



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA**

**NÍVEIS SÉRICOS MATERNOS DE ESTRADIOL,
ESTRIOL E PROGESTERONA EM PARTOS INDUZIDOS COM
DINOPROSTONA EM GESTANTES A TERMO**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Cristine Kolling Konopka

Santa Maria, RS, Brasil

2011

**NÍVEIS SÉRICOS MATERNS DE ESTRADIOL, ESTRIOL E
PROGESTERONA EM PARTOS INDUZIDOS COM
DINOPROSTONA EM GESTANTES A TERMO**

por

Cristine Kolling Konopka

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em
Farmacologia, da Universidade Federal de Santa Maria
como requisito parcial para obtenção do grau de
Mestre em Farmacologia.

**Orientador: Prof. Dr. Carlos Fernando de Mello
Co-orientador: Prof. Dr. João Francisco Oliveira**

**Santa Maria, RS – Brasil
2011**

K82n Konopka, Cristine Kolling

Níveis séricos maternos de estradiol, estriol e progesterona em partos induzidos com dinoprostona em gestantes a termo / por Cristine Kolling Konopka. – 2011.

88 p. : il. ; 31 cm.

Orientador: Carlos Fernando Mello.

Co-orientador: João Francisco Oliveira.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Santa Maria, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, RS, 2011.

1. Gravidez 2. Patologia do parto 3. Indução de parto 4. Indução por medicamentos 5. Dinoprostona 6. Progesterona 7. Estradiol 8. Estriol I. Mello, Carlos Fernando II. Oliveira, João Francisco III. Título.

CDU 618.5-085

Ficha catalográfica elaborada por Simone G. Maisonave – CRB 10/1733
Biblioteca Central da UFSM

© 2011

Todos os direitos autorais reservados a Cristine Kolling Konopka. A reprodução de partes ou do todo deste trabalho só poderá ser feita com autorização por escrito da autora. Endereço: Rua José Carlos Kruehl, nº 41, ap. 701, Bairro Nossa Senhora de Lourdes, Santa Maria, RS. CEP: 97060-380. Fone: (55) 3217.7198. E-mail: ckkonopka@gmail.com

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA**

A Comissão Examinadora, abaixo assinada,
aprova a Dissertação de Mestrado

**NÍVEIS SÉRICOS MATERNOS DE ESTRADIOL, ESTRIOL E
PROGESTERONA EM PARTOS INDUZIDOS COM DINOPROSTONA
EM GESTANTES A TERMO**

elaborada por
Cristine Kolling Konopka

como requisito parcial para obtenção do grau de
Mestre em Farmacologia

COMISSÃO EXAMINADORA:

Carlos Fernando de Mello, Dr.
(Presidente/Orientador)

Ana Carolina Martini, Dr^a.
(Universidad Nacional de Córdoba - Argentina)

Paulo Bayard Dias Gonçalves, Dr. (UFSM)

Santa Maria, 13 de julho de 2011

*“Quando penso que atingi o máximo
da minha capacidade, percebo que
ainda posso me superar”.*
Ayrton Senna

*Esta dissertação é dedicada
aos meus filhos Ana Luíza e Gustavo,
e também aos meus queridos pais Lori e José Emir,
que investem suas vidas na formação
de suas filhas e de seus netos.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço de forma especial ao meu orientador, Prof. Dr. Carlos Fernando de Mello e ao meu co-orientador, Prof. Dr. João Francisco Oliveira, pelos conhecimentos transmitidos, pela constante disponibilidade e pela parceria interdisciplinar que proporcionou a execução deste trabalho.

Ao meu querido marido e colega de profissão, Clóvis Luís Konopka, pela parceria na vida pessoal e pelo companheirismo no aperfeiçoamento profissional, o que sem dúvida, é um fator de grande estímulo.

Aos meus amados filhos Ana Luíza e Gustavo, que na sua infância e juventude têm sua mãe constantemente dividida com o trabalho e os estudos. Desejo que Deus os mantenha sempre no caminho do bem, e que consigam ser, em suas vidas pessoais e profissionais, seres humanos de valor.

Aos meus queridos pais, aos quais devo tudo o que sou nesta existência, por serem do jeitinho que são e por estarem sempre voltados à família, o bem mais precioso de todos. Sem seu apoio e a sua ajuda, eu não estaria aqui!

À minha irmã, cunhados, cunhadas e sobrinhos, por estarem sempre presentes nos momentos mais importantes de nossas vidas.

Aos alunos do Curso de Medicina, por serem a razão principal de minha carreira docente na UFSM e da busca por constante aperfeiçoamento.

Aos colegas da Disciplina de Obstetrícia e aos colegas de plantão, pelo incentivo e disponibilidade de substituição sempre que necessário. Em especial ao Prof. Dr. Edson Nunes de Moraes, pelo exemplo e incentivo à pesquisa.

Aos médicos residentes da Ginecologia e Obstetrícia, às enfermeiras, às técnicas de enfermagem e demais funcionárias do Centro Obstétrico, pela ajuda constante na captação e manejo das parturientes, e nas coletas das amostras necessárias para a execução deste projeto.

Aos colegas do Laboratório de Análises Clínicas e da Hematologia, pela disponibilidade de processamento e armazenamento do material.

Aos professores e colegas da Pós-graduação em Farmacologia e aos amigos do LABNEURO, pelos momentos de convívio e pelas inúmeras vezes que ofereceram preciosa ajuda.

