxia e/ou sofrimento fetal ou de índices de APGAR nos 1º e 5º minutos sugestivos de lesão cerebral neonatal.

Empiricamente, acreditamos que o cloridrato de metoclopramida é uma droga potencialmente recomendável para os desfechos clínicos esperados e, ao mesmo tempo, inócua em relação à morbimortalidade materna e neonatal. Alguns estudos defendem o uso desta droga para o mesmo fim. No entanto, com base no apresentado, estamos cientes de que não podemos classificar tal prática como uma prática obstétrica baseada em EC. É neste referencial teórico que imergimos a nossa investigação científica.

A pesquisa realizada tem como proposta investigar e sintetizar de forma criteriosa as melhores e mais atuais ECs disponíveis na literatura científica sobre a questão norteadora. Para tanto, buscou avaliar se os critérios de viabilidade, adequação, significância e eficácia são aplicáveis aos resultados encontrados, permitindo a tomada de decisão clínica baseada em EC. Este estudo avaliou a força das ECs, definiu o grau de recomendação da prática obstétrica em questão, validou o protocolo de pesquisa de RS com metanálise proposto e permitiu identificar a existência (ou não) de ECs confiáveis para a PBE referente a temática em estudo.

Os pressupostos compreendem:

- Após a realização deste estudo foi possível identificar que o uso de cloridrato de metoclopramida em mulheres em trabalho de parto para promover a evolução do trabalho de parto e do parto pode ser recomendado enquanto PBE;
- Após a realização deste estudo foi possível identificar que o uso de cloridrato de metoclopramida em mulheres em trabalho de parto para promover a evolução do trabalho de parto e do parto não pode ser recomendado enquanto PBE;
- Após a realização deste estudo foi possível identificar que não há disponível na literatura científica ensaios clínicos controlados e randomizados para responder à pergunta clínica norteadora do presente estudo e respaldar a PBE.

JUSTIFICATIVAS

4. JUSTIFICATIVAS

A assistência ao trabalho de parto, parto e nascimento humanizado e de qualidade, associada à redução de cesáreas desnecessárias e com ela, redução de morbimortalidade materna e neonatal, é um movimento emergencial, essencial, prioritário, imprescindível à nível nacional e mundial, que precisa ser evidenciado e fortalecido a cada dia.

O protagonismo da mulher, o respeito à autonomia sobre seu corpo e às suas escolhas, a reverência ao fisiologismo da parturição e a garantia de uma assistência segura e livre de riscos devem ser o fio condutor da assistência ao parto e nascimento. Nesse sentido, o uso de práticas baseadas em evidências científicas que garantam a segurança da mulher e do neonato e ao mesmo tempo, permitem tornar prazerosa a experiência da mulher e sua família, devem subsidiar o modo de pensar e agir de todos os profissionais e atores inseridos no contexto do parto e nascimento (profissionais médico, enfermeiros e obstetizes, doulas, ativistas, gestores de serviços de saúde, políticos e cidadãos).

O cloridrato de metoclopramida, utilizado de forma empírica em mulheres em trabalho de parto, sugere trazer benefícios para a evolução do trabalho de parto e parto, com o favorecimento da dilatação do colo uterino, e secundariamente, a diminuição da dor referida pela mulher e do tempo para evolução do trabalho de parto até o nascimento, sem implicar em riscos adicionais à vitalidade neonatal ou à saúde materna. Esta prática tem sido rotineiramente aplicada pela equipe de saúde para diminuir o tempo de evolução do trabalho de parto em situações em que este não corresponde ao processo fisiológico esperado, para promover uma experiência mais prazerosa para a mulher através de uma evolução mais rápida do processo de parturição e para evitar trabalho de parto prolongado (e com isso riscos adicionais em potencial).

Pressupomos que esta prática pode ser indicada quando a intervenção no processo fisiológico do parto e nascimento se fizer necessária para garantir a evolução favorável do processo de parturição, uma vez que trabalhos de partos prolongados podem implicar em maiores riscos de hipoxemia neonatal, sofrimento fetal e experiência não prazerosas para mãe e família, inclusive favorecendo a distócia emocional no parto, além de onerar e sobrecarregar o trabalho da equipe de saúde assistente. Acreditamos que o uso de cloridrato de metoclopramida enquanto parte do plano de parto da mulher, prática já adotada em alguns

países, pode ser adotado como uma estratégia para a gestão do cuidado à saúde da mulher e seu neonato. O cloridrato de metoclopramida é um medicamento de baixo custo, com ações terapêuticas e efeitos colaterais inócuos, e sua administração solicita a aplicação de procedimentos de menor complexidade técnica e de tecnologias leves em saúde.

Não há ECs que respaldem ou contraindiquem essa prática e esse estudo de revisão sistemática com metanálise busca ECs relacionadas ao uso de cloridrato de metoclopramida no trabalho de parto e parto com vistas aos desfechos clínicos dessa terapêutica. Dessa forma, sendo a RS com metanálise o mais alto nível da prática baseada em EC, espera-se que os resultados alcançados nesse estudo permitam respaldar a indicação ou não do uso desta droga em mulheres em trabalho de parto.

A pergunta que este estudo pretende responder compreende: “Qual é a melhor e mais atual EC sobre a utilização de cloridrato de metoclopramida em mulheres em trabalho de parto para favorecer a evolução do trabalho de parto e parto – promover a dilatação (abertura) e esvaecimento (encurtamento) da cérvix uterina – com diminuição do tempo de duração do trabalho de parto e alívio da dor referida pela mulher, sem implicar em efeitos colaterais maléficos sobre a vitalidade fetal e o aumento da incidência de morbimortalidade materna e neonatal?”

OBJETIVOS

5. OBJETIVOS

5.1. Objetivo Geral.

Desenvolver uma RS com metanálise sobre as melhores e mais atuais ECs disponíveis relacionadas ao uso de cloridrato de metoclopramida em mulheres em trabalho de parto para promover a evolução o trabalho de parto e do parto, a partir de resultados de estudos clínicos controlados e randomizados (ECCR), utilizando como referencial metodológico as recomendações da *Cochrane Collaboration*, em comparação aquelas mulheres que sob as mesmas situações clínicas não foram submetidas ao uso da droga durante o trabalho de parto e o parto.

5.2. Objetivos Específicos.

Especificamente:

- Investigar se o cloridrato de metoclopramida administrado durante o trabalho de parto favorece o esvaecimento (encurtamento) e a dilatação (abertura) do colo cervical (cérvix uterina);
- Investigar se o cloridrato de metoclopramida administrado durante o trabalho de parto promove a diminuição do tempo esperado e/ou tempo fisiológico para a evolução do trabalho de parto e parto;
- Investigar se o cloridrato de metoclopramida administrado durante o trabalho de parto diminui a dor referida pela mulher;
- Investigar se o cloridrato de metoclopramida administrado durante o trabalho de parto promove a evolução do trabalho de parto e parto e o alívio da dor referida pela mulher, sem provocar risco e/ou dano adicional à saúde maternal e perinatal, como maior incidência de hipoxemia neonatal, sofrimento fetal e

morbimortalidade materna e neonatal;

- Investigar se o cloridrato de metoclopramida administrado durante o trabalho de parto favorece a insinuação, a descida e a rotação da apresentação fetal em relação à bacia materna e, especificamente, ao Plano De Lee;
- Investigar se o cloridrato de metoclopramida administrado durante o trabalho de parto interfere de forma positiva na rotação interna da apresentação fetal até o coroamento do concepto, de modo a favorecer o desenvolvimento e/ou evolução da mecânica do parto;
- Avaliar sistematicamente as ECs disponíveis de forma a averiguar se os critérios de viabilidade, adequação, significância e eficácia podem ser aplicados aos resultados encontrados para subsidiar a tomada de decisão clínica na assistência ao parto e nascimento, ou seja, a PBE;
- Avaliar a força das ECs encontradas, definir o grau de recomendação desta prática a partir dos resultados encontrados e validar a RS com metanálise realizada, sendo plausível inclusive, identificar ao final do estudo se há (ou não) ECs suficientes para respaldar a PBE referente a temática em questão.

PERCURSO METODOLÓGICO

6. PERCURSO METODOLÓGICO

6.1. Tipo de estudo.

O presente estudo consiste em uma RS com metanálise que buscou e avaliou as ECs disponíveis na literatura científica a partir de resultados de estudos do tipo ECCRs, utilizando as recomendações da *Cochrane Collaboration* (CHANDLER et al., 2017).

Para que os resultados das pesquisas sejam incorporados e utilizados de forma simples e frequente, e necessária uma síntese do conhecimento, sendo esta a proposta deste estudo. Conforme descrito acima, utilizamos os 07 (sete) passos recomendados pela *Cochrane Collaboration* (CHANDLER et al., 2017):

- **1º passo - Formulação da pergunta:** compreende de forma imperativa a definição de uma questão bem formulada e clara, com a descrição da condição de interesse, da população, do contexto, da intervenção e do desfecho (GALVÃO; SAWADA; TREVIZAN, 2004; SAMPAIO; MANCINI, 2007). Os itens fundamentais para a elaboração da pergunta são caracterizados como estratégia **PICOS** (**P**: população/participante em questão ou problema/situação clínica; **I**: intervenção ou tese; **C**: comparação com outra intervenção ou grupo controle e grupo tratado; e **O**: *outcome* ou desfecho/resultado esperado. A pergunta é a base da RS e todos os demais passos são guiados por ela (GALVÃO; SAWADA; TREVIZAN, 2004; BARBOSA; CASTRO, 2013). O *Centre of Reviews and Dissemination* (CRD) da Universidade de York do Reino Unido utiliza o acréscimo do elemento **S** (*Study design* – tipo de estudo) e ainda do elemento **T** (*Time* – tempo), configurando outro acrônimo, nominado **PICOS-T**. O uso do mnemônico PICO ou PICOS-T visa reproduzir de forma concisa o foco da investigação e apresenta uma variedade vasta de interpretações a serem aplicadas no foco principal da pesquisa a ser realizada (OXMAN, 2003; CENTRE FOR REVIEWS AND DISSEMINATION, 2009; CHANDLER et al., 2017;).

- **2º passo - Localização e seleção de artigos:** é uma fase chave na condução de uma RS (GALVÃO; SAWADA; TREVIZAN, 2004) e compreende a definição de termos ou palavras-chave, de estratégias de busca, de bases de dados ou outras fontes de informações a serem investigadas e da seleção inicial dos artigos a serem incluídos no estudo. Os critérios de inclusão e exclusão de artigos são definidos com base na pergunta inicial como: tempo de busca apropriado, população-alvo, intervenções, mensuração de desfechos de interesse, critério metodológico, idioma, tipo de estudo, entre outros (SAMPAIO; MANCINI, 2007). A escolha das bases de dados depende dos critérios estabelecidos para a RS, que podem ser: a) tipo de estudo que indexa a base de dados; b) área do conhecimento: multi ou unidisciplinar; c) temática abordada: específica do tema em questão ou não; d) acesso do revisor à base de dados; e e) tempo e orçamento disponíveis para a obtenção dos estudos (DE-LA-TORRE-UGARTE-GUANILO; TAKAHASHI; BERTOLOZZI, 2011).

A identificação de artigos gera uma lista com título e resumo dos potenciais artigos a serem incluídos. Esta seleção é fornecida a dois pesquisadores, que realiza a avaliação por pares de forma independente e cegada baseada em um formulário padronizado. A análise de artigos na íntegra é realizada sempre que a leitura do título e do resumo não são esclarecedores (CHANDLER et al., 2017). Nesta etapa os artigos são agrupados em randomizados e não-randomizados. Uma reunião de consenso dirimi discordâncias entre os dados, quando houver e uma nova reunião de consenso, quando necessário, resolve discordâncias e justifica os artigos excluídos (CHANDLER et al., 2017).

- **3º passo - Avaliação crítica dos estudos:** é uma fase em que o pesquisador necessita avaliar com rigor metodológico o delineamento de cada pesquisa, métodos utilizados, sua condução e os resultados encontrados. A utilidade de qualquer RS depende largamente da qualidade e validade dos estudos primários (EVANS, 2001; SAMPAIO; MANCINI, 2007). De posse da seleção inicial, é realizada a tabulação, análise de sensibilidade e testagem de heterogeneidade para verificar a força dos resultados (CHANDLER et al., 2017) e de possíveis fontes de erros (DODD; TAYLOR; DAMIANO, 2002; SAMPAIO; MANCINI, 2007).

Na literatura existem escalas para avaliar a qualidade dos estudos randomizados controlados, entretanto, a literatura é pobre sobre a melhor forma de analisar pesquisas com outros métodos (EVANS, 2001). Com respeito às RS

quantitativas as possibilidades incluem Delphi, PEDro, OTSeeker, Critérios de Maastricht e Escala de JADAJ (SAMPAIO; MANCINI; 2007; CORDEIRO et al.; 2007) além de uma Escala de Avaliação do *Critical Appraisal Skills Programme* (CASP) (CRITICAL APPRAISAL SKILLS PROGRAMME, 2007a). Em relação a RS qualitativas ainda não há consenso sobre critérios que validam a qualidade de estudos, no entanto, há pesquisadores que recomendam instrumentos padronizados como o CASP (CRITICAL APPRAISAL SKILLS PROGRAMME, 2007b). Depois de a escala ter sido utilizada pelos pesquisadores, a concordância entre eles é analisada com o uso do índice *Kappa* (k) (MAHER et al., 2003).

- **4º passo - Coleta de dados:** os dados para a realização da RS são oriundos de cada estudo individual selecionado e são coletados com o auxílio de instrumentos, que minimizam o risco de erros na transcrição e garantem a precisão na checagem dos dados (GALVÃO; SAWADA; TREVIZAN, 2004). Devem incluir dados específicos da pergunta inicial (participantes, intervenção e resultados mensurados), o local onde a pesquisa foi realizada, a maneira exata como a intervenção foi executada, os dados bibliográficos e os resultados atuais (EVANS, 2001). Os artigos incluídos são apresentados em um quadro que destaca: autor (es), ano de publicação, desenho metodológico, sujeitos, grupos de comparação, intervenção, variáveis dependentes e principais resultados (DODD.; TAYLOR.; DAMIANO, 2002). A sessão de métodos necessita ser bem detalhada e passível de reprodução (SAMPAIO; MANCINI, 2007).

- **5º passo - Análise e apresentação dos dados:** tem por finalidade sintetizar os dados resultantes de cada estudo para fornecer uma estimativa da eficácia da intervenção investigada e combinar os resultados de dois ou mais estudos (COOK; MULROW; HAYNES et al., 1997). Na RS quantitativa, a síntese com análise estatística das ECs pode ser descritiva ou por metanálise, recurso que permite aumentar o tamanho da população analisada, reduzir o intervalo de confiança e a probabilidade de que o resultado se deva ao acaso, estimar com mais precisão o resultado final, ajustar a magnitude do seu valor e aumentar a força das ECs (NOBRE; BERNARDO; JATENE, 2004). Quando não é possível a metanálise, a análise descritiva é indicada, com síntese do resumo textual das características e da informação relevante das ECs, mas tal modalidade possui menor valor científico (PETERS et al., 2015). Quando a abordagem é qualitativa, existe uma diversidade de metodologias que possibilitam

sintetizar os resultados com peculiaridades que se complementam e se justapõem, como Meta-estudo, Metassíntese e Metaetnografia.

- **6º Passo - Interpretação dos dados:** nesta etapa é determinada a força de evidência encontrada, a aplicabilidade dos resultados e os limites entre os benefícios e os riscos, bem como discussões sobre as limitações do estudo. Todas as conclusões são importantes, pois estabelecem que a intervenção estudada pode ou não ser recomendada ou que não possui pesquisas adequadas para responder à pergunta clínica (CHANDLER et al., 2017). Os procedimentos de validade de uma RS geram resultados úteis para a prática (SANDELOWSKI; BARROSO, 2007). Se as ECs encontradas forem inadequadas, a combinação da qualidade dos estudos e do poder estatístico possibilita a recomendação de um ensaio clínico ou um novo protocolo de pesquisa (CHANDLER et al., 2017). Os resultados positivos bem como os negativos das intervenções devem ser apresentados igualmente, o que só aumenta o conhecimento a respeito da sua eficácia e da sua limitação (LAW; BAUM, 1998). Informações sobre a confiabilidade entre examinadores na avaliação da qualidade da EC e os critérios usados para resolver discordâncias são apresentados (SAMPAIO; MANCINI, 2007).

- **7º Passo - Aprimoramento e atualização da revisão:** uma vez publicada, a RS deve sofrer críticas e receber sugestões que devem ser incorporadas às edições subsequentes, caracterizando-a como uma publicação viva. Deve ser atualizada cada vez que surjam novos estudos sobre o tema. Com o grande crescimento da telemática as RS têm a característica de ser reprodutível e quantitativa. A análise quantitativa é de especial utilidade para avaliar os tratamentos e procedimentos médicos com resultados de estudos contraditórios em magnitude ou direção de efeito, ou com efeitos pequenos e importantes (CHANDLER et al., 2017).

6.2. Indagação da pesquisa: formulação da pergunta.

A pesquisa pela melhor EC disponível sobre a temática em estudo foi realizada por meio de busca estruturada na estratégia *PICOS-T* (BARBOSA; CASTRO, 2013; GALVÃO; SAWADA; TREVIZAN, 2004; SAMPAIO; MANCINI, 2007; SYSTEMATIC REVIEWS, 2009; CHANDLER et al., 2017), conforme demonstrado na tabela 06.

Tabela 06 – Descrição da estratégia PICOS-T segundo componentes existentes.

ACRÔNIMO	COMPONENTE	DESCRIÇÃO
P	<i>Population</i> – População	Características da paciente ou do grupo a ser estudado, com uma condição particular ou um problema de saúde.
I	<i>Intervention</i> – Intervenção	Intervenção diagnóstica, etiológica, administrativa, prognostica ou econômica de interesse.
C	<i>Comparasion</i> – Comparação ou Controle	Intervenção padrão ou sem intervenção (placebo).
O	<i>Outcome</i> – Desfecho	Resultados esperados.
S	<i>Study design</i> – Tipo de estudo	Tipo de estudo a ser incluído na amostra.
T	<i>Time</i> – Tempo	Tempo de estudo.

Fonte: Cagnin-Abuchaim, ER (2019) adaptado de Chandler et al.2017).

Em relação aos desfechos estruturados na estratégia *PICOS-T* (desfechos primários e secundários citados anteriormente) temos que a alteração da cérvix corresponde ao favorecimento ou não dos processos de esvaecimento e de dilatação do colo uterino, de maneira a diminuir ou a aumentar ou a manter o tempo habitual e/ou fisiológico em que os mesmos ocorrem. A evolução do trabalho de parto corresponde a aceleração ou a desaceleração ou a manutenção da evolução do trabalho de parto, de forma que este processo ocorra mais rápido, igual ou em maior tempo que o esperado fisiologicamente. A dor referida é definida como a dor sentida e relatada pela mulher em trabalho de parto, independentemente

de sua localização, mas obrigatoriamente relacionada a parturição. Quanto aos efeitos colaterais da droga consideramos se tratar da ocorrência ou não de efeitos indesejados e não-esperados na mulher e/ou no concepto oriundo(s) do uso da droga, colocando em risco a vida dos mesmos e aumentando a incidência de morbimortalidade materna e fetal. A diminuição da vitalidade fetal é definida como a interferência na vitalidade do feto de modo a provocar índices de APGAR sugestivos de sofrimento fetal ou hipoxemia neonatal. Quanto a interferência na descida fetal consideramos se referir a estimulação/inibição da insinuação e descida da apresentação em relação ao Plano De Lee e da rotação interna até o coroamento do concepto, de modo a diminuir/aumentar/manter o tempo habitual em que os mesmos ocorrem.

Esta estratégia permitiu formular a seguinte questão norteadora: *“Qual a melhor e mais atual EC disponível sobre o uso de cloridrato de metoclopramida em mulheres em trabalho de parto, quanto a promoção da dilatação e do esvaecimento da cérvix uterina, da diminuição do tempo de evolução do trabalho de parto, do favorecimento da descida da apresentação e da rotação interna fetal e do alívio da dor referida pela mulher, sem provocar efeitos colaterais indesejados que prejudiquem a vitalidade fetal e aumentem os índices de morbimortalidade materna e neonatal?”*

Uma investigação prévia ao desenvolvimento deste projeto foi realizada e não identificou estudos similares em andamento. Tal estratégia teve por objetivo identificar eventual RS similar e rastrear protocolos de RS em andamento na Biblioteca Cochrane, para garantir que não houvesse duplicação de esforços.

6. 3. Critérios de elegibilidade.

6.3.1. Critérios de inclusão.

Foram considerados como critérios de inclusão os estudos do tipo ensaio clínico controlado e randomizado (ECCR), publicados na íntegra, sem restrição de idioma ou tempo (atemporal), que tiveram como objeto de investigação o uso de metoclopramida em mulheres em trabalho de parto, com vista aos desfechos clínicos investigados no presente estudo.

6.3.1.1. População de interesse.

Foi considerado como população de interesse mulheres submetidas ao uso de metoclopramida durante o trabalho de parto, obrigatoriamente com o objetivo de pesquisar os desfechos clínicos investigados no presente estudo. É importante salientar que não colocamos restrições na população de interesse quanto a: raça, cor da pele, idade, peso materno, estatura materna, índice de massa corporal materna, idade gestacional, paridade e número de fetos.

6.3.1.2. Tipo de intervenção.

Foi considerado como tipo de intervenção estudos que haviam investigado o uso de metoclopramida em mulheres durante o trabalho de parto (grupo caso), associado ou não ao uso concomitante com outra droga e/ou medicamento, mas que obrigatoriamente houvesse trabalhado com a presença de participantes mulheres constituindo o grupo controle. Foram priorizados os estudos que apresentavam os desfechos clínicos alinhados aqueles investigados no presente estudo.

6.3.1.3. Grupo comparativo.

Foram considerados como grupo comparativo estudos cujos participantes do sexo feminino foram submetidos ao uso de placebo ou não uso de nenhum tipo de droga ou nenhum tipo de intervenção (grupo controle) no decorrer do estudo, acompanhados e avaliados em comparação ao grupo que foi submetido ao uso de metoclopramida durante o trabalho de parto (grupo caso).

6.3.1.4. Desfechos de interesse.

Os desfechos primários de interesse para esta RS compreenderam:

- Favorecimento do esvaecimento (encurtamento) da cérvix uterina;
- Favorecimento da dilatação (abertura) da cérvix uterina;

- Diminuição do tempo habitual para a evolução do trabalho de parto;
- Favorecimento da descida da apresentação fetal em relação ao Plano De Lee;
- Favorecimento da rotação interna fetal;
- Diminuição da dor referida pela mulher.

Os desfechos secundários de interesse para essa RS compreenderam:

- Satisfação materna;
- Manifestação de efeitos colaterais da droga na mulher;
- Manifestação de efeitos colaterais da droga no concepto;
- Diminuição da vitalidade fetal com índices de APGAR indicativo de sofrimento fetal agudo ou hipoxemia neonatal;
- Maior incidência de morbimortalidade materna e neonatal.

6.3.1.4. Desenho metodológico.

O presente estudo utilizou em seu critério de elegibilidade a seleção de estudos clínicos originais, quantitativos, prospectivos, aleatorizados e controlados, do tipo ensaio clínico controlado e randomizado (ECCR), publicados na íntegra e sem restrição de idioma ou tempo (atemporal), que tiveram como objeto de investigação o uso de metoclopramida (cloridrato de metoclopramida) em mulheres em trabalho de parto, com vista aos desfechos clínicos investigados. A pesquisa investigacional utilizou a estrutura denominada pelo acrônimo da língua inglesa *PICO*, acrescido dos termos delineamento do estudo e tempo, para determinar seu critério de elegibilidade, definido como *PICOS-T*

Os estudos cuja investigação compreendia mais de um grupo de tratamento, com diferentes drogas e/ou princípios ativos e/ou doses distintas, foram considerados no estudo e computados a partir de uma rigorosa análise metodológica.

Outros tipos de estudo como RS, revisão integrativa, revisão narrativa, estudo abertos, estudos e observacionais, estudos pragmáticos, estudos retrospectivos, relatos de casos, bem como experimentos em animais, não foram selecionados e, portanto, incluídos na amostra. Esses estudos, quando relevantes para a temática em questão, foram consultados como

parâmetros para a análise e discussão dos resultados encontrados e para o desenvolvimento das considerações finais da presente revisão sistemática com metanálise

A tabela 07 apresenta os principais aspectos de interesses para a elegibilidade dos estudos primários da presente RS:

Tabela 07 – Estratégia PICOS-T parte do protocolo de pesquisa referente ao uso de cloridrato de metoclopramida em mulheres em trabalho de parto.

USO DE METOCLOPRAMIDA EM MULHERES EM TRABALHO DE PARTO	
P	Mulheres em trabalho de parto.
I	Uso de metoclopramida durante o trabalho de parto.
C	Não uso de metoclopramida durante o trabalho de parto ou em uso de placebo.
O	Desfechos clínicos primários e secundários apresentados na presente RS, prioritariamente: 1) Favorecimento da dilatação e esvaecimento do colo cervical; 2) Diminuição da duração (tempo) da evolução do trabalho de parto; 3) Diminuição da dor referida pela mulher; e 4) Ausência de efeitos colaterais ou riscos adicionais a saúde da mãe e do feto.
S	Ensaio Clínico Controlado e Randomizado (ECCR).
T	Sem restrição de tempo (atemporal).

Fonte: Cagnin-Abuchaim, ER (2019) adaptado de Chandler et al. (2017).

6.3.2. Critérios de exclusão.

Foram excluídos os estudos cujo delineamento(s) não correspondia(m) ao tipo ECCR, estudos que não apresentaram o resumo online na íntegra nas bases de dados eletrônicas pesquisadas, os estudos em que não foi possível obter o texto na íntegra (através da busca online, após contato direto com os autores do manuscrito ou em acervo bibliográfico) e estudos em que não foi investigado os desfechos clínicos primários e secundários definidos para a presente RS.

6.4. Método para identificação dos estudos primários.

A estratégia de busca inicial incluiu bases eletrônicas, do tipo primárias, que concentram artigos científicos originais, teses, dissertações, resumos, entre outros, incluindo bases e/ou bancos de dados relacionados diretamente à área da saúde e à temática proposta. Foi considerado também a abrangência significativa do acervo eletrônico e a cobertura de populações.

As diferentes fontes utilizadas para buscar referências potencialmente relevantes foi uma estratégia adotada para controlar e minimizar os vies de seleção, em especial, para o controle do vies de publicação o qual se manifesta pela preferência por estudos que mostram resultados positivos, em detrimento daqueles com achados inconclusivos ou negativos (SONG et., 2000; SUTTON et al., 2000).

Foram selecionadas as principais bases de dados na área da saúde e, especificamente, em enfermagem, com a orientação de um profissional bibliotecário da Biblioteca Central da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo de Ribeirão Preto, SP (Biblioteca da FMUSP). As bases de dados eletrônicas definidas para proceder a busca e seleção de artigos originais de interesse compreenderam 06 (seis) no total, à saber: **SCOPUS**, **PubMed** (*MEDLINE/PubMed - Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*), **EMBASE** (*Excerpta Médica Database*), **Cochrane Central** / *Cochrane Controlled Tialls Register (CTTR) – Registro Cochrane de Ensaio Clínicos Controlados*, **CINAHL** – *Cumulative Index to Nursing and Aliied Health Literature (Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature)* e **LILACS** (*Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde*).

Também foi realizada a busca por estudos não publicados e não indexados na literatura, conhecido como literatura cinzenta, a partir das bases de dados de teses, dissertações e revisões sistemáticas em andamento: *ProQuest Dissertations and Theses*, Biblioteca Digital de Teses e Dissertações de São Paulo (Brasil), *DiVA (Academic Archive On-Line)*, *Theses Canada*, *EThOS (Eletronic Theses Online Service)*, *Guide to Selected Registers*, *Trip Database*, *SIGN Database*, *DART-Europe E-Theses Portal* e *National ETD Portal*. A identificação destes é importante para evitar o vies de publicação, uma vez que estudos que não comprovem os benefícios de uma intervenção estão mais propensos a não

serem publicados e a possível exclusão destes na metanálise pode levar a estimativas irreais da efetividade de uma intervenção (COOK; MULROW; HAYNES et al., 1993; EGGER; SMITH, 1998; ALDERSON; ROBERTS, 2000; MACAULEY et al., 2000).

Como parte da busca, realizamos também a investigação de pesquisas clínicas em desenvolvimento sobre o assunto em questão, com a finalidade de realizar uma busca na base de dados internacionais de registros clínicos, no site *ClinicalTrials.gov* através do endereço eletrônico <http://www.trialscentral.org/> ou <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/help/for-patient>. O referido site se refere a um serviço gratuito do *National Institutes of Health (NIH)*, mantido pela *National Library of Medicine (NLM)*, que fornece informações atualizadas sobre estudos de pesquisas clínicas em andamento, através do registro do protocolo de pesquisa, incluindo o objetivo, o status de recrutamento, os critérios de elegibilidade, o local de realização do estudo e o andamento do estudo, a partir do registro de informações pelo investigador principal ou investigador de referência (NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH, 2015).

Considerando que além dos estudos indexados em bases de dados é preciso identificar estudos publicados e não indexados, estudos não publicados e estudos em andamento, e a busca manual de referências dos estudos pré-selecionados (busca de referências cruzadas) com o objetivo de evitar o viés de publicação, estas estratégias de buscas também foram adotadas e tiveram por objetivo otimizar as buscas por artigos não facilmente identificáveis. Foram adotadas estratégias de busca específicas para cada base de dados eletrônica ou fonte de busca de estudo, com o uso de palavras-chaves e assuntos específicos adequados às peculiaridades de cada sistema.

Vale ainda ressaltar nesta etapa de seleção, a atenção apresentada ao reconhecimento na literatura de outros padrões de duplicidade de dados, além das publicações duplicadas de forma idênticas, também os desmembramentos dos desfechos, apresentação de subgrupos da população original e diversidade de análises repetidas de um estudo fragmentados em diversas publicações. Essas diversas duplicações podem imputar viés de superestimação de efeito decorrente da inclusão repetida dos mesmos sujeitos tantas vezes quantas forem o número de repetições de publicações de um mesmo estudo (VON ELM et al., 2004; BROCHARD; BRUN-BUISSON, 2007). Quando aplicável nessa RS, foi selecionado a versão mais completa e que mais contemplava os critérios de elegibilidade estabelecidos.

6.4.1. Bases de dados bibliográficos.

As bases de dados eletrônicas *Scopus*, *MEDLINE/PubMed* (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*), *EMBASE* (*Excerpta Médica Database*), *Cochrane/CENTRAL* (*Registro Cochrane de Ensaio Clínicos Controlados*), *CINAHL* (*Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature*) e *SciELO-LILACS* (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), escolhidas como parte da estratégia de busca da presente investigação tem as seguintes características, especificamente:

- **SCOPUS:** Banco de dados eletrônico de propriedade da *Elsevier*, disponibilizado na Web para assinantes. O acesso é disponibilizado pela Biblioteca Central da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) que detém a licença para utilizá-lo. Compreende resumos e citações de artigos para jornais e/ou revistas acadêmicas, abrangendo cerca de 18 mil títulos e mais de 5 mil editoras internacionais, incluindo a cobertura de 16.500 mil revistas *peer-reviewed* nos campos científico, técnico, de ciência médica e sociais. A busca compreende pesquisas científicas de páginas da web através da Scirus, outro produto *Elsevier*, bem como bando de dados de patentes. Acesso através da interface Sibinet: <http://www.sibi.net.usp.br/sibi/>.
- **PubMed:** Base de dados livre criada pela *U. S. National Library of Medicine* e mantida pelo *National Center of Biotechnology (NCBI)*. Permite o acesso livre, oferece links imediatos que permite o acesso a texto integral. Apresenta mais de 21 milhões de citações da área da medicina e outras referências biomédicas. Seu principal conteúdo é o *MEDLINE*, mas também inclui publicações prévias à 1966, citações em processo de indexação no *MEDLINE*, artigo fora do escopo médico publicados em literatura biomédica, manuscritos de autores com projetos financiados pelo *NIH* dos *EUA* e periódicos em processo de indexação no *MEDLINE*. Permite a busca de periódicos e resumos na área médica, de enfermagem, de odontologia, medicina veterinária, sistemas de saúde, dentre outros, publicados nos *EUA* e em mais de 70 países, abrangendo mais de 37 idiomas. Acesso através do site <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>.

- **EMBASE:** é a base de dados da *Elsevier* que combina *EMBASE E MEDLINE*, sendo a maior base de dados de informações biomédicas e farmacologia disponível atualmente. Inclui todo o conteúdo da base *MEDLINE* e mais 2000 mil revistas exclusivas que não estão no *MEDLINE* (sem duplicações), 6000 mil resumos de artigos de conferência desde 2009 e a estratégia de indexação de medicamentos *Tesouro Emtree* com mais de 30000 mil termos químicos e medicamentos. Contém mais de 32 milhões de registros publicados desde 1947. Acesso através do site <http://www.embase.com> ou <http://www.americatina.elsevier.com/brasil>.
- **Cochrane Controlled Tialls Register (CCTR) – Cochrane Central:** É uma organização não-governamental internacional sem fins lucrativos que tem como objetivo sintetizar de forma sistematizada a literatura médica e promover a medicina baseada em evidência, desde 1991. É uma biblioteca que reúne todos os ensaios clínicos publicados globalmente e reúne as seguintes bases de dados: Revisões Sistemáticas, Registros de Ensaios Clínicos Randomizados, Avaliação da Tecnologia em Saúde e Avaliação Econômica e Resumos de Revisões sobre efetividade. Acesso no Brasil através de <http://www.sibi.usp.br/sibi/> ou do website da BIREME: <http://cochrane.bireme.br/portal/php/index.php>.
- **CINAHL – Cumulative Index to Nursing and Aliied Health Literature:** base de dados internacional de informação científica em Enfermagem e áreas correlatas, que reúne periódicos sobre enfermagem, saúde, biomedicina e saúde. Contém texto completo para mais de 1.200 periódicos indexados, indexação para mais de 5.000 periódicos e mais de 6 milhões de registros, datados desde 1937. Recupera artigos científicos, livros, capítulos de livros e dissertações de enfermagem. Esta base de dados é credenciada pelo Programa de Credenciamento do *American Nurses Credentialing Center* e Associação Internacional de Educação Continuada e Treinamento (IACET). Acesso realizado pelo portal da CAPES através de computadores instalados em Universidade públicas e privadas, com permissão para executar o acesso.
- **LILACS:** Base de dados que compreende referências bibliográficas em ciências da saúde produzidas por autores latino-americanos e do Caribe desde 1982. Contém cerca de 605 revistas da área da saúde, abrangendo mais de 290 mil registros. Adicionalmente são analisados e processados documentos (teses, dissertações, livros,

capítulos de livros, anais de congressos ou conferências, relatórios técnico-científicos, publicações governamentais e artigos extraídos da análise corrente de aproximadamente 400 títulos de periódicos na área. Acesso livre através do site: <http://regional.bvsaude.org/php/index.php>.

6.4.2. Estratégia de busca para identificação dos estudos primários.

Para a identificação dos estudos primários foram utilizados os parâmetros que formularam a indagação da pesquisa baseada na mnecomio *PICOS-T*, bem como os critérios de elegibilidade que nortearam a condução desta RS com metanálise. Como o intuito de controlar e minimizar o viés de publicação foram aplicadas estratégias para ampliar ao máximo a captação de artigos, restringindo possíveis perdas de artigos importantes.

O registro dos resultados obtidos em cada busca foi documentado de modo a garantir a sua reprodutibilidade. Para cada busca eletrônica desenvolvida foram registradas as informações referentes a identificação da base de dados, o endereço eletrônico do servidor, a data da realizada da busca, a estratégia de busca empregada e a descrição dos filtros e limites aplicados para a obtenção de uma busca contendo maior proximidade da questão em investigação.

A estratégia ampla e sistemática de busca, em cada banco de dado eletrônico, consistiu na seleção prévia de termos ou descritores controlados e não controlados, adequados ao objetivo da presente RS com metanálise, cujo procedimento se baseou na utilização de descritores controlados em Ciências da Saúde – vocabulário padrão para base de dado eletrônica – tais como *MESH (Medical Subject Heading)* presente no *MEDLINE/PubMed* e *Cochrane/CENTRAL*; o *DeCs (Descritores em Ciências da Saúde)* desenvolvida pela Biblioteca Regional de Medicina (BIREME) e utilizado na base de dados *Scielo-LILACS*, *EMBASE* e *CINAHL* e o *Emtree Thesaurus Updated* presente no *Scopus*. Tal procedimento teve como objetivo adotar uma linguagem única na indexação de artigos, livros, anais de congressos, relatórios técnicos e outros tipos de publicações nas diferentes bases de dados disponíveis.

Para a definição dos descritores e/ou palavras-chaves desta RS foi realizada uma seleção inicial dos principais descritores e/ou palavras chaves frequentemente utilizados em estudos com a temática em questão, associada com um levantamento dos descritores controlados específicos de cada base de dados e os termos não controlados (palavras-chaves) utilizados para todas as bases de dados selecionadas para este estudo. A priori foram utilizados os seguintes: metoclopramida (*metoclopramide*), mulher (*woman*), trabalho de parto (*labor*), parto (*childbirth*), nascimento (*born*) e gestação (*pregnancy*). Para o termo metoclopramide foram utilizadas as nomenclaturas mais utilizadas internacionalmente para a droga como “*primperan*”, “*plasil*”, “*maxolon*”, “*maxeran*”, “*degan*” e “*pylomid*”, conforme apropriado para cada base de dado.

Associado a esta estratégia, foram adicionadas combinações de operadores booleanos e descritores selecionados para a busca de título e/ou resumo dos artigos primários em potencial. As buscas sistemáticas foram realizadas e salvas nas respectivas bases de dados em 14 de outubro de 2018 e a descrição das estratégias utilizadas e as informações obtidas foram documentados com cautela.

Na base *Scopus* foram utilizadas as palavras-chaves indexadas e recuperadas por busca no campo tópico, relacionadas também com a estratégia PICO, sendo P (TITLE-ABS-KEY (Womam*)), I/C (TITLE ABS-KEY Metoclopramide*) e O (TITLE ABS-KEY Labor*). A estratégia de busca utilizada nesta base de dados será: ((TITLE ABS-KEY (womam*) AND ((TITLE ABS-KEY (metoclopramide*)) AND ((TITLE ABS-KEY labor))). Foi utilizado o painel *Refine Results* para limitar a lista de resultados a uma determinada categoria de documentos.

Na base de dado *MEDLINE/PubMed* foram utilizados os termos *MeSH (Medical Subject Headings)* combinados de acordo com a estratégia PICO, sendo P “Womam”[Mesh], I/C “Metoclopramide”[Mesh] e O “Labor”[Majr], enquanto “marjor topic”(Majr) representando o desfecho principal pesquisado. A estratégia de busca utilizada foi: (“Womam”[Mesh]) AND “Metoclopramide”[Mesh]) AND “Labor”[Majr] Filters: Abstract available; Humans. Foi habilitado o filtro de estudos realizados com a espécie humana e que tivessem os resumos completos disponíveis online.

Na base de dados *EMBASE* foram utilizados os descritores da *Emtree Thesaurus Updated*, combinados também de acordo com a estratégia PICO, sendo P (‘Womam’/exp),

I/C ('Metoclopramide'/exp) e O ('Labor'/exp). A estratégia de busca utilizada nesta base de dados foi: (('Womam'/exp) AND ('Metoclopramide'/exp) AND ('Labor'/exp)). Foi habilitado o filtro resumo disponível.

Na base de dados *CENTRAL/Cochrane Library* foram utilizados os termos *MeSH* (*Medical Subject Headings*) combinados de acordo com a estratégia PICO, sendo P (MeSH descriptor: [Womam] explode all trees), I/C (MeSH descriptor: [Metoclopramide] explode all trees) e O (MeSH descriptor: [Labor] explode all trees). A estratégia de busca utilizada nesta base de dados foi: ((MeSH descriptor: [Womam] explode all trees) AND (MeSH descriptor: [Metoclopramide] explode all trees) AND (MeSH descriptor: [Labor] explode all trees)). Foi habilitado o filtro resumo disponível.

Na base de dados *CINAHL* foram utilizados os descritores específicos desta base de dados – Termo *CINAHL* – combinados de acordo com a estratégia PICO, sendo P (MH "Womam"), I/C (MH "Metoclopramide") e O (MH "Labor"). A estratégia de busca utilizada nesta base de dados foi: ((MH "Womam") AND (MH "Metoclopramide") AND (MH "Labor")). Foi ainda habilitado o filtro "Resumo disponível".

Na base de dados *Scielo/LILACS* foram utilizadas as palavras-chave da Decs (Descritores em Ciências da Saúde) combinados de acordo com a estratégia PICO, sendo P (mh:(mulher)), I/C (mh:(metoclopramida)) e O (mh:(trabalho de parto)). A estratégia de busca utilizada nesta base de dados foi: (((mh:(mulher)) AND ((mh:(metoclopramida)) AND ((mh:(trabalho de parto)))). Foi habilitado o filtro resumo disponível.

As estratégias de buscas utilizadas foram elaboradas pelo revisor primário e validadas por pares. Posteriormente as estratégias de buscas foram também validadas por um especialista em Biblioteconomia expert na elaboração e execução de busca em bases de dados eletrônicas da Biblioteca Central da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, localizada na cidade de Ribeirão Preto, interior do Estado de São Paulo, Brasil (FMUSP). A busca abrangeu publicações sem restrição de idioma e foram realizadas consultas retrospectivas, sem restrição de data (atemporal), com o objetivo de não diminuir a sensibilidade da pesquisa.

A população dos estudos consistiu em todas as pesquisas que abordaram o tópico em investigação. Os critérios de inclusão e exclusão foram aplicados e as possíveis não seleção de artigos foram rigorosamente justificadas. Foi realizada a leitura do título e do resumo dos

artigos, associada com a leitura na íntegra quando as informações não foram esclarecedoras. Os artigos identificados foram submetidos à avaliação por pares (avaliação independente por dois autores), pelos avaliadores ERCA e FVM, e ao final da investigação estas seleções foram comparadas e então definida a seleção inicial dos artigos, agrupados em randomizados e não-randomizados.

As bases de dados foram consultadas na Biblioteca Central da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) com a consultoria de um profissional de biblioteconomia e as adequações, aprimoramentos e atualizações da busca foram realizadas através da conexão “VPN” (*Virtual Private Network*) que fornece conectividade a rede USP de bibliotecas, permitindo acesso a banco de dados previamente restritos ao acesso livre. Este procedimento facilitou a dinâmica de identificação e seleção de artigos primários, proporcionando dinamismo e integração às bibliotecas da rede universitária (BIBLIOTECA DA FMUSP, 2015). O acesso remoto foi realizado através dos links <http://www.sibi.usp.br/>, http://buscaintegrada.usp.br/primo_library/libweb/action/search.do e <http://www2.fm.usp.br/biblioteca/mostrahp.php?origem=biblioteca&xcod=Bases%20de%20Dados&dequem=Fontes%20de%20Informa%E7%E3o&ordem=>.

6.5. Seleção de artigos primários e processamento de dados.

Para a instrumentalização do trabalho foi utilizado um gerenciador de referências bibliográficas de modo que os estudos disponíveis em formato eletrônico com resumo completo foram exportados para este gerenciador. Para esta RS foi selecionado o *Rayyan*, um aplicativo móvel da web para revisões sistemáticas, desenvolvido pelo *QRCI (Qatar Computing Research Institute)*. Trata-se de um *software online* disponibilizado de forma gratuita para usuários, que oferece uma grande variedade de recursos e, inclusive, permite excluir os estudos duplicados (OUZZANI et al., 2016).

Após a seleção dos estudos e exclusão das referências duplicadas foi realizada a avaliação do título e dos resumos de todos os estudos selecionados, com base nos critérios de inclusão e exclusão definidos no protocolo de pesquisa. Excepcionalmente, para aquele estudo que não foi possível somente a avaliação por título e resumo, foi buscado a publicação na íntegra.

Na sequência, este banco de dados de enorme relevância, foi exportado para um gerenciador de referências denominado *EndNote Basic* (anteriormente conhecido como *EndNote Web*) um software gratuito, desenvolvido por Thomson Reuters, que garante a exclusão das duplicatas, a organização dos resumos e gerenciamento seguro das citações, facilitando a análise da elegibilidade, da qualidade metodológica e de estatística, e finalmente, a metanálise (THOMSON REUTERS COMPANY, 2015).

Associado a este procedimento, foi também elaborada uma planilha no programa *Microsoft Excel*® com os dados dos estudos selecionados:

- Fonte da Publicação;
- Título do Estudo;
- Autor(es);
- Tipo de Publicação;
- Tipo de Estudo (delineamento e/ou método);
- País de Origem (em que foi publicado o estudo);
- Ano de Publicação do Estudo;
- Inclusão/Não inclusão para avaliação da qualidade metodológica;
- Justificativa para a não inclusão para avaliação da qualidade metodológica.

Esta etapa foi realizada pelo pesquisador primário e secundário de forma independente (ERCA e FVM). Os estudos que geraram alguma discordância entre os revisores foram avaliados novamente pelos mesmos e foi decidido por consenso entre estes pares, com o objetivo de controlar o viés de seleção dos estudos. Os estudos que preencheram os critérios de elegibilidade foram incluídos nesta RS e a medida/índice *Kappa* foi utilizada para verificar o grau de concordância entre os revisores, através do Programa *STATA*® 9.7 (MAHER et al., 2003), posteriormente substituído pela versão mais atualizada *STATA*® 15.

O *Índice Kappa* ou *Coefficiente de Concordância Kappa* é uma estratégia utilizada para descrever a concordância entre dois ou mais juízes ou avaliadores quando realizam uma avaliação nominal ou ordinal de uma amostra. O valor do coeficiente de concordância de *Kappa* pode variar de $(-pe / 1-pe)$ até 1. Quanto mais perto de 1 for seu valor, maior é o indicativo de que existe uma concordância entre os juízes e quanto mais próximo de zero, maior é o indicativo de que a concordância é puramente aleatória. A tabela 08 apresentar os parâmetros sugeridos para interpretar o valor do *Índice Kappa* (LANDIS; KOCHI, 1977):

Tabela 08 - Tabela para interpretação do Coeficiente de Concordância *Kappa*.

COEFICIENTE DE CONCORDÂNCIA <i>KAPPA</i>	
VALOR DE <i>KAPPA</i>	INTERPRETAÇÃO
Menor que zero	<i>Poor</i> (Insignificante)
Entre zero e 0,2	<i>Slight</i> (Fraca)
Entre 0,21 e 0,4	<i>Fair</i> (Razoável)
Entre 0,41 e 0,6	<i>Moderate</i> (Moderada)
Entre 0,6 e 0,8	<i>Substantial</i> (Forte)
Entre 0,8 e 1	<i>Almost Perfect</i> (Quase Perfeita)

Fonte: Landis e Kochi (1977).

Essas divisões de valores para o *Índice Kappa*, embora sejam claramente arbitrárias, podem fornecer uma referência útil para a discussão. Para auxiliar na interpretação dos resultados alcançados, recomenda-se o uso de um teste de hipóteses que testa a hipótese de que a concordância entre os dois pesquisadores ou avaliadores sejam puramente aleatórias. O *Coeficiente de Concordância de Kappa* pode ser calculado através de programas estatísticos específicos (LANDIS; KOCH, 1977). O Programa *STATA* é um programa estatístico usado geralmente para análise econométrica, foi criado por Willian Gould e sua versão mais atual é a *STATA® 15.0*, utilizada no presente estudo. Trata-se de uma ferramenta que pode realizar tarefas simples como calcular média, desvio padrão, testes de hipóteses, intervalos de confiança, até estatísticas mais complexas como análises de variância, regressão linear múltipla, regressão não-linear, regressão logísticas, análise de sobrevivência, regressão de Cox, tarefas de econometria e medidas de associação epidemiológica como razão de incidência risco relativo, razão de chances e risco atribuível, por exemplo (BITTMANN, 2019).

6.6. Seleção e análise dos estudos selecionados.

6.6.1. Análise da qualidade metodológica.

Os estudos primários selecionados foram recuperados na íntegra pela disponibilidade online gratuita de domínio público, na grande maioria dos casos, por meio do acervo bibliográfico da Biblioteca Central da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Foi também possível recuperar alguns artigos primários pelo contato direto com os autores e/ou por meio da compra da publicação no exterior.

A avaliação criteriosa da qualidade metodológica se deu a partir do agrupamento de todos os estudos primários selecionados observando-se a validade interna, a validade externa e o método estatístico utilizado em cada estudo e no conjunto dos estudos selecionados. Foi utilizada a ferramenta da *Cochrane Collaboration* para avaliação de risco de viés de ensaios clínicos randomizados de forma que cada estudo foi classificado como ‘alto risco de viés (*high risk of bias*)’, ‘baixo risco de viés (*low risk of bias*)’ ou ‘risco incerto de viés (*unclear risk of bias*)’ e os estudos com baixa qualidade foram excluídos (STERNE et al., 2016). Esta ferramenta possui 06 (seis) domínios:

1) Geração de sequência aleatória ou Geração da sequência de randomização: o estudo analisado, como suporte para o julgamento, deve descrever em detalhe o método utilizado para gerar a sequência aleatória, com o intuito de avaliar se foi possível produzir grupos comparáveis;

2) Ocultação de alocação ou Sigilo de alocação: o estudo analisado, como suporte para o julgamento, deve descrever o método utilizado para ocultar a sequência aleatória, visando determinar se a alocação das intervenções pode prevista antes ou durante o recrutamento dos participantes;

3) Cegamento (mascaramento) dos participantes e profissionais da equipe: o estudo analisado, como suporte para o julgamento, deve descrever na íntegra as medidas utilizadas para a prática do ensaio duplo-cego, ou seja, se o participante e os profissionais envolvidos desconheciam a intervenção aplicada, fornecendo informações relevantes que comprovem a efetividade do cegamento;

4) Cegamento (mascaramento) dos avaliadores dos desfechos ou Cegamento na avaliação de desfecho: o estudo analisado, como suporte para o julgamento, deve descrever todas as medidas usadas para cegar os avaliadores de desfecho em relação ao conhecimento da intervenção fornecida a cada paciente, fornecendo informações se o cegamento pretendido for efetivo;

5) Dados de desfechos incompletos: o estudo analisado, como suporte para o julgamento, deve descrever se os dados relacionados aos desfechos estão completos, incluindo perdas e exclusão da análise, descrevendo-as no estudo, juntamente com suas respectivas razões.

6) Relato seletivo de desfechos: o estudo analisado, como suporte para o julgamento, deve relatar todos os múltiplos desfechos avaliados e não apenas alguns de maior conveniência (STERNE et al., 2016).

Em outras palavras, os artigos selecionados que, após a leitura na íntegra forma considerados elegíveis para o estudo, foram avaliados considerando os domínios para uma avaliação crítica de diferentes aspectos de viés. Os critérios para avaliação de **viés de seleção** compreendem os domínios geração de sequência aleatória e ocultação de alocação, para a avaliação do **viés de desempenho**, o domínio cegamento dos participantes e profissionais, para avaliação do **viés de detecção**, o domínio cegamento dos avaliadores dos desfechos e, também, para avaliação do **viés de atrito**, os domínios dados de desfechos incompletos e relato de desfecho seletivo, de acordo com o Manual Cochrane para o Desenvolvimento de Revisões Sistemáticas de Intervenção (*Cochrane's Reviewer's Handbook*) versão 5.1 (HIGGINS; GREEN, 2011) e posteriormente atualizada para a versão 5.2. (STERNE et al., 2016; CHANDLER et al., 2017).

A ferramenta utilizada para “Avaliação da Qualidade de ECCR em relação ao Risco de Viés”, conforme modelo adaptado da *Cochrane Collaboration* (STERNE et al., 2016) compreende a apresentada no quadro 01, apresentado a seguir:

Quadro 01 - Avaliação da qualidade de ECCR em relação ao risco de viés, conforme modelo adaptado da Colaboração Cochrane.

IDENTIFICAÇÃO DO ARTIGO PRIMÁRIO E CLASSIFICAÇÃO DO RISCO DE VIÉS		
Autor(es):	Fonte:	
Título:	Nº de Registro:	
Revisor:	Data:	
VIÉS DE SELEÇÃO		
O estudo descreve o método usado para a geração aleatória?		
() Sim () Não () Não claramente () Não mencionado		
O processo de ocultação de alocação dos participantes foi descrito?		
() Sim () Não () Não claramente () Não mencionado		
VIÉS DE DESEMPENHO		
Os participantes e profissionais envolvidos desconheciam a intervenção aplicada?		
() Sim () Não () Não claramente () Não mencionado		
VIÉS DE DETECÇÃO		
Os avaliadores dos desfechos desconheciam quais eram os grupos de intervenção e controle?		
() Sim () Não () Não claramente () Não mencionado		
VIÉS DE ATRITO		
Os desfechos estão completos?		
() Sim () Não () Não claramente () Não mencionado		
Perdas e/ou exclusões e/ou relatos de desfechos seletivos foram descritas e justificadas?		
() Sim () Não () Não claramente () Não mencionado		
RISCO DE VIÉS	INTERPRETAÇÃO	RELAÇÃO COM CRITÉRIOS INDIVIDUAIS
() A – BAIXO	Apresentam vieses que muito provavelmente não provocam alterações relevantes nos resultados.	Todos os critérios são cumpridos.
() B – ALTO	Apresentam vieses que comprometem seriamente os resultados.	Um ou mais critérios não são cumpridos.
() C – INCERTO	Apresentam vieses que levantam algumas dúvidas sobre os resultados, não esclarecendo determinados parâmetros.	Relato insuficiente de informações para permitir o julgamento.

Fonte: Cagnin-Abuchaim, ER (2019) adaptado de STERNE et al. (2016) e Chandler et al. (2017).

A partir da análise dos domínios conforme o quadro 02, aqueles artigos cuja avaliação da somatória de verificação predominasse o “sim”, “não”, “não claramente” ou “não mencionado”, foram classificados como: A – Risco Baixo de Viés; B – Risco Alto de Viés; ou C – Risco Incerto de Viés. É importante salientar que, embora a exclusão de estudos considerados de baixa qualidade metodológica seja uma estratégia relevante, ela foi aplicada com bastante prudência, uma vez que desta decisão pode decorrer a exclusão de estudos que podem contribuir com informações de qualidade (JÜNI; ALTMAN; EGGER, 2013; STERNE et al., 2016; CHANDLER et al., 2017).

Em seguida à avaliação da qualidade metodológica quanto ao risco de viés, os estudos foram então classificados de acordo com as características do processo de sigilo de alocação. A observação criteriosa do sigilo de alocação, um dos componentes de aleatorização, permite classificar os estudos em quatro categorias: A – Adequado; B – Não Claro; C – Inadequado; e D – Não Aplicado, conforme demonstrado no quadro 02.

Quadro 02 – Classificação de ECCR em relação ao sigilo de alocação, conforme modelo adaptado da Colaboração Cochrane.

CATEGORIA	GERAÇÃO DO SIGILO DE ALOCAÇÃO
() A – ADEQUADO	O processo de alocação foi adequadamente relatado (aleatorização centralizada por um eixo central, com administração sequencial de fitas pré-codificadas ou numeradas aos indivíduos selecionados para o estudo, com sistema informatizado online, dados gerados por um software ou similar com distribuição codificada, envelopes seriados opacos e numerados, por exemplo). Ou presença de outro método que parecer oferecer uma alocação adequada, combinada com o pré-requisito de que a pessoa responsável pela alocação não esteja envolvida com a aplicação da intervenção.
() B – NÃO CLARO	O processo de alocação não é descrito, mas é mencionado ao longo do texto, esclarecendo que o estudo é aleatório. Nesse caso, é utilizado lista ou tabelas, envelopes, ou similar, mas não é qualificado o seu tipo. Trata-se de uma alocação aparentemente adequada, mas com nenhuma outra informação no estudo.
() C – INADEQUADO	O processo de alocação foi inadequadamente relatado (deixando explícito alternância, número de prontuários, datas de nascimento, dias da semana etc.) o que inclui qualquer processo de alocação que seja totalmente transparente da alocação propriamente dito) ou há suspeita de falha de alocação.
() D – NÃO APLICADO	O processo de alocação não é aleatório, ou seja, não ocorreu sigilo de alocação dos participantes dos grupos.

Fonte: Fonte: Cagnin-Abuchaim, ER (2019) adaptado de STERNE et al. (2016) e Chandler et al. (2017).

Os estudos incluídos na amostra foram avaliados individualmente e conjuntamente. A análise da qualidade metodológica dos estudos teve caráter qualitativo e buscou semelhanças (homogeneidades) e diferenças (heterogeneidades) entre eles, fundamental para identificar os estudos que poderiam ser agrupados para a metanálise. Esteve focada na análise de aspectos como método, participantes, intervenção e desfechos clínicos e foi desenvolvida com abordagem narrativa. Adotou-se como critério para a presente RS, excluir os artigos classificados como “B – Alto Risco de Viés” considerando a avaliação da qualidade metodológica quanto ao risco de viés, e “C – Inadequado” ou “D – Não aplicado”, considerando a avaliação da qualidade metodológica relacionada ao sigilo de alocação. Finalizada a avaliação metodológica, os estudos primários incluídos na amostra foram submetidos a extração de dados relevantes.

A análise crítica da qualidade metodológica dos estudos incluídos nesta RS também foi realizada por dois revisores (ERCA e FVM) de forma independente e as discordâncias foram dizimadas por consenso (conforme disposto de forma detalhada nos Apêndices de B a Q). A principal razão para a coleta de dados sistemática é o rigor científico, uma vez que a RS em questão foi baseada nos dados coletados nesta etapa e sua sistematização foi crucial para evitar viés e para conferir reprodutibilidade ao protocolo de estudo adotado.

6.6.2. Processo de extração dos dados dos estudos incluídos.

O processo de extração dos dados foi aplicado aos estudos com qualidade metodológica, conduzida por um avaliador (ERCA) e conferida posteriormente por um segundo avaliador (FVM), ou seja, realizada por dois revisores (primário e secundário) de forma independente e as discordâncias foram dizimadas por consenso. A principal razão para a coleta de dados sistemática é o rigor científico, para evitar viés e conferir reprodutibilidade a RS.

Os dados foram coletados de forma padronizada e reproduzido previamente através de um teste piloto para determinar a exequibilidade do preenchimento do formulário proposto. Os dados coletados foram armazenados com segurança, com mais de uma cópia em lugares diferentes. Não foi aplicada a coleta de dados mascarada devido à falta de provas de que o mascaramento evita viés. Foi preenchido um formulário manual para cada estudo primário de

forma independente para garantir a segurança na transferência dos dados para o formulário *RevMan* e possíveis eventuais conferências (que não deveria ocorrer, uma vez que a coleta de dados foi precisa, mas que garante o rigor do estudo quando necessário) (COCHRANE, 2014).

A coleta de dados foi feita através do formulário eletrônico padronizado disponível no aplicativo *RevMan 5.3* (COCHRANE, 2014) e os dados foram tabulados considerando: referências do estudo, autor(es), identificação do revisor (ERCA ou FVM), método e/ou delineamento do estudo, participante(s) e/ou população estudada, local/instituição onde a intervenção foi realizada (país de origem), ano de publicação, intervenção(ões), desfecho(s) de interesse e resultado(s). Estas informações foram apresentadas de forma narrativa e por meio de tabelas.

6.7. Análise estatística.

A priori, foi idealizada uma análise estatística quantitativa associada com a metanálise e análise de sensibilidade, de acordo com os dados coletados e a avaliação do profissional estatístico consultado, adotando-se as mais convenientes ao rigor científico proposto neste estudo. Pretendeu-se inserir medidas de efeito da intervenção como risco relativo (RR) com intervalo de confiança de 95% ou razão de chances (OR) para os dados dicotômicos e diferenças entre as médias (MD) com intervalo de confiança de 95% para os dados contínuos, se a média e o desvio padrão pudessem estar disponíveis (por meio da Diferença de Média Padronizada (DMP)). Quando possível, idealizou-se ainda utilizar a avaliação da heterogeneidade estatística utilizando o *teste Q de Cochran* (com nível de significância de $P < 0,1$ para indicar heterogeneidade) juntamente ao conjunto de estatística de I^2 e a variabilidade de estimativa de efeitos (MAZIN; MARTINEZ, 2009; MARTINEZ, 2017).

A metanálise é uma análise estatística que combina e sintetiza resultados de vários estudos em uma medida síntese, além de tornar possível explicar as diferenças nos achados das medidas. Em nosso estudo, a medida de sumarização dos resultados para a metanálise foi realizada considerando as medidas de heterogeneidade (I^2) e de variabilidade (*teste Q de Cochran*). O cálculo de heterogeneidade foi realizado pelo I^2 quadrado, adotando modelo de efeitos fixos e considerando que todos os estudos incluídos apresentaram o mesmo desfecho

clínico (dilatação do colo cervical). Consideramos referências que apontam que análise com I^2 com valor maior que 70% podem ser consideradas com elevada heterogeneidade (MAZIN; MARTINEZ, 2009; MARTINEZ, 2017).

A avaliação da heterogeneidade (ou cálculo de heterogeneidade) é de grande importância na metanálise, pois a ausência ou a presença de heterogeneidade indica o tratamento estatístico mais adequado a ser utilizado. A heterogeneidade é geralmente quantificada pela estatística I^2 (I^2 ou I quadrado) definida por *Higgins e Thompson* em 2002 e avaliada pelo teste Q proposto por *Cochran* em 1954 (variabilidade). A interpretação de I^2 indica que quanto mais próximo de 100% maior a heterogeneidade do estudo (MAZIN; MARTINEZ, 2009; MARTINEZ, 2017).

A análise estatística utilizou o risco relativo (RR) como medida de efeito com intervalos de confiança (IC) de 95%. A metanálise foi proposta inicialmente para utilizar o método '*DerSimonian e Laird*' no caso de heterogeneidade e o método de '*Mantel-Haenszel*' no caso de homogeneidade (aplicação que se mostrou desnecessária em nosso estudo). A heterogeneidade foi analisada pelos testes *Cochran Q* e I^2 de *Higgins e Thompson*. O nível de significância foi estabelecido em $p < 0,05$ (MAZIN; MARTINEZ, 2009; MARTINEZ, 2017).

Para a representação gráfica das medidas dos efeitos de cada estudo individual, assim como a dos efeitos combinados, foi utilizado o Gráfico de "*forest plot*". O termo "*forest*" foi criado porque o gráfico parece uma floresta de linhas. A linha vertical central do "*forest plot*" indica quando não há diferença(s) estatisticamente significativa(s) entre os grupos. Os pontos representam as médias das diferenças de cada estudo e as linhas horizontais, os intervalos de confiança ao redor das médias das diferenças. O losango, também chamado de diamante, representa a média combinada de todos os efeitos dos estudos da comparação analisada pela metanálise. A interpretação de uma figura "*forest plot*" é simples: se o diamante ou os intervalos de confiança tocarem a linha central do gráfico, indica que não há diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Por outro lado, se o diamante não tocar a linha central, há diferença significativa entre os grupos analisados. Todo "*forest plot*" contém também os valores numéricos descritos, o que permite que os leitores possam interpretar se as diferenças observadas são clinicamente importantes ou não. Finalmente, o "*forest plot*" pode informar, a critério dos autores ou da revista, o peso de cada estudo individual na formação final do efeito combinado, assim como apresenta dados estatísticos sobre a heterogeneidade dos dados (HIGGINS et al., 2011; MANCINI et al., 2014).

O *software* escolhido para a análise foi R 3.4.1. ou ainda o *Software Review Manager 5.3. – RevMan Web* para combinar os resultados com metanálise (COCHRANE, 2014). O Sistema *Working Group Grades of Evidências - GRADE* (BRASIL, 2012; BRASIL, 2014; GALVÃO; PEREIRA, 2015) foi adotado para avaliar a qualidade das evidências, o tamanho das intervenções e a soma dos dados disponíveis para os principais resultados, envolvendo a consideração de risco no julgamento de viés de qualidade metodológica, fraqueza de provas, heterogeneidade, precisão das estimativas e viés de publicação.

O Sistema *Working Group Grades of Evidências - GRADE* (BRASIL, 2012; BRASIL, 2014; GALVÃO; PEREIRA, 2015) é utilizado para avaliar a qualidade e/ou nível de evidência científica e classificar a força da recomendação. O nível de evidência representa a confiança na informação utilizada (nos resultados apresentados pelos estudos incluídos na amostra) considerando cada desfecho clínico em particular, no caso deste estudo “dilatação do colo uterino”. No *GRADE* a qualidade da evidência é classificada em quatro níveis: alto, moderado, baixo e muito baixo, considerando: delineamento do estudo, limitações metodológicas, inconsistências, evidência indireta, imprecisão, viés de publicação, magnitude de efeito, gradiente dose-resposta e fatores de confusão acidental, principalmente. A força da recomendação expressa a ênfase para que seja adotada ou rejeitada uma determinada conduta e é classificada em forte ou fraca, considerando potenciais vantagens e desvantagens, tamanho do efeito, qualidade da evidência e custos da intervenção, especialmente. Classificada em forte ou fraca, pode ser a favor ou contra realizar a intervenção proposta. Importante enfatizar que mesmo baseada na mesma evidência, a recomendação pode ser diferente de acordo com o cenário ao qual será aplicada (BRASIL, 2012, 2014; GALVÃO; PEREIRA, 2015).

A metanálise é importante para obter melhor acurácia e precisão na estimativa do efeito do tratamento, através do cálculo do risco relativo (acurácia) e intervalo de confiança (precisão), além do cálculo o erro padrão ou variância destas estimativas (MAZIN; MARTINEZ, 2009; MARTINEZ, 2017). No entanto, a metanálise só é possível se houver sentido clínico e metodológico na combinação dos estudos (análise qualitativa), o que foi aplicado em nossa pesquisa. Sumariamente, foi preparado um resumo crítico, sintetizando as informações dos artigos primários que foram incluídos na RS e ao final, foi apresentada uma conclusão informando a evidência sobre os efeitos da intervenção investigada.

6.8. Considerações éticas.

O projeto correspondente ao presente trabalho não foi submetido a Comissão de Ética em Pesquisa em Seres Humanos – CEP, da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (EERP/USP), por não se tratar de pesquisas que envolvem seres humanos. A pesquisa de RS é isenta de aprovação do CEP/EERP/USP em virtude do projeto não utilizar animais que estejam sob a égide da Lei Arouca, ou seja, Lei Nº 11.794, de 08 de outubro de 2008, bem como, não envolver procedimentos regulados pela Resolução do Conselho Nacional de Saúde Nº 196, de 10 de outubro de 1996 e, conseqüentemente, pela Resolução do Conselho Nacional de Saúde Nº 466, de 12 de dezembro de 2012, que tratam das normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos (BRASIL, 1996; 2008; 2012).

Os resultados serão publicados e deverão sofrer críticas e sugestões que poderão ser incorporadas em edições subseqüentes, o que permitirá sua atualização constante à medida que surjam novos estudos sobre o tema. O texto completo da RS será colocado em formato de publicação para divulgação na literatura científica.

A presente RS não recebeu qualquer tipo de financiamento e, também, não houve qualquer conflito de interesse durante o seu desenvolvimento e divulgação dos resultados.

RESULTADOS

7. RESULTADOS.

A interpretação dos resultados foi um dos passos mais complexos da RS pois é neste estágio que a subjetividade se mostrou mais marcante. Dependeu da capacidade dos pesquisadores de interpretar os resultados de pesquisas clínicas, de aplicar o bom senso clínico e de elaborar as conclusões de forma clara e adequada. Foi levado em conta a descrição dos estudos, a qualidade dos estudos e a análise estatística (que só foi executada quando os estudos eram homogêneos).

A discussão da RS se concentrou nos principais achados da revisão, na força e fraqueza da revisão (com apreciação da qualidade da revisão e dos resultados) e força e fraqueza dos resultados da revisão (referente aos estudos incluídos, efeitos observados na metanálise e aplicabilidade dos resultados). Incluiu ainda as implicações para a prática clínica e gerencial, as perguntas não respondidas pela RS e implicações para pesquisas futuras.

Nesta etapa foi determinada a força da evidência encontrada e a aplicabilidade dos resultados à prática clínica com base no limite entre o benefício e o risco do uso de metoclopramida em mulheres em trabalho de parto. Ao final desta etapa foi encontrada uma das seguintes situações:

- Após a realização deste estudo foi possível identificar que o uso de metoclopramida em mulheres em trabalho de parto para promover a evolução do trabalho de parto e do parto pode ser recomendado;
- Após a realização deste estudo foi possível identificar que o uso de metoclopramida em mulheres em trabalho de parto para promover a evolução do trabalho de parto e do parto não pode ser recomendado;
- Após a realização deste estudo foi possível identificar que não existem ensaios clínicos randomizados para responder à pergunta clínica.

Os resultados positivos e negativos foram apresentados igualmente com o objetivo de ampliar o conhecimento a respeito da limitação e da eficácia do cloridrato de metoclopramida em mulheres em trabalho de parto, para promover a evolução do trabalho de parto e do parto. Optamos por enfatizar cuidadosamente a implicação desta RS com metanálise para a prática clínica em obstetrícia e para a pesquisa científica, especialmente por profissionais da área de

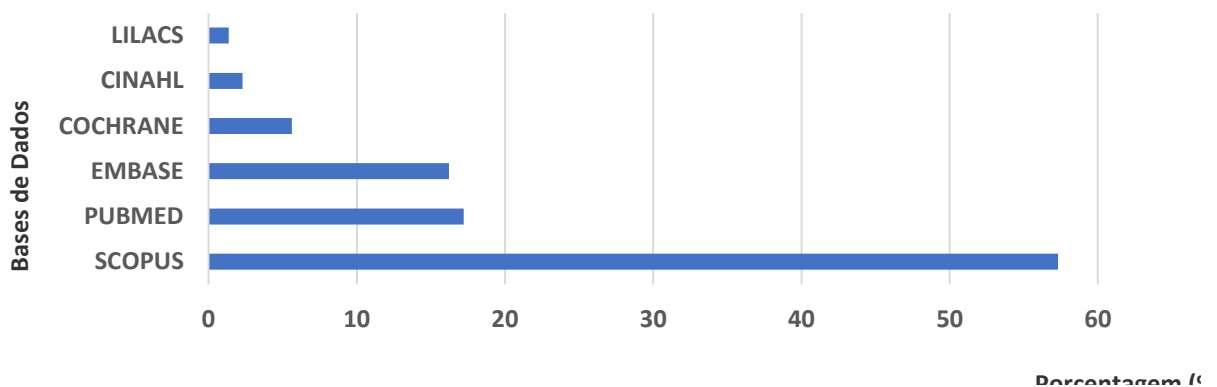
enfermagem. Quando as ECs encontradas se mostraram inadequadas ou insuficientes para respaldar a PBE, os pesquisadores tiveram a oportunidade de recomendar a realização de um ECCR ou de uma nova RS para responder à pergunta clínica inicial (norteadora deste estudo).

7.1. Busca e seleção inicial dos artigos primários selecionados.

O processo minucioso de busca realizado nas 06 (seis) bases de dados eletrônicas definidas, datado em 14 de outubro de 2018, resultou na recuperação imediata de 2.884 (dois mil oitocentos e oitenta e quatro) referências potencialmente relevantes, das quais a maior parte delas localizada na base *SCOPUS* com 1653 (um mil seiscentos e cinquenta e três) artigos primários, acompanhada da base de dados *PUBMED* com 496 (quatrocentos e noventa e seis) artigos primários, *EMBASE* com 468 (quatrocentos e sessenta e oito) artigos primários, *COCHRANE* com 162 (cento e sessenta e dois) artigos primários, *CINAHL* com 66 (sessenta e seis) artigos primários e *LILACS* com 39 (trinta e nove) artigos primários.

A distribuição dos artigos primários localizados nas bases de dados citados, ilustrada no gráfico 01, mostrou que 57.31 % (1653) foram localizados na base de dados *SCOPUS*, 17.20 % (496) na base de dados *PUBMED*, 16.22 % (468) na base de dados *EMBASE*, 5.62 % (162) na base de dados *COCHRANE*, 2.29 % (66) na base de dados *CINAHL* e 1.36 % (39) na base de dados *LILACS*.

Gráfico 01 - Distribuição de artigos primários localizados nas bases de dados eletrônicas, selecionados em busca datada de 14 de outubro de 2018.



Fonte: Cagnin-Abuchaim, ER (2019).

Os artigos primários foram selecionados através do programa *Rayyan*, onde foi possível identificar 1.759 (um mil setecentos e cinquenta e nove) referências duplicadas e 1.125 (um mil cento e vinte e cinco) referências potencialmente apropriadas, dos quais os títulos e os resumos foram avaliados por dois avaliadores independentemente e, por consenso, foram excluídos 1.108 (um mil cento e oito) artigos incompatíveis com os critérios de elegibilidade da pesquisa. Os motivos de exclusão se referiram, principalmente, ao delineamento dos estudos (foram incluídos apenas os ECCR), intervenções terapêuticas e desfechos clínicos não condizentes com a estratégia *PICOS-T* definida para o presente estudo, restando 17 (dezessete) artigos primários em potencial para compor a amostra (tabela 09). Estes artigos selecionados foram posteriormente lidos na íntegra, procedimento que será detalhado no decorrer do percurso metodológico.

Tabela 09 – Relação de artigos primários selecionados nas bases de dados eletrônicas para compor a amostra a partir da leitura de título e resumo.

AUTOR(ES)	FONTE	TÍTULO
Ahmed, LT Merouana, Nait, Souia h, N Chenntouf, M Larbii, LO.	Journal of Gynecology, obstetrics and reproduction biology-Volume 11, Number 2, pp. 281-4, 1982.	Antispasmodics in obstetrics: myth or reality.
Fragneto, RY Moore, CH Ross, VH Pan, PH.	Anesthesiology - Volume 83, Issue 0, pp. A996-A996, 1995.	Metoclopramide does not decrease the use of ACP by periodic route in parturientes a termo during the work of labor.
Howard, FA Sharp, DS.	Postgrad Med J – Volume 49, Issue 0, supl. 4, pp. 53-7, 1973.	The effect of intramuscular metoclopramidity on gastric employment in labor.
Lechner, W. Bergant, A.	Zeitschrift fur Geburtshilfe und Neonatologie - Volume 204, Issue 3, pp. 114-116, 2000.	Influence on uterine activity of dopamine antagonist metoclopramide.
Marmo, E Magliulo, S Di Giacomo, S.	Farmaco Prat - Volume 24, Issue 6, pp. 342-54, 1969.	Metoclopramide and uterine muscles.
McGarry, JM.	Postgrad Med J, volume 49, Issue 0, pp. 51-2, 1973.	The antiemetic effect of metoclopramide with na account of some experiments to evaluate the effect of drugs on the gastric drainage at the beginning of labor.
Messinis, IE Lolis, DE Dalkalitsis, N.	Obstet Gynecol - Volume 60, Issue 6, pp. 686-688, 1982.	Effect of metoclopramide in the secretions of maternal and fetal prolactin during labor.

continua...

continuação...

AUTOR(ES)	FONTE	TÍTULO
Mohamed Ellaithy.	https://clinicaltrials.gov/show/nct01937234 , 2017.	Use of an antiemetic to shorten working time in nulliparous women.
Murphy, DF Nally, B Gardiner, J Unwin, A.	British Journal of Anaesthesia - Volume 56, Issue 10, pp. 1113-1116, 1984.	Effect of metoclopramide on gastric employment before escape and emergency.
Nishii, O takeuchi, T Takahashi, M Okamura, T Yaginuma, T Kobatashi.	Nihon Naibunpi Gakkai Zasshi - Volume 62, Número 2, pp. 108-16, 1986.	Evaluation of the neuroendocrine dopaminergic control of prolactin release during labor in humans.
Rosenblatt, WH Cioffi, AM Sinatra, LR Silverman, DG.	Anesth. Analg. - Volume 75, Issue 5, pp. 760-63, 1992.	Analgesia with metoclopramide in the interrupção of pregnancy-induced prostaglandina.
Rosenblatt, WH Cioffi, AM Sinatra, R. Saberski, LR Silverman, DG.	Anesth. Analg. - Volume 73, Issue 5, pp. 553-555, 1991.	Metoclopramide: an analgesic at patient-controlled analgesia.
Roti, E Robuschi, Emanuelle G, R D'amato, Gnudi L, A Fatone, M Benassi, L Foscolo, Gualerzi MS, C Braverman, LE.	The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism- Volume 56, Issue 5, pp. 1071-5, 1983.	Failure of metoclopramide to affect the concentration of thyrotropin in the human fetus term.
Shabaniyan S., Kalbasi G., Shabaniyani B., Khoram F., Ganji.	J. Clin. Diagn. Res. - Volume 11, Issue 4, PP. QC11-14, 2017.	The effect of addition of metoclopramide to lidocaine in pain patients with post-episiotomy reptiles graus II and III.
Steele, C Boxer, Leighthon B Ferouz F Wapner R Norris M.	Society for Obstetrics Anesthesia and Perinatoloy, unknown data. ID: 26043577 Cochrane Mendeley.ris	Metoclopramide does not diminish the duration of the labor of the labor and does not decrease the cessaries in parturientes a termo.
Tang, YY Du, Y Ni, J Ma, YS Lin, XM Zhou, J.	Int J Obstet Anesth - Volume 23, Issue 2, pp. 131-7, 2014.	Relaxing effects of metoclopramide and magnesium sulfate in the isolated gestational miometry: in vitro study.
Vella L, Francis D, Houlton P, Reynolds F.	Br Med J (Clin Res Ed) - Volume 290, Issue 6476, pp. 1173-5, 1985.	Comparison between antiemetic metoclopramide and prometazin in labor.

Fonte: Cagnin-Abuchaim, ER (2019).

Nesse sentido, foi procedida a leitura na íntegra de 17 (dezesesseis) artigos primários, por dois avaliadores independentes e, por consenso, 04 (quatro) referências foram selecionados para compor a amostra do estudo e 13 (treze) foram excluídos. As exclusões ocorreram porque a partir da leitura na íntegra foi possível identificar que estes estudos

primários, potencialmente apropriados, não apresentavam os critérios de elegibilidade definidos para o estudo, conforme disposto na tabela 10 e apresentado de forma detalhada no APÊNDICE A.

Tabela 10 – Relação de artigos primários selecionados nas bases de dados eletrônicas e excluídos, posteriormente, a partir da leitura do texto na íntegra.

AUTOR(ES)	FONTE	TÍTULO	JUSTIFICATIVA DE EXCLUSÃO
Fragneto, RY Moore, CH Ross, VH Pan, PH.	Anesthesiology - Volume 83, Issue 0, pp. A996-A996, 1995.	Metoclopramide does not decrease the use of ACP by periodic route in parturientes a termo during the work of labor.	O estudo não foi publicado na íntegra (trata-se de Anal de Congresso Científico).
Howard, FA Sharp, DS.	Postgrad Med J – Volume 49, Issue 0, pp, supl. 4: 53-7, 1973.	The effect of intramuscular metoclopramidity on gastric employment in labor.	Os desfechos clínicos não correspondem aos elegíveis para compor a amostra.
Lechner, W. Bergant, A.	Zeitschrift fur Geburtshilfe und Neonatologie - Volume 204, Issue 3, pp. 114-116, 2000.	Influence on uterine activity of dopamine antagonist metoclopramide.	Não foi desenvolvido um estudo do tipo estudo clínico controlado randomizado.
Marmo, E Magliulo, S Di Giacomo, S.	Farmaco Prat - Volume 24, Issue 6, pp. 342-54, 1969.	Metoclopramide and uterine muscles.	O estudo não foi publicado na íntegra.
McGarry JM.	Postgrad Med J, volume 49, Issue 0, pp. 51-2, 1973.	The antiemetic effect of metoclopramide with na account of some experiments to evaluate the effect of drugs on the gastric drainage at the beginning of labor.	Os desfechos clínicos não correspondem aos elegíveis para compor a amostra.
Messinis, IE Lolis, DE Dalkalitsis, N.	Obstet Gynecol - Volume 60, Issue 6, pp. 686-688, 1982.	Effect of metoclopramide in the secretions of maternal and fetal prolactin during labor.	Os desfechos clínicos não correspondem aos elegíveis para compor a amostra.
Mohamed Ellaithy.	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01937234 -Volume 0, Edição 0, pp. --, 2017.	Use of an antiemetic to shorten working time in nulliparous women.	Os resultados do estudo não foram publicados. Trata-se apenas do Registro de um Ensaio Clínico.
Murphy, DF Nally, B Gardiner, J Unwin, A.	British Journal of Anaesthesia - Volume 56, Issue 10, pp. 1113-1116, 1984.	Effect of metoclopramide on gastric employment before escape and emergency.	Os desfechos clínicos não correspondem aos elegíveis para compor a amostra.

continua...

continuação...