Enfim, agradeço a Deus, por oportunizar todos os meios que me fizeram estar onde estou: uma família maravilhosa, boa formação educacional e oportunidades de constante aperfeiçoamento.

Aos órgãos de fomento CNPq/PIBIC e CAPES, pelo financiamento.

RESUMO

Dissertação de Mestrado
Programa de Pós-Graduação em Farmacologia
Universidade Federal de Santa Maria, RS, Brasil

NÍVEIS SÉRICOS MATERNOS DE ESTRADIOL, ESTRIOL E PROGESTERONA EM PARTOS INDUZIDOS COM DINOPROSTONA EM GESTANTES A TERMO

AUTORA: CRISTINE KOLLING KONOPKA

ORIENTADOR: CARLOS FERNANDO DE MELLO

Local e Data da Defesa: Santa Maria, 13 de julho de 2011.

A quiescência uterina mediada por hormônios envolve a manutenção de uma responsividade inflamatória reduzida. Contudo, nenhum estudo investigou se a indução do parto com prostanóides está associada com alterações em hormônios séricos maternos. Os objetivos deste estudo foram determinar se as alterações nos níveis circulantes de progesterona, estradiol e estriol desde a admissão até o parto estão associados à indução bem sucedida do parto com dinoprostona. Uma coorte de 81 mulheres grávidas a termo foi acompanhada desde a admissão até o parto, durante o período de 2010-2011. O estudo foi realizado no Hospital da Universidade Federal de Santa Maria, um hospital de cuidados terciários. Indivíduos não selecionados foram recrutados e amostras de sangue foram obtidas na admissão e imediatamente antes do nascimento. Dezesesseis pacientes tiveram parto vaginal após trabalho de parto espontâneo, 12 necessitaram a realização de cesariana de emergência após trabalho de parto espontâneo e 16 foram submetidas à cesárea eletiva. Trinta e sete pacientes tiveram indução de trabalho de parto com dinoprostona. As pacientes elegíveis receberam um pessário de inserção vaginal de dinoprostona (10 mg), e foram acompanhadas até o parto. Os níveis plasmáticos de progesterona (P4), estradiol (E2) e estriol (E3) e as relações P4/E2, P4/E3 e E3/E2 foram observadas da admissão até imediatamente antes do nascimento, e a associação destas medidas com a classificação clínica resultante foi avaliada (via de parto e resposta à indução). Os níveis plasmáticos de progesterona diminuíram desde a admissão até o nascimento em pacientes que responderam à indução com dinoprostona [parto vaginal e cesáreo após trabalho de parto induzido: redução de 23% ($P < 0.001$) e 18% ($P < 0.025$), respectivamente], mas não nos quais a indução falhou (redução de 6.4%, $P > 0.05$). Os níveis de estriol e estradiol, e as relações P4/E2, P4/E3 e E3/E2 não foram diferentes entre os grupos. O sucesso da resposta à indução de parto com dinoprostona esteve associado com a redução no nível de progesterona materna ao longo do tempo. Enquanto uma relação causal entre a redução na progesterona e o trabalho de parto efetivo induzido pela dinoprostona não pode ser estabelecida, é tentador propor que possa contribuir para a retirada da progesterona e favorecer a indução do parto em humanos.

Palavras-chaves: Indução de parto; dinoprostona; PGE₂; progesterona; estradiol; estriol.

ABSTRACT

Master Dissertation
Graduating Program in Pharmacology
Federal University of Santa Maria, RS, Brazil

MATERNAL SERUM LEVELS OF ESTRADIOL, ESTRIOL AND PROGESTERONE IN DINOPROSTONE-INDUCED LABOR IN TERM PREGNANT WOMEN

AUTHOR: CRISTINE KOLLING KONOPKA

ADVISOR: CARLOS FERNANDO DE MELLO

Place and Date of the Defense: Santa Maria, July 13, 2011.

Hormonal-mediated uterine quiescence involves the maintenance of a decreased inflammatory responsiveness. However, no study has investigated whether labor induction with prostanoids is associated with changes in maternal serum hormones. The objective of this study was to determine whether changes in circulating levels of progesterone, estradiol and estriol from admission to delivery are associated with successful labor induction with dinoprostone. A cohort of 81 pregnant women at term was followed from admission to birth until delivery, during the period of 2010-2011. The study was performed at the Hospital of the Federal University of Santa Maria, a tertiary care hospital. Unselected subjects were recruited and blood samples were obtained at admission and immediately before delivery. Sixteen patients had vaginal delivery after spontaneous labor, 12 required emergency cesarean after spontaneous labor and 16 underwent elective cesarean. Thirty-seven patients had labor induction with dinoprostone. Eligible patients received a vaginal insert of dinoprostone (10 mg), and patients were followed up until delivery. Progesterone (P4), estradiol (E2) and estriol (E3) plasma level and P4/E2, P4/E3 and E3/E2 ratio changes were observed from admission to immediately before birth, and the association of these measures with the resulting clinical classification outcome (route of delivery and induction responsiveness) were assessed. Progesterone plasma level decreased from admission to delivery in patients who underwent successful labor induction with dinoprostone [vaginal and cesarean delivery after induced labor: 23% ($P<0.001$) and 18% ($P<0.025$) decrease, respectively], but not in those whose induction failed (6.4% decrease, $P>0.05$). Estriol and estradiol levels did not differ between groups. Successful dinoprostone-induced labor was associated with maternal progesterone level decrease along time. While a causal relationship between progesterone decrease and effective dinoprostone-induced labor can not be established, it is tempting to propose that it may contribute for progesterone withdrawal and favor labor induction in humans.