AUTOR(ES)	FONTE	TÍTULO	JUSTIFICATIVA DE EXCLUSÃO
Nishii, O takeuchi, T Takahashi, M Okamura, T Yaginuma, T Kobatashi, T.	Nihon Naibunpi Gakkai Zasshi - Volume 62, Número 2, pp. 108-16, 1986.	Evaluation of the neuroendocrine dopaminergic control of prolactin release during labor in humans.	Os desfechos clínicos não correspondem aos elegíveis para compor a amostra.
Roti, E Robuschi, Emanuelle G, R D'amato, Gnudi L, A Fatone, M Benassi, L Foscolo, Gualeri MS, C Braverman, LE.	The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism- Volume 56, Issue 5, pp. 1071-5, 1983.	Failure of metoclopramide to affect the concentration of thyrotropin in the human fetus term.	Os desfechos clínicos não correspondem aos elegíveis para compor a amostra.
Shabaniyan S., Kalbasi G., Shabaniyan B., Khoram F., Ganji.	J. Clin. Diagn. Res. - Volume 11, Issue 4, pp. QC11-QC14, 2017.	The effect of addition of metoclopramide to lidocaine in pain patients with post-episiotomy reptiles graus II and III.	Os desfechos clínicos não correspondem aos elegíveis para compor a amostra.
Steele, C Boxer, Leighon B Ferouz F Wapner R Norris M.	Society for Obstetrics Anesthesia and Perinatology, unknown data. ID: 26043577 Cochrane Mendeley.ris, data indefinids.	Metoclopramide does not diminish the duration of the labor of the labor and does not decrease the cessaries in parturientes a termo.	Texto integral indisponível (trata-se de Anal de Congresso Científico).
Tang, YY Du, Y Ni, J Ma, YS Lin, XM Zhou, J.	Int J Obstet Anesth - Volume 23, Issue 2, pp. 131-7, 2014.	Relaxing effects of metoclopramide and magnesium sulfate in the isolated gestational miometry: in vitro study.	Não foi desenvolvido um estudo do tipo estudo clínico controlado randomizado.

Fonte: Cagnin-Abuchaim, ER (2019).

Os artigos que não apresentavam resumos disponíveis nas bases de dados eletrônicas consultadas, mas os títulos sugeriram se tratar de um potencial artigo primário elegível para a presente pesquisa, foram incluídos na etapa subsequente de leitura na íntegra, de comum acordo com os avaliadores independentes, objetivando ampliar as possibilidades de buscas e localização de artigos para compor a amostra da RS. Buscou-se localizar informações relacionadas a população investigada, delineamento do estudo e desfechos clínicos destes artigos e compará-los aos critérios de elegibilidade para a amostra. Outros artigos foram lidos na íntegra, durante a seleção nas bases de dados eletrônicas, devido aos resumos não

apresentarem informações importantes para avaliar os critérios de elegibilidade definidos para a RS, como delineamento do estudo, aleatorização da amostra e desfechos clínicos, por exemplo.

Assim, finalizada a etapa de seleção dos artigos primários nas bases de dados eletrônicas e análise dos critérios de elegibilidade preconizados, foram selecionados 04 (quatro) artigos primários, conforme apresentado a seguir (tabela 11).

Tabela 11 – Relação de artigos primários selecionados para constituir a amostra a base da análise e seleção em bases de dados eletrônicas.

1º AUTOR	TÍTULO	BASE DE DADO ELETRÔNICA
AHMED, 1982.	Antispasmodics in obstetrics: myth or reality.	PubMed e Scopus.
ROSENBLATT, 1991.	Metoclopramide: an analgesic at patient-controlled analgesia.	Cochrane, PubMed e Scopus.
ROSENBLATT, 1992.	Analgesia with metoclopramide in the interrupção of pregnancy-induced prostaglandina.	Cochrane, PubMed e Scopus.
VELLA, 1985.	Comparison between antiemetic metoclopramide and prometazin in labor.	Cochrane e Scopus.

Fonte: Cagnin-Abuchaim, ER (2019).

Considerando que, além dos estudos indexados em bases de dados eletrônicas, é preciso identificar estudos publicados e não indexados (literatura cinzenta), estudos não publicados, estudos em andamento e ainda, realizar a busca manual de referências cruzadas de estudos pré-selecionados, também foram adotadas estratégias de busca específicas para diversas fontes de busca de estudos (conforme listadas no quadro 03), com o uso de palavras-chaves e assuntos específicos adequados às peculiaridades de cada sistema. Tal estratégia fez parte da busca e seleção de estudos primários e teve por objetivo evitar o viés de publicação e otimizar as buscas por artigos não facilmente identificáveis, uma vez que a ausência destes estudos na RS pode levar a estimativas irreais da efetividade de uma intervenção. A busca por estudos primários na literatura cinzenta foi realizada no período de 1º a 10 de novembro de 2018.

Quadro 03 – Relação de fontes de estudos da literatura cinzenta pesquisadas como parte da etapa de busca e seleção de arquivos primários.

DESCRIÇÃO DA FONTE
Biblioteca Digital de Teses e Dissertações de São Paulo - Brasil
<i>National Institutes of Health (NIH) – Clinical Trials</i>
<i>EThOS (Eletronic Theses Online Service)</i>
<i>DiVA (Digitala Vetenskapliga Arkivet – em sueco)</i>
<i>ProQuest Dissertations and Theses</i>
<i>DART – Europe E-Theses Portal</i>
<i>Portal Eletronic Theses and Dissertations (ETD)</i>
<i>SIGN Database</i>
<i>Theses Canada</i>
<i>Trip Medical Database</i>

Fonte: Cagnin-Abuchaim, ER (2019).

Na Biblioteca Digital de Teses e Dissertações de São Paulo – Brasil através do endereço <http://www.teses.usp.br/>, pesquisando na busca avançada com o termo “metoclopramida” no resumo ou palavra-chave, atemporal, foram listados 07 (sete) trabalhos e nenhum atendia aos critérios de elegibilidade para nosso estudo.

A pesquisa de registro de estudos clínicos na *National Institutes of Health (NIH) – Clinical Trials*, através do link <https://www.nih.gov/health-information/nih-clinical-research-trials-you/finding-clinical-trial>, no menu “encontrando um ensaio clínico” e posteriormente em “busca avançada”, com o termo meotclopramide na lacuna condição ou doença, atemporal e sem restrição de idiomas, encontrou 67 (sessenta e sete) estudos, dos quais nenhum correspondia aos critérios de elegibilidade para nosso estudo. O estudo de *Mohamed Ellaithy (2017)* intitulado “Use of an antiemetic to shorten the length of labor in nulliparous women”, localizado através da busca em base de dado eletrônica e com informação de inscrição de registro de ensaio clínico nesse site, não foi localizado em nossa busca pois o autor inscreveu a droga como ‘antiemético’ e não ‘metoclopramide’. De qualquer forma, os resultados destes estudos não foram divulgados na literatura científica, conforme confirmou o pesquisador principal.

A *ETHOS (Electronic Theses Online Service)*, uma plataforma internacional online de teses de doutorado, considerado como base de dado bibliográfica e catálogo de teses eletrônicas fornecidas pela *British Library* da Biblioteca Nacional do Reino Unido, localizado através do link <https://ethos.bl.uk/Home.do;jsessionid=CB936206157419E5411CA27B2B1255AD> também foi consultada por ‘busca avançada’, com a palavra-chave ‘metoclopramid*’, atemporal, e sem restrição de idioma. Foram localizados 13 (treze) estudos, mas nenhum foi selecionado para constituir a amostra.

A *DiVA (Digitala Vetenskapliga Arkivet em sueco)*, uma ferramenta de busca e repertório institucional para publicações de pesquisas e teses de estudantes de 49 universidades e instituições da Escandinávia e mantido na *Universitet Uppsala*, na Suécia, acessada através do link <http://www.diva-portal.org/smash/search.jsf?dswid=2021>. A ‘busca simples’ realizada com o termo ‘metoclopramide’ localizou 09 (nove) estudos e nenhum deles foi selecionado para o presente estudo.

A *ProQuest Dissertations and Theses*, um banco de dados online que indexa, abstrai e fornece acesso de texto completo a dissertações e teses, publica anualmente mais de 90% de todas as dissertações enviadas de instituições credenciadas de ensino superior na América do Norte, bem com as faculdades da Europa e da Ásia, é acessado através do link <https://www.proquest.com/libraries/academic/dissertations-theses/>. A pesquisa simples com o descritor ‘metoclopramide’ não encontrou nenhum estudo que atendesse os critérios de elegibilidade desta RS. Da mesma forma, a *DART-Europe E-Theses Portal*, acessada através do link <http://www.dart-europe.eu/basic-search.php> e a pesquisa simples com o descritor ‘metoclopramide’ não encontrou nenhum estudo que atendesse os critérios de elegibilidade desta RS. A *SIGN Database* acessado através do link <https://www.signsurgery.org/> também não localizou nenhum estudo que atende aos critérios de elegibilidade.

A *Electronic Theses and Dissertations (ETD) Portal*, um portal de teses e dissertações desenvolvido na Universidade da América do Sul, acessado através do link http://dl.cs.uct.ac.za/projects/etd_portal, foi consultada através da pesquisa simples com o descritor ‘metoclopramide’, atemporal e sem restrição de idioma e não localizou nenhum artigo que atendesse aos critérios de elegibilidade do estudo.

A *Theses Canada*, biblioteca e arquivos do Canadá é um programa colaborativo entre a *Library and Archives Canada (LAC)* e quase 70 universidades credenciadas pela *Universities Canada*, acessada através do link <https://www.bac-lac.gc.ca/eng/services/theses/Pages/search.aspx>, pesquisada de forma atemporal e sem restrição de idioma, com o descritor “metoclopramide” e nenhum estudo com os critérios de elegibilidade adotado foi localizada.

O *Trip Medical Database*, mecanismo de pesquisa clínica gratuito que tem por objetivo ajudar na investigação de evidências científicas disponíveis para responder a perguntas clínicas, acessado através do link <https://www.tripdatabase.com/>, foi consultado através da ‘busca avançada’ com os descritores ‘labor’ e ‘metoclopramide’, atemporal e sem restrição de idioma. Foram localizados 70 (setenta) estudos, sendo um destes o ECCR de Mohamed Ellaithy (2017), intitulado “*Use of an antiemetic to shorten the length of labor in nulliparous women*”, que não foi incluído em nosso estudo conforme já justificado. O estudo de Roseblatt et al. (1991) intitulado “*Metoclopramide: an analgesic adjunct to patient-controlled analgesia*” foi localizado no *Trip Medical Database* mas já havia sido localizado na busca em bases de dados eletrônica (e inclusive, incluído na amostra da presente RS). Processo semelhante ocorreu com o estudo de Roseblatt et al. (1992) intitulado “*Metoclopramide-enhanced analgesia for prostaglandin-induced termination of pregnancy*”. Uma busca avançada com os descritores ‘delivery’ e ‘metoclopramide’, atemporal e sem restrição de idioma, localizou 283 (duzentos e oitenta e três) estudos, dentre eles o ECCR de Mohamed Ellaithy (2017), intitulado “*Use of an antiemetic to shorten the length of labor in nulliparous women*”, o estudo de Roseblatt et al. (1991) intitulado “*Metoclopramide: an analgesic adjunct to patient-controlled analgesia*” (adotado o procedimento já citado) e o estudo de Roseblatt et al. (1992) intitulado “*Metoclopramide-enhanced analgesia for prostaglandin-induced termination of pregnancy*”, e os procedimentos adotados foram aqueles já citados anteriormente. Nesta última busca, foi localizado também o estudo de Vella et al. (1985) intitulado “*Comparison of the antiemetics metoclopramide e promethazine in labour*”, localizado através da busca nas bases de dados eletrônicas e incluído em nosso estudo.

A busca por referências cruzadas a partir da análise das referências dos artigos primários incluídos na amostra (a partir da seleção em bases de dados eletrônicas) não identificou nenhum estudo elegível para compor a amostra. Portanto, finalizada a etapa de

busca e seleção de referências, 04 (quatro) artigos primários foram selecionados para compor a amostra deste estudo (tabela 12) e serem submetidos a análise da qualidade metodológica.

Tabela 12 – Relação de artigos primários selecionados para constituir a amostra e encaminhados para análise da qualidade metodológica.

1º AUTOR	AUTORES	FONTE	TÍTULO
AHMED, 1982.	Ahmed, LT Merouana, A Nait B, Souiah, N Chenntouf, M Larbii, LO.	Journal of Gynecology, obstetrics and reproduction biology-Volume 11, Number 2, pp. 281-4, 1982.	Antispasmodics in obstetrics: myth or reality.
ROSENBLATT, 1991.	Rosenblatt, WH Cioffi, AM Sinatra, R. Saberski, LR Silverman, DG.	Anesth. Analg. - Volume 73, Issue 5, pp. 553-555, 1991.	Metoclopramide: an analgesic at patient- controlled analgesia.
ROSENBLATT, 1992.	Rosenblatt, WH Cioffi, AM Sinatra, LR Silverman, DG.	Anesth. Analg. - Volume 75, Issue 5, pp. 760-63, 1992.	Analgesia with metoclopramide in the interrupção of pregnancy- induced prostaglandina.
VELLA, 1985.	Vella L, Francis D, Houlton P, Reynolds F.	Br Med J (Clin Res Ed) - Volume 290, Issue 6476, pp. 1173-5, 1985.	Comparison between antiemetic metoclopramide and prometazin in labor.

Fonte: Cagnin-Abuchaim, ER (2019).

O *Índice Kappa* ou *Coefficiente de Concordância Kappa* foi utilizado para descrever a concordância entre os dois avaliadores (ERCA e FVM) ao realizarem a avaliação e seção dos ECCRs (a serem incluídos) na amostra. O valor do coeficiente de concordância de *Kappa* pode variar de (-pe / 1-pe) até 1. Quanto mais perto de 1 for seu valor, maior é o indicativo de que existe uma concordância entre os juízes e quanto mais próximo de zero, maior é o indicativo de que a concordância é puramente aleatória. A amostra contendo os 04 (quatro) estudos primários selecionados foi submetida a avaliação pelos dois avaliadores (ERCA e FVM) que realizaram a seguinte classificação: (1) estudo para inclusão na amostra e (2) estudo para exclusão da amostra (tabela 13).

Tabela 13 – Relação de artigos primários selecionados para constituir a amostra e suas respectivas classificações aplicados pelos avaliadores para o cálculo do *Coefficiente de Concordância Kappa*.

ESTUDO (ECRR)	AVALIADOR ERCA	AVALIADOR FVM
AHMED, 1982.	1 (inclusão na amostra)	1 (inclusão na amostra)
ROSENBLATT, 1991.	1 (inclusão na amostra)	1 (inclusão na amostra)
ROSENBLATT, 1992.	1 (inclusão na amostra)	1 (inclusão na amostra)
VELLA, 1985.	1 (inclusão na amostra)	1 (inclusão na amostra)

Fonte: Cagnin-Abuchaim, ER (2019).

O interesse no *Índice Kappa* (k) é definir qual é a concordância entre os dois avaliadores (ERCA e FVM) e a possibilidade de classificação das concordâncias em ordem crescente, o que não foi necessário neste presente estudo devido a total concordância entre os avaliadores, como mostra a tabela 14.

Tabela 14 – Relação de concordâncias dos avaliadores em relação aos artigos primários selecionados para a amostra com vista ao cálculo do *Coefficiente de Concordância Kappa*.

		AVALIADOR FVM		
		Estudo para inclusão na amostra	Estudo para exclusão da amostra	TOTAL
AVALIADOR ERCA	Estudo para inclusão na amostra	04	00	04
	Estudo para exclusão da amostra	00	00	00
TOTAL		04	00	04

Fonte: Cagnin-Abuchaim, ER (2019).

Neste estudo, a concordância entre os avaliadores foi alta quando se trata da inclusão dos artigos Ahmed et al. (1982), Rosemblatt et al. (1991), Rosemblatt et al. (1992) e Vella et al. (1985) na amostra, com *Índice Kappa* = 1,00 e p-valor < 0,001, com intervalo de confiança de 95% e classificado como “*Almost Perfect*” (Quase Perfeita).

7.2. Análise da qualidade metodológica segundo o risco de viés e o sigilo de alocação.

A análise da qualidade metodológica, que compreendeu a avaliação do Risco de Viés e do Sigilo de Alocação, conforme descritos anteriormente, foi aplicada aos 04 (quatro) artigos selecionados e identificados como elegíveis para a investigação proposta, tendo como base os parâmetros estabelecidos de acordo com o “Manual Cochrane para o Desenvolvimento de Revisões Sistemáticas” (STERNE et al., 2016; CHANDLER et al., 2017). É importante salientar que tal ferramenta é do tipo singular e não se enquadra em critérios de um *check-list* e nem de uma escala, ou seja, não é possível a obtenção de uma pontuação final (JADAD et al., 1996; DOWNS; BLACK, 1998).

Após a aplicação da análise proposta (apresentado de forma detalhado nos Anexos de A a P) encontramos que 02 (50%) estudos foram classificados como apresentando “Baixo Risco de Viés”, 02 (50%) artigos como “Risco de Viés Incerto” e nenhum artigo como “Alto Risco de Viés”. Os estudos classificados com “Risco de Viés Incerto” compreenderam aqueles cujas informações pertinentes não foram mencionadas ou não se encontravam dispostas de forma clara e objetiva em três ou mais módulos preconizados, baseado no modelo proposto por *Cochrane Handbook* (STERNE et al., 2016; CHANDLER et al., 2017).

O quadro 04 apresenta de forma detalhada a avaliação aplicada a cada estudo, com a apresentação objetiva na forma narrativa dos parâmetros relevantes e determinantes para a tomada de decisão clínica na classificação final da qualidade metodológica.

Quadro 04 – Classificação da qualidade metodológica dos estudos selecionados.

REFERÊNCIA	RISCOS DE VIÉS						SIGILO DE ALOCAÇÃO	
	SELEÇÃO		DESEMPENHO	DETECÇÃO	ATRITO			CLASSIFICAÇÃO FINAL
	I	II	III	IV	V	VI		
Ahmed, 1982.	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Risco de Viés Incerto	Adequado
Rosenblatt, 1991.	Não claramente	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Baixo Risco de Viés	Adequado
Rosenblatt, 1992.	Não claramente	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Baixo Risco de Viés	Adequado
Vella, 1985.	Não claramente	Não claramente	Não informado	Sim	Sim	Sim	Risco de Viés Incerto	Não Claro

Legenda:
 I – Descreve o método usado na geração aleatória?
 II – O processo de ocultação da alocação dos participantes foi descrito?
 III – Os participantes e profissionais envolvidos desconheciam a intervenção aplicada?
 IV – Os responsáveis pelas análises dos desfechos desconheciam quais eram os grupos intervenção e controle?
 V – Os desfechos estão completos?
 VI – As perdas e/ou exclusões foram descritas e justificadas?

Fonte: Fonte: Cagnin-Abuchaim, ER (2019) adaptado de STERNE et al. (2016) e Chandler et al. (2017).

A tabela 15 apresenta a síntese da classificação final dos estudos incluídos, no que se refere à avaliação da qualidade metodológica desenvolvida considerando risco de viés e sigilo de alocação.

Tabela 15 – Classificação final da análise da qualidade metodológica.

REFERÊNCIA	RISCOS DE VIÉS	SIGILO DE ALOCAÇÃO
Ahmed et al. (1982)	C	A
Rosenblatt et al. (1991)	A	A
Rosenblatt et al. (1992)	A	A
Vella et al. (1985)	C	B

Legenda:

Risco de Viés: A – Baixo; B – Alto; C – Incerto.

Sigilo de Alocação: A – Adequado; B – Não Claro; C – Inadequado; D – Não aplicado.

Fonte: Cagnin-Abuchaim, ER (2019).

Encontramos que a maioria dos estudos selecionados não informaram com detalhes o método utilizado na geração aleatória (VELLA et al., 1985; ROSEMBLATT et al., 1991; ROSEMBLATT et al., 1992) e na maioria deles o processo de ocultação de alocação dos participantes foi descrito com os dados mais importantes (AHMED et al., 1982; Roseblatt et al., 1991; ROSEMBLATT et al., 1992). O estudo de Vella et al. (1985) não informou se os participantes e os profissionais envolvidos desconheciam a intervenção aplicada. A maioria dos artigos informaram que os responsáveis pelas análises dos desfechos desconheciam quais eram os grupos intervenção e controle (VELLA et al., 1985; ROSEMBLATT et al., 1991; ROSEMBLATT et al., 1992) com exceção de Ahmed et al. (1982). Encontramos também que, na maioria dos estudos, os desfechos estavam completos e as perdas e ou exclusões foram descritas e justificadas, com exceção de Ahmed et al. (1982). Dois artigos (50%) foram classificados como “A – Baixo Risco de Viés” e dois artigos (50%) como “C – Risco Incerto de Viés”. Todos os estudos relataram ter aplicado o sigilo de alocação, no entanto, 03 (três) artigos foram classificados “A – Sigilo de Alocação Adequado” e 01 (um) como “B – Sigilo de Alocação Não Claro”. Por consenso, todos os artigos foram incluídos na amostra da RS e os apontamentos citados na avaliação da qualidade metodológica foram considerando na análise estatística e na interpretação dos dados.

O estudo de Ahmed et al. (1982) foi desenvolvido na Clínica *Nouar Fadela em d’Oran*, Argérie, na França. No estudo, 210 (duzentas e dez) mulheres foram distribuídas em sete grupo de 30 (trinta) pessoas para receberem seis medicamentos e um placebo. Os medicamentos foram *Spasfon (floroglucinol)*, *dolosal (cloridrato de petidina)*, *tranxene (clorazepato dipotássico)*, *primperan (dicloridrato de metoclopramida)*, *buscopam (brometo de N-butyl hyoscine)*, *Mag 2 (carboxilato de Pirrolidona de Magnésio)* um placebo (soro fisiológico). Os autores adicionaram o tranxene aos antiespasmódicos considerando que ele é um ansiolítico usada por diversas equipes por possuir um efeito dilatador do colo do útero. Para fazer parto do estudo, as mulheres responderam a dois critérios: idade entre 20 e 25 anos e serem primíparas, a termo, sem patologias obstétricas, com condições obstétrica semelhantes (dilatação em 3 cm, apresentação cefálica fixa, altura uterina de 30 a 34 cm, *escores de Bishop* entre 6 e 8 no início da observação e ruptura da bolsa amniótica no momento da administração intramuscular na droga ou placebo), nenhum outro medicamento associado em particular a ocitocina e monitorização do ritmo cardíaco fetal com registro de cardiotocografia externa. Quando uma mulher apresenta os pré-requisitos acima, ela era incluída no estudo. A observação dos parâmetros obstétricos era subjetiva e dependia do

observador, e a mesma pessoa que fazia essa avaliação decidia se a mulher pertenceria a um outro grupo ou ao grupo placebo, administrava o produto e fazia a vigilância. Para o rigor da observação, todos os comprimidos de placebo e ampolas de drogas eram identificados, sem etiquetas, sem distinção, numeradas aleatoriamente e administradas através de injeção intramuscular. A pessoa responsável pela observação não conhecia a natureza do produto injetado e seguia a observação do trabalho de parto a partir da injeção da droga ou placebo até 30 minutos após a dilatação completa. Se a gravação das pressões é o meio mais preciso de julgar os efeitos dos ocitócitos, a avaliação dos antipamodicos pode ser semelhante. A evolução da dilatação visível no partograma, estudada pela estatística, é um meio de demonstrar a possível atividade de tais drogas. A análise estatística considerou tempo médio de dilatação, variação, desvio padrão e eficácia, para cada droga (variando entre 2,21 para placebo até 4,43 para o primperan). Ahmed et al. (1992) analisaram também o teste reduzido de lacuna, comparando os resultados de cada droga em relação ao placebo, e encontraram uma diferença altamente significativa entre o placebo e o primperan no valor de 6,52 e risco 0,00000001. O *test f* entre primperan e placebo encontrou valor de 1,38 e o *teste de Student* um valor de 4,87 quando associado primperan e placebo (AHMED et al., 1992).

O estudo de Roseblatt et al. (1991) foi aprovado pelo Comitê de Investigação Humana do Centro Médico de *Yale-New Haven*. O consentimento informado foi obtido de 20 (vinte) mulheres adultas, estado físico ASA 11, que haviam optado por interromper a gestação no segundo trimestre com o uso de injeção intraminniótica de prostaglandina F. Os pacientes foram instruídos no uso de um dispositivo de analgesia controlada pelo paciente (PCA) e no uso de uma escala visual analógica (VAS) para dor (0 = sem dor até 10 = pior dor possível). Os indivíduos foram randomizados para receber metoclopramida intravenosa (10 mg) ou um volume equivalente de solução salina normal, quando um escore VAS maior que 5 foi alcançado. A analgesia controlada pelo paciente (1 mg de morfina a cada 6 minutos sob demanda e infusão constante de 1 mg / h) foi iniciada 10 minutos após a administração de metoclopramida ou solução salina. Durante as 14 horas seguintes, em intervalos de 2 horas, os seguintes dados foram coletados: escore EVA, uso de PCA no intervalo e uso total de analgésicos até a descontinuação da PCA, horário dos abortos fetais e placentários e tempo de alta hospitalar. As diferenças entre os grupos nos escores VAS foram analisadas usando o teste de soma de postos de Wilcoxon e diferenças no consumo de morfina pela análise de variância de dois fatores para medidas repetidas. Outras variáveis, incluindo dados demográficos, foram analisados utilizando teste t desemparelhado e teste exato de Fisher. Um

valor de p inferior a 0,05 foi considerado estatisticamente significativo. Os dados são apresentados como média \pm 2 SD. Dos 20 pacientes estudados, cinco não foram incluídos na análise por causa de dados incompletos. Dos indivíduos restantes, sete receberam metoclopramida e oito receberam solução salina normal. Os dois grupos foram semelhantes em relação à idade, peso, paridade, cirurgia ginecológica ou abdominal anterior, idade gestacional, motivo da escolha do aborto (por exemplo, doença genética eletiva) e escore EVA antes de iniciar a PCA. Todos os pacientes estavam alertas e responsivos durante o curso do estudo (ROSEMBLATT et al., 1991).

O estudo de Roseblatt et al. (1992) foi aprovado pelo Comitê de Investigação Humana, e informado, o consentimento por escrito foi obtido de 37 (trinta e sete) mulheres adultas, estado físico ASA 11, que haviam optado por interromper a gravidez no segundo trimestre com o uso de uma injeção intra-uterina de prostaglandina F. Os sujeitos foram instruídos sobre o uso de um dispositivo de PCA (analgesia com morfina controlada pelo paciente) e no uso de uma escala analógica visual (VAS) para dor (0 = sem dor; 10 = pior dor possível). Eles foram alocados aleatoriamente de um modo duplo-cego para receber metoclopramida intravenosa (10 mg) ou um volume equivalente de solução salina normal quando uma pontuação VAS > 5 foi alcançada. A analgesia controlada pelo paciente (1 mg de morfina a cada 6 minutos sob demanda e infusão constante de 1 mg) foi iniciada 10 minutos após a administração do agente do estudo. A dose de metoclopramida ou solução salina foi repetida 4h mais tarde. A medicação antiemética (droperidol) e supositórios de prostaglandina E necessários para melhorar o trabalho de parto foram administrados de acordo com o protocolo hospitalar estabelecido. Os seguintes dados foram coletados por um enfermeiro investigador: escores EVA 45 min após cada administração intravenosa de metoclopramida ou salina normal e escores VAS e sedação (graduada de 1 = alerta e orientada a 5 = estupor) a cada 2h pela primeira vez e a cada 10h, quantidade de morfina PCA administrada, tempo de passagem fetal e placentária e alta hospitalar. As diferenças entre os grupos em relação aos escores VAS foram analisadas usando o teste da soma de postos de Wilcoxon. Diferenças no consumo de morfina foram analisadas com teste t não pareado e análise de variância de dois fatores para medidas repetidas. As variáveis de resumo, incluindo dados demográficos, foram analisadas usando o teste t não pareado e o teste exato de Fisher. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado. Dos 37 (trinta e sete) pacientes estudados, 5 (cinco) não foram incluídos na análise devido a dados incompletos da ACP. Dos restantes, 17 (dezesete) receberam metoclopramida e 15 (quinze) salina normal. Os dois grupos foram semelhantes em relação à

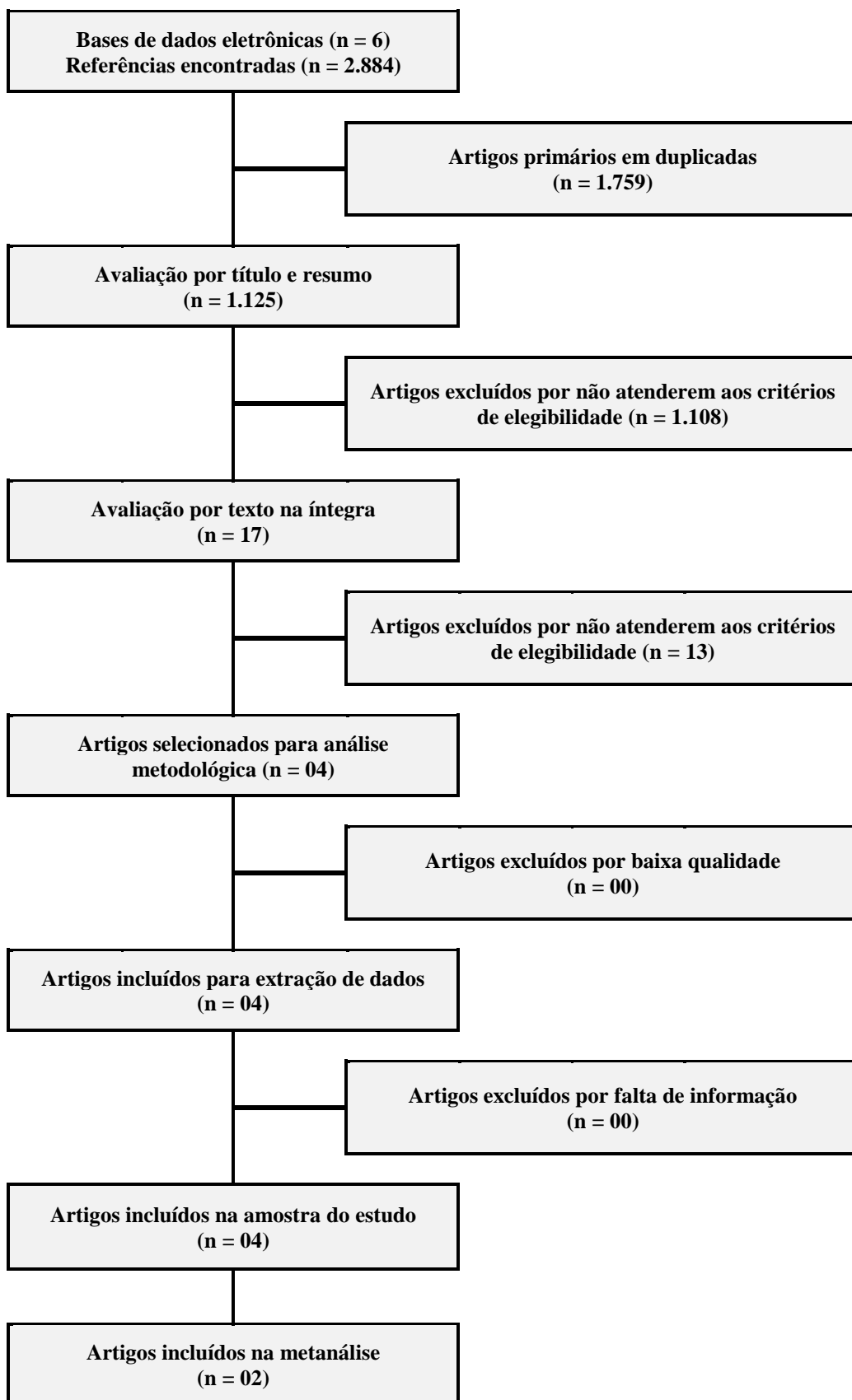
idade, peso, paridade, história cirúrgica, idade gestacional, motivo da escolha do término da gestação e dor basal (ROSEMBLATT et al., 1992).

O estudo de Vella et al. (1985) compreendeu um ensaio clínico duplo-cego conduzido em 477 (quatrocentos e setenta e sete) mães em trabalho de parto para comparar os antieméticos 10 mg de metoclopramida, 25 mg de prometazina e placebo quando adicionados à primeira dose de petidina. O objetivo do estudo foi investigar a incidência de náuseas e vômitos, sedação e analgesia após metoclopramida, prometazina e placebo administrados por via intramuscular com a primeira dose de petidina. Pacientes que necessitavam de petidina em trabalho de parto, que deram seu consentimento verbal, foram incluídos no estudo. As mães atendidas no *Hospital St Thomas* tinham a opção de escolha de analgesia e, embora mais de 40% recebem uma epidural, inicialmente escolhem receber petidina. Aqueles com anormalidades fetais graves ou morte intra-uterina diagnosticada antes do parto foram excluídos. Com a primeira dose de petidina (100-150 mg), cada paciente recebeu uma ampola aleatoriamente codificada contendo metoclopramida 10 mg, prometazina 25 mg ou solução salina (2 ml) por via intramuscular. Esta foi denominada a primeira injeção. Qualquer paciente que necessitasse de analgesia adicional recebeu petidina sozinha ou uma epidural, conforme solicitado (a segunda injeção). A ocorrência de náuseas, vômitos e sonolência ou sono foi registrada pela parteira na hora anterior à injeção e em cada hora subsequente até o parto ou a próxima injeção. O alívio da dor foi avaliado usando o escore de dor analógica visual antes, meia hora e uma hora após a injeção. A necessidade de óxido nitroso mais oxigênio (Entonox), ocitocina, ou uma nova injeção de antiemético também foi registrada. Um questionário relacionado à analgesia, sedação e emese foi apresentado ao paciente logo após o parto. Os resultados foram examinados usando o teste χ^2 para dados numéricos; o erro padrão de cada proporção foi calculado a $SE(r) = \sqrt{r(1-r)/n}$, a significância da diferença entre proporções foi calculada usando a fórmula $(n_1, n_2) \frac{A/n_1 + 2(n_1 + n_2)}{(n_1 + n_2)}$, onde r = número de respondedores positivos. O teste t de Student foi usado para comparar o escore de dor. Um total de 600 ampolas codificadas foi usado, mas devido à inclusão equivocada de mães que já haviam recebido antieméticos, ocorrência de parto dentro de uma hora da injeção ou deficiências na coleta de dados, apenas 477 pacientes participaram do estudo (sendo 157 no grupo metoclopramida, 161 no grupo placebo e 159 no grupo prometazina). Não houve diferença significativa entre os grupos quanto idade, paridade, tempo de trabalho de parto após a primeira injeção, tipo de parto, necessidade de ocitocina ou gravidade da dor antes da analgesia. O número de pacientes observados em cada hora sucessiva diminuiu devido ao

início do segundo estágio do trabalho de parto e parto, à necessidade de mais analgesia ou à falha humana, até que em quatro horas menos de 70 pacientes permanecessem em cada grupo (VELLA et al, 1985).

A figura 03 a seguir apresenta, de forma esquematizada, os resultados das buscas nas bases de dados selecionadas para esta RS, a seleção dos artigos potencialmente apropriados a partir da leitura de título e resumo, e posteriormente a partir da leitura na íntegra e finalmente, os artigos primários selecionados para compor a amostra destes estudos, por consenso entre os pares (ERCA e FVM), a partir da leitura na íntegra.

Figura 03 – Fluxograma da pesquisa.



Fonte: Cagnin-Abuchaim, ER (2019).

7.3. Extração de dados dos estudos incluídos na amostra.

Os 04 (quatro) estudos elegíveis e selecionados para a análise da qualidade metodológica, diante dos critérios predefinidos para este estudo, encontram-se representados na tabela 16, contendo dados relevantes extraídos dos mesmos, a saber: referência dos autores (definido primeiro autor como referência), fonte do estudo (periódico e/ou similar), ano de publicação, local de realização do estudo (país de origem) e tamanho da amostra (representado por N).

Tabela 16 – Características metodológicas dos estudos selecionados quanto fonte do estudo, ano de publicação, local de realização do estudo e tamanho de amostra.

REFERÊNCIA	FONTE	ANO	LOCAL	N
Ahmed, 1982.	Journal of Gynecology, obstetrics and reproduction biology.	1982	Clínica “Nouar Fadéla em d’Oran”, em Algerie, na França.	210 (duzentos e dez) mulheres
Rosenblatt, 1991.	Anesth. Analg.	1991	Departamento de Anestesiologia da Escola de Medicina da Universidade de Yale, em New Have, Connecticut, nos EUA.	15 (quinze) mulheres
Rosenblatt, 1992.	Anesth. Analg.	1992	Departamento de Anestesiologia da Escola de Medicina da Universidade de Yale, em New Have, Connecticut, nos EUA.	32 (trinta e duas) mulheres
Vella, 1985.	Br Med J (Clin Res Ed)	1985	Departamento de Anestesiologia do Hospital St Thoma’s, em Londres, Inglaterra.	477 (quatrocentos e setenta e sete) mulheres

Fonte: Cagnin-Abuchaim, ER (2019).

A tabela 17, por sua vez, apresenta o objetivo do estudo com sua respectiva referência.

Tabela 17 – Características metodológicas dos estudos selecionados quanto aos objetivos investigados.

REFERÊNCIA	OBJETIVO(S)
Ahmed, 1982.	Investigar o uso de seis antiespasmódicos e seus efeitos sobre a dilatação do colo uterino em mulheres em trabalho de parto.
Rosenlatt, 1991.	Avaliar o efeito da metoclopramida intravenosa (10 mg) sobre a dor, as necessidades analgésicas e o tempo até a expulsão fetal e placentária associados ao trabalho de parto induzido por prostaglandina intraútero para a interrupção do segundo trimestre da gestação em mulheres com aborto.
Rosenblatt, 1992.	Avaliar se doses repetidas de metoclopramida intravenosa (10 mg) reduziram ainda mais a dor, acelerariam a expulsão do feto e da placenta e diminuiriam o tempo de internação em mulheres com aborto submetidas a interrupção da gravidez induzida por prostaglandina intraútero.
Vella, 1985.	Comparar os efeitos antiemético, analgésico e sedativo da metoclopramida (10 mg), prometazina (25 mg) e placebo (10 ml de solução salina) administrados por via intramuscular e adicionados à primeira dose de petidina (100 – 150 mg).

Fonte: Cagnin-Abuchaim, ER (2019).

Na sequência, a tabela 18 dispõe sobre os resultados encontrados e/ou desfechos clínicos dos ECCR e as conclusões e/ou considerações finais do estudo com suas respectivas referências.

Tabela 18 – Características metodológicas dos estudos selecionados quanto aos desfechos clínicos encontrados.

REFERÊNCIA	RESULTADO ENCONTRADO	CONSIDERAÇÃO FINAL / CONCLUSÃO
Ahmed, 1982.	<p>A análise estatística considerou tempo médio de dilatação, variação, desvio padrão e eficácia, para cada droga (variando entre 2,21 para placebo até 4,43 para o primperan).</p> <p>Os autores analisaram o teste reduzido de lacuna, comparando os resultados de cada droga em relação ao placebo, e encontraram uma diferença altamente significativa entre o placebo e o primperan no valor de 6,52 e risco 0,00000001.</p> <p>O Test F entre primperan e placebo encontrou valor de 1,38.</p> <p>O Teste de Student encontrou um valor de 4,87 quando associado primperan e placebo.</p>	<p>Os resultados mostraram que antiespasmódicos são ineficazes na dilatação do colo uterino.</p> <p>Os autores apelam para uma reflexão sobre o uso dos antiespasmódicos em obstetrícia no curso do trabalho de parto.</p> <p>Os autores concluíram é necessário combater o empirismo no estudo de antiespasmódico para favorecer a dilatação do colo uterino, tão frequentemente observado, que por si só prescreve a medicação de antiespasmódicos, uma medicação considerada ineficaz para a dilatação do colo uterino, apesar de ser considerada de melhor risco inicialmente a longo prazo é inútil.</p> <p>O estudo mostra mais uma vez a ineficácia dos chamados medicamentos antiespasmódicos no início da dilatação no trabalho de parto espontâneo.</p> <p>A ruptura das membranas aparece como o elemento essencial da dilatação.</p> <p>Os autores defendem que os resultados do estudo não significam que a ação farmacológica dessas drogas seja nula. Um efeito analgésico, ansiolítico, variável de acordo com os vários produtos é certo e este efeito é inegavelmente útil, mas ele tem que usar os produtos menos caros e mais inofensivos, tanto para o feto quanto para a mãe.</p>

Continua ...