Keywords: Labor induction; dinoprostone; PGE₂; progesterone; estradiol; estriol.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

REFERENCIAL TEÓRICO

Figura 1 - Disposição das fibras musculares lisas uterinas.....	18
Figura 2 - Estrutura da molécula de miosina.....	21
Figura 3 - Estrutura física do músculo liso.....	22
Figura 4 - Papel provável da miosina.....	22
Figura 5 - Componentes da junção gap.....	23
Figura 6 - Mecanismo da contração muscular do músculo liso.....	24
Figura 7 - Conexão entre as células miometriais.....	25
Figura 8 - Contração miometrial.....	27
Figura 9 – Ativação do receptor ligado à proteína G.....	29
Figura 10 - Rota da esteroidogêne e as enzimas envolvidas.....	31
Figura 11 – Esteroidogênese placentária.....	32
Figura 12 - Síntese dos hormônios esteróides pela placenta.....	33
Figura 13 - Concentração plasmática dos hormônios durante a gestação.....	35
Figura 14 - Estrógenos séricos maternos ao longo da gestação.....	40
Figura 15 - Prostaglandina E2, fórmula estrutural.....	46
Figura 16 - Apagamento e dilatação cervical, descida da apresentação.....	49

ARTIGO

Figure 1 - Maternal serum progesterone levels at admission and immediately before birth.....	72
Figure 2 - Maternal serum estradiol levels at admission and immediately before birth.....	73
Figure 3 - Proposed of interaction between factors involved in parturition in humans.....	74

LISTA DE TABELAS

REFERENCIAL TEÓRICO

Tabela 1 - Avaliação cervical pelo Índice de Bishop	49
---	----

ARTIGO

Table 1 - Sample characterization.....	69
Table 2 - Bishop scores at admission and immediately before birth.....	70
Table 3 - Maternal estriol serum levels (nmol/L), P4/E2, P4/E3 and E3/E2 ratio at admission and immediately before birth.	71

LISTA DE ABREVIATURAS

AA	ácido araquidônico
ACTH	hormônio adrenocorticotrófico
ADP	adenosina difosfato
AKAP	proteína de ancoragem da cinase A
AMP	adenosina monofosfato
AMPc	adenosina monofosfato cíclico
ATP	adenosina trifosfato
ATPase	hidrolase que hidrolisa o ATP
AU	artéria umbilical
C	átomo de carbono
Ca ²⁺	íon cálcio
Ca ²⁺ (i)	íon cálcio intracelular
CAPs	proteínas associadas à contração
Cm/s	centímetros por segundo
CRH	hormônio liberador de corticotrofina
CYP17	enzima do citocromo P450 (17 α -hydroxylase/17,20 lyase/17,20 desmolase)
Cx43	conexina 43
DAG	diacilglicerol
DHEA	deidroepiandrosterona
DNA	ácido desoxirribonucleico
E1	estrona
E2	estradiol
E3	estriol
EP	receptor de prostaglandina
EPs	receptores de prostaglandina
EP1	receptor do tipo 1 da prostaglandina E ₂
EP2	receptor do tipo 2 da prostaglandina E ₂
EP3	receptor do tipo 3 da prostaglandina E ₂
EP4	receptor do tipo 4 da prostaglandina E ₂
ER	receptores de estrógenos
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FP	receptor da prostaglandina F _{2α}
GDP	guanosina difosfato
Gi	proteína G inibitória
Gs	proteína G estimulatória
GMPc	guanosina monofosfato cíclico

GPCR	receptor acoplado à proteína G
GTP	guanosina trifosfato
GTPase	hidrolase hidrolisa o GTP
hCG	gonadotrofina coriônica humana
hPL	hormônio lactogênio placentário
IL	interleucina
IP ₃	inositol trifosfato
K ⁺	íons potássio
LDL	lipoproteína de baixa densidade
MLCK	cinase da cadeia leve da miosina
mPR α	receptores de membrana da progesterona, do tipo α
mPR β	receptores de membrana da progesterona, do tipo β
mRNA	RNA mensageiro
Na ⁺	íons sódio
NO	óxido nítrico
nPR	receptor nuclear de progesterona
17OHPreg	17-hidroxipregnenolona
17OHP	17-hidroxiprogesteroa
OTR	receptor de ocitocina
P ₄	progesterona
PG	prostaglandina
PGs	prostaglandinas
PGDH	15-hidróxi prostaglandina desidrogenase
PGE ₂	prostaglandina E ₂
PGF _{2α}	prostaglandina F _{2α}
PIP ₂	fosfatidilinositol 4,5-bifosfato
PKA ₂	proteína cinase A ₂
PKC	proteína cinase C
PLA ₂	fosfolipase A ₂
PLC	fosfolipase C
PV	parto vaginal
RNA	ácido ribonucleico
PR	receptor de progesterona
PR-A	receptor de progesterona do tipo A
PR-B	receptor de progesterona do tipo B
RT-PCR	reação em cadeia da polimerase, em tempo real
Sp	espinhas
SDHEA	sulfato de dehidroepiandrosterona
VU	veia umbilical

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO	13
1 INTRODUÇÃO	14
1.1 Objetivos	16
1.1.1 Objetivo geral	16
1.1.2 Objetivos específicos.....	16
1.2 Revisão de literatura	17
1.2.1 Útero: considerações anatômicas e fisiológicas.....	17
1.2.2 Fases fisiológicas da atividade miometrial	19
1.2.3 Mecanismo contrátil do músculo liso.....	20
1.2.3.1 Base física para contração do músculo liso	20
1.2.3.2 Base química para contração do músculo liso	26
1.2.3.3 Controle temporal da contratilidade uterina.....	29
1.2.4 Hormônios na gravidez e na parturição.....	30
1.2.4.1 Produção e controle hormonal na gravidez	30
1.2.4.2 Hormônio liberador de corticotrofina.....	34
1.2.4.3 Progesterona.....	36
1.2.4.4 Estrógenos	42
1.2.4.5 Ocitocina	45
1.2.5 Prostaglandinas.....	46
1.2.6 Indução do parto	48
2 ARTIGO	52
Abstract	54
Introduction	56
Methods	58
Statistical Analysis	60
Results and Discussion	60
References	64
3 DISCUSSÃO	75
4 CONCLUSÕES	78
4.1 Conclusão geral	78
4.2 Conclusões específicas	78
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	79

APRESENTAÇÃO

Os resultados que fazem parte desta dissertação estão apresentados sob a forma de artigo, o qual se encontra no item 2: ARTIGO. Nesse item, está o manuscrito do artigo, submetido para a publicação, com as seções Materiais e Métodos, Resultados e Discussão, e Referências, que representam a íntegra deste estudo.

Os itens, 3 DISCUSSÃO e 4 CONCLUSÕES, encontram-se no final desta dissertação e apresentam interpretações e comentários gerais sobre o artigo científico contido neste trabalho. A seguir, as REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS referem-se somente às citações que aparecem nos itens 1 INTRODUÇÃO e 3 DISCUSSÃO, desta dissertação.

1 INTRODUÇÃO

Os fatores determinantes do parto em humanos não estão completamente elucidados. Evidências obtidas ao longo das últimas décadas indicam a participação de hormônios como estrógenos e ocitocina, receptores hormonais, prostaglandinas e citocinas pró-inflamatórias neste processo. Porém, como estes fatores interagem não está completamente esclarecido (KAMEL, 2010).

Em ovinos e bovinos, está estabelecido que o feto a termo desencadeia o trabalho de parto pela ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal fetal. Aproximadamente dez dias antes do parto ocorre aumento do hormônio liberador de corticotrofina (CRH) hipotalâmico, levando ao aumento do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) hipofisário e, conseqüentemente, do cortisol fetal (SPEROFF, 2005). Este age na placenta, ativando a enzima CYP17, que catalisa a conversão da pregnenolona em 17β -estradiol, gerando aumento na relação estrógeno/progesterona no sangue materno. No termo, o aumento da relação estrógeno/progesterona estimula a produção de prostaglandinas, levando ao início da atividade uterina (CHALLIS, SLOBODA et al. 2000; NORWITZ, ROBINSON et al. 1999)(Norwitz, Robinson et al. 1999; Challis, Sloboda et al. 2000). Entretanto, a placenta humana é um órgão esteroideogênico incompleto, pois tem expressão insignificante da enzima CYP17 (BERNAL, 2001; ESCOBAR; PATEL et al. 2011), que é essencial para o desenvolvimento deste mecanismo, que não se aplica a seres humanos (LIGGINS, 1989). Contudo, estudos mostram algumas semelhanças entre a espécie humana e outras espécies, como o ambiente hiperestrogênico, a retirada da progesterona e a ativação da via das prostaglandinas (CHALLIS; SLOBODA et al. 2000).

A gravidez humana é caracterizada por um estado de hiperestrogenismo. A placenta é a principal fonte de estrógenos, havendo aumento nas concentrações séricas com o avançar da gestação (VIDAEFF; RAMIN, 2008). Os estrógenos estimulam a atividade uterina *in vitro* e *in vivo*. No entanto, apesar do estado hiperestrogênico durante a gravidez, o miométrio permanece refratário aos estrogênios, devido à expressão reduzida de seus receptores. Próximo ao parto os receptores de estrógenos passam a ter maior expressão, permitindo estimulação das contrações uterinas.

À semelhança da produção de estrógenos, a progesterona é sintetizada pela placenta e seus níveis são crescentes ao longo da gestação. A principal função da progesterona é a manutenção da gestação. Na segunda metade da gestação a progesterona parece manter a quiescência uterina, por limitar a produção de prostaglandinas estimulatórias e inibir a expressão de genes de proteínas associadas à contração (canais iônicos, receptores de prostaglandina, receptores de ocitocina e junções gap) (SNEGOVSKIKH; PARK et al. 2006). Em contraste com outras espécies, os níveis circulantes de progesterona não variam entre a última semana da gestação e o parto em humanos, sugerindo que a retirada sistêmica da progesterona não é pré-requisito para o parto espontâneo em humanos (LIGGINS, 1989). Entretanto, os níveis hormonais sistêmicos não necessariamente refletem os níveis teciduais do hormônio, nem o estado dos efetores teciduais que determinam a ação da progesterona. Existem evidências crescentes, tanto em estudos *in vitro* (MADSEN; ZAKAR et al., 2004), quanto *in vivo* (FONSECA; BITTAR et al., 2003), de que o início espontâneo do trabalho de parto é precedido pela “retirada fisiológica” da progesterona, determinada pela diminuição da expressão de receptores funcionais.