Continuação...

REFERÊNCIA	RESULTADO ENCONTRADO	CONSIDERAÇÃO FINAL / CONCLUSÃO
Roseblatt, 1991.	<p>A metoclopramida está associada a uma redução significativa da dor no trabalho de parto induzido por prostaglandina intrauterina em mulheres com analgesia PCA-morfina.</p> <p>A metoclopramida está associada a uma redução dos requisitos analgésicos no trabalho de parto induzido por prostaglandina intrauterina em mulheres com analgesia PCA-morfina.</p> <p>A metoclopramida está associada a uma aceleração do tempo para expulsão do feto com o nascimento do feto mais cedo quando comparado com o grupo controle (7,2 vs 15,3 horas, P menor que 0,05) no trabalho de parto induzido por prostaglandina intrauterina em mulheres com analgesia PCA-morfina.</p> <p>O grupo de mulheres que fizeram uso de metoclopramida utilizou 54% menos morfina PCA em comparação ao grupo de mulheres que não receberam metoclopramida (24,1 vs 52,0 mg) durante o trabalho de parto induzido por prostaglandina intrauterina em mulheres com analgesia PCA-morfina.</p> <p>O grupo de mulheres que fizeram uso de metoclopramida apresentaram escores de escala analógica visual mais baixos em intervalos de 2, 4 e 6 horas (P < 0,05) após a ACP ter sido iniciado em comparação ao grupo de mulheres que não receberam metoclopramida, no trabalho de parto induzido por prostaglandina intrauterina em mulheres com analgesia PCA-morfina.</p> <p>Após 6 horas, não houve diferença significativa nos escores da EVA – escala visual analógica entre os grupos de mulheres que fizeram uso de metoclopramida e não fizeram uso de metoclopramida.</p> <p>O grupo de mulheres que fizeram uso de metoclopramida apresentaram menor consumo de morfina em intervalos de 2, 4 e 6 horas (3,1 4 3,2 vs 7,5 * 4,4 mg / 2 h) após a ACP ter sido iniciada em comparação ao grupo de mulheres que não receberam metoclopramida, no trabalho de parto induzido por prostaglandina intrauterina em mulheres com analgesia PCA-morfina.</p>	<p>Uma dose única de metoclopramida reduz a dor e as necessidades de PCA-morfina de pacientes submetidos a trabalho de parto induzido por prostaglandina e pode facilitar a passagem do feto.</p> <p>A metoclopramida foi associada a uma redução significativa da dor associada ao trabalho de parto induzido.</p> <p>A metoclopramida foi associada a redução dos requisitos analgésicos no trabalho de parto induzido.</p> <p>O efeito analgésico adjuvante da metoclopramida quanto associado a PCA-morfina foi observado.</p> <p>A metoclopramida foi associada a aceleração do tempo de expulsão do feto no abortamento.</p> <p>O parto foi mais precoce nas mulheres submetidas ao uso de metoclopramida intravenosa (10 mg) quando comparadas ao grupo controle ou sem nenhuma intervenção (P<0,05).</p> <p>Uma dose única de metoclopramida reduz o tempo até o parto fetal e pode facilitar a passagem do feto quando comparado ao grupo controle (P<0,05).</p> <p>A metoclopramida pode ter uma aplicação semelhante no tratamento de outros tipos de dor ginecológica. A metoclopramida pode atuar para coordenar as contrações do útero e melhorar a força expulsiva.</p> <p>A metoclopramida foi eficaz em apenas 6 horas, provavelmente relacionada a sua meia-vida de 4-5 horas.</p> <p>Não houve diferenças significativas nos escores de dor ou analgésicos recebidos após 6 horas e nenhuma diferença no tempo de parto placentário, o que pode ser devido a um declínio no nível plasmático de metoclopramida, que tem uma meia-vida de 4-5 horas.</p>

Continua ...

Continuação ...

REFERÊNCIA	RESULTADO ENCONTRADO	CONSIDERAÇÃO FINAL / CONCLUSÃO
Roseblatt, 1991.	<p>O grupo de mulheres que fizeram uso de metoclopramida usou menos morfina em intervalos de 2 horas nas primeiras 6 horas em comparação ao grupo de mulheres que não receberam metoclopramida, no trabalho de parto induzido por prostaglandina intrauterina em mulheres com analgesia PCA-morfina. O grupo metoclopramida também usou significativamente menos morfina total até a PCA ser descontinuada (24,15 15,2 vs 52 12,3 mg) (PC 0,05) em comparação ao grupo de mulheres que não receberam metoclopramida, no trabalho de parto induzido por prostaglandina intrauterina em mulheres com analgesia PCA-morfina.</p> <p>A análise do consumo de morfina das 8 horas finais do período do estudo foi prejudicada pois os pacientes completaram o aborto e a PCA foi descontinuada no trabalho de parto induzido por prostaglandina intrauterina em mulheres com analgesia PCA-morfina.</p> <p>Não houve diferenças significativas no tempo de parto placentário entre os grupos controle (que fizeram uso de metoclopramida) e placebo (que não fizeram uso de metoclopramida) no trabalho de parto induzido por prostaglandina intrauterina em mulheres com analgesia PCA-morfina.</p> <p>Não houve diferenças significativas no tempo para a alta hospitalar entre os grupos controle (que fizeram uso de metoclopramida) e placebo (que não fizeram uso de metoclopramida) no trabalho de parto induzido por prostaglandina intrauterina em mulheres com analgesia PCA-morfina.</p> <p>Não houve diferenças significativas na quantidade de dose de antiemético sob demanda entre os grupos controle (que fizeram uso de metoclopramida) e placebo (que não fizeram uso de metoclopramida) no trabalho de parto induzido por prostaglandina intrauterina em mulheres com analgesia PCA-morfina.</p> <p>Não houve diferenças significativas no número de supositórios de prostaglandina administrados para acelerar o início das contrações entre os grupos controle (que fizeram uso de metoclopramida) e placebo (que não fizeram uso de metoclopramida) no trabalho de parto induzido por prostaglandina intrauterina em mulheres com analgesia PCA-morfina.</p>	<p>A menor dose cumulativa de morfina foi influenciada pelo fato de que o feto foi abortado anteriormente (7,2 t 3,2 vs 15,3 t 9,3 h) no grupo que recebeu metoclopramida (P <0,05).</p>

Continua ...

Continuação...

REFERÊNCIA	RESULTADO ENCONTRADO	CONSIDERAÇÃO FINAL / CONCLUSÃO
<p>Roseblatt, 1992.</p>	<p>As mulheres tratadas com metoclopramida (10 mg) tiveram uma evolução precoce da passagem placentária e fetal (P <0,05).</p> <p>As mulheres tratadas com metoclopramida tiveram uma evolução precoce da passagem fetal e placentária e isto foi associado com uma redução de 66% na morfina PCA recebida no momento do parto fetal (P <0,05).</p> <p>As mulheres tratadas com metoclopramida tiveram alta do hospital de forma mais rápida (P <0,05) e esta diferença incluiu menos estadias hospitalares no segundo dia (P <0,05).</p> <p>Os escores da escala analógica visual medidos 45 minutos após cada infusão do agente de estudo foram reduzidos da linha de base apenas no grupo da metoclopramida (P <0,05).</p> <p>Quarenta e cinco minutos após cada injeção de metoclopramida ou soro fisiológico, apenas os pacientes tratados com metoclopramida relataram uma redução significativa no escore VAS para dor (P <0,05).</p> <p>Escore VAS para a dor após duas horas de cada injeção de metoclopramida ou soro não diferiram significativamente entre os grupos de mulheres tratadas ou não com metoclopramida.</p> <p>Observou-se alívio agudo da dor após doses repetidas de metoclopramida, no entanto, a diminuição da dor não foi sustentada na medida em que as populações tratadas e controladas com metoclopramida experimentaram escores EVA globais semelhantes.</p> <p>O uso intervalado de morfina não diferiu significativamente entre os grupos de mulheres tratadas ou não tratadas com metoclopramida durante o trabalho de parto.</p> <p>As mulheres tratadas com metoclopramida receberam 66% menos morfina total até a passagem do feto 27,6 * 20,3 mg [média 2 DP]) (P <0,05).</p> <p>A redução na demanda por morfina total não foi requerida em relação à expulsão anterior do feto (3,12 x 2,8 vs 6,63 x 5,7 h) (p <0,05).</p> <p>As escores de sedação não foram tão significativas, mas as mulheres tratadas com placebo tenderam a sedar a última hora da observação (P = 0,1). O escore de sedação não foi comparada com placebo devido a sua maior sobrecarga hospitalar, devido a um efeito de parto prolongado.</p> <p>A passagem da placenta foi mais recente entre as mulheres tratadas com metoclopramida (4,56 f 3,3 vs 8,74 2 5,7 h) (P <0,05) no trabalho de parto induzido.</p> <p>As mulheres tratadas com metoclopramida tiveram alta hospitalar precoce (12,0 * 7,5 vs 21,25 * 6,2 h) (P <0,05) (5 x 11 no grupo tratado com solução salina) (p <0,05) no trabalho de parto induzido.</p>	<p>Doses repetidas de metoclopramida reduzem gradativamente a duração do trabalho de parto induzido. Doses repetidas de metoclopramida reduzem os requisitos totais de morfina da PCA.</p> <p>Doses repetidas de metoclopramida reduzem gradativamente a duração do trabalho de parto induzido e os requisitos totais de morfina da PCA, e afetam a alta hospitalar precoce de pacientes submetidos a trabalho de parto induzido por prostaglandina.</p> <p>Ao reduzir o consumo cumulativo total de morfina, a metoclopramida pode reduzir a sedação e permitir a alta hospitalar. O efeito analgésico potenciador da metoclopramida é demonstrável dentro de 45 minutos após a administração. Observou-se alívio agudo da dor após doses repetidas.</p> <p>Não foram observadas diferenças significantes entre grupos em relação à dor ou intervalo de uso de morfina após o uso de doses repetidas de metoclopramida.</p> <p>Duas doses de metoclopramida administradas em um intervalo de 4 h efetivamente encurtaram a duração do trabalho de parto induzido (e, portanto, o consumo total de PCA) e a duração do tratamento e/ou hospitalização. Além disso, observou-se alívio agudo da dor.</p> <p>Não houve efeitos indesejáveis observados após o uso de doses repetidas de metoclopramida em mulheres em trabalho de parto.</p> <p>Após administração de metoclopramida, escores de intervalo da sedação não diferiram entre as mulheres tratadas com a droga e não tratadas com a droga.</p> <p>Após administração de metoclopramida intravenosa, doses de medicação antiemética sob demanda não diferiram entre as mulheres tratadas com a droga e não tratadas com a droga.</p> <p>Após administração de metoclopramida intravenosa, número de supositórios de prostaglandina E necessários para aumentar o trabalho de parto não diferiram entre as mulheres tratadas com a droga e não tratadas com a droga.</p> <p>O tratamento com metoclopramida foi associado a uma redução na duração do trabalho e todos os requisitos analgésicos totais.</p> <p>O tratamento com metoclopramida foi associado com uma aceleração da passagem fetal e placentária, do aborto e na alta hospitalar precoce.</p> <p>A metoclopramida foi associada a uma redução significativa e de curta duração, da dor do trabalho de parto induzido por prostaglandina.</p>

Continuação...

REFERÊNCIA	RESULTADO ENCONTRADO	CONSIDERAÇÃO FINAL / CONCLUSÃO
Vella, 1985.	<p>Todos os bebês nasceram vivos, sem diferença significativa nos escores de Apgar entre as mulheres que fizeram uso de metoclopramida, prometazina e solução salina, associada ao uso de petidina. Noventa e sete por cento dos sujeitos responderam ao questionário de satisfação materna, sem diferença significativa entre os grupos.</p> <p>A analgesia após metoclopramida foi significativamente melhor do que após a prometazina em termos de escore de dor, duração da primeira injeção e necessidade de Entonox. Um terço das mães de cada grupo necessitou de mais analgesia, 77% delas peridural.</p> <p>A redução da dor meia hora e uma hora após a petidina foi maior após o uso de metoclopramida, avaliada por uma escala analógica visual, foram, respectivamente, 22% e 22% para o placebo; 26% e 23% para metoclopramida; 13% e 9% para prometazina. Metoclopramida é igualmente eficaz na redução da incidência de náuseas e vômitos após a administração de petidina, quando comparada a prometazina.</p> <p>O efeito sedativo da metoclopramida é menor que da prometazina, quando associado a petidina. Setenta e sete por cento das mães estavam com sonolência e 8% dormiam uma hora após a injeção de petidina, sem diferença entre os grupos que receberam prometazina, metoclopramida ou solução salina. O efeito sedativo foi mais persistente no grupo prometazina, 66% .</p> <p>Durante a primeira hora após a injeção de petidina, a sonolência aumentou de 9,70% para 77%, com 80% na verdade dormindo, mas sem diferença entre os grupos. Durante a segunda, terceira e quarta horas, significativamente mais sonolência e sono ocorreram após a prometazina ($p < 0-001$), sem diferença significativa entre metoclopramida e placebo.</p> <p>O alívio da dor após a petidina foi significativamente menor com a prometazina do que com a metoclopramida ou placebo. Significativamente menos mães no grupo metoclopramida exigiram Entonox nas horas após a injeção do que nos outros grupos prometazina e placebo ($p < 001$).</p> <p>A duração da analgesia, medida como o tempo entre a primeira e a segunda injeção, foi maior com a metoclopramida, e a diferença entre os grupos metoclopramida e prometazina foi significativa ($p < 0-05$). Um número similar de mulheres em cada grupo pediu analgesia adicional, seja peridural (680) ou petidina (320), mas mais no grupo prometazina escolheu analgesia peridural segunda vez ($p < 005$). Quinze pacientes (oito tomando metoclopramida) tendo optado por uma segunda injeção de petidina, administrada isoladamente, solicitaram analgesia peridural.</p>	<p>A metoclopramida não interfere nos escores de APGAR quando utilizada associada com petidina em mulheres em trabalho de parto.</p> <p>As mulheres que fizeram uso de metoclopramida associada a petidina no trabalho de parto relatam satisfação materna em relação aos ausência de efeitos colaterais ou adversos, ausência de sedação e alívio da dor.</p> <p>A metoclopramida deve ser preferida à combinação de petidina no trabalho de parto para melhor analgesia e menor sedação.</p> <p>A metoclopramida pode potencializar levemente a analgesia de petidina em mulheres em trabalho de parto.</p> <p>A metoclopramida melhora o escore de dor aos 30 minutos após o seu uso associado com petidina em mulher em trabalho de parto.</p> <p>A metoclopramida aumenta a duração aparente do efeito da petidina e favorece menor número de pacientes que necessitam de Entonox ou opção por analgesia peridural em mulheres em trabalho de parto.</p>

A seguir, apresentamos uma breve descrição dos estudos elencados na tabela 18.

▪ **Ahmed, 1982.**

O estudo de Ahmed et al. (1982) intitulado “*Antispasmodics in obstetric: myth or reality.*”, localizado através das bases de dados eletrônicas PubMed e Scopus, de autoria de Ahmed LT, Merouana A, Nait B, Souiah N, Chemntouf M e Larbii LO, disponível no periódico *Journal of Gynecology, obstetrics and reproduction biology*, volume 11, número 2, páginas 281 a 284, publicado em 1982 em Paris, foi desenvolvido na *Clínica Nouar Fadela em d’Oran, Argerie, na França*. Os autores realizaram um estudo duplo cego sobre seis antiespasmódicos e um placebo. A questão a ser respondida era a seguinte: os antipamodicos são eficazes ou não na dilatação do colo uterino? Os autores argumentam que cada um responde a essa questão de acordo com suas concepções, sua experiência pessoal, mas também com muita frequência na ausência dela, de uma maneira muito empírica e muito aproximada. Defendem ainda que, muitas vezes, se alguém não tivesse intervindo, tudo provavelmente teria terminado sem incidentes, tanto que alguém tem o direito de se perguntar se é realmente lógico e legal modificar e tentar melhorar uma função natural com qualquer medicação. No estudo, 210 mulheres foram distribuídas em sete grupo de 30 pessoas para receberem seis medicamentos e um placebo. Os medicamentos foram Spasfon (floroglucinol), dolosal (cloridrato de petidina), tranxene (clorazepato dipotássico), primperan (dicloridrato de metoclopramida), buscopam (brometo de N-butil hyoscine) e Mag 2 (carboxilato de Pirrolidona de Magnésio) um placebo (soro fisiológico). Os autores adicionaram o tranxene aos antiespasmódicos considerando que ele é um ansiolítico usada por diversas equipes por possuir um efeito dilatador do colo do útero. A análise estatística considerou tempo médio de dilatação, variação, desvio padrão e eficácia, para cada droga (variando entre 2,21 para placebo até 4,43 para o primperan). Os autores analisaram também o teste reduzido de lacuna, comparando os resultados de cada droga em relação ao placebo, e encontraram uma diferença altamente significativa entre o placebo e o primperan no valor de 6,52 e risco 0,00000001. O test f entre primperan e placebo encontrou valor de 1,38 e o teste de Student um valor de 4,87 quando associado primperan e placebo. Os resultados mostraram que antiespasmódicos são ineficazes na dilatação do colo uterino e apelam para uma reflexão sobre o uso desses medicamentos no curso do trabalho de parto. Os autores concluíram é necessário combater esse empirismo, tão frequentemente observado, que por si só prescreve a medicação de

antiespasmódicos, uma medicação considerada ineficaz para a dilatação do colo uterino, apesar de ser considerada de melhor risco inicialmente a longo prazo é inútil. O estudo mostra mais uma vez a ineficácia dos chamados medicamentos antiespasmódicos no início da dilatação no trabalho de parto espontâneo. E, mais uma vez, a ruptura das membranas aparece como o elemento essencial da dilatação. Isso não significa que a ação farmacológica dessas drogas seja nula. Um efeito analgésico, ansiolítico, variável de acordo com os vários produtos é certo e este efeito é inegavelmente útil, mas ele tem que usar os produtos menos caros e mais inofensivos, tanto para o feto quanto para a mãe (AHMED et al., 1992).

▪ **Rosenblatt, 1991.**

Estudo intitulado “*Metoclopramide: an analgesic at patient controlled analgesia*”, localizado através das bases de dados eletrônicas Cochrane Mendeley.ris, PubMed e Scopus, de autoria de Rosenblatt WH, Ciofi AM, Sinatra LR, Saberski LR e Silverman DG, disponível no periódico *Anesth. Analg.*, volume 73, Issue 5, pp. 553 a 555, publicado em 1991 e desenvolvido pelo Departamento de Anestesiologia da Escola de Medicina da Universidade de Yale, em New Have, Connecticut, nos EUA. Trata-se de um estudo randomizado, duplo-cego, que avaliou o efeito da metoclopramida sobre a dor e as necessidades analgésicas associadas ao trabalho de parto induzido por prostaglandina para a interrupção do segundo trimestre da gestação em mulheres com aborto. A metoclopramida, uma droga antagonista colinérgica central e dopaminérgica central, foi avaliada como anestesia adjunta em mulheres com aborto no segundo trimestre da gestação, induzido com prostaglandina F2a intraminiótica (Pgf2alfa). A amostra foi constituída por 15 (quinze) mulheres. Depois de receber prostaglandina intrauterina, 07 (sete) mulheres receberam metoclopramida intravenosa (10 mg) e 08 (oito) mulheres receberam solução salina, concomitantemente ao início da analgesia controlada pelo paciente (PCA). A PCA consistia no uso de morfina endovenosa com infusão por bomba de acordo com um protocolo padrão pré-definido. As diferenças entre os grupos foram avaliadas com escala analógica visual para dor, consumo de PCA-morfina no intervalo e tempo até o nascimento. A dor foi avaliada a cada 2 horas por uma escala visual analógica (0-10) e pelo número de doses e quantidade total de morfina utilizada. O grupo metoclopramida utilizou 54% menos morfina PCA (24,1 vs 52,0 mg), escores de escala analógica visual mais baixos e menor consumo de morfina em intervalos de 2, 4 e 6 horas após a ACP ter sido iniciada, bem como o nascimento do feto mais cedo quando comparado

com o grupo controle (7,2 vs 15,3 horas, P menor que 0,05). O grupo metoclopramida usou menos morfina em intervalos de 2 horas nas primeiras 6 horas. Não houve diferenças significativas no tempo de parto placentário, ou de alta hospitalar, dose de antiemético ou de supositórios de prostaglandina administrados para acelerar o início das contrações. A metoclopramida pode atuar para coordenar as contrações do útero e melhorar a força expulsiva. A metoclopramida foi eficaz em apenas 6 horas, provavelmente relacionada a sua meia-vida de 4-5 horas. A menor dose cumulativa de morfina foi influenciada pelo fato de que o feto foi abortado anteriormente no grupo de teste. Os autores concluem que uma dose única de metoclopramida reduz a dor e as necessidades de PCA-morfina de pacientes submetidos a trabalho de parto induzido por prostaglandina e pode facilitar a passagem do feto. A metoclopramida pode ter uma aplicação semelhante no tratamento de outros tipos de dor ginecológica (ROSEMBLATT et al., 1991).

▪ **Rosenblatt, 1992.**

Estudo intitulado “*Analgesia with metoclopramide in the interrupção of pregnancy-induced prostaglandina.*”, localizado através das bases de dados eletrônicas Cochrane Mendeley.ris, PubMed e Scopus, de autoria de Rosenblatt WH, Ciofi AM, Sinatra LR, Silverman DG, disponível no periódico *Anesth. Analg.*, volume 75, Issue 5, pp. 760 a 763, publicado em 1992 e desenvolvido pelo Departamento de Anestesiologia da Escola de Medicina da Universidade de Yale, em New Have, Connecticut, nos EUA. Trata-se de um estudo randomizado, duplo-cego, que avaliou se doses repetidas de metoclopramida reduziram ainda mais a dor e acelerariam a expulsão do feto em mulheres com aborto submetidas a interrupção da gravidez induzida por prostaglandina. Para o presente estudo, os autores consideraram os resultados de estudos anteriores em que determinaram que uma dose única de metoclopramida poderia reduzir significativamente as necessidades de morfina para a analgesia controlada pelo paciente (PCA) de mulheres com aborto submetidas a interrupção da gravidez induzida por prostaglandina. No presente estudo, no entanto, buscou-se avaliar os efeitos de doses repetidas da droga numa população com as mesmas características. A amostra foi constituída por 32 (trinta e duas) mulheres. Após a injeção intramniótica de prostaglandina, 17 (dezessete) mulheres foram alocadas aleatoriamente para receber 10 mg de metoclopramida intravenosa (grupo controle) e 15 (quinze) mulheres foram alocadas para receber solução salina intravenosa, concomitante ao início da PCA. Uma segunda dose

idêntica foi administrada 4 horas mais tarde em ambos os grupos. Os dados incluíram escores de escala analógica visual para dor 45 minutos após cada administração de metoclopramida ou solução salina. Incluíram também escores de escala analógica para avaliar a sedação, quantidade de morfina fornecido pela bomba de ACP e tempos de passagem fetal e placentária, a cada 2 horas nas primeiras 10 horas da intervenção. O estudo encontrou que pacientes tratados com metoclopramida experimentaram tempo significativamente menor para a passagem placentária e fetal ($P < 0,05$). Isto foi associado com uma redução de 66% na morfina PCA recebida no momento do nascimento ($P < 0,05$). Os pacientes do grupo metoclopramida tiveram alta hospitalar mais significativamente mais cedo ($P < 0,05$) e essa diferença incluiu menor internações no segundo dia ($P < 0,05$). Os escores de escala visual analógica medidos 45 minutos após cada infusão do agente do estudo foram reduzidos da linha de base apenas no grupo metoclopramida. O efeito potencializador da metoclopramida é demonstrável dentro de 45 minutos após a sua administração. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos em relação à dor ou intervalo de uso de morfina. O estudo concluiu que doses repetidas de metoclopramida reduzem significativamente a duração do trabalho de parto induzido e, portanto, o total requerimentos de morfina na PCA. Isto efetuou uma alta hospitalar precoce para pacientes submetidos a trabalho de parto induzido por prostaglandina (ROSEMBLATT et al., 1992).

- **Vella, 1985.**

Estudo intitulado “*Comparasion between antiemetic metoclopramide and prometazin in labor.*”, localizado através das bases de dados eletrônica Cochrane Mendeley.ris e Scopus, de autoria de Vella L, Francis D, Houlton P e Reynolds F, disponível no periódico *Br Med J (Clin Res Ed)*., volume 290, Issue 6476, pp. 1173 a 1175, publicado em 1985 e desenvolvido pelo Departamento de Anestesiologia do Hospital St Thoma’s, em Londres, Inglaterra. Publicado no periódico *Br Med J (Clin Res Ed)*, uma Revista Médica Britânica, em 1985. Trata-se de um estudo randomizado, duplo-cego, que teve por objetivo comparar os antieméticos metoclopramida (10 mg) e prometazina (25 mg) e placebo (10 ml de solução salina), administrados por via intramuscular, quando adicionados à primeira dose de petidina (100 – 150 mg). A amostra foi constituída por 477 (quatrocentos e setenta e sete) mulheres em trabalho de parto, sendo 157 (cento e cinquenta e sete) no grupo metoclopramida, 159 (cento e cinquenta e nove) no grupo prometazina e 161 (cento e sessenta e um) no grupo

placebo. Não houve diferenças entre os grupos quanto a idade, tempo de trabalho de parto após a primeira injeção, tipo de parto, necessidade de ocitocina ou gravidade da dor antes da analgesia. Após a administração de petidina, cada participante recebeu uma ampola codificada aleatoriamente contendo metoclopramida, prometazina ou placebo. Os resultados demonstraram que a metoclopramida e a prometazina foram igualmente eficazes, e ambas melhor do que o placebo, na redução da incidência de náuseas e vômitos após a administração de petidina. Setenta e sete por cento (77%) das mulheres ficaram sonolentas e 8% dormiram uma hora após a injeção de petidina, sem diferença entre os grupos. O efeito sedativo foi mais persistente no grupo prometazina, dos quais 66% ainda estavam sonolentos após o parto. Um terço das mulheres de cada grupo necessitou de mais analgesia, sendo que 77% delas solicitaram uma peridural. A redução da dor meia hora e uma hora após a petidina, avaliada por uma escala analógica visual, foram, respectivamente, 22% e 22% para o placebo; 26 e 23% para metoclopramida, 13% e 9% para prometazina. A analgesia após a metoclopramida foi significativamente melhor do que após a prometazina em termos de escore de dor, duração da primeira injeção e necessidade de Entonox. Todos os bebês nasceram vivos sem diferença significativas nos escores de APGAR. A metoclopramida é, portanto, preferível à prometazina como antiemético no trabalho de parto (VELLA et al., 1985).

7.4. Metanálise.

A combinação geral de dados dos estudos incluídos se realizou primeiramente através de síntese descritiva e, posteriormente, foi realizado o agrupamento estatístico dos dados com o uso de metanálise (quando os ECCR foram considerados combináveis e relativamente homogêneos em relação ao desenho, as intervenções e os resultados). Foram incluídos 04 (quatro) estudos primários na amostra da presente RS, porém, apenas 02 (dois) estudos apresentavam dados compatíveis para a metanálise, mais precisamente, os estudos de Ahmed et al. (1982) e Roseblatt et al. (1991). É importante ressaltar também que apenas um desfecho clínico foi avaliado por metanálise, pois não foram encontrados dados estatísticos para os demais desfechos clínicos de interesse desta RS e estabelecido na estratégia *PICOS-T*. A metanálise foi realizada pelo profissional estatístico da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, da Universidade de São Paulo, Jonas Bodini Alonso.

A metanálise considerou os resultados estatísticos avaliados em 92 (noventa e duas) parturientes, sendo 45 (quarenta e cinco) do grupo placebo e 47 (quarenta e sete) do grupo controle. Os dados principais utilizados estão apresentados na tabela 19.

Tabela 19 – Dados estatísticos dos estudos primários incluídos na metanálise.

REFERÊNCIA	GRUPO PLACEBO			GRUPO CONTROLE		
	N	TEMPO MÉDIO DE DILATAÇÃO (HORAS)	VARIAÇÃO	N	TEMPO MÉDIO DE DILATAÇÃO (HORAS)	VARIAÇÃO
Ahmed, 1982.	30	2.21	2.59	30	4.43	3.58
Rosenblatt, 1991.	15	8.74	5.70	17	4.56	3.30

Fonte: Cagnin-Abuchaim, ER (2019).

Como somente os estudos de Ahmed et al. (1982) e Rosemblatt et al. (1991) apresentaram medidas que permitiram comparações, foi realizada a média ponderada através de modelo misto com estatística de média ponderada estimada e p-valor, com intervalo de confiança de 95%. A Diferença Média Estimada ou Média Ponderada (*Mean Difference*) foi de 0.8116 e variou de 22 a 42%, com intervalo de confiança de 95%. O cálculo de p-valor realizado com o objetivo de rejeitar ou não a hipótese nula, apresentou em nosso estudo resultado igual a 0.7995 (ci.lb -5.4516 e ci.ub 7.0748 – $p < 00.5$), que pode ser interpretado como não sendo estatisticamente significativo e, portanto, corresponde ao mesmo que dizer que não tem diferença “rejeitar ou não a hipótese nula de que existe diferença na dilatação do colo uterinal associado ao uso de cloridrato de metoclopramida durante o trabalho de parto”.

O valor-p, também chamado de nível descritivo ou probabilidade de significância, é a probabilidade de se obter uma estatística de teste igual ou mais extrema que aquela observada em uma amostra, sob a hipótese nula. É preciso muita cautela para interpretar um valor-p, dado que esta medida é bastante influenciada pelo tamanho da amostra, o que tem sido muito criticado nas pesquisas clínicas e, em especial, na aplicabilidade de sua interpretação na prática médica, limitação que também se aplica a nossa metanálise (MAZIN; MARTINEZ, 2009; MARTINEZ, 2017).

Medidas adicionais foram calculadas para avaliar a heterogeneidade da amostra. A metanálise foi inicialmente proposta através do uso do método ‘*DerSimonian e Laird*’ no caso

de heterogeneidade e o método de *'Mantel-Haenszel'* no caso de homogeneidade (o que não foi necessário aplicar em nosso estudo) (MAZIN; MARTINEZ, 2009; MARTINEZ, 2017).

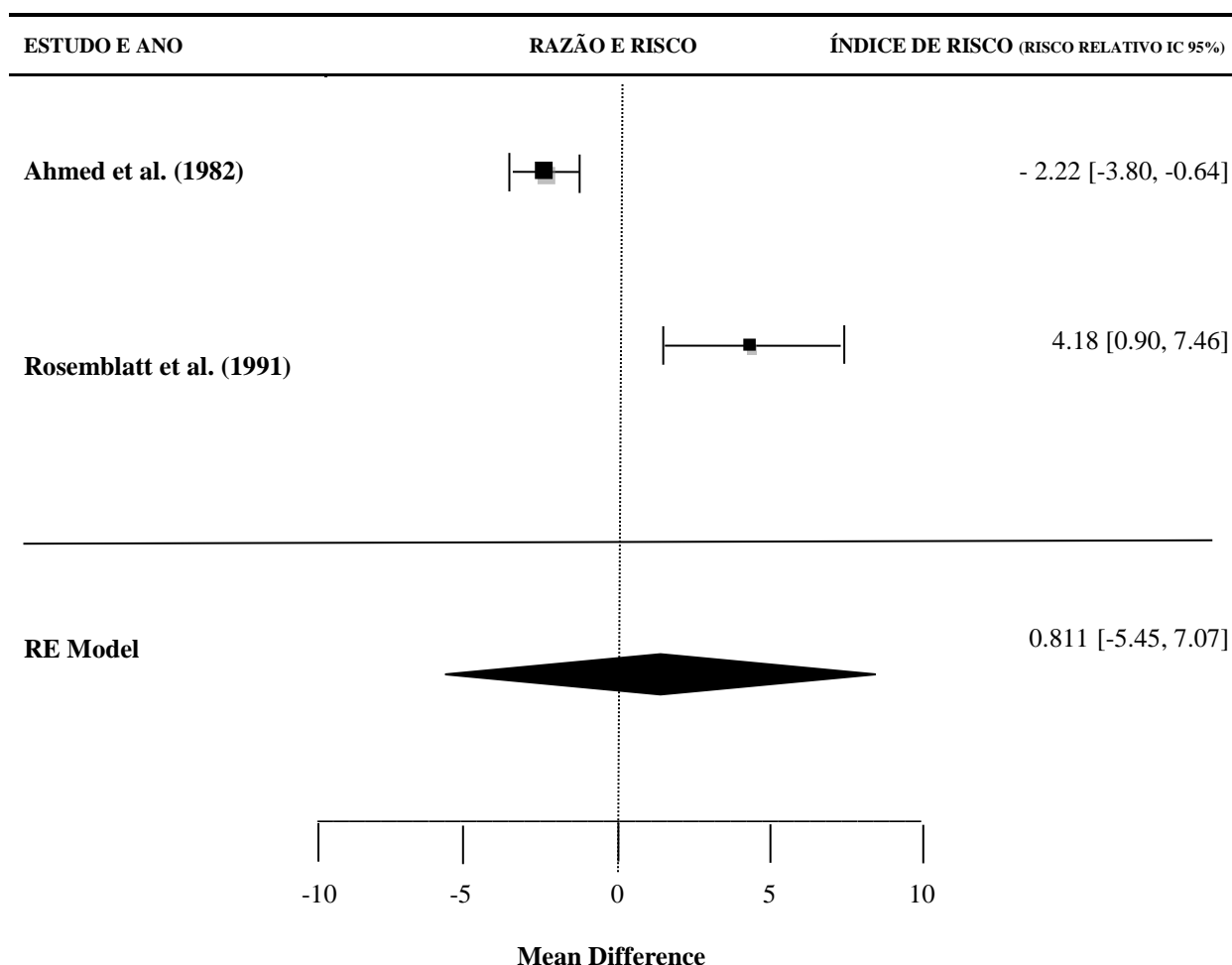
Em nosso estudo, a medida de sumarização dos resultados para a metanálise foi realizada considerando os valores de heterogeneidade (I^2 ou i quadrado) e de variabilidade (*teste Q de Cochran*). O cálculo de heterogeneidade foi realizado pelo I^2 quadrado, adotando modelo de efeitos fixos e considerando que todos os estudos incluídos apresentaram o mesmo desfecho clínico (dilatação do colo cervical). A heterogeneidade foi quantificada pela estatística I^2 definida por *Higgins e Thompson* em 2002. A variabilidade foi avaliada pelo *teste Q* proposto por *Cochran* em 1954. Consideramos que análise estatística de I^2 com valor maior que 70% pode ser considerada como de elevada heterogeneidade e a interpretação de I^2 indica que quanto mais próximo de 100% maior a heterogeneidade do estudo (MAZIN; MARTINEZ, 2009; MARTINEZ, 2017).

O *teste Q de Cochran*, um teste estatístico não paramétrico, realizado para verificar se diferentes tratamentos têm efeitos idênticos, revelou um resultado de 11.84 (ci.lb 2,35 e ci.ub 109,47 – $p < 00.5$). Este teste é frequentemente utilizado para avaliar se diferentes observadores do mesmo fenômeno (no caso, dilatação do colo uterino) tem resultados consistentes quando comparados entre si, ou seja, estudar a variabilidade entre observadores. Ele exige apenas uma resposta binária (sucesso ou fracasso) (MAZIN; MARTINEZ, 2009; MARTINEZ, 2017). Nosso resultado nos mostrou que há uma diferença de efetividade entre os resultados encontrados nos estudos, uma vez que o valor 11.84 (ci.lb 2,35 e ci.ub 109,47 – $p < 00.5$) está na região considerada crítica pela metanálise. Portanto, o *teste Q* rejeita a hipótese nula de que “existe diferença na dilatação do colo uterino associado ao uso de cloridrato de metoclopramida durante o trabalho de parto”.

A estatística I^2 em nosso estudo foi estimada em 91,56% (ci.lb 57,59 e ci.ub 99,08) e o cálculo de *Q de Cochran* revelou um resultado de 11.84 (com ci.lb 2,35 e ci.ub 109,47). A análise estatística utilizou o risco relativo (RR) como medida de efeito com intervalos de confiança (IC) de 95% e o nível de significância foi estabelecido em $p < 0,05$. O gráfico em floresta ou gráfico “*Forest Plot*” (gráfico 02) mostra a seguir os dados agrupados dos estudos de Ahmed et al. (1982) e Roseblatt et al. (1991) e o risco relativo do desfecho clínico relacionado a dilatação do colo uterino sob efeito do cloridrato de metoclopramida. O “*Forest Plot*” a seguir mostra a representação gráfica das medidas dos efeitos de cada estudo individual, assim como a dos efeitos combinados, o peso de cada estudo individual na

formação final do efeito combinado, assim como os dados estatísticos sobre a heterogeneidade dos dados (HIGGINS et al., 2011; MANCINI et al., 2014).

Gráfico 02 – Gráfico em floresta ou “Forest Plot” mostrando dados agrupados dos estudos e risco relativo do desfecho clínico relacionado a dilatação do colo uterino sob efeito do cloridrato de metoclopramida.



Modelo de efeito fixo ou aleatório - Heterogeneidade: $I^2 = 91,56\%$ (ci.lb 57,59 e ci.ub 99.08).

Fonte: Cagnin-Abuchaim, ER (2019).

A heterogeneidade apresentou I^2 de 91.56% com $p < 0,001$ e intervalo de confiança de 95% (57.59, 99.08). A diferença entre os estudos pode ser considerada elevada, uma vez que o resultado encontrado na análise da dilatação do colo cervical apresenta elevada taxa de heterogeneidade (91.56%). Portanto, a aplicabilidade do estudo apresenta limitações por apresentar heterogeneidade elevada e isso se deve ao fato de que os estudos primários apresentam diferenças significativas em seus desenhos metodológicos e desfechos clínicos.

A qualidade das evidências e a força das recomendações foram avaliadas com o uso do sistema *GRADE*. O nível de evidência representa a confiança na informação utilizada (nos resultados apresentados pelos estudos incluídos na amostra) considerando cada desfecho clínico em particular, no caso deste estudo “dilatação do colo uterino”. A *GRADE* classifica as evidências em alta, moderada, baixa ou muito baixa qualidade. A força da recomendação expressa a ênfase para que seja adotada ou rejeitada uma determinada conduta e é classificada em forte ou fraca, podendo ser a favor ou contra realizar a intervenção proposta e depende do balanço de benefícios versus malefícios/inconvenientes. O *GRADE* é um julgamento qualitativo utilizado para quantificar a evidência da metanálise (BRASIL, 2012; BRASIL, 2014; GALVÃO; PEREIRA, 2015). Na tabela 20 estão apresentados os fatores que influenciaram a avaliação do nosso estudo de RS com metanálise quanto ao nível de evidência e a força de recomendação.

Tabela 20 – Avaliação de qualidade da evidência e força da recomendação dos resultados meta-analíticos da RS através do sistema *GRADE*.

DESFECHO CLÍNICO	COMPARAÇÕES (95% IC) Uso de metoclopramida <i>versus</i> uso de placebo.	RISCO RELATIVO (95% IC)	GRADE	
			QUALIDADE DA EVIDÊNCIA	FORÇA DA RECOMENDAÇÃO
Dilatação do colo uterino durante o trabalho de parto.	ECCRs			
	92 parturientes (grupo controle = 47 e grupo placebo = 45).			
	Tempo médio de dilatação após uso de metoclopramida <i>versus</i> placebo = 4.43 (variação 3.58) <i>versus</i> 2.21 (variação 2.49) - Ahmed et al. (1982).			
	Tempo médio de dilatação após uso de metoclopramida <i>versus</i> placebo = 4.56 (variação 3.30) <i>versus</i> 8.74 (variação 5.70) - Roseblatt et al. (1991).			
	Índice Kappa = 1,00 e p-valor < 0,001 e IC 95%.			
	“Adequado Sigilo de Alocação” (100%).			
	“Risco de Viés Baixo” (50%) e “Risco de Viés Incerto” (50%).			
	RR = - 2.22 (-3.80, -0.64) - Ahmed et al. (1982).	0.811		
	RR = 4.18 (0.90, 7.46) - Roseblatt et al. (1991).	(-5.45, 7.07)	Moderada	Forte
	<i>Mean Difference</i> = 0.8116 (de 22 a 42%).			
p-valor = 0.7995 (ci.lb -5.4516 e ci.ub 7.0748 – p < 00.5) – resultado muito próximo de 1 revelando que não tem diferença rejeitar ou não a hipótese nula referente ao desfecho clínico pesquisado.				
I ² = 91,56% (ci.lb 57,59 e ci.ub 99.08) = resultado muito próximo de 100% revelando alta heterogeneidade entre os estudos, o que significa que a aplicabilidade deste estudo de RS com metanálise apresenta limitações.				
<i>Teste Q de Cochran</i> = 11.84 (ci.lb 2,35 e ci.ub 109,47) – teste de variabilidade e seu valor mostra que há diferença de efetividade entre os resultados encontrados, rejeitando a hipótese nula referente ao desfecho clínico pesquisado.				
“ <i>Forest Plot</i> ” = as intensidades dos resultados individuais de cada estudo diferem entre si e o gráfico revela ausência de efeito em relação ao desfecho clínico pesquisado.				