As prostaglandinas têm sido consideradas determinantes no processo de parturição (ASTLE; THORNTON et al., 2005; CHALLIS; MATTHEWS et al., 2000; EGARTER; HUSSLEIN, 1992; GIBB, 1998; GRIGSBY; SOORANNA et al., 2006). A PGE₂, produzida em grandes quantidades pelas membranas fetais e pela decídua, parecem desempenhar um papel importante no início e manutenção do parto em humanos, mediando amadurecimento cervical e estimulando contrações miométriais (GIBB, 1998). A administração de prostaglandinas resulta na dissolução dos feixes de colágeno e no aumento da água submucosa, tornando o colo uterino mole, flexível e menos resistente à dilatação durante o parto (HAYASHI, 1993; TIMMONS; MITCHELL et al., 2007; WORD; LI et al., 2007). Estas alterações estão associadas ao maior sucesso na indução do parto (KEIRSE, 1993). Atualmente a dinoprostona, análogo da PGE₂, é amplamente utilizada para indução do parto. Entretanto, apesar dos efeitos teciduais da administração deste fármaco estarem bem estabelecidos, a resposta individual é variável (GIBB, 1998), com uma taxa de falha de indução do parto variando de 18% (KELLY; KAVANAGH et al., 2003) a 33% (TENORE, 2003).

Por razões desconhecidas, algumas gestantes que não entram espontaneamente em trabalho de parto não respondem à indução do parto com

prostaglandinas e ocitocina (GRIGNAFFINI; SONCINI et al., 2004). Apesar de haver evidências de que a quiescência uterina, mediada pela progesterona, envolva a manutenção de uma resposta inflamatória diminuída, nenhum estudo abordou se mediadores inflamatórios podem alterar os níveis hormonais, e por esta via facilitarem a indução do parto. Portanto, neste estudo, investigou-se a associação da indução do parto com dinoprostona com mudança nos níveis séricos maternos da progesterona (P4), estradiol (E2) e estriol (E3) em pacientes responsivas e não responsivas à indução.

1.1 Objetivos

1.1.1 Objetivo geral

Determinar associações entre mudanças na circulação materna de progesterona (P4), estradiol (E2) e estriol (E3) da admissão ao nascimento em gestantes a termo em trabalhos de parto induzido com dinoprostona (PGE₂).

1.1.2 Objetivos específicos

- Determinar se a administração dinoprostona modifica o índice de Bishop.
- Determinar se ocorrem modificações nos níveis séricos maternos dos hormônios esteróides progesterona, estradiol e estriol ao longo do trabalho de parto espontâneo e induzido.
- Determinar se a administração de dinoprostona modifica os níveis séricos maternos de progesterona, estradiol e estriol.
- Determinar se há diferença nas relações P4/E2, P4/E3 e E3/E2 nos grupos estudados.

1.2 Revisão de literatura

1.2.1 Útero: considerações anatômicas e fisiológicas

O útero é um órgão oco, composto por três camadas: internamente é pelo endométrio, em continuidade apresenta uma espessa camada muscular, que é revestida pela serosa (AGUILAR; MITCHELL, 2010). O útero é dividido funcionalmente em três partes: porção superior (corpo), porção inferior localizada próximo ao colo (segmento) e colo uterino. Na gravidez os tecidos uterinos sofrem modificações para que possam receber e permitir o crescimento do conceito.

O miométrio é composto por fibras musculares, colágeno e matriz extracelular. As fibras colágenas correspondem de 40 a 50% desta composição. Na gestação promovem a modificação da consistência uterina, por alterações na sua fração solúvel. As fibras musculares se modificam durante a gravidez, caracterizando-se três tipos de alterações: hiperplasia, hipertrofia e alongamento. Os miócitos uterinos medem cerca de 50 micrômetros no estado não gravídico e 500 micrômetros no estado gravídico (ZUGAIB, 2008).

A disposição das fibras miometriais se dá de forma a convergir dois sistemas de fibras que se originam de forma circular em torno das tubas uterinas e se encontram na região mediana, como pode ser visto na Figura 1. Estes sistemas envolvem todo o útero e se cruzam para formar, entre as fibras de um lado e de outro, ângulos mais agudos superiormente e ângulos mais obtusos inferiormente (próximo à cérvix). O conceito clássico de que existem dois marca-passos das contrações uterinas, próximo aos óstios das tubas uterinas, que geram contrações com tríplice gradiente descendente (ZUGAIB, 2008) tem sido contestado nas últimas décadas, como pode ser visto em revisão recente sobre a regulação da contratilidade uterina (AGUILAR; MITCHELL, 2010). Durante a gestação ocorre distensão progressiva das fibras musculares para acomodação do feto em crescimento. No trabalho de parto ocorre contração rítmica até a expulsão fetal e no pós-parto contração sustentada para permitir a involução uterina e a hemostasia no pós-parto imediato (ZUGAIB, 2008).

O colo uterino é um órgão formado essencialmente por tecido conjuntivo. As células musculares lisas são responsáveis por menos que 8% da parte distal do colo do útero. No processo de amadurecimento cervical há um influxo de células inflamatórias no estroma cervical, o que aumenta as metaloproteinases de matriz (colagenases que levam à degradação do colágeno e ao amolecimento do colo do útero) (RATH; THEOBALD et al., 1982).