Fonte: Cagnin-Abuchaim, ER (2019).

O nível de evidência foi calculada com base nos critérios apresentados pelo sistema *GRADE* (BRASIL, 2014) – disposto com detalhes no APÊNDICE R – e considerou os seguintes: adição de 04 (quatro) pontos por se tratar de ECCRs, subtração de 01 (um) ponto devido ao “Risco de Viés Baixo ou Incerto” e de mais 01 (um) ponto em decorrência da alta heterogeneidade entre os resultados dos estudos. O resultado da análise metanalítica encontrou resultado para o desfecho clínico “dilatação do colo uterino” com nível de evidência moderado (BRASIL, 2014), pois há confiança moderada no efeito estimado, associado a implicação de que estudos futuros poderão modificar a confiança na estimativa de efeito, podendo, inclusive, modificar a estimativa encontrada.

De maneira sucinta, encontramos em nosso estudo que não houve evidência científica que recomende o uso de cloridrato de metoclopramida para favorecer a dilatação do colo cervical durante o trabalho de parto. Da mesma forma, nosso estudo conclui que não há evidência científica que contraindique o uso de cloridrato de metoclopramida para favorecer a dilatação do colo cervical, pois não há evidência científica que comprove que a droga não favorece o desfecho clínico investigado. O resultado da presente RS com metanálise apresenta nível de evidência moderado e forte recomendação a favor de que não há evidência científica que comprove o efeito do cloridrato de metoclopramida sobre a dilatação do colo uterino durante o trabalho de parto, favorecendo a evolução do trabalho de parto e do parto.

DISCUSSÃO

8. DISCUSSÃO.

A presente RS com metanálise sobre o uso de cloridrato de metoclopramida em mulheres em trabalho de parto, a partir de dados extraídos de ECCR, com vistas a desfechos clínicos que predizem ou não o favorecimento da evolução do trabalho de parto conforme apresentado através da estratégia *PICOS-T*, contemplou a análise de quatro (04) estudos relevantes no que compete a temática e desfechos clínicos definidos para o estudo. Aplicados os critérios de elegibilidade e de qualidade metodológica propostos, estes estudos foram posteriormente submetidos à análise metanalítica, como será argumentado no decorrer da presente discussão juntamente aos dados descritivos dos estudos incluídos na amostra, com especial atenção às suas características metodológicas.

Os estudos primários incluídos na RS foram classificados como estudos com “Baixo Risco de Viés” (50%) ou “Risco de Viés Incerto” (50%) e a maioria deles como tendo aplicado “A – Sigilo de Alocação Adequados” (75%) em seu processo metodológico. Apenas um estudo primário apresentou “B – Sigilo de Alocação Não Claro” (25%), mas por consenso, todos os artigos foram incluídos na amostra e os apontamentos em relação à avaliação da qualidade metodológica e ao sigilo de alocação foram pontuados para a análise estatística e a interpretação dos dados. De maneira geral, a presente RS foi baseada em estudos predominantemente com “Sigilo de Alocação Adequados” e com “Risco de Viés Baixo ou Incerto”, condição essencial para as reflexões da presente RS e a aplicabilidade dos resultados na PBE. Os estudos incluídos na análise meta-analítica foram classificados quanto a qualidade metodológica como “Adequado Sigilo de Alocação” (100%) e “Risco de Viés Baixo” (50%) ou “Risco de Viés Incerto” (50%).

O estudo de Ahmed et al. (1982) publicado em 1982 em um periódico de Paris, foi desenvolvido na Clínica Nouar Fadela em d’Oran, Argerie, na França e foi classificado em nossa avaliação da qualidade metodológica e do sigilo de alocação, respectivamente, como tendo “Risco de Viés Incerto” e “Sigilo de Alocação Adequado”, o que revela razoável confiabilidade nos resultados encontrados. O estudo de Roseblatt et al. (1991) e Roseblatt et al. (1992) publicados respectivamente em 1991 e 1992, foram desenvolvidos pelo Departamento de Anestesiologia da Escola de Medicina da Universidade de Yale, em New Have, Connecticut, nos EUA e publicados no periódico *Anesth. Analg.* na Filadélfia nos Estados Unidos, nos mesmos anos, foram classificados em nossa avaliação da qualidade metodológica e do sigilo de alocação, respectivamente, como tendo “Baixo Risco de Viés” e

“Sigilo de Alocação Adequado”, o que revela confiabilidade nos resultados apresentados. O estudo de Vella et al. (1985) desenvolvido pelo Departamento de Anestesiologia do Hospital St Thoma’s, em Londres na Inglaterra e publicado em 1985 no periódico *British Medical Journal*, uma Revista Médica Britânica, foi classificado em nossa avaliação da qualidade metodológica e do sigilo de alocação, respectivamente, como tendo “Risco de Viés Incerto” e “Sigilo de Alocação Não Claro”, o que revela a fragilidade dos resultados encontrados. Esses dados são essenciais para a interpretação dos resultados dos estudos e sua aplicabilidade na prática clínica, conforme discorreremos ao longo da presente discussão.

A amostra deste estudo foi constituída por 04 (quatro) estudos primários do tipo ECCR e um total de 734 (setecentos e trinta e quatro) mulheres na condição clínica de trabalho de parto submetidas ao uso de metoclopramida durante o trabalho de parto com o objetivo de favorecer a evolução do trabalho de parto e do parto. A metanálise considerou os resultados estatísticos avaliados em 92 (noventa e duas) parturientes, sendo 45 (quarenta e cinco) do grupo placebo e 47 (quarenta e sete) do grupo controle. Os estudos foram desenvolvidos por pesquisadores atuantes nos países França (25%), Inglaterra (25%) e Estados Unidos (50%) de forma que 50% (02) dos dados se reportaram ao contexto da assistência na América do Norte e conseqüentemente Continente Americano, e 50% (02) ao contexto geográfico da Europa e Continente Europeu.

Os 04 (quatro) estudos primários incluídos na amostra foram realizados nos anos de 1982, 1985, 1991 e 1992, o que revelou um interesse maior dos pesquisadores em relação ao uso de metoclopramida em mulheres em trabalho de parto, para favorecer a evolução do trabalho de parto e parto, nas décadas de 80 e 90. Constatamos uma grande lacuna ao longo do tempo, em se tratando do desenvolvimento de estudos sobre o uso de metoclopramida em mulheres em trabalho de parto, com vistas aos desfechos clínicos pesquisados em nossa RS. Em uma pesquisa na base de dados de Ensaio Clínicos Controlados, a *Trialls Control*, encontramos um estudo clínico controlado e randomizado em andamento, cujo pesquisador principal é Ellaithy M. (2017), sendo desenvolvido no Hospital das Forças Armadas da Arábia Saudita. O estudo foi iniciado no ano de 2013, mas os resultados não disponíveis para a comunidade científica internacional, conforme confirmado em contato direto através de mensagem eletrônica com o autor. Vale ressaltar se tratar de um ECCR com os objetivos alinhados de forma ínfima com os desfechos clínicos da presente RS e a divulgação dos resultados em breve pode contribuir para a PBE em relação à temática central da nossa RS.

Refletimos sobre o porquê desta lacuna no tempo em relação aos estudos que investiguem o uso de cloridrato de metoclopramida, em mulheres em trabalho de parto, com o objetivo de favorecer a evolução do trabalho de parto e do parto. Fazendo uma interface com o panorama histórico da assistência ao parto e nascimento no Brasil e no Mundo, temos que a partir da década de 80, mais acentuadamente na década de 90, houve um “boom” na supervalorização e conseqüentemente na incidência de partos operatórios (cesáreas). Na seqüência, no início do século XXI, vivenciamos um movimento muito forte pelo resgate do parto vaginal, humanizado, natural e com o mínimo de intervenções desnecessárias. Portanto, qual a relevância em se investir em pesquisas sobre o cloridrato de metoclopramida em mulheres em trabalho de parto para promover a evolução do trabalho de parto e do parto? Pressupomos que esse contexto histórico pode ter influenciado o desenvolvimento de pesquisas envolvendo a temática da presente RS. No entanto, defendemos que, quando a intervenção é oportuna e respaldada em EC e se configura como PBE em obstetrícia, esta vem somar cuidado e segurança a mulher e seu conceito no momento da parturição.

No estudo de Ahmed et al. (1982) os autores realizaram um estudo sobre seis antiespasmódicos e um placebo e a questão a ser respondida era a seguinte: “Os antipamódicos são eficazes ou não na dilatação do colo uterino?”. Os medicamentos foram Spasfon (floroglucinol), dolosal (cloridrato de petidina), tranxene (clorazepato dipotássico), primperan (dicloridrato de metoclopramida), buscopam (brometo de N-butil hyoscine) e Mag₂ (carboxilato de Pirrolidona de Magnésio) e o placebo adotado foi o soro fisiológico. Os resultados do estudo mostraram a ineficácia dos chamados medicamentos antiespasmódicos no início da dilatação no trabalho de parto espontâneo e apontaram que estas drogas são ineficazes na dilatação do colo uterino (AHMED et al., 1982). Recentemente, um estudo de Rohwer, Khondowe e Young (2013) realizado praticamente 30 anos após o estudo de Ahmed et al. (1982), demonstrou que há evidências de que os medicamentos antiespasmódicos, de uma maneira geral, reduzem a duração do primeiro estágio do trabalho de parto, reduzem a duração total do trabalho de parto e aumentam a taxa de dilatação cervical, porém, estas evidências são de baixa qualidade, sendo necessário ECCR com rigor metodológico para avaliar o efeito dos antiespasmódicos sobre o trabalho de parto prolongado e no contexto de um protocolo de conduta expectante e não intervencionista para os trabalhos de parto com curso fisiológico (ROHWER; KHONDOWE; YOUNG, 2013).

Os resultados do estudo de Ahmed et al. (1982) mostraram, especificamente, em relação ao uso de metoclopramida, um tempo médio de dilatação de 4,43 em relação ao uso desta droga e de 2,21 em relação ao uso de placebo, com variância de 3,58 (para o primperan) e 2,59 (para o placebo) e, desvio padrão de 1,82 (para o primperan) e 1,61 (para o placebo). Os autores analisaram o teste reduzido de lacuna, comparando os resultados de cada droga em relação ao placebo, e encontraram uma diferença altamente significativa entre o placebo e o primperan (metoclopramida) no valor de 6,52 e risco 0,00000001. O *Teste F* entre primperan e placebo encontrou valor de 1,38 com risco de 5%. O *Teste de Student ou Teste T* encontrou um valor de 4,87 quando associado primperan e placebo, com risco de 5%. A análise estatística considerou tempo médio de dilatação, variação, desvio padrão e eficácia, para cada droga (variando entre 2,21 para placebo até 4,43 para o primperan) (Ahmed et al., 1982). Esses dados nos permitem inferir que o primperan não promove a dilatação cervical em um menor intervalo de tempo.

Concordamos com Ahmed et al. (1982) em relação ao apelo para uma reflexão sobre o uso dos medicamentos antiespasmódicos em obstetrícia no curso do trabalho de parto, assim como apresentamos na questão norteadora da presente RS e na justificativa do nosso estudo. Os autores defenderam que cada um responde a essa questão de acordo com suas concepções, sua experiência pessoal, mas também com muita frequência na ausência dela, de uma maneira muito empírica e muito aproximada. Defenderam ainda que, muitas vezes, se alguém não tivesse intervindo, tudo provavelmente teria terminado sem incidentes, tanto que alguém tem o direito de se perguntar se é realmente lógico e legal modificar e tentar melhorar uma função natural com qualquer medicação (AHMED et al., 1982).

Ahmed et al. (1982) concluíram que é necessário combater o empirismo no uso de antiespasmódico para favorecer a dilatação do colo uterino, tão frequentemente observado e que por si só praticamente já prescreve as medicações do tipo antiespasmódicos, incluindo entre essas a metoclopramida. Neste caso, adotam uma prática não baseada em EC, ou seja, o uso de metoclopramida neste contexto não pode ser considerado uma PBE (AHMED et al., 1982). É necessário ECCR com rigor metodológico para avaliar o efeito dos antiespasmódicos sobre o trabalho de parto prolongado e no contexto de um protocolo de conduta expectante e não intervencionista para os trabalhos de parto com curso fisiológico (ROHWER; KHONDOWE; YOUNG, 2013). Corroboramos com os autores que as práticas obstétricas sem ECs podem se contrapor ao processo fisiológico e a assistência humanizada

ao parto e nascimento e, diante do exposto, nos posicionamos veemente contrárias a tal conduta.

Ahmed et al. (1982) defendem que os resultados de seu estudo não significam que a ação farmacológica dessas drogas seja nula e que acrescentam que um efeito analgésico e ansiolítico, variável de acordo com os vários produtos, é certo. Porém, acrescentam que apesar dos efeitos inegavelmente útil, é preciso usar os produtos menos caros e mais inofensivos, tanto para o feto quanto para a mãe. Acrescentam que a priori os antiespasmódicos são considerados de menor risco inicialmente ao binômico, mas a longo prazo o seu uso é inútil, uma vez que não se pode comprovar com EC o seu efeito positivo para o favorecimento da dilatação cervical.

Ahmed et al. (1982) mostraram a ineficácia dos chamados medicamentos antiespasmódicos no início da dilatação no trabalho de parto espontâneo. Ou seja, a metoclopramida, dentre outras drogas estudadas, não é eficaz para iniciar a dilatação do colo cervical no início do trabalho de parto espontâneo. Vella et al. (1985) encontraram que a metoclopramida não interferiu no tempo de trabalho de parto e tipo de parto em mulheres em trabalho de parto submetidas ao uso de metoclopramida, prometazina ou placebo associado a petidina, ou seja, não foi eficaz para diminuir o tempo do trabalho de parto e por conseguinte, facilitar a dilatação do colo cervical, corroborando em partes com os achados de Ahmed et al. (1982). No entanto, para Rosemblatt et al. (1991) a metoclopramida pode atuar para coordenar as contrações do útero e melhorar a força expulsiva, reduzir o tempo até o parto fetal e pode facilitar a passagem do feto. Os achados de Rosemblatt et al. (1992) corroboram com Rosemblatt et al. (1991) que encontrou que as mulheres em trabalho de parto tratadas com doses repetidas de metoclopramida tiveram uma redução gradativa na duração do trabalho de parto induzido e uma evolução precoce da passagem fetal (parto) e placentária (dequitação) (AHMED et al., 1982; VELLA et al., 1985; ROSEMBLATT et al., 1991; ROSEMBLATT et al., 1992).

O estudo de Rosemblatt et al. (1991) avaliou o efeito da metoclopramida associada ao trabalho de parto induzido em mulheres. A metoclopramida foi associada a aceleração do tempo de expulsão do feto em mulheres no segundo trimestre de gestação. Uma dose única de metoclopramida reduziu o tempo até o parto fetal e pode facilitar a passagem do feto quando comparado ao grupo controle (7,2 vs 15,3 horas, $P < 0,05$). O parto foi mais precoce nas

mulheres submetidas ao uso de metoclopramida intravenosa (10 mg) quando comparadas ao grupo controle ou sem nenhuma intervenção (ROSEMBLATT et al., 1991).

Uma dose única de metoclopramida reduz o tempo até o parto fetal e pode facilitar a passagem do feto quando comparado ao grupo controle ($P < 0,05$). A metoclopramida reduz o tempo para o parto fetal e, conseqüentemente, influencia a menor dose total cumulativa de morfina (7,2 t 3,2 vs 15,3 t 9,3 h) no grupo que recebeu metoclopramida ($P < 0,05$) e nenhuma diferença no tempo de parto placentário. A menor dose total cumulativa de morfina foi em parte influenciada pelo feto ser abortado anteriormente (7,2 t 3,2 vs 15,3 t 9,3 h) no grupo que recebeu metoclopramida ($P < 0,05$). Em nosso estudo não houve diferenças significativas nos escores de dor ou analgésicos recebidos após 6 horas e nenhuma diferença no tempo de parto placentário. Isto pode ser devido a um declínio no nível plasmático de metoclopramida, que tem uma meia-vida de 45 horas (9,14). Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas em relação ao tempo de aborto ou alta hospitalar, doses de medicação antiemética (droperidol) administrada sob demanda, ou número de supositórios de prostaglandina necessários (ROSEMBLATT et al., 1991).

Roseblatt et al. (1991) encontrou que a metoclopramida foi associada a aceleração do tempo de expulsão do feto em mulheres no segundo trimestre de gestação e pode facilitar a passagem do feto quando comparado ao grupo controle (7,2 vs 15,3 horas, $P < 0,05$) tendo um parto mais precoce. A metoclopramida pode atuar para coordenar as contrações do útero e melhorar a força expulsiva, defende os autores. No entanto, uma dose única de metoclopramida não reduziu o tempo de parto placentário (dequitação fisiológica) uma vez que não houve diferença significativa no tempo para o parto placentário entre os grupos. A ausência de diferença no tempo de parto placentário, pode ser devido a um declínio no nível plasmático da metoclopramida, que tem uma meia-vida de 4-5 horas, argumenta Roseblatt et al. (1991), uma vez que a metoclopramida foi eficaz em apenas 6 horas (ROSEMBLATT et al., 1991).

Em um estudo preliminar Roseblatt et al. (1991) determinamos que a administração intravenosa de metoclopramida reduziu significativamente os requerimentos de opioides administrados por analgesia controlada pelo paciente (PCA) e os escores iniciais de dor em mulheres submetidas a trabalho de parto induzido para interrupção da gravidez. Além disso, o intervalo de tempo entre a injeção intraamniônica de prostaglandina F e a passagem fetal foi significativamente reduzido (ROSEMBLATT et al., 1991). Posteriormente, Roseblatt et al.

(1992) repetiu o ensaio com o uso de duas doses intravenosas de metoclopramida, separadas por 4 h, para determinar se, ao manter o nível de metoclopramida, poderíamos prolongar o período de melhora da analgesia, promover a passagem da placenta e acelerar a internação.

Roseblatt et al. (1992) investigou proteriormente ao seu próprio estudo Roseblatt et al. (1991) se doses repetidas de metoclopramida (10 mg), com intervalo de 4 horas, acelerariam a expulsão do feto e da placenta. Após injeção intraamniônica de prostaglandina, os pacientes foram alocados aleatoriamente para receber 10 mg de metoclopramida intravenosa (n = 17) ou mesmo volume de solução salina (n = 15), concomitante ao início da ACP. Uma segunda dose idêntica de metoclopramida ou solução salina foi administrada 4 h mais tarde. Os dados analisados incluíram pontuações da escala analógica visual para dor em 45 min após cada administração de metoclopramida ou solução salina e escala analógica e escores de sedação a cada 2 h nas primeiras 10 h, quantidade de morfina fornecida pela bomba de ACP, tempo de passagem fetal e placentária e tempo para alta hospitalar (ROSEMBLATT et al., 1992).

Os pacientes tratados com doses repetidas de metoclopramida por Roseblatt et al. (1992) tiveram uma redução gradativa na duração do trabalho de parto induzido e uma evolução precoce da passagem fetal (parto) e placentária (dequitação) ($P < 0,05$). A passagem da placenta foi mais recente no grupo tratado com metoclopramida (4,56 f 3,3 vs 8,74 2 5,7 h) ($P < 0,05$). Isso acarretou alta hospitalar precoce e mais rápida (12,0 * 7,5 vs 21,25 * 6,2 h) ($P < 0,05$) (5 x 11 no grupo tratado com solução salina) ($P < 0,05$) e incluiu menos estadias hospitalares no segundo dia ($P < 0,05$), defende Roseblatt et al. (1992).

A redução gradativa da duração do trabalho de parto e a evolução precoce do parto e da dequitação estiveram associados com uma redução de 66% na morfina PCA recebida no momento do parto fetal ($P < 0,05$). Doses repetidas de metoclopramida reduzem, portanto, os requisitos totais de morfina da PCA e, concomitantemente, o efeito analgésico potenciador da metoclopramida demonstrável dentro de 45 minutos após a administração também favoreceu o menor consumo de morfina da PCA. As escores de sedação não foram tão significativas, mas os pacientes tratados com placebo tenderam a sedar somente na última hora da observação ($P = 0,1$) (ROSEMBLATT et al., 1992).

Ahmed et al. (1982) defenderam que um efeito analgésico e ansiolítico, variável de acordo com os vários produtos, é certo, podendo a metoclopramida provocar tais efeitos. O

efeito analgésico da metoclopramida no curso do trabalho de parto foi também demonstrado no estudo de Vella et al. (1985) corroborando com os achados de Rosemblat et al. (1991). Rosemblat et al. (1991) encontraram que uma dose única de metoclopramida (10 mg) reduz significativamente a dor e as necessidades de PCA-morfina em pacientes submetidos a trabalho de parto induzido por prostaglandina, observando o efeito analgésico adjuvante da metoclopramida. Rosemblatt et al. Relataram que doses repetidas de metoclopramida reduzem os requisitos totais de morfina da PCA e o efeito potenciador da metoclopramida também favoreceu o menor consumo de morfina da PCA (1992) de (AHMED et al., 1982; VELLA et al., 1985; ROSEMBLATT et al., 1991).

Mulheres que fizeram uso de metoclopramida apresentaram escores de escala analógica visual mais baixos em intervalos de 2, 4 e 6 horas ($P < 0,05$) após a ACP ter sido iniciado em comparação ao grupo de mulheres que não receberam metoclopramida, no trabalho de parto induzido por prostaglandina intrauterina em mulheres com analgesia PCA-morfina, em um estudo de Rosemblatt et al. (1991), revelando o efeito analgésico e/ou potencializador da droga quando associada a ACP. Essas mulheres que fizeram uso de metoclopramida apresentaram menor consumo de morfina em intervalos de 2, 4 e 6 horas (3,1 4 3,2 vs 7,5 * 4,4 mg / 2 h) após a ACP ter sido iniciada em comparação ao grupo de mulheres que não receberam metoclopramida. (ROSEMBLATT et al., 1991).

O estudo de Vella et al. (1985) buscou investigar e comparar os efeitos dos antieméticos metoclopramida (10 mg) e prometazina (25 mg) adicionados à primeira dose de petidina (100 – 150 mg) tendo como placebo solução salina (10 ml). Os efeitos clínicos investigados compreendiam incidência de náuseas e vômitos, sonolência, sedação, alívio da dor, necessidade de analgesia e índice de APGAR. Os autores encontraram que a metoclopramida melhora o escore de dor aos 30 minutos após o seu uso associado com petidina em mulheres em trabalho de parto. A redução da dor meia hora e uma hora após a petidina foi maior após o uso de metoclopramida, avaliada por uma escala analógica visual, onde os resultados foram, respectivamente, 22% e 22% para o placebo, 26% e 23% para metoclopramida e 13% e 9% para prometazina. Os autores Vella et al. (1985) defendem que a metoclopramida é preferível à prometazina como antiemético no trabalho de parto, inclusive devido ao seu efeito em relação à diminuição da dor e por ser igualmente eficaz na redução da incidência de náuseas e vômitos após a administração de petidina, quando comparada a prometazina.

Vella et al. (1985) defendem que a metoclopramida deve ser preferida à prometazina quando associada à petidina para melhorar a analgesia e provocar menor sedação, pois pode potencializar levemente a analgesia de petidina em mulheres em trabalho de parto, favorecer menor número de pacientes que necessitam de óxido nítrico para sedação ou opção por analgesia peridural. Significativamente menos mães exigem óxido nítrico nas horas após a injeção de metoclopramida do que nos outros grupos prometazina e placebo ($p < 0,001$). Vella et al. (1985) defende que o alívio da dor após a petidina foi significativamente menor com a prometazina do que com a metoclopramida ou placebo. Rosemblat et al. (1991) encontrou que uma dose única de metoclopramida (10 mg) reduz significativamente a dor e as necessidades de PCA-morfina em pacientes submetidos a trabalho de parto induzido por prostaglandina. Ainda, o grupo de mulheres que fizeram uso de metoclopramida utilizou 54% menos morfina PCA em comparação ao grupo de mulheres que não receberam metoclopramida (24,1 vs 52,0 mg) durante o trabalho de parto induzido por prostaglandina intrauterina em mulheres com analgesia PCA-morfina. O efeito analgésico adjuvante da metoclopramida quanto associado a PCA-morfina também foi observado. A menor dose cumulativa de morfina foi influenciada pelo fato de que o feto foi abortado anteriormente (7,2 t 3,2 vs 15,3 t 9,3 h) no grupo que recebeu metoclopramida ($P < 0,05$). No entanto, a metoclopramida foi eficaz em apenas 6 horas, provavelmente relacionada a sua meia-vida de 4-5 horas. Não houve diferenças significativas nos escores de dor ou analgésicos recebidos após 6 horas e nenhuma diferença no tempo de parto placentário, o que pode ser devido a um declínio no nível plasmático de metoclopramida, que tem uma meia-vida de 4-5 horas, argumenta Rosemblat et al. (1991).

Rosemblatt et al. (1992) previamente determinou que uma dose única de metoclopramida poderia reduzir de forma significativa a necessidade de morfina por analgesia controlada pelo paciente (PCA) de mulheres submetidas a interrupção da gravidez induzida por prostaglandinas intrauterino, com base em achados dos estudos de Rosemblatt et al. (1991). Posteriormente, investigou se doses repetidas de metoclopramida reduziriam ainda mais a dor e acelerariam a expulsão do feto e da placenta. Após injeção intraamniônica de prostaglandina, os pacientes foram alocados aleatoriamente para receber 10 mg de metoclopramida intravenosa ($n = 17$) ou mesmo volume de solução salina ($n = 15$), concomitante ao início da PCA. Uma segunda dose idêntica de metoclopramida ou solução salina foi administrada 4 h mais tarde. Os dados incluíram pontuações da escala analógica visual para dor 45 min após cada administração de metoclopramida ou salina e escala

analógica e escores de sedação a cada 2 h nas primeiras 10 h, quantidade de morfina fornecida pela bomba de ACP, tempo de passagem fetal e placentária e tempo para alta hospitalar.

Os pacientes tratados com metoclopramida tiveram uma evolução precoce da passagem placentária e fetal ($P < 0,05$). Isto foi associado com uma redução de 66% na morfina PCA recebida no momento do parto fetal ($P < 0,05$). Além disso, os pacientes do grupo da metoclopramida tiveram alta do hospital de forma mais rápida ($P < 0,05$). Esta diferença incluiu menos estadias hospitalares no segundo dia ($P < 0,05$). Doses repetidas de metoclopramida reduzem gradativamente a duração do trabalho de parto induzido e, portanto, os requisitos totais de morfina da PCA. Isso afetou a alta hospitalar precoce de pacientes submetidos a trabalho de parto induzido por prostaglandina. O efeito analgésico potenciador da metoclopramida é demonstrável dentro de 45 minutos após a administração. Os escores da escala analógica visual medidos 45 minutos após cada infusão do agente de estudo foram reduzidos da linha de base apenas no grupo da metdopramida ($P < 0,05$). Não foram observadas diferenças significantes entre grupos em relação à dor ou intervalo de uso de morfina (ROSEMBLATT et al., 1992).

Os dados atuais indicam que duas doses de metoclopramida administradas em um intervalo de 4 h efetivamente encurtaram a duração do trabalho de parto induzido (e, portanto, o consumo total de PCA) e a duração do tratamento e/ou hospitalização. Além disso, observou-se alívio agudo da dor. No entanto, a diminuição da dor não foi sustentada na medida em que as populações tratadas e controladas com metoclopramida experimentaram escores EVA globais semelhantes. Ao reduzir o consumo cumulativo total de morfina, a metoclopramida pode reduzir a sedação e permitir a alta hospitalar (ROSEMBLATT et al., 1992).

Para Vella et al. (1985) a metoclopramida não interfere nos escores de APGAR quando utilizada em associação com petidina em mulheres em trabalho de parto. Todos os bebês nasceram vivos, sem diferença significativa nos escores de APGAR entre as mulheres que fizeram uso de metoclopramida, prometazina e solução salina, associada ao uso de petidina. Vella et al. (1985) defende que o uso de metoclopramida em mulheres em trabalho de parto não implica em índices de APGAR sugestivos de sofrimento ou hipoxemia fetal ou maior incidência de morte fetal, assim como não provoca efeitos colaterais maternos.

As mulheres que fizeram uso de metoclopramida associada a petidina no trabalho de parto relatam satisfação materna em relação aos ausência de efeitos coleterais ou adversos, ausência de sedação e alívio da dor. Noventa e sete por cento dos sujeitos responderam ao questionário de satisfação materna, sem diferença significativa entre os grupos metoclopramida, prometazina e solução salina, associada ao uso de petidina, relata Vella et al. (1985). Roseblatt et al. (1992) relatou que não houve efeitos indesejáveis observados e relatados por mulheres em trabalho de parto submetidas ao uso de metoclopramida (VELLA et al., 1985; ROSEMBLATT et al., 1992).

Rohwer, Khondowe e Young (2013) encontrou em seus estudos que a administração de antiespasmódicos, no início do trabalho de parto, não afetou o número de mulheres que necessitaram de cesáreas de emergência e não tiveram efeitos colaterais sérios para mãe ou bebê. Os eventos adversos mais comumente relatados para as mães foram frequência cardíaca acelerada e ressecamento da boca, mas como os eventos adversos maternos e neonatais foram mal relatados, mais informações são necessárias para se obter conclusões sobre a segurança desses medicamentos durante o trabalho de parto. Há evidências de qualidade moderada de que os antiespasmódicos não afetam a taxa de partos normais e há evidências insuficientes para se tirar conclusões sobre a segurança desses medicamentos tanto para a mãe quanto para o bebê (ROHWER; KHONDOWE; YOUNG, 2013).

Quando associado ao uso de prostaglandinas para iniciar o início das contrações uterinas e dilatação cervical, autores encontraram que não houve diferenças significativas no número de supositórios de prostaglandina administrados (número de doses de prostaglandinas) para acelerar o início das contrações entre as mulheres que fizeram uso de metoclopramida e aquelas que não fizeram uso de metoclopramida (Roseblatt et al., 1991). Não houve diferenças significativas na quantidade de dose de antiemético sob demanda entre os grupos controle (que fizeram uso de metoclopramida) e placebo (que não fizeram uso de metoclopramida) no trabalho de parto induzido por prostaglandina intrauterina em mulheres com analgesia PCA-morfina, acrescenta Roseblatt et al. (1991).

Foram incluídos 04 (quatro) estudos primários na amostra da presente RS, porém, apenas 02 (dois) estudos – Ahmed et al. (1982) e Roseblatt et al. (1991) – apresentavam medidas que permitiram comparações através do estudo meta-analítico. O único desfecho clínico avaliado por metanálise foi “dilatação do colo uterino”, pois não foram encontrados dados estatísticos para os demais desfechos clínicos de interesse desta RS e estabelecido na

estratétia *PICOS-T*. A *Mean Difference* foi de 0.8116 e variou de 22 a 42%, com intervalo de confiança de 95%. O cálculo de p-valor apresentou resultado igual a 0.7995 (ci.lb -5.4516 e ci.ub 7.0748 – $p < 00.5$). A estatística I^2 em nosso estudo foi estimada em 91,56% (ci.lb 57,59 e ci.ub 99.08) e o cálculo de Q de Cochran revelou um resultado de 11.84 (com ci.lb 2,35 e ci.ub 109,47). A análise estatística utilizou o risco relativo (RR) como medida de efeito com intervalos de confiança (IC) de 95% e o nível de significância foi estabelecido em $p < 0,05$.

O cálculo do p-valor, realizado com o objetivo de rejeitar ou não a hipótese nula, mostrou um valor considerado como “não estatisticamente significativo”. O p-valor de 0.7995 (muito próximo de 1) significa que não tem diferença “rejeitar ou não a hipótese nula, que compreende “o efeito do cloridrato de metoclopramida sobre a dilatação do colo uterino durante o trabalho de parto”.

A medida de sumarização dos resultados para a metanálise foi realizada considerando os valores de variabilidade (teste Q de Cochran) e de heterogeneidade (I^2 ou i quadrado). O cálculo de Q de Cochran, realizado para verificar se diferentes tratamentos têm efeitos idênticos, revelou um resultado de 11.84 (com ci.lb 2,35 e ci.ub 109,47). Nosso resultado nos mostrou que há uma diferença de efetividade entre os resultados encontrados nos estudos, uma vez que a o valor 11.84 (ci.lb 2,35 e ci.ub 109,47) está na região considerada crítica nos achados estatísticos. Portanto, o teste Q de Cochran rejeita a hipótese nula, que compreende “o efeito do cloridrato de metoclopramida sobre a dilatação do colo uterino durante o trabalho de parto”.

A outra medida de sumarização dos resultados para a metanálise realizada foi o valor de heterogeneidade (I^2 ou i quadrado) e encontrou resultado igual a 91,56% (ci.lb 57,59 e ci.ub 99.08) com $p < 0,001$ e intervalo de confiança de 95%. O I^2 com valor mais próximo de 100% revela se tratar de estudos com elevada hererogeneidade, ou seja, o resultado encontrado na análise da dilatação do colo cervical apresenta elevada taxa de heterogeneidade (resultados muito diferentes). Nesse sentido, a aplicabilidade deste estudo de RS com metanálise apresenta limitações.

O gráfico “*Forest Plot*”, com os dados agrupados dos estudos de Ahmed et al. (1982) e Roseblatt et al. (1991) e o risco relativo do desfecho clínico relacionado a dilatação do colo uterino sob efeito do cloridrato de metoclopramida, revelou a ausência de efeito observável. Este gráfico é utilizado em pesquisa médica como meio de apresentar

graficamente uma metanálise de resultados de ECCRs. A análise da linha vertical contínua revelou ausência de efeito, uma vez que os intervalos de confiança dos estudos individuais não cruzaram esta linha vertical. Os resultados das medidas de efeitos dos estudos de Ahmed et al. (-2.22 [-3.80, -0.64]) e Roselblatt et al. (4.18 [0.90, 7.46]) são heterogêneos, não se sobrepueram uns aos outros e a metanálise pode ser interpretada como tendo resultado menos conclusivo (com medida de efeito metanalítica de 0.811 [-5.45, 7.46]). Os achados nos mostram que, considerando o intervalo de confiança (IC) de 95%, as intensidades dos resultados individuais de cada estudo diferem entre si e revelam ausência de efeito em relação ao desfecho clínico pesquisado (HIGGINS et al. 2011; MANCINI et al., 2014).

Através da análise pelo sistema *GRADE* (BRASIL, 2012, 2014; GALVÃO; PEREIRA, 2015) encontramos que a presente RS com metanálise exibe nível de evidência moderado e forte recomendação a favor do resultado sobre o desfecho clínico pesquisado. O “nível de evidência moderado” corresponde a interpretação de que não há evidência científica que comprove o efeito do cloridrato de metoclopramida sobre a dilatação do colo uterino durante o trabalho de parto, favorecendo a evolução do trabalho de parto e do parto. De maneira sucinta, encontramos que não há EC que recomende o uso de cloridrato de metoclopramida para favorecer a dilatação do colo cervical durante o trabalho de parto. Da mesma forma, não há EC que contra-indique o uso de cloridrato de metoclopramida para favorecer a dilatação do colo cervical, pois não há EC que comprove que a droga não favorece o desfecho clínico investigado.

O “grau de recomendação classificado como forte”, de acordo com *GRADE* (BRASIL, 2012, 2014; GALVÃO; PEREIRA, 2015), significa dizer que o resultado metanalítico do presente estudo deve ser aplicado à maioria das mulheres em trabalho de parto (provavelmente sujeitas ao uso empírico da metoclopramida para favorecer a evolução do trabalho de parto). Esta recomendação pode ser adotada pelos gestores de saúde como política de saúde na maioria das situações e/ou instituições envolvendo mulheres em trabalho de parto. De igual modo, a maioria dos indivíduos envolvidos com a prática obstétrica desejaria que a recomendação deste estudo fosse indicada, sendo que apenas um pequeno número desses não aceitaria a recomendação. Essas estratégias contribuiriam sobremaneira para reflexões sobre as boas práticas de assistência ao parto e nascimento e para a PBE.

O sistema *GRADE* propõe uma metodologia compreensiva e sistemática para graduar e sumarizar a qualidade de EC nas RSs e diretrizes e fornecer um suporte para o manejo das

recomendações clínicas nas diretrizes. Através de julgamentos transparentes em cada etapa do processo permite o entendimento da EC disponível fornecendo um suporte adequado para análise da confiança nos resultados encontrados. Está cada vez mais sendo incorporado nas RSs e diretrizes e, portanto, faz-se necessário o seu entendimento para facilitar a análise crítica da EC e para que possa ser introduzido nas RSs com metanálise. É importante apontar que o *GRADE* não proporciona concordância na interpretação dos resultados e não elimina discordâncias na interpretação desse julgamento. Não é seu objetivo determinar uma avaliação objetiva da qualidade da evidência, mas sim um processo subjetivo. Seu mérito é permitir uma estrutura para guiar a interpretação dos pontos críticos julgados (LEMOS, 2017).

Enfatizamos que, em nossa busca sistemática por ECCRs elegíveis, localizamos um ensaio clínico sendo realizado no Hospital das Forças Armadas da Arábia Saudita, de autoria de Ellaithy M. (2017), que investiga o efeito do antiespasmódico cloridrato de metoclopramida no curso do trabalho de parto, especificamente, a dosagem recomendada, o momento ideal para a sua administração com vista ao seu potencial efeito para a evolução da dilatação cervical. Em contato com o pesquisador principal, fomos informadas que a pesquisa está em curso e nenhum resultado foi apresentado em publicações científicas até o momento. Acreditamos que estudos desse tipo podem trazer novas recomendações científicas para comprovar ou não o efeito da metoclopramida durante a evolução do trabalho de parto, subsidiando a PBE.

Concordamos com Rohwer, Khondowe e Young (2013) de que o trabalho de parto prolongado pode levar ao aumento da mortalidade e morbidade materna e neonatal devido ao aumento dos riscos de exaustão materna, hemorragia e sépsia pós-parto, sofrimento fetal e asfixia, e requer detecção precoce e resposta clínica apropriada. Estes pesquisadores argumentam que a administração de antiespasmódicos durante o trabalho de parto também pode levar a uma dilatação mais rápida e mais eficaz do colo do útero. Intervenções para diminuir o trabalho de parto, como antiespasmódicos, podem ser usadas como uma estratégia preventiva ou de tratamento para reduzir a incidência de trabalho de parto prolongado. No entanto, como as evidências para apoiar isso ainda são amplamente anedóticas em todo o mundo, há uma necessidade de revisar sistematicamente as evidências disponíveis para obter uma resposta válida (ROHWER; KHONDOWE; YOUNG, 2013).

Para Edessy et al. (2015) o trabalho de parto prolongado é um dos mais importantes fatores de risco para o comprometimento perinatal e materno. Acrescentam que os dois principais fatores que determinam a duração do trabalho de parto são a contratilidade uterina e a taxa de dilatação cervical. Estes autores recomendam o uso de cloridrato de drotaverina rotineiramente no primeiro estágio do trabalho de parto, já que é barato, eficaz e sem efeitos adversos e tem efeitos significativos no encurtamento do primeiro estágio. Concordamos com Edessy et al. (2015) de que mais estudos randomizados, em maior escala, são necessários para avaliar a utilidade e a segurança de medicamentos no trabalho de parto com o objetivo de encurtar sua duração, em especial a metoclopramida. (EDESSY et al. 2015).

Sekhavat et al. (2012) alertam que os medicamentos antiespasmódicos são frequentemente utilizados para superar o espasmo cervical e, assim, reduzir a duração do trabalho, conforme argumentado amplamente em nosso estudo. Os autores acrescentam ainda que, o mecanismo pelo qual atua no contexto do trabalho ainda não foi elucidado, e as evidências científicas relacionadas à sua eficácia são amplamente anedótica. Concordamos com Sekhavat et al. (2012) de que novos estudos sejam realizados, com amostras maiores e períodos de acompanhamento mais longos (SEKHAVAT et al., 2012).