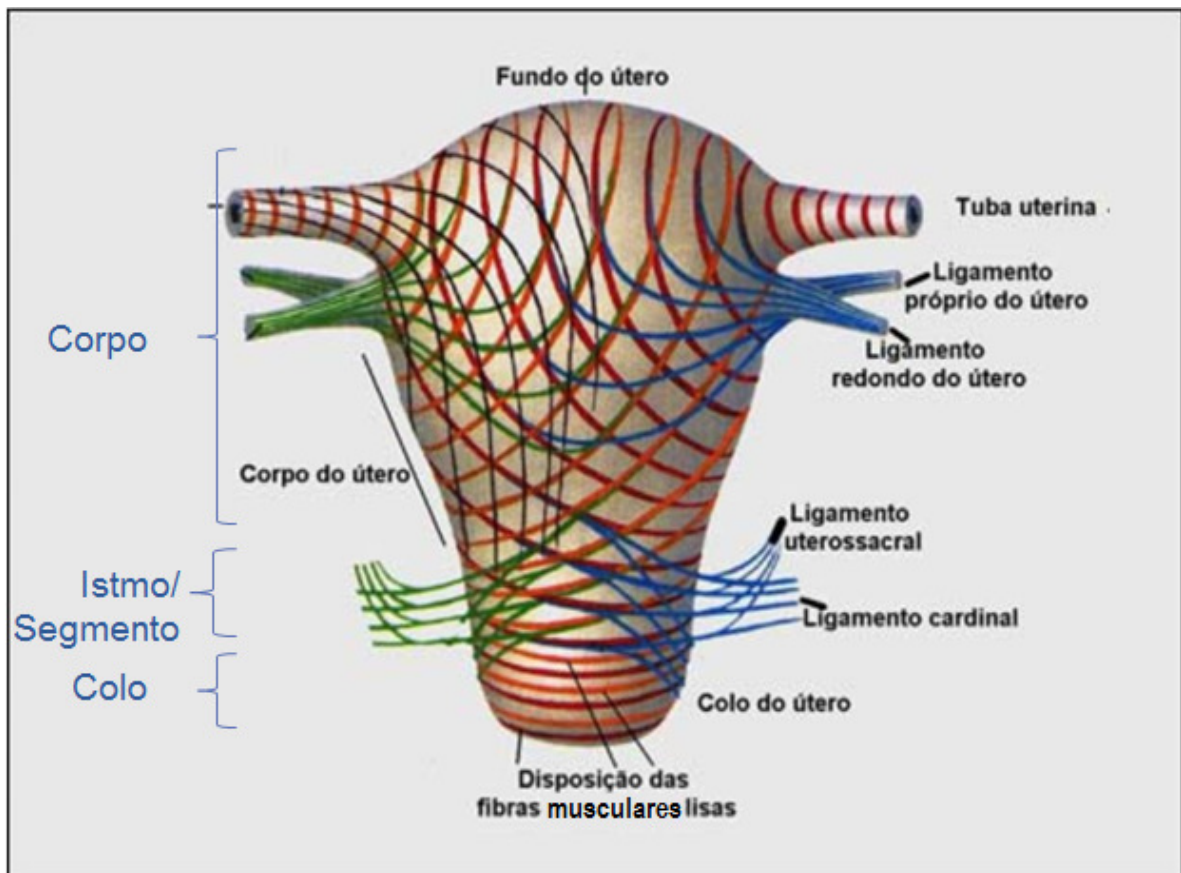


Figura 1 – Disposição das fibras musculares lisas uterinas. Fibras musculares lisas uterinas representadas em vermelho e laranja; ligamentos uterinos representados em verde e azul. (Fonte: Disponível em: <<http://www.unifesp.br/dmorfo/histologia/ensino/utero/histologia.htm>>. Acesso em 27 jun. 2011)

As funções do miométrio e da cérvix são relacionadas e coordenadas durante a gestação e o trabalho de parto. Durante a gestação, o colo do útero funciona como um esfíncter apertado para garantir a integridade da gravidez e o miométrio apresenta-se relaxado e distensível para acomodar o feto em crescimento.

Conforme o final da gravidez se aproxima, ocorre redução da ação da progesterona, que tem efeito inibitório sobre a maturação cervical. Concomitantemente, as concentrações plasmáticas de estrogênio aumentam. O estrogênio e possivelmente, a relaxina, estimulam a atividade da fosfolipase C, aumentando, assim, a síntese local de PGE_2 e $PGF_{2\alpha}$. Estas prostaglandinas além de mediar os processos de maturação cervical (por exercerem efeito sobre o metabolismo da matriz extracelular), promovem a contração muscular (HAYASHI, 1993; RATH; THEOBALD et al., 1982).

Por outro lado, receptores de estiramento no útero respondem ao aumento no tamanho, e à movimentação fetal. As fibras nervosas transmitem estes sinais para o hipotálamo, que responde secretando grandes quantidades de ocitocina que, por sua vez, aumenta as contrações uterinas (*feedback* positivo). As junções gap conduzem os impulsos de uma célula à outra, a uma velocidade de aproximadamente 2 cm/s, até atingir todo o miométrio (DESPOPOULOS; SILBERNAGL, 2003).

1.2.2 Fases fisiológicas da atividade miometral

A regulação da atividade uterina durante a gestação pode ser dividida em quatro fases fisiológicas distintas (CHALLIS; MATTHEWS et al., 2000):

- **Fase 0:** *Fase inibitória* - durante a gestação o útero é mantido em um estado de quiescência funcional através de inibidores como a progesterona, entre outros.
- **Fase 1:** *Ativação miometrial* - À medida que o termo se aproxima, o útero torna-se ativado em resposta às uterotropinas, como o estrógeno. Esta fase é caracterizada pelo aumento da expressão de uma série de proteínas associadas às contrações (CAPs), incluindo os receptores miometriais de prostaglandinas e ocitocina, a ativação de canais iônicos específicos, e o aumento da proteína conexina-43 (Cx-43). O aumento na formação de junções gap, entre as células miometriais adjacentes, leva à sincronia elétrica dentro do miométrio e permite uma coordenação eficaz das contrações.