A *ICM* atualiza padrões e diretrizes que definem a estrutura e o contexto esperados dos programas e/ou serviços de obstetrícia, fornecendo orientação para o desenvolvimento de regulamentos para a prática e ajudando os países a fortalecer a capacidade das organizações para o desenvolvimento de líderes na profissão de parteira em todo o mundo. Tornar a gravidez e o parto mais seguros tem sido a meta de organizações como *ICM*, *WHO* e *FIGO*, que defendem a atenção por profissional qualificado e a prática obstétrica baseada nas melhores e mais atuais evidências científicas (*ICM*, 2010; *ICM*, 2018). Dentre outras práticas, encontramos que a *ICM* defende que o uso de antiespasmódicos e/ou fluidos endovenosos para evitar atrasos no trabalho de parto é uma prática não recomendada, considerando que não há comprovação científica que respalde esta prática. Os resultados desta revisão sistemática com metanálise corroboram com as diretrizes citadas.

Recentemente, *WHO* (2018) publicou um documento intitulado “*Intrapartum care for a positive childbirth experience.*”, com recomendações para o cuidado a mulher e ao conceito durante o trabalho de parto, parto e nascimento, respaldado pela *FIGO*. Este documento resultou de uma intensa revisão de estudos internacionais e de protocolos de assistência em diferentes países em todo o mundo. O documento contemplou práticas “recomendadas” e

“não recomendadas” para assistência ao trabalho de parto espontâneo, parto eutócico, com mãe e bebê saudáveis e risco habitual. Estas diretrizes não reportaram questões específicas como manejo das distócias e das alterações de vitalidade fetal, por exemplo. A diretriz nacional para assistência ao parto organizada pela CONITEC (2016), construído com base nas diretrizes do NICE (2017), se assemelham muito às estas recomendações (WHO, 2018; NICE, 2017; BRASIL, 2016). Dentre outras práticas, encontramos que as diretrizes da WHO, NICE, ICM e CONITEC defendem que o uso de antiespasmódicos e/ou fluidos endovenosos para prevenção de trabalho de parto prolongado não é uma prática recomendada, uma vez que não há comprovação científica que a respalde.

Os achados de nosso estudo corroboram com as recomendações citadas no sentido de “não recomendar o uso de metoclopramida (antiespasmódico) para prevenir trabalho de parto prolongado”, pois identificamos que não há disponível na literatura científica nacional e internacional evidência científica para respaldar esta prática enquanto PBE. Não há comprovação científica de que o cloridrato de metoclopramida administrado durante o trabalho de parto promove o esvaecimento (encurtamento) e a dilatação (abertura) do colo cervical (cérvix uterina), mais precisamente, favorece a evolução do trabalho de parto, preveni atraso no trabalho de parto e atua de forma resolutiva no trabalho de parto prolongado.

Iravani et al. (2015) problematizam que, apesar dos avanços científicos e médicos para o gerenciamento de questões de saúde complicadas, o atual cenário de cuidados ao parto e nascimento aumentou os riscos para mulheres saudáveis e seus bebês. A partir de seus estudos, estes pesquisadores encontraram que o cuidado baseado em evidências enfatiza as práticas que aumentam a segurança para a mãe e o bebê e defendem que é importante a implementação de práticas clínicas baseadas em evidências nos cuidados rotineiros em obstetrícia. Inclusive, os resultados desse estudo corroboram em parte com os achados da presente revisão sistemática com metanálise, no sentido de que não há evidências suficientes para apoiar a administração rotineira de antiespasmódicos (por exemplo, metoclopramida) durante o trabalho de parto (IRAVANI et al., 2015).

As mulheres brasileiras de risco obstétrico habitual, de todos os grupos socioeconômicos, estão sendo desnecessariamente expostas aos riscos no parto. Estas mulheres estão sendo submetidas a muitas intervenções desnecessárias, que as deixam mais propensas a sofrer os efeitos adversos do uso da tecnologia médica (LEAL et al., 2014). O uso de indicadores para medir a qualidade do atendimento intraparto na mulher de risco habitual

têm sido uma prática defendida por muitos pesquisadores e instituições. Para a população de baixo-risco, Lazzaretto et al. (2018) recomendam o uso de indicadores de processo e resultados, para medir as atividades realizadas e se estas são baseadas em evidências científicas. Estes indicadores poderiam medir a adesão às diretrizes da PBE (LAZZARETTO et al., 2018). Defendemos que o uso de indicadores de processo pode dar visibilidade às práticas realizadas empiricamente e identificar intervenções que são apoiadas por evidências limitadas como áreas para pesquisas futuras.

Ressaltamos que o relato deste estudo de revisão sistemática com metanálise foi desenvolvido com base no documento *Preferred Report Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)* (disponível no APÊNDICE S), que consiste em uma lista de verificações de itens considerados essenciais para o relato transparente e completo de uma RS. A adoção das recomendações *PRISMA* revela nossa preocupação com a transparência e consistência das conclusões e as ECs disponibilizadas. RS e metanálises são essenciais para resumir as ECs relativas à eficácia e segurança das intervenções de cuidados de saúde com precisão e confiabilidade. A clareza e transparência desses relatórios são imprescindíveis para a aplicabilidade das ECs na PBE e a confiabilidade dos resultados por gestores de serviços, profissionais de saúde e toda a sociedade (LIBERATI et al., 2009; MANCINI et al., 2014).

8.1. Limitações do estudo.

A heterogeneidade apresentou I^2 de 91.55% com $p < 0,001$ e intervalo de confiança de 95% (0.545, 0.707). A diferença entre os estudos pode ser considerada elevada, uma vez que o resultado encontrado na análise da dilatação do colo cervical apresenta elevada taxa de heterogeneidade (91.55%). Portanto, a aplicabilidade do estudo apresenta limitações por apresentar heterogeneidade elevada e isso se deve ao fato de que os estudos primários apresentam diferenças significativas em seus desenhos metodológicos e desfechos clínicos. De maneira resumida, encontramos em nosso estudo que não há evidência científica que recomende o uso de cloridrato de metoclopramida para favorecer a dilatação do colo cervical durante o trabalho de parto. Da mesma forma, nosso estudo conclui que não há evidência científica que contraindique o uso de cloridrato de metoclopramida para favorecer a dilatação

do colo cervical, pois não há evidência científica que comprove que a droga não favorece o desfecho clínico investigado.

Esta revisão sistemática com metanálise teve limitações relacionada ao número pequeno de estudos disponíveis, devido à pesquisa limitada envolvendo a temática em estudo. O estudo teve também outra limitação, relacionada a dificuldade em comparar os resultados entre os estudos disponíveis, devido a diferenças nos resultados e nas ferramentas de medições utilizadas. Alguns pesquisadores utilizaram apenas medidas subjetivas, enquanto outros utilizaram medidas subjetivas e objetivas.

A partir deste estudo apresentamos várias recomendações, sendo uma delas a realização de uma pesquisa futura utilizando delineamento de estudo experimental, incorporando um grupo controle contra o qual o grupo experimental possa ser avaliado. Também é importante recrutar uma amostra homogênea e grande o suficiente para detectar possíveis diferenças entre o grupo controle e o grupo experimental. Corroboramos com Hulley et al. (2015) e Vargas et al. (2019) de que a medicina é uma ciência dinâmica, em constante transformação e, ao passo que novas pesquisas ampliam o conhecimento, se faz necessário rever, discutir conceitos e ofertar informações completas e coerentes com o contexto do assunto. (HULLEY et al., 2015; VARGAS et al. 2019).

CONCLUSÃO

9. CONCLUSÃO.

A partir do estudo de RS com metanálise sobre as melhores e mais atuais ECs disponíveis relacionadas ao uso de cloridrato de metoclopramida em mulheres em trabalho de parto para promover a evolução o trabalho de parto e do parto, a partir de resultados de ECCR, utilizando como referencial metodológico as recomendações da *Cochrane Collaboration*, em comparação aquelas mulheres que sob as mesmas situações clínicas não foram submetidas ao uso da droga durante o trabalho de parto e o parto, concluimos que:

- Não há disponível na literatura científica nacional e internacional ensaios clínicos controlados e randomizados para responder à pergunta clínica norteadora do presente estudo e respaldar a PBE;
- Esta RS com metanálise não recomenda o uso de cloridrato de metoclopramida em mulher durante o trabalho de parto, para favorecer a evolução ou evitar o trabalho de parto prolongado, pois não há comprovação científica que respalde tal prática obstétrica;
- O resultado deste estudo de RS com metanálise apresenta nível de evidência moderado e forte recomendação a favor de que não há EC que comprove o efeito do cloridrato de metoclopramida sobre a dilatação do colo uterino durante o trabalho de parto, da mesma forma de que não há EC que comprove que o cloridrato de metoclopramida não produz efeito sobre a dilatação do colo uterino durante o trabalho de parto;
- Não há comprovação científica de que o cloridrato de metoclopramida administrado durante o trabalho de parto favorece o esvaecimento (encurtamento) e a dilatação (abertura) do colo cervical (cérvix uterina);
- Não há comprovação científica de que o cloridrato de metoclopramida administrado durante o trabalho de parto promove a diminuição do tempo esperado e/ou tempo fisiológico para a evolução do trabalho de parto e parto;

- Não há comprovação científica de que o cloridrato de metoclopramida administrado durante o trabalho de parto diminua a dor referida pela mulher;
- Não há comprovação científica de que o cloridrato de metoclopramida, administrado durante o trabalho de parto, promove a evolução do trabalho de parto e o alívio da dor referida pela mulher, sem provocar risco e/ou dano adicional à saúde materna e perinatal, como maior incidência de hipoxemia neonatal, sofrimento fetal e morbimortalidade materna e neonatal;
- Não há comprovação científica de que o cloridrato de metoclopramida administrado durante o trabalho de parto favorece a insinuação, a descida e a rotação da apresentação fetal em relação à bacia materna e, especificamente, ao Plano De Lee;
- Não há comprovação científica de que o cloridrato de metoclopramida administrado durante o trabalho de parto interfere de forma positiva na rotação interna da apresentação fetal até o coroamento do concepto, de modo a favorecer o desenvolvimento e/ou evolução da mecânica do parto;
- Não há comprovação científica que contraindique o uso de cloridrato de metoclopramida para favorecer a evolução do trabalho de parto, especialmente dilatação e esvaecimento cervical, pois não há evidência científica que comprove que a droga não favorece o desfecho clínico investigado;
- Os ECCRs incluídos no estudo foram classificados como estudos com “Baixo Risco de Viés” (50%) ou “Risco de Viés Incerto” (50%) e a maioria deles como tendo aplicado “Sigilo de Alocação Adequados” (75%) em seu processo metodológico. Apenas um estudo primário apresentou “B – Sigilo de Alocação Não Claro” (25%). Estas condições são essenciais para as reflexões da presente RS com metanálise e a aplicabilidade dos resultados na PBE, uma vez que mostra o grau de recomendação dos resultados dos ECCR inseridos na amostra;
- Esta RS com metanálise teve limitação relacionada ao número pequeno de ECCRs disponíveis e elegíveis para o estudo, devido ao número expressivamente limitado de pesquisas envolvendo a temática em estudo;

- Esta RS com metanálise teve também outra limitação, relacionada a dificuldade em comparar os resultados entre os estudos disponíveis, devido a diferenças nos resultados e nas ferramentas de medições utilizadas. Alguns pesquisadores utilizaram apenas medidas subjetivas, enquanto outros utilizaram medidas subjetivas e objetivas;
- O estudo identificou um número expressivamente limitado de pesquisas envolvendo a temática em estudo, uma vez que apenas 04 (quatro) ECCRs foram elegíveis para constituir a amostra, o que inferimos não ser se tratar de uma temática de interesse de pesquisa;
- O estudo identificou uma lacuna no tempo, uma vez que os ECCRs da amostra foram desenvolvidos nos anos de 1982, 1985, 1991 e 1992. Tal lacuna é muito preocupante uma vez que é sabido que esta prática, envolvendo o uso de cloridrato de metoclopramida durante o trabalho de parto, tem sido rotineiramente aplicada durante o cuidado às mulheres;
- A presente RS com metanálise recomenda a realização de futuras pesquisas utilizando delineamento de estudo experimental, incorporando um grupo controle contra o qual o grupo experimental possa ser avaliado. Também é importante recrutar uma amostra homogênea e grande o suficiente para detectar possíveis diferenças entre o grupo controle e o grupo experimental;
- A aplicabilidade das ECs resultantes desta RS com metanálise apresenta limitações, uma vez que os estudos primários apresentaram heterogeneidade elevada e diferenças significativas nos desenhos metodológicos e desfechos clínicos.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS*

- AHMADI, S.; ARADMEHR, M.; AZHARI, S. Saffron and Childbirth: a triple blind clinical trial. **Revista QUID (Special Issue)**, n. 2, p. 2846-56, 2017.
- AHMED, L. T.; MEROUANA, N.; SOUIAH, N.; CHENNTOUF, M.; LARBII, L. O. Antispasmodics in obstetrics: myth or reality. **Journal of Gynecology, obstetrics and reproduction biology.**, v. 11, n. 2, p. 281-4, 1982.
- AKINTAN, A. L.; OLUWASOLA, T. A. O. Effectiveness of hyoscine butyl bromide in shortening the first stage of labour – case series and review of literature. **Trop J Obstet Gynaecol**, n. 33, v. 1, p. 32-6, 2016.
- AKOBENG, A. K. Understanding randomized controlled trials. **Arch Dis Child.**, v. 90, n. 8, p. 840-4, 2005a.
- AKOBENG, A. K. Understanding systematic reviews and meta-analysis. **Arch Dis Child.**, v. 90, n. 8, p. 845-8, 2005b.
- ALBIBI, R.; MCCALLUM, W. Metoclopramide. Pharmacology and clinical application. **Ann Intern Med.**, v. 98, n. 1, p. 86-95, 1983.
- ALDERSON, P.; ROBERTS, I. Should journals publish systematic reviews that find no evidence to guide practice? Examples from injury research. **BMJ**, v. 320, n. 7231, p. 376-7, 2000.
- ANDREWS, P. L. R.; SANGER, G. J. Nausea and the quest for the perfect anti-emetic. **Eur. J. Pharmacol.**, v. 722, p. 108–21, 2014.
- ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Cloridrato de Metoclopramida**. Solução Oral 4 mg/ml. Reg. MS nº 1.0481.0044. Dezembro, 2015. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=10614582015&pIdAnexo=2983121. Acessado em: 10 Jan 2019.
- ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Cloridrato de Metoclopramida monoidratado**. Comprimido simples 10 mg. Reg. MS. nº 1.1300.0193. Outubro, 2017. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=22534712017&pIdAnexo=10281133. Acessado em: 15 Jul 2019.
- ARMITAGE, P. The role of randomization in clinical trials. **Stat Med.**, v. 1, n. 4, p. 345-52, 1982.
- BAILEY, P. E.; AWOONOR-WILLIAMS, J. K.; LEBRUN, V.; KEYES, E. et al. Referral patterns through the lens of health facility readiness to manage obstetric complications: national facility-based results from Ghana. **Reproductive Health.**, v. 16, n. 1, p. 1-12, 2019.

*De acordo com a Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT NBR 6023).

BARBOSA, F. T.; CASTRO, A. A. Anestesia neuroaxial versus anestesia geral para cirurgias urológicas: revisão sistemática. **Sao Paulo Med. J.** [online], vol.131, n.3, p.179-86, 2013.

BENNETT, S.; BENNETT, J. W. The process of evidence-based practice in occupational therapy: informing clinical decisions. **Austral Occup Ther J.**, v. 47, p. 171-80, 2000.

BERKOVITCH, M.; MAZZOTA, P.; GREENBERG, R.; ELBIRT, D. et al. metoclopramide for nausea and vomiting of pregnancy: a prospective multicenter international study. **Am J Perinatol.**, v. 19, n. 6, p. 311-6, 2002.

BIBLIOTECA CENTRAL DA FACULDADE DE MEDICINA. Universidade de São Paulo. Serviço de conexão VPN – Virtual Private Network. Tutorial para se conectar a VPN. **Biblioteca Central da FMUSP**, 25 mai. 2015. Disponível em: <http://www2.fm.usp.br/vpn.php>. Acessado em: 10 Dez 2018.

BITTMANN, F. Stata - A Really Short Introduction. **De Gruyter Oldenbourg**. 2019. Disponível em: <http://www.felix-bittmann.de/index.php/buecher/25-stata1> Acessado em: 10 Jan 2019.

BLANCO GARCÍA, M.; BLANCO CALDERON, G.; MACHADO, E. I.; HERRERA, R. et al. Efecto hipotensor de metoclopramida durante handgrip y urgência hipertensiva. **Arch. Hosp. Vargas**, v. 39, nx' 1, p. 41-5, 1997.

BLANCO GARCÍA, M.; YANELLY, A.; TORRES, P.; VELASCO, M. Efecto de metoclopramida em mulheres con preeclampsia. **Arch. Hosp. Vargas**, v. 41, n. 1, p. 57-9, 1999.

BLASCO, P. G.; LEVITES, M. R.; MÔNACO, C. Metoclopramida é segura na gravidez. **Diagn Tratamento**, v. 15, n. 1, p. 27-8, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Saúde Suplementar. **O modelo de atenção obstétrica no setor suplementar de saúde no Brasil: cenários e perspectivas**. Brasília: MS, 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Aprova normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Brasília, **Diário Oficial da União**, 12 dez. 2012. Disponível em: <http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/reso466.pdf>. Acessado em: 30 Out 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Decreto-Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008. Regulamenta o inciso VII do § 1º do art. 225 da Constituição Federal, estabelecendo procedimentos para o uso científico de animais; revoga a Lei nº 6.638, de 8 de maio de 1979; e dá outras providências. Brasília, **Diário Oficial da União**, 08 out. 2008. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/civil_03/_Ato2007-2010/2008/Lei/L11794.htm. Acessado em: 30 Out 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 196, de 10 de outubro de 1996. Aprova normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Brasília, **Diário Oficial da União**, 16 out. 1996. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/1996/res0196_10_10_1996.html. Acessado em: 30 Out 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Programa Nacional de Humanização no Pré-Natal e Nascimento: informações para gestores e técnicos**. Brasília: MS, 2000.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Gravidez, parto e nascimento com saúde, qualidade de vida e bem-estar – Rede Cegonha**. Brasília: MS 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados**. Brasília: MS, 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC**. Diretriz Nacional de Assistência ao Parto. Relatório de Recomendação. Brasília: MS, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Diretriz Metodológicas: Sistema GRADE – Manual de graduação da evidência e força de recomendação para a tomada de decisão em saúde**. Brasília: MS, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. **Parto Aborto e Puerpério: assistência humanizada à mulher**. 1ª. edição. Brasília: Ministério da Saúde, 2001.

BOOTH, C. M.; TANNOCK, I. F. Randomised controlled trials and population-based observational research: patterns in the evolution of medical evidence. **British Journal of Cancer**, v. 100, p. 551-5, 2014.

BROCHARD, L.; BRUN-BUISSON, C. Salami publication: a frequent practice affecting readers confidence. **Intensive Care Med.**, v. 33, p. 212-3, 2007.

BRUNTON, L. L., HILAL-DANDAN, R.; KNOLLMANN, B. C. GOODMAN & GILMAN. **As bases farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman**. 13ª. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2019

BUEHLER, A. M.; CAVALCANTI, A. B.; SUZUMURA, E.A.; CARBALLO, M.T.; BERWANGER O. Como avaliar criticamente um ensaio clínico de alocação aleatória em terapia intensiva. **Rev Bras Ter Intensiva.**, v. 21, n. 2, p. 219-25, 2009.

BUHIMSCHI, C. S.; BUHIMSCHI, I. A.; MALINOW, A. M.; SAADE, G. R.; GARFIELD, R. E.; WEINER, C.P. The forces of labour. **Fetal and Maternal Medicine Review**, v. 14, issue 4, p. 273-307, 2003.

CAGNIN, E. R. G. **Assistência de enfermagem à mulher no ciclo gravídico puerperal: a realidade de Araraquara, SP.** Dissertação. Ribeirão Preto: Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 2008.

CAGNIN, E. R. G.; MAMEDE, M. V.; MAMEDE, F. V. Qualified care to labor: a descriptive study. **J Nurs UFPE online.**, v. 8, n. 10, p. 3266-74, 2014.

CASTIEL, L. D.; PÓVOA, E. C. Medicina Baseada em Evidências: novo paradigma assistencial e pedagógico?. **Interface – Comunic., Saúde, Educ.**, v. 6, n. 11, p. 117-32, 2002.

CENTRE FOR REVIEWS AND DISSEMINATION (CRD's). **Systematic Reviews: CRD's guidance for undertaking reviews in health care.** [periódico na Internet]. University of York: Inglaterra, 2009. Disponível em: http://www.york.ac.uk/inst/crd/pdf/Systematic_Reviews.pdf. Acessado em: 08 Jan 2019.

CHANDLER, J.; HIGGINS, J. P. T.; DEEKS, J. J.; DAVENPORT, C.; CLARKE, M. J. Chapter 1: Introduction. In: Higgins JPT, Churchill R, Chandler J, Cumpston MS (editors), **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.2.0** (updated February 2017). Cochrane, 2017.

CHAUD, M.; FEMANDEZ-PARDAL, J.; VIGGIANO, M.; GIMENO, M. F.; GIMENO A. L. Is there a role for dopamine in the regulation of motility of sow oviducts? **Pharmacol Res Commun.**, v. 15, p. 923-36, 1983.

CLARK, S. L.; SIMPSON, K. R.; KNOX, G. E.; GARITE, T. J. Oxytocin: new perspectives on an old drug. **American Journal of Obstetrics and Gynecology.**, v. 200, n. 35, p. 35.e1-35.e6, 2009.

COCHRANE COLLABORATION. Cochrane Community. **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.** Version 5.1.0. [update March 2011], 2011. Disponível em: <http://www.cochrane.org/training/cochrane=handbook>. Acesso em 08 Jan 2019.

COCHRANE COLLABORATION. Cochrane Community. **Review Manager Software of Cochrane 5.3.** [Internet] 2014 [acesso em 22 jul 2019]. Disponível: https://community.cochrane.org/sites/default/files/uploads/inline-files/RevMan_5.3_User_Guide.pdf. Acessado em: 10 Jan 2019.

COIRO, V.; ROTI, E.; D'AMATO, L.; ALBONI, A. et al. Effect of Bromocriptine on Neurophysin secretion in pregnant women in labour. **Gynecol Endocrinol.**, v. 2; p. 35-43, 1988.

COOK, D. J.; MULROW, C. D.; HAYNES, R. B. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. **Ann Intern Med.**, v. 126, n. 1, p. 376-80, 1997.

CORDEIRO, A. M.; OLIVEIRA, G. M.; RENTERÍA, J. M.; GUIMARÃES, C. A. Revisão sistemática: uma revisão narrativa. **Rev. Col. Bras. Cir.**, v. 34, n. 6, p. 428-31, 2007.

COTRIN JUNIOR, I.; PORTO, F. B. L.; MUNIZ, A.; MORETTI, A. S. et al. Efeito da metoclopramida sobre a produção leiteira de porcas no puerpério e o ganho de peso de leitões. **Braz. J. vet. Res. anim. Sci.**, v. 43, n. 1, p. 42-50, 2006.

CRITICAL APPRAISAL SKILLS PROGRAMME (CASP) [Internet]. **Evaluation tool for quantitative studies**. Oxford (UK): CASP; 2007a [cited 2018 Nov 1]. Disponível em: <http://fhsc.salford.ac.uk/hcprdu/tools/quantitative.htm>. Acessado em: 20 Jul. 2019.

CRITICAL APPRAISAL SKILLS PROGRAMME (CASP) [Internet]. **10 questions to help you make sense of qualitative research**. Oxford (UK): CASP; 2007b [cited 2018 Nov 1]. Disponível em: http://www.phru.nhs.uk/Doc_Links/Qualitative%20Appraisal%20Tool.pdf. Acessado em: 20 Jul 2019.

DE-LA-TORRE-UGARTE-GUANILO, M. C.; TAKAHASHI, R. F.; BERTOLOZZI, M. R. Revisão Sistemática: noções gerais. **Rev Esc Enferm USP**, v. 45, n. 5, p. 1260-6, 2011.

DINIS, J. Como e Porquê um Ensaio Clínico. **Rev. Port. Cir.**, n. 24, p. 75-8, 2013.

DODD, K. J.; TAYLOR, N. F.; DAMIANO, D. L. A systematic review of the effectiveness of strength-training programs for people with cerebral palsy. **Arch Phys Med Rehabil.**, v. 83, n. 8, p. 1157-64, 2002.

DOWNS, S.; BKACK, N. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions. **J Epidemiology Community Health.**, v. 52, n. 6, p. 377-84, 1998.

DRUGS.com [Internet]. **International names for Metoclopramide Information from Drugs.com**; A03FA01 [Update: 21 Jul 2019]. Disponível em: <https://www.drugs.com/international/metoclopramide.html>. Acessado em: 20 Jul 2019.

EDESSY, M.; EL-DARWISH, A. E. G.; NASR, A. A. M.; EL-GABER ALI, A. E. A.; EL-KATATNY, H. TAMMAM, M. Different modalities in first stage enhancement of labor. **Gen. Health Med. Sci.**, v. 2, n. 1, p. 1-4, 2015.

EGGER, M.; SMITH, G. D. Bias in location and selection of studies. **BMJ.**, v. 316, n. 7124, p. 61-6, 1998.

EISENACH, J. C.; DEWAN, D. M. Metoclopramide exaggerates stress-induced tachycardia in pregnant sheep. **Anesth Analg.**, v. 82, n. 3, p. 607-11, 1996.

ELLAITHY, M. Use of an antiemetic to shorten working time in nulliparous women. NCT01937234. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/show/nct01937234>. [First Posted: 09 Set 2013] [Last Update Posted: 10 Mar 2017]. Acessado em: 20 Jul 2019.

EVANS, D. Hierarchy of evidence: a framework for ranking evidence evaluating healthcare interventions. **Journal of Clinical Nursing.**, v. 12, p. 77-84, 2003.

EVANS, D. Systematic reviews of nursing research. **Intensive and Critical Care Nurs.**, v. 17, n. 1, p. 51-7, 2001.

FARIA, R. M. O.; SAYD, J. D. Abordagem sócio-histórica sobre a evolução da assistência ao parto num município de médio porte de Minas Gerais (1960-2001). **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 18, n. 8, p. 2421-30, 2013.

FISSEHA, G.; BERHANE, Y.; WORKU, AL. Quality of intrapartum and newborn care in Tigray, Northern Ethiopia. **BMC Pregnancy Childbirth.**, v. 19, n. 37, 2019.

FLETCHER, R. H.; FLETCHER, S. W. Tratamento. In: FLETCHNER, R. H.; FLERCHNER, S. W. **Epidemiologia clínica: elementos essenciais.** Porto Alegre: Artmed, 2014. p. 153-78.

FRAGNETO, R. Y.; MOORE, C. H.; ROSS, V. H.; PAN, P. H. Metoclopramide does not decrease the use of ACP by periodic route in parturients a termo during the work of labor. **Anesthesiology.**, v. 83, n. 0, p. A996-6, 1995.

FULLERTON, J. T.; GHÉRISSI, A.; JOHNSON, P. G.; THOMPSON, J. B. Competence and Competency: Core Concepts for International Midwifery Practice. **International Journal of Childbirth.**, v. 1, n. 1, p. 6-12, 2011.

GALVÃO, C. M.; SAWADA, N. O.; TREVIZAN, M. A. Revisão sistemática: recurso que proporciona a incorporação das evidências na prática de enfermagem. **Rev Latino-am Enfermagem**, v. 12, n.3, p. 549-56, 2004.

GREENHALGH, T. Papers that summarise other papers (systematic reviews and meta-analyses). **BMJ**, v.13, n. 315 (7109), p. 672-5, 1997.

HADADIANPPOUR, S.; SHAHRZAD, T.; ANAHITA, T.; MASOUMEH, F. Immediate dilation of a tight or stenotic cervix by intra-procedural administration of hyoscine butylbromide: a clinical trial. **International Journal of Reproductive Biomedicine.**, n. 4, v. 17, p. 253-60, 2019.

HALE, T. W.; ROWE, H. E. Medications and Mothers' Milk. A Manual of Lactational Pharmacology. 17th ed. **Springer Publishing Company.** 2017.

HEDENBRO, J. L.; OLSSON, A. M. Metoclopramide and ureteric colic. **Acta Chir Scand.**, v. 154, n. 7-8, p. 439-40, 1988.

HELM, G.; OWMAN, C.; ROSENGREN, E.; SJOBERG, N. O. Regional and cyclic variations in catecholamine concentration of the human fallopian tube. **Biol Reprod.**, v. 26, n. 4, p. 553-8, 1982.

HIGGINS, J. P. T.; ALTMAN, D. G.; STERNE, J. A. C. **Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies.** In: HIGGINS, J. P. T.; GREEN, S.; editors. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions.* Version 5.1.0. [update March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Disponível em: http://hiv.cochrane.org/sites/hiv.cochrane.org/files/uploads/Ch08_Bias.pdf. Acessado em: 10 Ago 2018.

HIGGINS, J.P.T.; GREEN S. (editors). **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions** Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Disponível em: <http://www.cochrane-handbook.org>. . Acessado em: 20 Jul 2019.

- IRAVANI, M.; JANGHORBANI, M.; ZAREAN, E.; BAHRAM, M. An overview of systematic reviews of normal labor and delivery management. **Iran J Nurs Midwifery Res.**, v. 20, n. 3, p. 293-303, 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4462052/>. . Acessado em: 20 Jul 2019.
- HOWARD, F. A.; SHARP, D. S. The effect of intra-muscular metoclopramide on gastric emptying during labour. **Postgrad Med J**, v. 49, n. 0, suppl. 4, p. 53-7, 1973.
- HOWICK, J.; KENNEDY, A. G.; MEBIUS, A. The Philosophy of Evidence-Based Medicine. **Chichester, UK: Wiley-Blackwell**, p. 1-18, 2011.
- HULLEY, S. B.; CUMMINGS, S. R.; BROWNER, W. S.; GRADY, D. G.; NEWMAN, T. B. **Delineando a pesquisa clínica**. 4ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.
- INTERNATIONAL CONFEDERATION OF MIDWIVES (ICM). **Essential competencies for basic Midwifery Practice**. [Internet] 2002 Disponível em: http://www.saude.mppr.mp.br/arquivos/File/kit_atencao_perinatal/manuais/competencias_obs_tetricia_2005.pdf. Acessado em: 20 Jul 2019.
- INTERNATIONAL CONFEDERATION OF MIDWIVES (ICM). **Essential competencies for basic Midwifery Practice**. [Internet] 2010. Disponível em: <https://www.nvkvv.be/file?fle=326878>. Acessado em: 20 Jul 2019.
- INTERNATIONAL CONFEDERATION OF MIDWIVES (ICM). Strengthening Midwifery Globally. **Essential competencies for basic Midwifery Practice**. [Internet] 2018 [update Jul 2019]. Disponível em: https://www.internationalmidwives.org/assets/files/general-files/2018/10/icm-competencies---english-document_final_oct-2018.pdf. . Acessado em: 20 Jul 2019.
- ISOLA, S.; ADAMS, N. Metoclopramide. **StatPearls** [Internet] 2019 [last update: 14 Jun 2019]. Acessado em: 20 Jul. 2019.
- JADAD, A. R.; MOORE, R. A.; CARROLL, D.; JENKINSON, C. et al. the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? **Controlled Clinical Trials.**, v.17, n. 1, p 1-12, 1996.
- JÜNI, P.; ALTMAN, D. G.; EGGER, M. Assessing the quality of randomized controlled trials. In: EGGER, M.; DAVEY SMITH, G.; ALTMAN, D. G. (Ed.). **Systematic reviews in healthcare: meta-analysis in context (English Edition)**. 2 ed. London: **BMJ Brooks**, 2013.
- JUSTIN-BESANÇON L.; LAVILLE C. Action antiémétique du métoclopramide vis-à-vis de l'apomorphine et de l'hydergine [Antiemetic action of metoclopramide with respect to apomorphine and hydergine]. **C R Seances Soc Biol Fil.**, v. 158, p. 723-7, 1964.
- KARAGOZ, G.; KADANALI, A.; DEDE, B.; ANADOL, U. et al. Metoclopramide-induced acute dystonic reaction: a case report. **Eurasian J Med.**, v.45, n. 1, p. 58–59, 2013.
- LANDIS, J. R; KOCHI, G. G. The measurement of observer agreement for categorical data. **Biometrics**, v. 33, n. 1, p. 159-74, 1977. Disponível em: <https://vdocuments.site/landis-koch-1977.html>. Acesso em: 10 Dez 2018.

LAW, M.; BAUM, C. Evidence-based practice. **Can J Occup Ther.**, n. 65, p. 131-5, 1998.

LAZZARETTO, E.; NESPOLI, A.; FUMAGALLI, S.; COLCIAGO, E.; PEREGO, S.; LOCATELLI, A. Intrapartum care quality indicators: a literature review. **Minerva Ginecol.**, v. 70, n. 3, p. 346-56, 2018.

LEAL, M. C.; PEREIRA, A. P. E.; DOMINGUES, R. M. S. M.; THEME FILHA, M. M.; DIAS, M. A. B.; NAKAMURA-PEREIRA, M.; BASTOS, M. H.; GAMA, S. G. N. Intervenções obstétricas durante o trabalho de parto e parto em mulheres brasileiras de risco habitual. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 1, Suppl. 30, p. S17-S47, 2014.

LECHNER, W.; BERGANT, A. Influence on uterine activity of dopamine antagonist metoclopramide. **Zeitschrift fur Geburtshilfe und Neonatologie.**, v. 204, n. 3, p. 114-6, 2000.

LEPPERT, P. C. Anatomy and physiology of cervical ripening. **Clinical Obstetrics and Gynecology**, v. 38, n. 2, p. 267-79, 1995.

LEMONS, A. GRADE: um sistema para graduar qualidade da evidência e força da recomendação e as implicações para a prática fisioterapêutica. **Fisiot. Bras.**, v. 18, n. 5, p. 657-66, 2017.

LIBERATI, A.; ALTMAN, D.G.; TETZLAFF, J.; MULROW, C.; GOTZSCHE, P.C.; IOANNIDIS, J.P.A.; CLARKE, M.; DEVEREAUX, P.J.; KLEIJNEN, J.; MOHER, D. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. **PLoS Med.** 2009; 6(7): e1000100. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1000100> PMID:19621070. Acessado em: 10 Jul 2019.

LINDE, K.; WILLICH, S. N. How objective are systematic reviews? Differences between reviews on complementary medicine. **J R Soc Med.**, n. 96, p. 17-22, 2003.

LOBO, S. F.; OLIVEIRA, S. M. J. V.; SCHNECK, C. A.; SILVA, F. M. B.; BONADIO, I. C.; RIESCO, L. M. G. Maternal and perinatal outcomes of an alongside hospital birth center in city São Paulo, Brazil. **Rev Esc Enferm USP**, v. 44, n. 3, p. 800-6, 2010.

MACAULEY, L.; PHARM, B.; TUGWELL, P. et al. Does the inclusion of grey literature influence estimates of interventions reported in meta-analyses? **The Lancet.**, v. 356, n. 9237, p. 1228-31, 2000.

MAHER, C. G.; SHERRINGTON, C.; HERBERT, R. D.; MOSELEY, A. M.; ELKINS, M. Reliability of the Pedro Scale for rating quality of randomized controlled trials. **Phys. Ther.**, n. 83, n. 8, p. 713-21, 2003.

MAMEDE, F. V. Reflexão sobre revisão sistemática em saúde. **Texto Contexto Enferm.**, Florianópolis, v. 23, n. 2, p. 479-83, 2014.

MANCINI, M. C.; CARDOSO, J. R.; SAMPAIO, R. F.; COSTA, L. C. M.; CABRAL, C. M. N.; COSTA, L. O. P. Tutorial para elaboração de revisões sistemáticas para o Brazilian Journal of Physical Therapy (BJPT). **Braz. J. Phys. Ther.**, v. 18, n. 6, 2014.

MARMO, E.; MAGLIULO, S.; DI GIACOMO, S. Metoclopramide and uterine muscles. **Farmacol. Prat.**, v. 24, n. 6, p. 342-54, 1969.

MCGARRY, J. M. The antiemetic effect of metoclopramide with na account of some experiments to evaluate the effect of drugs on the gastric drainage at the beginning of labor. **Postgrad Med J.**, v. 49, n. 0, p. 51-2, 1973.

MEDINA, E. U.; PAILAQUILÉN, R. M. B. A revisão sistemática e sua relação com a prática baseada na evidência em saúde. **Rev. Latino-Am Enf.**, Ribeirão Preto, v. 18, n. 4, p. 1-8, 2010.

MESSINIS, I. E.; LOLIS, D. E.; DALKALITSIS, N. Effect of metoclopramide in the secretions of maternal and fetal prolactin during labor. **Obstet Gynecol.**, v. 60, n. 6, p. 686-8, 1982.

MITCHELL, W. C.; VENABLE, D. D. Effects of metoclopramide on detrusor function. **J Urol.**, v. 134, n. 4, p. 791-4, 1985.

MOOS, F.; RICHARD, H. Effects of dopaminergic antagonista and agonist on oxytocin release induced by variouns stimuli. **Neuroendocrinology.**, v. 28, n. 2, p. 138-44, 1979.

MUKAINDO, A. M.; STONES, W. The efficacy of intravenous hyoscine-n-butylbromide for acceleration of labour in primiparous women: a randomised controlled trial. **Journal Home.**, v. 28, n. 1, p. 12-17, 2016.

MULLER, T. F.; NAESH, O.; SVARE, E.; JENSEN, A.; GLYNGDAL, P. Metoclopramide (Primperan) in the treatment of ureterolithiasis. A prospective double-blind study of metoclopramide compared with morphatropin on ureteral colic. **Urol Int.**, v. 45, n. 2, p. 112-3, 1990.

MURPHY, D. F.; NALLY, B.; GARDINER, J.; UNWIN, A. Effect of metoclopramide on gastric employment before escape and emergency. **British Journal of Anaesthesia.**, v. 56, n. 10, p. 1113-6, 1984.

NARCHI, N. Z. Análise do exercício de competências dos não médicos para atenção à maternidade. **Saúde Soc. São Paulo**, v. 19, n. 1, p. 147-58, 2010.

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH (NIH). **Clinical trials**. [Site]. 2015 Disponível em: <https://www.nih.gov/research-training/clinical-trials>. Acessado em: 30 Out 2018.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE). **Intrapartum care for healthy women and babies: Clinical guideline**. London, 2014. [Reviewed in february 2017]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg190>. Acessado em: 30 Out 2018.

- NISHII, O.; TAKEUCHI, T.; TAKAHASHI, M.; OKAMURA, T.; YAGINUMA, T.; KOBATASHI, T. Evaluation of the neuroendocrine dopaminergic control of prolactin release during labor in humans. **Nippon Naibunpi Gakkai Zasshi.**, v. 62, n. 2, p. 108-16, 1986.
- NOBRE, M. R. C.; BERNARDO, W. M.; JATENE, F. B. A Prática clínica baseada em evidência. Parte III – avaliação crítica das informações de pesquisas clínicas. **Rev. Bras. Reumatol.**, v. 44, n. 6, p. 410-8, 2004.
- NOMURA, K.; KURIMOTO, F.; DEMURA, H et al. Effect of metoclopramide on plasma vasopressin in man. **Clin Endocrinol (Oxf).**, v. 21, n. 2, p.117-21, 1984.
- NYSTEDT, A.; HILDINGSSON, I. Diverse definitions of prolonged labour and its consequences with sometimes subsequeunte inappropriate treatment. **BMC Pregnancy and Childbirth.**, v. 14, n. 233, 2014.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Maternidade segura.** Assistência ao parto normal: um guia prático. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 1996.
- OUZZANI, M.; HAMMADY, H.; FEDOROWICZ, Z.; ELMAGARMID, A. Rayyan — a web and mobile app for systematic reviews. **Systematic Reviews.**, v. 5, n. 210, p. 2-10, 2016.
- PEREIRA, M. G.; GALVÃO, T. F. Extração, avaliação da qualidade e síntese dos dados para revisão sistemática. **Epidemiol Serv Saude.**, v. 23, n. 3, p. 577-8, 2014.
- PETERS, M. D. J.; GODFREY, C. M.; MCLNERNEY, P. et al. **Joanna Briggs Institute (JBI) Reviewers Manual 2015.** [S.I: s.n.]. 2015. Disponível em: http://joannabriggs.org/assets/docs/sumari/Reviewers-Manual_Methodology-for-JBI-Scoping-Reviews_2015_v2.pdf. Acessado em: 15 Ago 2019.
- PINDER, R. M.; BROGDEN, R. N.; SAWYER, P. R.; SPEIGHT, T. M.; AVERY, G. S. Metoclopramide: a review of its pharmacological properties and clinical use. **Drugs.**, v. 12, n. 2, p. 81-131, 1976.
- REZENDE FILHO, J.; MONTENEGRO, C. A.B. **Obstetrícia Fundamental.** 14ª. Edição. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan; 2018.
- RAMINELLI, M.; HALN, S.R. Medications in breastfeeding: what evidence is there? na amamentação: quais as evidências? **Ciênc. saúde coletiva.**, v. 24, n. 2, p. 573-87, 2019.
- ROHWER, A. C.; KHONDOWE O, YOUNG T. Antispasmodics for labour. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, 2013.
- ROSENBLATT, W. H.; CIOFFI, A. M.; SINATRA, R.; SABERSKI, L. R.; SILVERMAN, D. G. Metoclopramide: an analgesic adjunct to patient-controlled analgesia. **Anesth Analg.**, v. 73, n. 5, p. 553-5, 1991.
- ROSENBLATT, W. H.; CIOFFI, A. M.; SINATRA, R.; SILVERMAN, D. G. Metoclopramide-enhanced analgesia for prostaglandin-induced termination of pregnancy. **Anesth Analg.**, v. 75, n. 5, p. 760-3, 1992.

- ROSS, M.H. *Histologia: texto e atlas. Em correlação com a biologia celular e molecular.* Michael H. Ross, Wojciech Pawlina; [revisão técnica Jorge Mamede de Almeida: tradução Antonio Francisco Dieb Paulo]. – [Reimpr.] – Rio de Janeiro: **Guanabara Koogan**, Ed. 7, p. 980, 2016.
- ROSSITER, D. **South African Medicines Formulary.** University of Cape Town. Division of Clinical Pharmacology: South African Medical Association. Health and Medical Publishing Group. Rondebosch, South African: Group of the South African Medical Association. 11th Edition. 2014.
- ROTI, E.; ROBUSCHI, E. G.; D'AMATO, G. R.; FATONE A.; BENASSI, M. Failure of metoclopramide to affect the concentration of thyrotropin in the human fetus term. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.**, v. 56, n. 5, p. 1071-5, 1983.
- ROWE, H.; BAKER, T.; HALE, T. W. Maternal Medication, Drug Use, and Breastfeeding. **Child Adolesc Psychiatric Clin N Am.**, v. 24, n. 1, p. 1-20, 2015.
- SAMPAIO, R. F.; MANCINI, M. C. Estudos de revisão sistemática: um guia para síntese criteriosa da evidência científica. **Rev. bras. fisioter.**, v. 11, n. 1, p. 83-9, 2007.
- SAMUELS, L. Pharmacotherapy update: hyoscine butylbromide in the treatment of abdominal spasms. **Clinical Medicine Insights: Therapeutics**, v. 1; p. 647–55, 2009.
- SANDELOWSKI, M.; BARROSO, J. **Handbook for synthesizing qualitative research.** New York: Springer Publishing Company, 2007.
- SANFELICE, C. F. O.; ABBUD, F. S. F.; PREGNOLATTO, O. S.; SILVA, M. G.; SHIMO, A. K. K. Do parto institucionalizado ao parto domiciliar. **Rev Rene.**, v. 15, n. 2, p. 362-70, 2014.
- SANGER, G. J.; ANDREWS, P. L. A history of drug discovery for treatment of nausea and vomiting and the implications for future research. **Front. Pharmacol.**, v. 9, n.913, 2018.
- SCHELIN, S. Observations on the effect of metociopramide (Primperan) on the human ureter. **Scand J Urol Nephrol.**, v. 13, n. 1, p. 79-82, 1979.
- SCHNECK, C. A.; RIESO, M. L. G.; BONADIO, I. C.; DINIZ, C. S. G.; OLIVEIRA, S. M. J. V. Resultados maternos e neonatais em centro de parto normal peri-hospitalar e hospitalar. **Rev Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 41, n. 6, p. 77-86, 2012.
- SCHULZ, K. F.; GRIMES, D. A. Epidemiological methods 8: blinded randomized trial: what one covers up is what one obtains. **Z Arztl Fortbild Qualitatssich.**, v. 101, n. 9, p. 630-7, 2007.
- SEKHAVAT, L.; KARBASI, S. A.; FALLAH, R.; MIROWLIAI, M. Effect of hyoscine butylbromide first stage of labour in multiparous women. **African Health Sciences**, v. 12, n. 4, p. 408-11, 2012.

SHABANIAN S.; KALBASI G.; SHABANIANI B.; KHORAM F.; GANJI I. The effect of addition of metoclopramide to lidocaine in pain patients with post-episiotomy reptiles graus II and III. **J. Clin. Diagn. Res.**, v. 11, n. 4, p. QC11-4, 2017.

SIMÕES, M. L. P. B.; COLLAÇO, M. L.; MARQUES, L. O.; CANALLI, L. S.; MELLO, A. L. C. Efeitos da metoclopramida sobre o aparelho genital de ratas virgens. **J. bras. Ginecol.**, v. 105, n. 1, p. 11-6, 1995.

SIROHIWAL, D.; DAHIYA, K.; MANDIRA, D. E. Efficacy of hyoscineN-butyl bromide (Buscopan) suppositories as a cervical spasmolytic agent in labour. **Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology**, v. 45, n. 2, p. 128-9, 2005.

SOMMERS, De K. **Sommers' Pharmacology**. Pretoria: UP Drukkers, 2002.

SONG, F.; EASTWOOD, A. J.; GILBODY, S.; DULEY, L.; SUTTON, A. J. Publication and related biases. **Health Technol. Assess.**, v. 4, n. 10, p. 1-115, 2000

SRIVASTAVA, K.; SINHA, P.; SHARMA, R; GUPTA, U. A comparative study of the effect of drotaverine hydrochloride with hyoscine butylbromide in first stage of labor. **Int J Basic Clin Pharmacol.**, n. 4, v. 3, p. 488-91, 2015.

STEELE, C. B.; LEIGHTON, B.F.; WAPNER, R.; NORRIS, M. Metoclopramide does not diminish the duration of the labor of the labor and does not decrease the cessaries in parturientes a termo. **Society for Obstetrics Anesthesia and Perinatology**, unknown data.

STERNE, J. A. C.; HIGGINS, J. P. T.; ELBERS, R. G.; REEVES, B. C. et al **The ROBINS-I toll: detailed guidance - Risk of Bias In Non-randomized Studies of interventions**. [Internet] 2016 [update out 2016]. Disponível em <http://www.riskofbias.info>. Acessado em: 02 Jan 2019.

STRAUSS, S. E.; GLASZIOU, P.; RICHARDSON, W. S.; HAYNES, R. B. **Evidence-Based Medicine: How to practice and teach EBM**. 5a. ed. Editora Elsevier, 2018.

SUTTON, A. J.; DUVAL, S. J.; TWEEDIE, R. L.; ABRAMS, K. R.; JONES, D. R. Empirical assessment of effect of publication bias on meta-analyses. **BMJ**, v. 320, n. 7429, p. 1574-7, 2000.

TANG, Y.Y.; DU, Y.; NI, J.; MA, Y.S.; LIN, X. M.; ZHOU, J. Relaxing effects of metoclopramide and magnesium sulfate in the isolated gestational miometry: in vitro study. **Int J Obstet Anesth.**, v. 23, n. 2, p. 131-7, 2014.

THOMSON REUTERS COMPANY. **Quick Reference Guide – EndNote**. [Internet] 2015 Disponível em: <https://endnote.com/wp-content/uploads/m/pdf/en-online-qrc.pdf>. Acessado em: 10 Jan 2019.

VARGAS, L. S.; AQUINO, R. L.; SOUSA NETO, A. L. et al. Outlining Clinical Research: Delineando la investigation clinica. **Rev. enferm. UPFE on line.**, Recife, v. 13, n. 1, p. 288-9, 2019.

VELLA, L.; FRANCIS, D.; HOULTON, P.; REYNOLDS, F. Comparison between antiemetic metoclopramide and prometazin in labor. **Br Med J (Clin Res Ed)**, v. 290, n. 6476, p. 1173-5, 1985.

VON ELM., E.; POGLIA, G.; WALDER, B.; TRAMER, M. R. Different patterns of duplicate publication: an analysis of articles used in systemic reviews. **JAMA**, v. 291, n. 8, p. 974-80, 2004.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Makingp safer: the critical role of the skilled attendant**. Geneva, 2004.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Recommendations: intrapartum care for a positive childbirth experience**. Geneva: World Health Organization; 2018.

YUEL, V. I.; KAUR, V.; KAUR, D. Programmed labour for optimizing labor and delivery. **JK Science**, v. 10, v. 2, p. 62-4, 2008.

REFERÊNCIAS INCLUÍDAS NO ESTUDO

AHMED, L. T.; MEROUANA, N.; SOUIAH, N.; CHENNTOUF, M.; LARBII, L. O. Antispasmodics in obstetrics: myth or reality. **Journal of Gynecology, obstetrics and reproduction biology.**, v. 11, n. 2, p. 281-4, 1982.

ELLAITHY, M. Use of an antiemetic to shorten working time in nulliparous women. NCT01937234. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/show/nct01937234>. [First Posted: 09 Set 2013] [Last Update Posted: 10 Mar 2017].

FRAGNETO, R. Y.; MOORE, C. H.; ROSS, V. H.; PAN, P. H. Metoclopramide does not decrease the use of ACP by periodic route in parturients a termo during the work of labor. **Anesthesiology.**, v. 83, n. 0, p. A996-6, 1995.

HOWARD, F. A.; SHARP, D.S. The effect of intra-muscular metoclopramide on gastric emptying during labour. **Postgrad Med J**, v. 49, n. 0, suppl. 4, p. 53-7, 1973.

LECHNER, W.; BERGANT, A. Influence on uterine activity of dopamine antagonist metoclopramide. **Zeitschrift fur Geburtshilfe und Neonatologie.**, v. 204, n. 3, p. 114-6, 2000.

MARMO, E.; MAGLIULO, S.; DI GIACOMO, S. Metoclopramide and uterine muscles. **Farmaco Prat.**, v. 24, n. 6, p. 342-54, 1969.

MCGARRY, J. M. The antiemetic effect of metoclopramide with na account of some experiments to evaluate the effect of drugs on the gastric drainage at the beginning of labor. **Postgrad Med J.**, v. 49, n. 0, p. 51-2, 1973.

MESSINIS, I. E.; LOLIS, D. E.; DALKALITSIS, N. Effect of metoclopramide in the secretions of maternal and fetal prolactin during labor. **Obstet Gynecol.**, v. 60, n. 6, p. 686-8, 1982.

NARCHI, D. F.; NALLY, B.; GARDINER, J.; UNWIN, A. Effect of metoclopramide on gastric employment before escape and emergency. **British Journal of Anaesthesia.**, v. 56, n. 10, p. 1113-6, 1984.

NISHII, O.; TAKEUCHI, T.; TAKAHASHI, M.; OKAMURA, T.; YAGINUMA, T.; KOBATASHI, T. Evaluation of the neuroendocrine dopaminergic control of prolactin release during labor in humans. **Nihon Naibunpi Gakkai Zasshi.**, v. 62, n. 2, p. 108-16, 1986.

ROSENBLATT, W. H.; CIOFFI, A. M.; SINATRA, R.; SABERSKI, L. R.; SILVERMAN, D. G. Metoclopramide: an analgesic at patient-controlled analgesia. **Anesth. Analg.**, v.73, n. 5, p. 553-5, 1991.

ROSENBLATT, W. H.; CIOFFI, A. M.; SINATRA, L. R.; SILVERMAN, D. G. Analgesia with metoclopramide in the interrupção of pregnancy-induced prostaglandina. **Anesth. Analg.**, v, 75, n. 5, p. 760-3, 1992.

ROTI, E.; ROBUSCHI, E. G.; D'AMATO, G. R.; FATONE, A.; BENASSI, M. Failure of metoclopramide to affect the concentration of thyrotropin in the human fetus term. The **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.**, v. 56, n. 5, p. 1071-5, 1983.

SHABANIAN, S.; KALBASI, G.; SHABANIANI, B.; KHORAM, F.; GANJI, I. The effect of addition of metoclopramide to lidocaine in pain patients with post-episiotomy reptiles graus II and III. **J. Clin. Diagn. Res.**, v. 11, n. 4, p. QC11-4, 2017.

STEELE, C. B.; LEIGHTON, B. F.; WAPNER, R.; NORRIS, M. Metoclopramide does not diminish the duration of the labor of the labor and does not decrease the cessaries in parturientes a termo. **Society for Obstetrics Anesthesia and Perinatoloy**, unknown data.

TANG, Y. Y.; DU, Y.; NI, J.; MA, Y. S.; LIN, X. M.; ZHOU, J. Relaxing effects of metoclopramide and magnesium sulfate in the isolated gestational miometry: in vitro study. **Int J Obstet Anesth.**, v. 23, n. 2, p. 131-7, 2014.

VELLA, L.; FRANCIS, D.; HOULTON, P.; REYNOLDS, F. Comparison between antiemetic metoclopramide and prometazin in labor. **Br Med J (Clin Res Ed).**, v. 290, n. 6476, p. 1173-5, 1985.

APÉNDICE

APÊNDICE A

Descrição detalhada dos artigos primários selecionados nas bases de dados eletrônicas e excluídos posteriormente a partir da leitura do texto na íntegra, com suas respectivas justificativas para exclusão.

O artigo intitulado “*Metoclopramide does not decrease epidural PCA usage in term parturientes during pitocin-induced or augmented labor.*”, localizado através da base de dado eletrônica *Cochrane Mendelej.Ris*, de autoria de Fragneto RY, Moore CH, Ross VH e Pan PH, disponível no periódico *Anesthesiology*, volume 83, 3ª edição, na página A-966 e publicado em 1995, corresponde a um resumo de trabalho apresentado em um evento científico e publicado no referido periódico na forma de Anal de Congresso, conforme informação disponível em http://apps.webofknowledge.com/full_record.do?product=WOS&search_mode=GeneralSearch, acessado em 31 de janeiro de 2019, com o auxílio da bibliotecária da Biblioteca Central da Universidade de São Paulo – localizada na cidade de Ribeirão Preto, Adriana Ota. Inclusive, o próprio resumo não está disponível para acesso livre de domínio público ou através de bibliotecas parceiras (FRAGNETP et al., 1995). Diante do exposto, o presente estudo de Fragneto et al. (1995) não foi incluído em nossa amostra pois não cumpre o critério de inclusão “texto na íntegra”, o qual permite avaliar os critérios de elegibilidade definidos para a presente pesquisa.

O artigo intitulado “*The effect of intramuscular metoclopramidity on gastric employment in labor.*”, localizado através da base de dado eletrônica *Cochrane Mendelej.ris*, *Scopus* e *Embase*, de autoria de Howard FA e Sharp DS, disponível no periódico *Postgrad Med J.*, volume 49, Issue 0, supl. 4, pp. 53 a 57, publicado em 1973, teve por objetivo avaliar o efeito da metoclopramida intramuscular sobre o esvaziamento gástrico durante o trabalho de parto. A análise do efeito de uma dose única de 10 mg de metoclopramida, administrada via intramuscular, após a oferta de uma refeição teste líquida, demonstrou que a taxa de esvaziamento gástrico foi significativamente aumentada naquelas mulheres que receberam a metoclopramida, em comparação com aquelas que receberam placebo. Os autores defendem que qualquer meio de melhorar a taxa de esvaziamento gástrico em mulheres em trabalho de parto irá reduzir a incidência de vômitos associados à analgesia

geral de emergência e, assim, reduzir a taxa de mortalidade devido à Síndrome de Mendelson. A administração rotineira de metoclopramida antes da anestesia geral de emergência pode ajudar nesse objetivo (HOWARD; SHARP, 1973). Diante do exposto, o presente estudo de Howard e Sharp (1973) não foi incluído em nossa amostra pois não cumpre o critério de inclusão relacionado aos “desfechos clínicos”, o que o torna inelegível para a presente pesquisa.

O artigo intitulado “*Influence on uterine activity of dopamine antagonist metoclopramide.*”, localizado através da base de dados eletrônica *Scopus.Ris*, de autoria de Lechner W e Bergant A, disponível no periódico *Zeitschrift fur Geburtshilfe und Neonatologie*, volume 204, edição 3, páginas 114 a 116, publicado em 2000, desenvolvido pela Universitätsklinik für Frauenheilkunde Innsbruck, na Alemanha, investiga a influência da metoclopramida, antagonista da dopamina, na atividade uterina. Devido à sua atividade no trato gastrointestinal, a metoclopramide também é utilizada na gravidez, embora nada se saiba sobre o seu efeito no útero gestante. Portanto, os autores relataram que foi interessante observar uma mudança na atividade uterina após a aplicação de uma dose clínica relevante de metoclopramida. A amostra foi composta por tiras miométriais de 24 mulheres grávidas, removidas durante a cesárea e levadas para uma câmara de órgãos para análise e aferição de medidas das mudanças na atividade espontânea do miométrio após a aplicação de metoclopramida. Observou-se uma diminuição altamente significativa da atividade uterina e foi demonstrado que a metoclopramida, em contraste com o estômago e o ureter, exerceu não um efeito tonificante mais um efeito relaxante no útero (LECHNER; BERGANT., 2000). Diante do exposto, o presente estudo de Lechner e Bergant. (2000) não foi incluído em nossa amostra pois não cumpre o critério de inclusão de delineamento do estudo (do tipo ensaio clínico controlado randomizado) o qual o tornou inelegível para a presente pesquisa, embora a análise dos desfechos clínicos indicou estar alinhado aos critérios de elegibilidade da nossa pesquisa, assim como no estudo de Tang et al. (2000).

O artigo intitulado “*Metoclopramide and uterine muscles.*”, localizado através da base de dados *PubMed* e *Scopus*, de autoria de Marmo E, Magliulo S e Di Giacomo S, publicado no periódico, *Farmaco Prat*, volume 24, edição 6, páginas 342 a 354, no ano de 1969, não estava com o resumo e o texto integral disponível para acesso público online (MARMO; MAGLIULO; DI GIACOMO, 1969). A busca pelo artigo na íntegra foi realizada através da Comutação Bibliográfica - COMUT da Biblioteca Central da Universidade de São

Paulo, localizada na cidade de Ribeirão Preto, através do profissional Carlos Alberto Neves, que buscou a obtenção de cópia do estudo através da comutação a nível nacional e internacional. A busca teve por objetivo a obtenção de cópia do estudo através da comutação a nível nacional e internacional para posterior leitura do estudo na íntegra e avaliação dos critérios de inclusão e elegibilidade da presente pesquisa, como delineamento do estudo e desfechos clínicos elegíveis. No entanto, o presente artigo científico não está disponível para leitura na íntegra e inferimos que tal situação ocorreu por se tratar de uma publicação datada de 1969, um período que a informatização e a divulgação de trabalhos publicados em eventos e encontros científicos ainda não era uma prática dos organizadores e autores. Portanto, o presente artigo científico de Marmo, Magliulo e Di Giacomo (1969) não foi incluído na amostra pois não atendia aos critérios de elegibilidade da presente RS.

O artigo intitulado *“The antiemetic effect of metoclopramide with na account of some experiments to evaluate the effect of drugs on the gastric drainage at the beginning of labor.”*, localizado através das bases de dados eletrônicas *Cochrane Mendeley.Ris* e *Scopus*, de autoria de McGarry J, disponível no periódico *Postgrad Med J*, volume 49, edição 0, páginas 51 e 52, publicado em 1973, buscou investigar o efeito da metoclopramida no esvaziamento gástrico no início do trabalho de parto. O artigo traz uma explicação do uso de metoclopramida em trabalho de parto, com detalhes da metodologia de ensaio clínico, com algumas discussões sobre o estado atual do conteúdo gástrico no trabalho de parto. No entanto, o artigo embora já publicado está relacionado a um estudo clínico ainda incompleto (MCGARRY, 1973). Diante do exposto, o presente estudo de McGarry (1973) também não foi incluído em nossa amostra pois não cumpre o critério de inclusão relacionado aos “desfechos clínicos”, o que o torna inelegível para a presente pesquisa.

O artigo intitulado *“Effect da metoclopramide in the secrections of maternal and fetal prolactina during labor.”*, localizado através da base de dado eletrônica *Cochrane Mendeley.ris*, de autoria de Messinis IE, Lolis DE e Dalkalitsis N, publicado no periódico *Obstet Gynecol*, volume 60, edição 6, páginas 686 a 688 e publicado em 1982, investiga o efeito da administração materna aguda e crônica de metoclopramida sobre os níveis de prolactina no soro da artéria e veia umbilical em mulheres com gravidez normal durante o trabalho de parto. A amostra foi constituída por 30 mulheres e os resultados demonstraram que a prolactina materna sérica aumentou significativamente quando 20 mg de metoclopramida foi administrada por via intravenosa 30 a 45 minutos antes do parto vaginal.

Os valores de prolactina no soro dos vasos umbilicais não se alteraram em comparação aos valores de controle quando a metoclopramida foi administrada à mãe tanto como injeção intravenosa de 20 mg em bolus durante os últimos 4 dias de gestação até o parto. A administração oral de metoclopramida no final da gravidez provocou um aumento significativo nos níveis de prolactina no soro materno. Sugere-se que, em humanos, doses terapêuticas de metoclopramida administradas à mãe no final da gravidez estimulam a secreção de prolactina materna, mas não fetal (MESSINIS; LOLIS; DALKALITSIS, 1982). Diante do exposto, o presente estudo de Messinis, Lolis e Dalkalitsis (1982) também não foi incluído em nossa amostra pois não cumpre o critério de inclusão relacionado aos “desfechos clínicos”, o que o torna inelegível para a presente pesquisa.

O artigo intitulado “*Use of an antiemetic to shorten working time in nulliparous women.*”, localizado através da base de dado eletrônica Cochrane Mendeley.ris, de autoria de Ellaithy M., disponível para acesso na *Clinical Trials*, através do endereço eletrônico <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01937234>, publicado em 2017, atualizado pelo autor em 2017 e com último acesso em 08 de fevereiro de 2019, investiga o uso de metoclopramida durante o trabalho de parto. O autor descreve que as mulheres que preencherem os critérios de inclusão e exclusão e concordarem em ser incluídas no estudo seriam aleatoriamente designadas para receber uma injeção intravenosa de 10 mg de metoclopramida (grupo 1) ou o mesmo volume de placebo, isto é, cloreto de sódio a 0.9% (grupo 2). A randomização seria realizada usando sequencias de randomização geradas por computador. A alocação seria na proporção de 1:1. O registro de alocação do grupo seria mantido por um médico residente cuja responsabilidade é randomizar e elaborar a injeção, mas não tem envolvimento direto na tomada de decisão intraparto. Após a anamnese e o exame físico, cada participante iria tomar a medicação selecionada lentamente IV durante 2 min, a medicação designada seria repetida a cada 2 horas para um máximo de 3 doses. O monitoramento do bem-estar fetal e o progresso do trabalho de parto com representação partográfica também seriam realizados. A gestão do trabalho de parto estaria de acordo com o protocolo padrão de trabalho de parto, se a dilatação do trabalho de parto não progredisse adequadamente, ou seja, taxa de dilatação menor que 1 cm por hora, a amniotomia seria realizada se as membranas estivessem intactas. O aumento da ocitocina seria considerado após a ruptura das membranas somente se o colo do útero permanecesse inalterado em dois exames pélvicos consecutivos realizados com duas horas de intervalo. A infusão de ocitocina começaria com 5 mIU/min e aumentaria em 5mIU/min a cada 15 min para atingir sete contrações em 15 min, sendo a taxa máxima de ocitocina de 30

mIU/min. O estudo se propôs a avaliar os seguintes parâmetros para cada parturiente: tempo de metoclopramida ou injeções de placebo; tempo de dilatação completa do colo do útero; duração do primeiro estágio do trabalho de parto; duração do segundo estágio do trabalho de parto; duração do terceiro estágio do trabalho de parto; modo de entrega (tipo de parto); tempo e/ou intervalo entre a injeção e o parto; taxa de dilatação cervical e condição do neonato ao nascimento (ELLAITHY, 2017). O registro do ensaio clínico foi acessado pela última vez em 31 de janeiro de 2019, com o auxílio da bibliotecária da Biblioteca Central da Universidade de São Paulo – localizada na cidade de Ribeirão Preto, Adriana Ota, com o objetivo de localizar uma possível publicação dos resultados do referido estudo clínico de Mohamed Ellaithy (2017), sem sucesso. Também foi realizada uma exaustiva busca em bases de dados eletrônicas e fontes eletrônicas de divulgação de estudos científicos, com o auxílio da profissional citada, e não foi localizado nenhuma publicação que remetesse a resultados do estudo de Mohamed Ellaithy. (2017). A busca pelo artigo de Mohamed Ellaithy (2017) também foi realizada através da Comutação Bibliográfica - COMUT da Biblioteca Central da Universidade de São Paulo, localizada na cidade de Ribeirão Preto, através do profissional Carlos Alberto Neves, com o objetivo de localizar via comutação eletrônica nacional e internacional uma publicação que se correspondesse a divulgação dos resultados do referido estudo, mas nada foi localizado. A pesquisadora ERCA realizou também contato com Mohamed Ellaithy (2017), pesquisador principal do ensaio clínico em questão, através do *LinkedIn*, uma rede social para utilização estritamente profissional e foi informada pelo pesquisador referido que o estudo ainda não foi concluído e que os resultados ainda não foram publicados à comunidade científica, nem mesmo resultados preliminares. Diante do exposto, o presente estudo de Mohamed Ellaithy (2017) também não foi incluído em nossa amostra pois não cumpre o critério de inclusão relacionado aos “desfechos clínicos” ainda não divulgados para a comunidade científica, o qual permite inferir que os critérios de elegibilidade definidos para a presente pesquisa não foram contemplados.

O artigo intitulado “*Effect of metoclopramide on gastric emptying before and emergency.*”, localizado através das bases de dados eletrônica *Cochrane Mendeleu.Rys* e *Scopus*, de autoria de Murphy DF, Nally B, Gardiner J e Unwin A, disponível no periódico *British Journal of Anaesthesia*, volume 56, edição 10, páginas 1113 a 1116, publicado em 1984, buscou investigar o efeito da metoclopramida no esvaziamento gástrico antes da cesárea eletiva e de emergência. O efeito sobre o esvaziamento gástrico da metoclopramida intravenosa foi estudado em três grupos de parturientes. A amostra foi composta por 120

mulheres. Os grupos incluíam aquelas que foram submetidas a cesárea eletiva, aquelas que estavam em trabalho de parto estabelecido e aquelas que receberam narcóticos enquanto estavam em trabalho de parto estabelecido, com seus respectivos controles. Foi observado um atraso significativo no esvaziamento gástrico quando o trabalho de parto estava estabelecido. Este atraso foi prolongado ainda mais pela administração de um narcótico. A metoclopramida intravenosa produziu uma melhora significativa no esvaziamento gástrico em todos os grupos (MURPHY et al., 1984). Diante do exposto, o presente estudo de Murphy et al. (1984) não foi incluído em nossa amostra pois não cumpre o critério de inclusão relacionado aos “desfechos clínicos” o que não o torna elegível para a presente pesquisa.

O artigo intitulado “*Evaluation of the neuroendocrine dopaminergic control of prolactin release during labor in humans.*”, localizado através das bases de dados eletrônica *PubMed* e *Scopus*, de autoria Nishii O, Takeuchi T, Takahashi M, Okamura T, Yaginuma T e Kobayashi T, disponível no periódico *Nihon Naibunpi Gakkai Zasshi*, volume 62, número 2, páginas 108 a 116, publicado em 1986, teve por objetivo avaliar o controle neuroendócrino dopaminérgico da liberação de prolactina durante o trabalho de parto em humanos. Os autores relatam que oito mulheres com gravidez normal a termo receberam via administração intravenosa 10 mg de metoclopramida (M), antagonista da dopamina, antes e durante o trabalho de parto. Os níveis séricos de prolactina (PRL), TSH, GH e cortisol foram medidos por radioimunoensaio específico nos intervalos de tempo trinta minutos antes, no momento, 30 minutos depois e 60 minutos depois da administração de M. Níveis séricos basais de PRL antes do trabalho de parto, 287,5 +- 28,6 ng/ml (média +- SE), diminuíram significativamente durante o trabalho de parto para 237,0 +- 22,4 e 216,4 +- 22,9 ng/ml (p menor que 0,05 em ambos) aos 0 e 30 minutos antes da administração M, respectivamente. Os incrementos na PRL sérica aos 30 e 60 minutos após a administração M durante o trabalho de parto (209,5 +- 33,9 e 120,0 +- 27,1 ng/ml, respectivamente) não foram significativamente diferentes daqueles antes do trabalho de parto (202,1 +- 48,7 e 89,9 +- 3,1 ng/ml, respectivamente), sugerindo que o declínio nos níveis séricos de PRL durante o trabalho de parto não é devido ao controle dopaminérgico. Os níveis séricos basais de TSH e GH não foram significativamente alterados pelo trabalho de parto e pela administração de metoclopramida antes ou durante o trabalho de parto. Os níveis séricos de cortisol tenderam a aumentar durante o trabalho de parto, mas essas mudanças não foram significativas. Os dados sugerem que as liberações de PRL da hipófise durante o trabalho de parto não são controladas pelo mecanismo dopaminérgico (NISHII et al., 1986). Diante do exposto, o presente estudo

de Nishii et al. (1986) não foi incluído em nossa amostra pois não cumpre o critério de inclusão relacionado aos “desfechos clínicos” o que não o torna elegível para a presente pesquisa.

O artigo intitulado *“Failure of metoclopramide to affect the concentration of thyrotropin in the human fetus term.”*, de autoria de Roti E, Robuschi G, Emanuele R, D’Amato L, Gnudi A, Fatone M, Benassi L, Foscolo MS, Gualerzi C e Braverman LE, localizado através da base de dados eletrônica PubMed e Scopus, disponível no periódico *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, volume 56, número 5, páginas 1071 a 1075, publicado em 1983. Nesse estudo, a metoclopramida, uma droga bloqueadora potente do receptor de dopamina, ou uma solução salina, foi administrada a 125 gestantes a termo em vários intervalos de tempo (5 -412 minutos) antes do parto. O soro materno foi obtido antes e após a injeção de metoclopramida. O sangue do cordão foi obtido no parto em mulheres tratadas com metoclopramida e salinas (grupo controle). Não foram observadas alterações significativas nas concentrações séricas de TSH, T4, T3 ou rT3 no sangue materno ou do cordão umbilical após a administração de metoclopramida. Estes resultados sugeriram que, em contraste com mulheres não grávidas eutireoidianas e homens, a administração de metoclopramida não induz um aumento na concentração sérica de TSH em gestantes a termo ou no feto a termo. Assim, o efeito inibitório dopaminérgico na secreção da TSH hipofisária anterior pode não ser um fator importante na regulação do TSH durante a gravidez ou no feto, ou a dose de MET empregada pode ser incapaz de superar o efeito inibitório da dopamina (Roti et al., 1983). Diante do exposto, o presente estudo de Roti et al. (1983) não foi incluído em nossa amostra pois não cumpre o critério de inclusão relacionado aos “desfechos clínicos” o que não o torna elegível para a presente pesquisa.

Vale ressaltar que ao localizar o estudo de Roti et al. (1983) localizamos também um estudo intitulado *“Effect of metoclopramide on maternal and fetal hyperprolactinemia.”*, através da base de dados eletrônica PubMed, de autoria de Robuschi G, Emanuele R, D’Amato G, Salvi H, Dall’Aglia E, Gardini E, Fatone M, Foscolo S, Gnudi E, Roti E, disponível no periódico *J Endocrinol Invest*, volume 6, edição 2, páginas 107 a 111, publicado em 1983. O presente estudo propôs a investigar o efeito da metoclopramida na concentração sérica de prolactina no soro materno e no sangue do cordão. A droga foi administrada em 94 (noventa e quatro) mulheres grávidas a termo e 28 (vinte e oito) mães receberam solução salina. As amostras de soro materno foram obtidas após a injeção da metoclopramida e durante o

período de parto. De acordo com o intervalo de tempo entre a administração de metoclopramida e o nascimento, as mulheres foram agrupadas em 7 (sete) grupos. O sangue do cordão umbilical foi obtido de neonatos cujas mães receberam solução salina (grupo 0) e de recém-nascido cujas mães foram tratadas com metoclopramida (grupos 1 a 7). Em todos os grupos a concentração média de prolactina materna antes da metoclopramida variou entre 307 a 439 ng/ml. Após a injeção de metoclopramida, um aumento significativo foi observado em todos os grupos com um valor mínimo e máximo de 639 a 931 ng/ml. O maior incremento líquido de prolactina foi medido no grupo 1 amostrado em 5 a 30 minutos após a metoclopramida. A concentração de prolactina no sangue do cordão umbilical no grupo 0, tratada com solução salina, não foi diferente dos valores medidos nos grupos tratados (grupos 1 a 7) com um intervalo entre 504 a 703 ng/ml. Esses achados sugerem que os lactotrópicos maternos ainda respondem a metoclopramida. Pelo contrário, a pituitária fetal não liberta prolactina após a injeção de metoclopramida, provavelmente porque a atividade secretora da prolactina é máxima ou porque o sistema dos receptores dopaminérgicos ainda é imaturo (ROCUSCHI et al., 1983). Após a leitura dos do artigo de Roti et al. (1983) e Robuschi et al. (1983) concluímos se tratar do mesmo estudo, cujos desfechos clínicos foram publicados em dois periódicos distintos, porém, ambos não foram incluídos em nossa amostra pois não cumpriram os critérios de inclusão relacionado aos “desfechos clínicos”.

O artigo intitulado “*The effect of addition of metoclopramide to lidocaine in pain patients with post-episiotomy reptiles graus II and III.*”, localizado nas bases de dados eletrônica *Embase*, *Scopus* e *PubMed*, de autoria de Shabaniyan S. K. G., Shabaniyan S., Khoram G. e Ganji F. B., disponível no periódico *J. Clin. Diagn. Res.*, volume 11, número 4, páginas QC11 a QC14 e publicado em 2017, trata do efeito da adição da metoclopramida à lidocaína na dor de pacientes com reparo pós-episiotomia graus II e III. Os autores argumentam que a episiotomia é um procedimento utilizado para a dilatação da abertura vaginal para o parto. Embora esteja associada a benefícios para a mãe, ela pode levar a incapacidades de curto e longo prazo, incluindo a dor perineal pós-parto, secundária à ruptura perineal. O presente estudo buscou investigar o efeito da lidocaína subcutânea em comparação a lidocaína associada a metoclopramida na dor após a episiotomia. Foi desenvolvido um estudo clínico com 166 (cento e sessenta e seis) mulheres, sendo 83 (oitenta e três) pacientes no grupo controle e 83 (oitenta e três) pacientes no grupo caso, com episiotomia graus II e II. As mulheres foram questionadas quanto a dor como um número, de zero (sem dor) para 10 (dor mais grave) através da *Visual Analogue Scale* (pontuação VAS)

às zero e 30 (trinta) minutos, 1 (uma) hora, 2 (duas) horas, 4 (quatro) horas, 6 (seis) horas e 12 (doze) horas após o parto. Os pacientes no segundo estágio do trabalho de parto (coroamento) foram divididos em 2 grupos controle: no controle, 5 cc de lidocaína a 2% e no grupo caso, 5 cc de lidocaína 2% + 10 mg de metoclopramida foram injetados para episiotomia. Em seguida, o escore de dor foi comparado entre os dois grupos. Os dados foram analisados pelo *Teste t* e *Teste qui-quadrado* com o software SPSS versão 20.0. A idade média das mulheres foi de 23,19 +- 0,46 anos no grupo controle e 23,96 +- 0,58 anos no grupo caso, sem diferença significativa entre os dois grupos ($p < 0,05$). O escore médio de dor no grupo controle foi de 3,54 +- 0,71 e no grupo caso 2,93 +- 0,91 aos 30 minutos após a injeção, com diferença estatisticamente significativa. Em outros intervalos, os escores de dor pós-natal no grupo caso foram menores do que os do grupo controle ($p < 0,05$). A injeção de metoclopramida com lidocaína é mais efetiva que a lidocaína isolada para aliviar a dor após a episiotomia (SHABANIAN et al., 2017). Diante do exposto, o presente estudo de Shabanian et al. (2017) não foi incluído em nossa amostra pois não cumpre o critério de inclusão relacionado aos “desfechos clínicos” o que não o torna elegível para a presente pesquisa.

O artigo intitulado “*Metoclopramide does not shorten the duration of labor or decrease the cesarean delivery rate in term parturientes.*”, localizado através da base de dados eletrônica *Cochrane Mendeley.Ris*, de autoria de Stelle CD, Boxer LM, Leighton BL, Ferouz F, Wapner R, Norris MC, disponível nos Anais do Congresso da *Society for Obstetrics Anesthesia and Perinatoloy*, corresponde apenas a um resumo apresentado através do formato pôster em um evento científico, sem data definida, conforme informação disponível em <http://www.doximity.com/pub/fazeela-ferouz-md>, acessado em 31 de janeiro de 2019, com o auxílio da bibliotecária da Biblioteca Central da Universidade de São Paulo – localizada na cidade de Ribeirão Preto, Adriana Ota. Inclusive, o próprio resumo não está disponível para acesso e a data de publicação do referido trabalho não consta nas fontes investigadas (STELLE et al., _____). Diante do exposto, o presente estudo de Stelle et al. (_____) também não foi incluído em nossa amostra pois não cumpre o critério de inclusão “texto na íntegra”, o qual permite avaliar os critérios de elegibilidade definidos para a presente pesquisa.

O artigo intitulado “*Relaxing effects of metoclopramide and magnesium sulfate in the isolated gestacional miometry: in vitro study.*”, localizado através da base de dados eletrônica *PubMed* e *Scopus*, de autori de Tang YY, Du Y, Ni J, Ma YS, Lin XM e Zhou J,

disponível no periódico *Int J Obstet Anesth*, volume 23, edição 2, páginas 131 a 137, publicado em 2014, buscou estudar os efeitos relaxantes da metoclopramida e do sulfato de magnésio no miométrio gestacional isolado. Trata-se de um estudo desenvolvido pelo Departamento de Anestesiologia do West China Second Hospital, Universidade de Sichuan, Chengdu, na China. Trata-se de um estudo randomizado, duplo-cego, que teve por objetivo comparar as propriedades relaxantes da metoclopramida e do sulfato de magnésio no miométrio gestacional, juntamente com as possíveis influências da reversão da ocitocina e da carbegolina (um agonista do receptor de dopamina D2). A amostra foi constituída por tiras miométriais de 24 (vinte e quatro) parturientes alocadas aleatoriamente em quatro grupos: grupo controle (COM), grupos sulfato de magnésio e ocitocina (MSO), grupo metoclopramida e ocitocina (MEO) e grupo metoclopramida e carbegolina (MEC). As tiras miométriais foram colocadas em um miógrafo banhado em tampão Krebs. Em seguida, O grupo COM e cinco doses incrementais de sulfato de magnésio (MSO) ou metoclopramida (MEO E MEC) foram sequencialmente microinjetados no banho. Subsequentemente, ocitocina (COM, MSO, MEO) ou carbegolina (MEC) foi microinjetada no banho. As características contráteis miométriais após cada injeção de droga, incluindo força contrátil, intervalo e duração, foram analisadas. Os resultados demonstraram que o sulfato de magnésio foi mais potente para prolongar o intervalo contrátil miométrial do que reduzir a força contrátil. A metoclopramida relaxou as contrações miométricas, inibindo a força contrátil e prolongando o intervalo contrátil de maneira dependente da concentração. A ocitocina reverteu tanto a força contrátil inibida quanto o intervalo contrátil prolongado causado por uma alta concentração de sulfato de magnésio, mas acelerou o intervalo contrátil e não teve efeito significativo sobre a força contrátil suprimida pela metoclopramida. Os efeitos relaxantes da metoclopramida foram completamente revertidos pela cabergolina. Os autores encontraram que tanto o sulfato de magnésio como a metoclopramida relaxaram as contrações miométriais e exibiram diferentes respostas ao tratamento subsequente com ocitocina. O mecanismo relaxante da metoclopramida pode ser via bloqueio do receptor de dopamina D2, o que requer investigação adicional (TANG et al., 2014). Diante do exposto, o presente estudo de Tang et al. (2014) não foi incluído em nossa amostra pois não cumpre o critério de inclusão de delineamento do estudo (do tipo ECCR) o qual o tornou inelegível para a presente pesquisa, embora a análise dos desfechos clínicos indicou estar alinhado aos critérios de elegibilidade da nossa pesquisa, assim como no estudo de Lechner e Bergant (2014).