- **Fase 2:** *Fase estimulatória* - Após a ativação, o útero pode ser estimulado a contrair-se pela ação de uterotoninas (agonistas uterotônicos), como as prostaglandinas (PGs) E_2 e $F_{2\alpha}$ e ocitocina.
- **Fase 3:** *Involução* - A involução do útero após o parto ocorre durante a fase 3 e é mediada, principalmente, pela ocitocina.

1.2.3 Mecanismo contrátil do músculo liso

1.2.3.1 Base física para contração do músculo liso

O músculo liso é rico em filamentos de actina e miosina. A actina é uma proteína globular solúvel, para a qual são conhecidas seis isoformas, cada uma expressa por um gene separado. No músculo liso a actina encontra-se predominantemente na forma de polímero, os chamados filamentos finos, que são parte da estrutura contrátil. Estes filamentos deslizam ao longo dos filamentos grossos de miosina para encurtar a célula na contração. A outra forma, composta principalmente pela β -actina, constitui-se numa importante proteína estrutural do citoesqueleto, que se expressa junto à membrana plasmática (AGUILAR; MITCHELL, 2010). Os filamentos de actina são ligados aos chamados corpos densos (Figura 2). Os corpos densos estão dispersos no interior da célula ou ligados à membrana celular, sendo que alguns destes estão conectados por pontes de proteína intercelular às células adjacentes. É, principalmente, por meio destas conexões que a força da contração é transmitida de uma célula para outra (GUYTON; HALL, 2006).

O termo miosina denomina uma extensa superfamília de proteínas que têm a habilidade de se ligar à actina, e que possuem atividade ATPásica. A miosina do tecido muscular humano é predominantemente da classe II (AGUILAR; MITCHELL, 2010). No músculo liso, a miosina II é composta por uma cauda, dois braços (ou pescoços) flexíveis e duas cabeças, como podem ser vistos na Figura 2. As duas cadeias leves da cabeça da miosina são diferentes, sendo que uma delas é fosforilada durante a contração do músculo liso. Quando isso acontece, a cabeça da

miosina pode interagir com um filamento de actina, causando a contração (GUYTON; HALL, 2006).

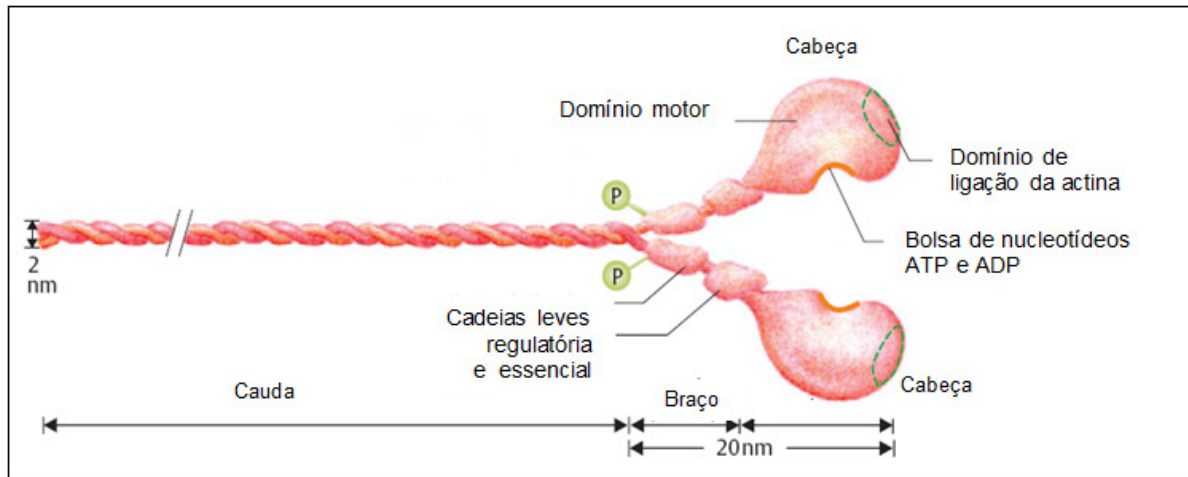


Figura 2 - Estrutura da molécula de miosina. Composta por uma cauda, dois braços, onde se encontram as cadeias leves, regulatória e essencial, e duas cabeças, sendo que uma delas apresenta o sítio de ligação da actina. (Fonte: DESPOPOULOS; SILBERNAGL, 2003).

Na Figura 3 observa-se a estrutura hipotética de uma unidade contrátil individual em uma célula do músculo liso, mostrando um grande número de filamentos de actina irradiando-se de dois corpos densos; as extremidades destes filamentos se sobrepõem a um filamento de miosina, localizado a meio caminho entre os corpos densos (GUYTON; HALL, 2006).

A maioria dos filamentos de miosina apresenta pontes cruzadas “com polarização lateral”, organizadas de modo que as pontes de um lado dobram em uma direção e as do outro lado dobram na direção oposta. Isso permite que a miosina puxe um filamento de actina em uma direção de um lado, enquanto que, simultaneamente, no outro lado puxe na direção oposta outro filamento de actina (Figura 4). Esta organização permite que as células musculares lisas se contraíam em até 80% do seu comprimento (GUYTON; HALL, 2006). Comparativamente ao músculo estriado, este encurtamento do músculo liso é, aproximadamente, 2,5 vezes maior.