APÊNDICE B

Avaliação da Qualidade de ECCR em relação ao Risco de Viés, conforme modelo adaptado da Colaboração Cochrane, referente ao artigo Ahmed et al. (1982) pelo avaliador ERCA.

IDENTIFICAÇÃO DO ARTIGO PRIMÁRIO E CLASSIFICAÇÃO DO RISCO DE VIÉS		
Autor(es): Ahmed et al. (1982)	Fonte: <i>PubMed</i> e <i>Scopus</i> .	
Título: “ <i>Antispasmodics in obstetrics: myth or reality.</i> ”	Nº de Registro: <i>Journal of Gynecology, obstetrics and reproduction biology- Volume 11, Number 2, pp. 281-4, 1982.</i>	
Revisor: ERCA	Data: 29/10/2018	
VIÉS DE SELEÇÃO		
O estudo descreve o método usado para a geração aleatória?		
(X) Sim () Não () Não claramente () Não mencionado		
O processo de ocultação de alocação dos participantes foi descrito?		
(X) Sim () Não () Não claramente () Não mencionado		
VIÉS DE DESEMPENHO		
Os participantes e profissionais envolvidos desconheciam a intervenção aplicada?		
(X) Sim () Não () Não claramente () Não mencionado		
VIÉS DE DETECÇÃO		
Os avaliadores dos desfechos desconheciam quais eram os grupos de intervenção e controle?		
() Sim (X) Não () Não claramente () Não mencionado		
VIÉS DE ATRITO		
Os desfechos estão completos?		
() Sim (X) Não () Não claramente () Não mencionado		
Perdas e/ou exclusões e/ou relatos de desfechos seletivos foram descritas e justificadas?		
(X) Sim () Não () Não claramente () Não mencionado		
RISCO DE VIÉS	INTERPRETAÇÃO	RELAÇÃO COM CRITÉRIOS INDIVIDUAIS
() A – BAIXO	Apresentam vieses que muito provavelmente não provocam alterações relevantes nos resultados.	Todos os critérios são cumpridos.
() B – ALTO	Apresentam vieses que comprometem seriamente os resultados.	Um ou mais critérios não são cumpridos.
(X) C – INCERTO	Apresentam vieses que levantam algumas dúvidas sobre os resultados, não esclarecendo determinados parâmetros.	Relato insuficiente de informações para permitir o julgamento.

Fonte: Cagnin-Abuchaim, ER (2019) adaptado de STERNE et al. (2016) e Chandler et al. (2017).

APÊNDICE C

Avaliação da Qualidade de ECCR em relação ao Risco de Viés, conforme modelo adaptado da Colaboração Cochrane, referente ao artigo Ahmed et al. (1982) pelo avaliador FVM.

IDENTIFICAÇÃO DO ARTIGO PRIMÁRIO E CLASSIFICAÇÃO DO RISCO DE VIÉS		
Autor(es): Ahmed et al. (1982)	Fonte: PubMed e Scopus.	
Título: “Antispasmodics in obstetrics: myth or reality.”	Nº de Registro: Journal of Gynecology, obstetrics and reproduction biology- Volume 11, Number 2, pp. 281-4, 1982.	
Revisor: FVM	Data: 31/10/2018	
VIÉS DE SELEÇÃO		
O estudo descreve o método usado para a geração aleatória?		
(X) Sim () Não () Não claramente () Não mencionado		
O processo de ocultação de alocação dos participantes foi descrito?		
(X) Sim () Não () Não claramente () Não mencionado		
VIÉS DE DESEMPENHO		
Os participantes e profissionais envolvidos desconheciam a intervenção aplicada?		
(X) Sim () Não () Não claramente () Não mencionado		
VIÉS DE DETECÇÃO		
Os avaliadores dos desfechos desconheciam quais eram os grupos de intervenção e controle?		
() Sim (X) Não () Não claramente () Não mencionado		
VIÉS DE ATRITO		
Os desfechos estão completos?		
() Sim (X) Não () Não claramente () Não mencionado		
Perdas e/ou exclusões e/ou relatos de desfechos seletivos foram descritas e justificadas?		
(X) Sim () Não () Não claramente () Não mencionado		
RISCO DE VIÉS	INTERPRETAÇÃO	RELAÇÃO COM CRITÉRIOS INDIVIDUAIS
() A – BAIXO	Apresentam vieses que muito provavelmente não provocam alterações relevantes nos resultados.	Todos os critérios são cumpridos.
() B – ALTO	Apresentam vieses que comprometem seriamente os resultados.	Um ou mais critérios não são cumpridos.
(X) C – INCERTO	Apresentam vieses que levantam algumas dúvidas sobre os resultados, não esclarecendo determinados parâmetros.	Relato insuficiente de informações para permitir o julgamento.

Fonte: Cagnin-Abuchaim, ER (2019) adaptado de STERNE et al. (2016) e Chandler et al. (2017).

APÊNDICE D

Avaliação da Qualidade de ECCR em relação ao Risco de Viés, conforme modelo adaptado da Colaboração Cochrane, referente ao artigo Roseblatt et al. (1991) pelo avaliador ERCA.

IDENTIFICAÇÃO DO ARTIGO PRIMÁRIO E CLASSIFICAÇÃO DO RISCO DE VIÉS		
Autor(es): Roseblatt et al. (1991)	Fonte: <i>Cochrane, PubMed e Scopus.</i>	
Título: “Metoclopramide: an analgesic at patient-controlled analgesia.”	Nº de Registro: <i>Anesth. Analg. - Volume 73, Issue 5, pp. 553-555, 1991.</i>	
Revisor: ERCA	Data: 29/10/2018	
VIÉS DE SELEÇÃO		
O estudo descreve o método usado para a geração aleatória?		
() Sim () Não (X) Não claramente () Não mencionado		
O processo de ocultação de alocação dos participantes foi descrito?		
() Sim (X) Não () Não claramente () Não mencionado		
VIÉS DE DESEMPENHO		
Os participantes e profissionais envolvidos desconheciam a intervenção aplicada?		
(X) Sim () Não () Não claramente () Não mencionado		
VIÉS DE DETECÇÃO		
Os avaliadores dos desfechos desconheciam quais eram os grupos de intervenção e controle?		
(X) Sim () Não () Não claramente () Não mencionado		
VIÉS DE ATRITO		
Os desfechos estão completos?		
(X) Sim () Não () Não claramente () Não mencionado		
Perdas e/ou exclusões e/ou relatos de desfechos seletivos foram descritas e justificadas?		
(X) Sim () Não () Não claramente () Não mencionado		
RISCO DE VIÉS	INTERPRETAÇÃO	RELAÇÃO COM CRITÉRIOS INDIVIDUAIS
(X) A – BAIXO	Apresentam vieses que muito provavelmente não provocam alterações relevantes nos resultados.	Todos os critérios são cumpridos.
() B – ALTO	Apresentam vieses que comprometem seriamente os resultados.	Um ou mais critérios não são cumpridos.
() C – INCERTO	Apresentam vieses que levantam algumas dúvidas sobre os resultados, não esclarecendo determinados parâmetros.	Relato insuficiente de informações para permitir o julgamento.

Fonte: Cagnin-Abuchaim, ER (2019) adaptado de STERNE et al. (2016) e Chandler et al. (2017).

APÊNDICE E

Avaliação da Qualidade de ECCR em relação ao Risco de Viés, conforme modelo adaptado da Colaboração Cochrane, referente ao artigo Roseblatt et al. (1991) pelo avaliador FVM.

IDENTIFICAÇÃO DO ARTIGO PRIMÁRIO E CLASSIFICAÇÃO DO RISCO DE VIÉS		
Autor(es): Roseblatt et al. (1991)	Fonte: <i>Cochrane, PubMed e Scopus.</i>	
Título: “Metoclopramide: an analgesic at patient-controlled analgesia.”	Nº de Registro: <i>Anesth. Analg. - Volume 73, Issue 5, pp. 553-555, 1991.</i>	
Revisor: FVM	Data: 31/10/2018	
VIÉS DE SELEÇÃO		
O estudo descreve o método usado para a geração aleatória?		
() Sim () Não (X) Não claramente () Não mencionado		
O processo de ocultação de alocação dos participantes foi descrito?		
() Sim (X) Não () Não claramente () Não mencionado		
VIÉS DE DESEMPENHO		
Os participantes e profissionais envolvidos desconheciam a intervenção aplicada?		
(X) Sim () Não () Não claramente () Não mencionado		
VIÉS DE DETECÇÃO		
Os avaliadores dos desfechos desconheciam quais eram os grupos de intervenção e controle?		
(X) Sim () Não () Não claramente () Não mencionado		
VIÉS DE ATRITO		
Os desfechos estão completos?		
(X) Sim () Não () Não claramente () Não mencionado		
Perdas e/ou exclusões e/ou relatos de desfechos seletivos foram descritas e justificadas?		
(X) Sim () Não () Não claramente () Não mencionado		
RISCO DE VIÉS	INTERPRETAÇÃO	RELAÇÃO COM CRITÉRIOS INDIVIDUAIS
(X) A – BAIXO	Apresentam vieses que muito provavelmente não provocam alterações relevantes nos resultados.	Todos os critérios são cumpridos.
() B – ALTO	Apresentam vieses que comprometem seriamente os resultados.	Um ou mais critérios não são cumpridos.
() C – INCERTO	Apresentam vieses que levantam algumas dúvidas sobre os resultados, não esclarecendo determinados parâmetros.	Relato insuficiente de informações para permitir o julgamento.

Fonte: Cagnin-Abuchaim, ER (2019) adaptado de STERNE et al. (2016) e Chandler et al. (2017).

APÊNDICE F

Avaliação da Qualidade de ECCR em relação ao Risco de Viés, conforme modelo adaptado da Colaboração Cochrane, referente ao artigo Roseblatt et al. (1992) pelo avaliador ERCA.

IDENTIFICAÇÃO DO ARTIGO PRIMÁRIO E CLASSIFICAÇÃO DO RISCO DE VIÉS		
Autor(es): Roseblatt et al. (1992)	Fonte: <i>Cochrane, PubMed e Scopus.</i>	
Título: “Analgesia with metoclopramide in the interrupção of pregnancy-induced prostaglandina.”	Nº de Registro: <i>Anesth. Analg. - Volume 75, Issue 5, pp. 760-63, 1992.</i>	
Revisor: ERCA	Data: 29/10/2018	
VIÉS DE SELEÇÃO		
O estudo descreve o método usado para a geração aleatória?		
() Sim () Não (X) Não claramente () Não mencionado		
O processo de ocultação de alocação dos participantes foi descrito?		
() Sim (X) Não () Não claramente () Não mencionado		
VIÉS DE DESEMPENHO		
Os participantes e profissionais envolvidos desconheciam a intervenção aplicada?		
(X) Sim () Não () Não claramente () Não mencionado		
VIÉS DE DETECÇÃO		
Os avaliadores dos desfechos desconheciam quais eram os grupos de intervenção e controle?		
(X) Sim () Não () Não claramente () Não mencionado		
VIÉS DE ATRITO		
Os desfechos estão completos?		
(X) Sim () Não () Não claramente () Não mencionado		
Perdas e/ou exclusões e/ou relatos de desfechos seletivos foram descritas e justificadas?		
(X) Sim () Não () Não claramente () Não mencionado		
RISCO DE VIÉS	INTERPRETAÇÃO	RELAÇÃO COM CRITÉRIOS INDIVIDUAIS
(X) A – BAIXO	Apresentam vieses que muito provavelmente não provocam alterações relevantes nos resultados.	Todos os critérios são cumpridos.
() B – ALTO	Apresentam vieses que comprometem seriamente os resultados.	Um ou mais critérios não são cumpridos.
() C – INCERTO	Apresentam vieses que levantam algumas dúvidas sobre os resultados, não esclarecendo determinados parâmetros.	Relato insuficiente de informações para permitir o julgamento.

Fonte: Cagnin-Abuchaim, ER (2019) adaptado de STERNE et al. (2016) e Chandler et al. (2017).

APÊNDICE G

Avaliação da Qualidade de ECCR em relação ao Risco de Viés, conforme modelo adaptado da Colaboração Cochrane, referente ao artigo Roseblatt et al. (1992) pelo avaliador FVM.

IDENTIFICAÇÃO DO ARTIGO PRIMÁRIO E CLASSIFICAÇÃO DO RISCO DE VIÉS		
Autor(es): Roseblatt et al. (1992)	Fonte: <i>Cochrane, PubMed e Scopus.</i>	
Título: “Analgesia with metoclopramide in the interrupção of pregnancy-induced prostaglandina.”	Nº de Registro: <i>Anesth. Analg. - Volume 75, Issue 5, pp. 760-63, 1992.</i>	
Revisor: FVM	Data: 31/10/2018	
VIÉS DE SELEÇÃO		
O estudo descreve o método usado para a geração aleatória?		
() Sim () Não (X) Não claramente () Não mencionado		
O processo de ocultação de alocação dos participantes foi descrito?		
() Sim (X) Não () Não claramente () Não mencionado		
VIÉS DE DESEMPENHO		
Os participantes e profissionais envolvidos desconheciam a intervenção aplicada?		
(X) Sim () Não () Não claramente () Não mencionado		
VIÉS DE DETECÇÃO		
Os avaliadores dos desfechos desconheciam quais eram os grupos de intervenção e controle?		
(X) Sim () Não () Não claramente () Não mencionado		
VIÉS DE ATRITO		
Os desfechos estão completos?		
(X) Sim () Não () Não claramente () Não mencionado		
Perdas e/ou exclusões e/ou relatos de desfechos seletivos foram descritas e justificadas?		
(X) Sim () Não () Não claramente () Não mencionado		
RISCO DE VIÉS	INTERPRETAÇÃO	RELAÇÃO COM CRITÉRIOS INDIVIDUAIS
(X) A – BAIXO	Apresentam vieses que muito provavelmente não provocam alterações relevantes nos resultados.	Todos os critérios são cumpridos.
() B – ALTO	Apresentam vieses que comprometem seriamente os resultados.	Um ou mais critérios não são cumpridos.
() C – INCERTO	Apresentam vieses que levantam algumas dúvidas sobre os resultados, não esclarecendo determinados parâmetros.	Relato insuficiente de informações para permitir o julgamento.

Fonte: Cagnin-Abuchaim, ER (2019) adaptado de STERNE et al. (2016) e Chandler et al. (2017).

APÊNDICE H

Avaliação da Qualidade de ECCR em relação ao Risco de Viés, conforme modelo adaptado da Colaboração Cochrane, referente ao artigo Vella et al. (1985) pelo avaliador ERCA.

IDENTIFICAÇÃO DO ARTIGO PRIMÁRIO E CLASSIFICAÇÃO DO RISCO DE VIÉS		
Autor(es): Vella et al. (1985)		Fonte: <i>Cochrane e Scopus</i>
Título: “ <i>Comparison between antiemetic metoclopramide and prometazin in labor.</i> ”		Nº de Registro: <i>Br Med J (Clin Res Ed) - Volume 290, Issue 6476, pp. 1173-5, 1985.</i>
Revisor: ERCA		Data: 29/10/2018
VIÉS DE SELEÇÃO		
O estudo descreve o método usado para a geração aleatória?		
() Sim () Não (X) Não claramente () Não mencionado		
O processo de ocultação de alocação dos participantes foi descrito?		
() Sim () Não (X) Não claramente () Não mencionado		
VIÉS DE DESEMPENHO		
Os participantes e profissionais envolvidos desconheciam a intervenção aplicada?		
() Sim () Não () Não claramente (X) Não mencionado		
VIÉS DE DETECÇÃO		
Os avaliadores dos desfechos desconheciam quais eram os grupos de intervenção e controle?		
(X) Sim () Não () Não claramente () Não mencionado		
VIÉS DE ATRITO		
Os desfechos estão completos?		
(X) Sim () Não () Não claramente () Não mencionado		
Perdas e/ou exclusões e/ou relatos de desfechos seletivos foram descritas e justificadas?		
(X) Sim () Não () Não claramente () Não mencionado		
RISCO DE VIÉS	INTERPRETAÇÃO	RELAÇÃO COM CRITÉRIOS INDIVIDUAIS
() A – BAIXO	Apresentam vieses que muito provavelmente não provocam alterações relevantes nos resultados.	Todos os critérios são cumpridos.
() B – ALTO	Apresentam vieses que comprometem seriamente os resultados.	Um ou mais critérios não são cumpridos.
(X) C – INCERTO	Apresentam vieses que levantam algumas dúvidas sobre os resultados, não esclarecendo determinados parâmetros.	Relato insuficiente de informações para permitir o julgamento.

Fonte: Cagnin-Abuchaim, ER (2019) adaptado de STERNE et al. (2016) e Chandler et al. (2017).

APÊNDICE I

Avaliação da Qualidade de ECCR em relação ao Risco de Viés, conforme modelo adaptado da Colaboração Cochrane, referente ao artigo Vella et al. (1985) pelo avaliador FVM.

IDENTIFICAÇÃO DO ARTIGO PRIMÁRIO E CLASSIFICAÇÃO DO RISCO DE VIÉS		
Autor(es): Vella et al. (1985)	Fonte: <i>Cochrane e Scopus</i>	
Título: “ <i>Comparison between antiemetic metoclopramide and prometazin in labor.</i> ”	Nº de Registro: <i>Br Med J (Clin Res Ed) - Volume 290, Issue 6476, pp. 1173-5, 1985.</i>	
Revisor: FVM	Data: 31/10/2018	
VIÉS DE SELEÇÃO		
O estudo descreve o método usado para a geração aleatória?		
() Sim () Não (X) Não claramente () Não mencionado		
O processo de ocultação de alocação dos participantes foi descrito?		
() Sim () Não (X) Não claramente () Não mencionado		
VIÉS DE DESEMPENHO		
Os participantes e profissionais envolvidos desconheciam a intervenção aplicada?		
() Sim () Não () Não claramente (X) Não mencionado		
VIÉS DE DETECÇÃO		
Os avaliadores dos desfechos desconheciam quais eram os grupos de intervenção e controle?		
(X) Sim () Não () Não claramente () Não mencionado		
VIÉS DE ATRITO		
Os desfechos estão completos?		
(X) Sim () Não () Não claramente () Não mencionado		
Perdas e/ou exclusões e/ou relatos de desfechos seletivos foram descritas e justificadas?		
(X) Sim () Não () Não claramente () Não mencionado		
RISCO DE VIÉS	INTERPRETAÇÃO	RELAÇÃO COM CRITÉRIOS INDIVIDUAIS
() A – BAIXO	Apresentam vieses que muito provavelmente não provocam alterações relevantes nos resultados.	Todos os critérios são cumpridos.
() B – ALTO	Apresentam vieses que comprometem seriamente os resultados.	Um ou mais critérios não são cumpridos.
(X) C – INCERTO	Apresentam vieses que levantam algumas dúvidas sobre os resultados, não esclarecendo determinados parâmetros.	Relato insuficiente de informações para permitir o julgamento.

Fonte: Cagnin-Abuchaim, ER (2019) adaptado de STERNE et al. (2016) e Chandler et al. (2017).

APÊNDICE J

Classificação de ECCR em relação ao Sigilo de Alocação, conforme modelo adaptado da Colaboração Cochrane, referente ao artigo Ahmed et al. (1982) pelo avaliador ERCA.

CATEGORIA	GERAÇÃO DO SIGILO DE ALOCAÇÃO
(X) A – ADEQUADO	O processo de alocação foi adequadamente relatado (aleatorização centralizada por um eixo central, com administração sequencial de fitas pré-codificadas ou numeradas aos indivíduos selecionados para o estudo, com sistema informatizado online, dados gerados por um software ou similar com distribuição codificada, envelopes seriados opacos e numerados, por exemplo). Ou presença de outro método que parecer oferecer uma alocação adequada, combinada com o pré-requisito de que a pessoa responsável pela alocação não esteja envolvida com a aplicação da intervenção.
() B – NÃO CLARO	O processo de alocação não é descrito, mas é mencionado ao longo do texto, esclarecendo que o estudo é aleatório. Nesse caso, é utilizado lista ou tabelas, envelopes, ou similar, mas não é qualificado o seu tipo. Trata-se de uma alocação aparentemente adequada, mas com nenhuma outra informação no estudo.
() C – INADEQUADO	O processo de alocação foi inadequadamente relatado (deixando explícito alternância, número de prontuários, datas de nascimento, dias da semana, etc) o que inclui qualquer processo de alocação que seja totalmente transparente da alocação propriamente dito) ou há suspeita de falha de alocação.
() D – NÃO APLICADO	O processo de alocação não é aleatório, ou seja, não ocorreu sigilo de alocação dos participantes dos grupos.

Fonte: Cagnin-Abuchaim, ER (2019) adaptado de STERNE et al. (2016) e Chandler et al. (2017).

APÊNDICE K

Classificação de ECCR em relação ao Sigilo de Alocação, conforme modelo adaptado da Colaboração Cochrane, referente ao artigo Ahmed et al. (1982) pelo avaliador FVM.

CATEGORIA	GERAÇÃO DO SIGILO DE ALOCAÇÃO
(X) A – ADEQUADO	O processo de alocação foi adequadamente relatado (aleatorização centralizada por um eixo central, com administração sequencial de fitas pré-codificadas ou numeradas aos indivíduos selecionados para o estudo, com sistema informatizado online, dados gerados por um software ou similar com distribuição codificada, envelopes seriados opacos e numerados, por exemplo). Ou presença de outro método que parecer oferecer uma alocação adequada, combinada com o pré-requisito de que a pessoa responsável pela alocação não esteja envolvida com a aplicação da intervenção.
() B – NÃO CLARO	O processo de alocação não é descrito, mas é mencionado ao longo do texto, esclarecendo que o estudo é aleatório. Nesse caso, é utilizado lista ou tabelas, envelopes, ou similar, mas não é qualificado o seu tipo. Trata-se de uma alocação aparentemente adequada, mas com nenhuma outra informação no estudo.
() C – INADEQUADO	O processo de alocação foi inadequadamente relatado (deixando explícito alternância, número de prontuários, datas de nascimento, dias da semana, etc) o que inclui qualquer processo de alocação que seja totalmente transparente da alocação propriamente dito) ou há suspeita de falha de alocação.
() D – NÃO APLICADO	O processo de alocação não é aleatório, ou seja, não ocorreu sigilo de alocação dos participantes dos grupos.

Fonte: Cagnin-Abuchaim, ER (2019) adaptado de STERNE et al. (2016) e Chandler et al. (2017).

APÊNDICE L

Classificação de ECCR em relação ao Sigilo de Alocação, conforme modelo adaptado da Colaboração Cochrane, referente ao artigo Roseblatt et al. (1991) pelo avaliador ERCA.

CATEGORIA	GERAÇÃO DO SIGILO DE ALOCAÇÃO
(X) A – ADEQUADO	O processo de alocação foi adequadamente relatado (aleatorização centralizada por um eixo central, com administração sequencial de fitas pré-codificadas ou numeradas aos indivíduos selecionados para o estudo, com sistema informatizado online, dados gerados por um software ou similar com distribuição codificada, envelopes seriados opacos e numerados, por exemplo). Ou presença de outro método que parecer oferecer uma alocação adequada, combinada com o pré-requisito de que a pessoa responsável pela alocação não esteja envolvida com a aplicação da intervenção.
() B – NÃO CLARO	O processo de alocação não é descrito, mas é mencionado ao longo do texto, esclarecendo que o estudo é aleatório. Nesse caso, é utilizado lista ou tabelas, envelopes, ou similar, mas não é qualificado o seu tipo. Trata-se de uma alocação aparentemente adequada, mas com nenhuma outra informação no estudo.
() C – INADEQUADO	O processo de alocação foi inadequadamente relatado (deixando explícito alternância, número de prontuários, datas de nascimento, dias da semana, etc) o que inclui qualquer processo de alocação que seja totalmente transparente da alocação propriamente dito) ou há suspeita de falha de alocação.
() D – NÃO APLICADO	O processo de alocação não é aleatório, ou seja, não ocorreu sigilo de alocação dos participantes dos grupos.

Fonte: Cagnin-Abuchaim, ER (2019) adaptado de STERNE et al. (2016) e Chandler et al. (2017).

APÊNDICE M

Classificação de ECCR em relação ao Sigilo de Alocação, conforme modelo adaptado da Colaboração Cochrane, referente ao artigo Roseblatt et al. (1991) pelo avaliador FVM.

CATEGORIA	GERAÇÃO DO SIGILO DE ALOCAÇÃO
(X) A – ADEQUADO	O processo de alocação foi adequadamente relatado (aleatorização centralizada por um eixo central, com administração sequencial de fitas pré-codificadas ou numeradas aos indivíduos selecionados para o estudo, com sistema informatizado online, dados gerados por um software ou similar com distribuição codificada, envelopes seriados opacos e numerados, por exemplo). Ou presença de outro método que parecer oferecer uma alocação adequada, combinada com o pré-requisito de que a pessoa responsável pela alocação não esteja envolvida com a aplicação da intervenção.
() B – NÃO CLARO	O processo de alocação não é descrito, mas é mencionado ao longo do texto, esclarecendo que o estudo é aleatório. Nesse caso, é utilizado lista ou tabelas, envelopes, ou similar, mas não é qualificado o seu tipo. Trata-se de uma alocação aparentemente adequada, mas com nenhuma outra informação no estudo.
() C – INADEQUADO	O processo de alocação foi inadequadamente relatado (deixando explícito alternância, número de prontuários, datas de nascimento, dias da semana, etc) o que inclui qualquer processo de alocação que seja totalmente transparente da alocação propriamente dito) ou há suspeita de falha de alocação.
() D – NÃO APLICADO	O processo de alocação não é aleatório, ou seja, não ocorreu sigilo de alocação dos participantes dos grupos.

Fonte: Cagnin-Abuchaim, ER (2019) adaptado de STERNE et al. (2016) e Chandler et al. (2017).

APÊNDICE N

**Classificação de ECCR em relação ao Sigilo de Alocação, conforme modelo adaptado da Colaboração
Cochrane, referente ao artigo Roseblatt et al. (1992) pelo avaliador ERCA.**

CATEGORIA	GERAÇÃO DO SIGILO DE ALOCAÇÃO
(X) A – ADEQUADO	O processo de alocação foi adequadamente relatado (aleatorização centralizada por um eixo central, com administração sequencial de fitas pré-codificadas ou numeradas aos indivíduos selecionados para o estudo, com sistema informatizado online, dados gerados por um software ou similar com distribuição codificada, envelopes seriados opacos e numerados, por exemplo). Ou presença de outro método que parecer oferecer uma alocação adequada, combinada com o pré-requisito de que a pessoa responsável pela alocação não esteja envolvida com a aplicação da intervenção.
() B – NÃO CLARO	O processo de alocação não é descrito, mas é mencionado ao longo do texto, esclarecendo que o estudo é aleatório. Nesse caso, é utilizado lista ou tabelas, envelopes, ou similar, mas não é qualificado o seu tipo. Trata-se de uma alocação aparentemente adequada, mas com nenhuma outra informação no estudo.
() C – INADEQUADO	O processo de alocação foi inadequadamente relatado (deixando explícito alternância, número de prontuários, datas de nascimento, dias da semana, etc) o que inclui qualquer processo de alocação que seja totalmente transparente da alocação propriamente dito) ou há suspeita de falha de alocação.
() D – NÃO APLICADO	O processo de alocação não é aleatório, ou seja, não ocorreu sigilo de alocação dos participantes dos grupos.

Fonte: Cagnin-Abuchaim, ER (2019) adaptado de STERNE et al. (2016) e Chandler et al. (2017).

APÊNDICE O

**Classificação de ECCR em relação ao Sigilo de Alocação, conforme modelo adaptado da Colaboração
Cochrane, referente ao artigo Roseblatt et al. (1992) pelo avaliador FVM.**

CATEGORIA	GERAÇÃO DO SIGILO DE ALOCAÇÃO
(X) A – ADEQUADO	O processo de alocação foi adequadamente relatado (aleatorização centralizada por um eixo central, com administração sequencial de fitas pré-codificadas ou numeradas aos indivíduos selecionados para o estudo, com sistema informatizado online, dados gerados por um software ou similar com distribuição codificada, envelopes seriados opacos e numerados, por exemplo). Ou presença de outro método que parecer oferecer uma alocação adequada, combinada com o pré-requisito de que a pessoa responsável pela alocação não esteja envolvida com a aplicação da intervenção.
() B – NÃO CLARO	O processo de alocação não é descrito, mas é mencionado ao longo do texto, esclarecendo que o estudo é aleatório. Nesse caso, é utilizado lista ou tabelas, envelopes, ou similar, mas não é qualificado o seu tipo. Trata-se de uma alocação aparentemente adequada, mas com nenhuma outra informação no estudo.
() C – INADEQUADO	O processo de alocação foi inadequadamente relatado (deixando explícito alternância, número de prontuários, datas de nascimento, dias da semana, etc) o que inclui qualquer processo de alocação que seja totalmente transparente da alocação propriamente dito) ou há suspeita de falha de alocação.
() D – NÃO APLICADO	O processo de alocação não é aleatório, ou seja, não ocorreu sigilo de alocação dos participantes dos grupos.

Fonte: Cagnin-Abuchaim, ER (2019) adaptado de STERNE et al. (2016) e Chandler et al. (2017).

APÊNDICE P

Classificação de ECCR em relação ao Sigilo de Alocação, conforme modelo adaptado da Colaboração Cochrane, referente ao artigo Vella et al. (1985) pelo avaliador ERCA.

CATEGORIA	GERAÇÃO DO SIGILO DE ALOCAÇÃO
<input type="checkbox"/> A – ADEQUADO	O processo de alocação foi adequadamente relatado (aleatorização centralizada por um eixo central, com administração sequencial de fitas pré-codificadas ou numeradas aos indivíduos selecionados para o estudo, com sistema informatizado online, dados gerados por um software ou similar com distribuição codificada, envelopes seriados opacos e numerados, por exemplo). Ou presença de outro método que parecer oferecer uma alocação adequada, combinada com o pré-requisito de que a pessoa responsável pela alocação não esteja envolvida com a aplicação da intervenção.
<input checked="" type="checkbox"/> B – NÃO CLARO	O processo de alocação não é descrito, mas é mencionado ao longo do texto, esclarecendo que o estudo é aleatório. Nesse caso, é utilizado lista ou tabelas, envelopes, ou similar, mas não é qualificado o seu tipo. Trata-se de uma alocação aparentemente adequada, mas com nenhuma outra informação no estudo.
<input type="checkbox"/> C – INADEQUADO	O processo de alocação foi inadequadamente relatado (deixando explícito alternância, número de prontuários, datas de nascimento, dias da semana, etc) o que inclui qualquer processo de alocação que seja totalmente transparente da alocação propriamente dito) ou há suspeita de falha de alocação.
<input type="checkbox"/> D – NÃO APLICADO	O processo de alocação não é aleatório, ou seja, não ocorreu sigilo de alocação dos participantes dos grupos.

Fonte: Cagnin-Abuchaim, ER (2019) adaptado de STERNE et al. (2016) e Chandler et al. (2017).

APÊNDICE Q

Classificação de ECCR em relação ao Sigilo de Alocação, conforme modelo adaptado da Colaboração Cochrane, referente ao artigo Vella et al. (1985) pelo avaliador FVM.

CATEGORIA	GERAÇÃO DO SIGILO DE ALOCAÇÃO
<input type="checkbox"/> A – ADEQUADO	O processo de alocação foi adequadamente relatado (aleatorização centralizada por um eixo central, com administração sequencial de fitas pré-codificadas ou numeradas aos indivíduos selecionados para o estudo, com sistema informatizado online, dados gerados por um software ou similar com distribuição codificada, envelopes seriados opacos e numerados, por exemplo). Ou presença de outro método que parecer oferecer uma alocação adequada, combinada com o pré-requisito de que a pessoa responsável pela alocação não esteja envolvida com a aplicação da intervenção.
<input checked="" type="checkbox"/> B – NÃO CLARO	O processo de alocação não é descrito, mas é mencionado ao longo do texto, esclarecendo que o estudo é aleatório. Nesse caso, é utilizado lista ou tabelas, envelopes, ou similar, mas não é qualificado o seu tipo. Trata-se de uma alocação aparentemente adequada, mas com nenhuma outra informação no estudo.
<input type="checkbox"/> C – INADEQUADO	O processo de alocação foi inadequadamente relatado (deixando explícito alternância, número de prontuários, datas de nascimento, dias da semana, etc) o que inclui qualquer processo de alocação que seja totalmente transparente da alocação propriamente dito) ou há suspeita de falha de alocação.
<input type="checkbox"/> D – NÃO APLICADO	O processo de alocação não é aleatório, ou seja, não ocorreu sigilo de alocação dos participantes dos grupos.

Fonte: Cagnin-Abuchaim, ER (2019) adaptado de STERNE et al. (2016) e Chandler et al. (2017).

APÊNDICE R

Descrição detalhada dos fatores que diminuem ou aumentam a qualidade da evidência do(s) resultado(s) do estudo de revisão sistemática com metanálise no método *GRADE - Grading of Recommendations Assessment, Developing and Evaluation*.

ÍTENS	CRITÉRIOS	APLICAÇÕES
Fatores que diminuem a qualidade da evidência (aplicável aos estudos observacionais).		
1. Limitações do estudo (risco de viés).	Resultado da avaliação metodológica de cada delineamento.	Diminuir 1 ponto se o risco de viés for considerado sério ou 2 pontos se for muito sério.
2. Inconsistência dos resultados (heterogeneidade).	No caso de desfechos inconsistentes, avaliar semelhança das estimativas, sobreposição dos intervalos de confiança e resultados dos testes de heterogeneidade e do I-quadrado.	Reduzir 1 ponto caso a inconsistência seja importante.
3. Evidência Indireta.	Avaliar se existem diferenças na população, intervenção, comparação ou desfechos entre os estudos incluídos e a pergunta de interesse da revisão	Rebaixar 1 ponto se a evidência indireta for séria ou 2 pontos se for muito séria.
4. Imprecisão.	Avaliar a amplitude do intervalo de confiança, ou se o número de eventos e o tamanho da amostra são pequenos.	Reduzir 1 ou 2 pontos se houver imprecisão.
5. Viés de publicação.	Avaliar se há possibilidade de estudos não terem sido publicados, bem como a influência dos financiamentos da pesquisa.	Rebaixar 1 ponto caso haja suspeita de viés de publicação.
Fatores que aumentam a qualidade da evidência (aplicável aos estudos observacionais).		
1. Grande magnitude de efeito.	A observação de grande efeito aumenta a eficácia na evidência encontrada.	Elevar a qualidade em 1 ponto (se $RR \geq 2$ ou $\leq 0,5$) ou 2 pontos (se $RR \geq 5$ ou $\leq 0,2$).
2. Gradiente dose-resposta.	A observação de alteração do efeito conforme a exposição se modifica auxilia na definição da causalidade.	Aumentar a qualidade em 1 ponto se houver gradiente dose-resposta.
3. Confundidores ou viés reduziram o efeito desejado.	A presença de confundidores (que estariam indo na direção oposta ao efeito) não impede que o resultado favorável à intervenção seja encontrado.	Aumentar a qualidade em 1 ponto se os confundidores existentes diminuam o efeito observado.

Fonte: Adaptado de BRASIL (2014).

APÊNDICE S

Lista de verificação utilizada para avaliar a qualidade de uma revisão sistemática e/ou metanálise, com base nas recomendações *PRISMA - Preferred Report Items for Systematic Reviews and Meta-Analyzes*.

ÍTEM	TÓPICO	DESCRIÇÃO
1	Título	Identifica o estudo como revisão sistemática, metanálise ou ambos.
2	Resumo estruturado	Apresenta resumo estruturado que inclua, quando aplicável: contextualização, objetivo, fonte/base de dados, critérios de elegibilidade do estudo, participantes, intervenções, avaliação dos estudos e síntese dos métodos, resultados, limitações, conclusões e implicações dos principais achados, número de registro da revisão sistemática.
INTRODUÇÃO		
3	Lógica	Descreve a lógica da revisão no contexto do que já é conhecido.
4	Objetivos	Declara explicitamente as questões formuladas com referência aos participantes, intervenções, comparações, desfechos e desenho do estudo (<i>PICOS-T</i>).
MÉTODO		
5	Projeto e Registro	Indica se existe um projeto e onde poderia ser encontrado (ex: endereço da Web) se, se disponível, fornece o número de registro.
6	Critérios de elegibilidade	Especifica as características do estudo (ex. <i>PICOS-T</i> , seguimento) e relata as características utilizadas para elegibilidade e lógica do seu uso (anos considerados, língua, status da publicação).
7	Fontes de informação	Descreve todas as fontes de informação na busca e a última data de busca (bases de dados consultadas, contato com autores dos estudos).
8	Busca	Apresenta a estratégia eletrônica de busca completa para pelo menos uma base de dado, incluindo qualquer limite utilizado, de forma a ser reproduzível).
9	Seleção dos estudos	Indica o processo de seleção dos estudos (rastreamento, elegibilidade, incluídos na revisão sistemática e/ou metanálise).
10	Processo de coleta de dados	Descreve o método de extração dos dados dos artigos (formulários, independentemente, em duplicatas) e qualquer forma para obtenção e confirmação dos dados dos investigadores.
11	Dados	Lista e define todas as variáveis para os dados utilizados e todos os pressupostos e simplificações registrados (<i>PICOS-T</i> , fonte de financiamento).

Continua...

Continuação...

ÍTEM	TÓPICO	DESCRIÇÃO
12	Riscos de viés dos estudos individuais	Descreve os métodos utilizados para avaliar o risco de viés dos estudos individuais (incluindo especificações se o viés ocorre no estudo ou no desfecho) e como essa informação foi utilizada para a síntese dos dados.
13	Resumo das medidas	Indica a forma de resumir as medidas (razão de risco, diferença de médias).
14	Síntese dos dados	Descreve os métodos para manipulação e combinação dos resultados dos estudos, incluindo medidas de consistência (ex. I^2) para cada metanálise.
15	Risco de viés em todos os estudos	Especifica qualquer variação de risco de viés que pode afetar a evidência acumulada (viés de publicação, descrição seletiva dos estudos).
16	Análise adicional	Descreve os métodos para análise adicional (sensibilidade ou análise de subgrupos, metarregressão) e, se realizados, indica onde foram pre-especificados.
RESULTADOS		
17	Seleção dos estudos	Fornecer o número de estudos rastreados, avaliados como elegíveis e incluídos na revisão, com razões para exclusões em cada estágio, idealmente com um diagrama de fluxo.
18	Características dos estudos	Para cada estudo, apresenta as características para cada dado extraído (tamanho do estudo, <i>PICOS-T</i> , período de seguimento) e fornece citações.
19	Riscos de viés nos estudos	Apresenta os dados de riscos de viés de cada estudo e, quando possível, qualquer avaliação no desfecho.
20	Resultados dos estudos individuais	Para todos os desfechos considerados (benéficos, prejuízos, malefícios) apresenta para cada estudo: resumos dos dados para cada grupo de intervenção, efeito estimado e intervalo de confiança, idealmente com um gráfico do tipo <i>forest plot</i> .
21	Síntese dos resultados	Apresenta o resultado de cada metanálise feita, incluindo os intervalos de confiança e medidas de consistência.
22	Risco de viés nos estudos	Apresenta os resultados de qualquer avaliação de risco de viés nos estudos.
23	Análise adicional	Fornecer o resultado de análises adicionais, se feitas (sensibilidade ou análise de subgrupos, metarregressão).
DISCUSSÃO		
24	Resumo da evidência	Resume os principais achados, incluindo a força de evidência de cada desfecho principal; considera sua relevância para os grupos chave (usuários, seguros de saúde e políticos).
25	Limitações	Discute as limitações em nível do estudo e dos desfechos (risco de viés) e no nível da revisão (recuperação incompleta das pesquisas identificadas, relato de viés).

Continua...

Continuação...

ÍTEM	TÓPICO	DESCRIÇÃO
26	Conclusões	Fornece uma interpretação geral dos resultados no contexto de outras evidências e implicações para pesquisas futuras.
27	Financiamento	Descreve as fontes de financiamento para a revisão sistemática e outros auxílios (dados suplementares, papel dos financiadores para a revisão sistemática).

Fonte: Cagnin-Abuchaim, ER (2019) adaptado de Liberati et al. (2009) e Mancini et al. (2014).