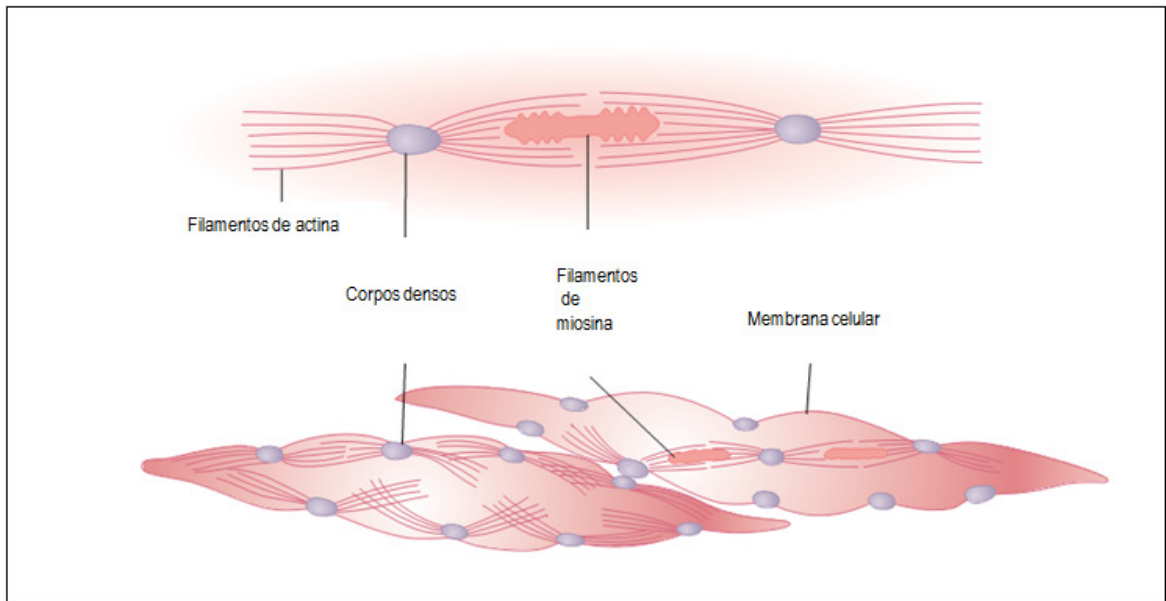


Figura 3 - Estrutura física do músculo liso. A imagem superior mostra a relação dos filamentos de actina com os de miosina. A imagem inferior mostra dois miócitos, a relação da actina com a miosina e com os corpos densos, e a relação entre os miócitos, que se dá através dos corpos densos. (Fonte: Adaptado de GUYTON; HALL, 2006, p. 93).

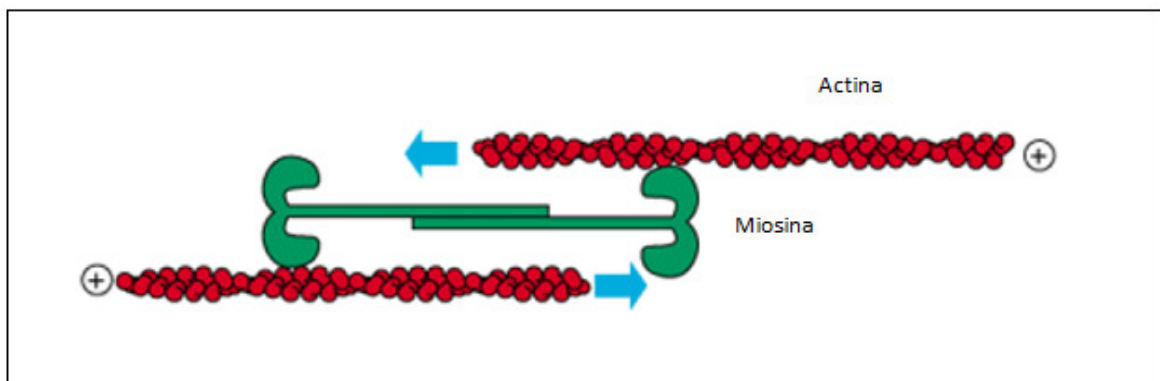


Figura 4 - Papel provável da miosina. A cauda curta de uma molécula de miosina contém sítios que se ligam nos filamentos de actina ou nas membranas. Isto permite que a cabeça mova um filamento de actina em relação ao outro ou um filamento de actina e membrana em relação a eles mesmos. Além disso, pequenas montagens antiparalelas de moléculas de miosina podem deslizar filamentos de actina sobre os outros, mediando assim a contração local em um feixe de filamentos de actina. (Fonte: Adaptado de ALBERTS; JOHNSON, 2002).

O músculo liso miométrial é do tipo unitário, composto por uma massa global de fibras que se contraem juntas, como uma só unidade. Apresentam junções abertas, ou seja, existe livre trânsito de íons e pequenas moléculas por entre as

células, através das junções gap. As junções gap são compostas por canais denominados *conexons*, cada um composto por seis unidades protéicas, as *conexinas*, as quais unem citoplasmas de duas células (Figura 5). Íons e pequenas moléculas podem passar em ambas as direções, através destes canais (DESPOPOULOS; SILBERNAGL, 2003).

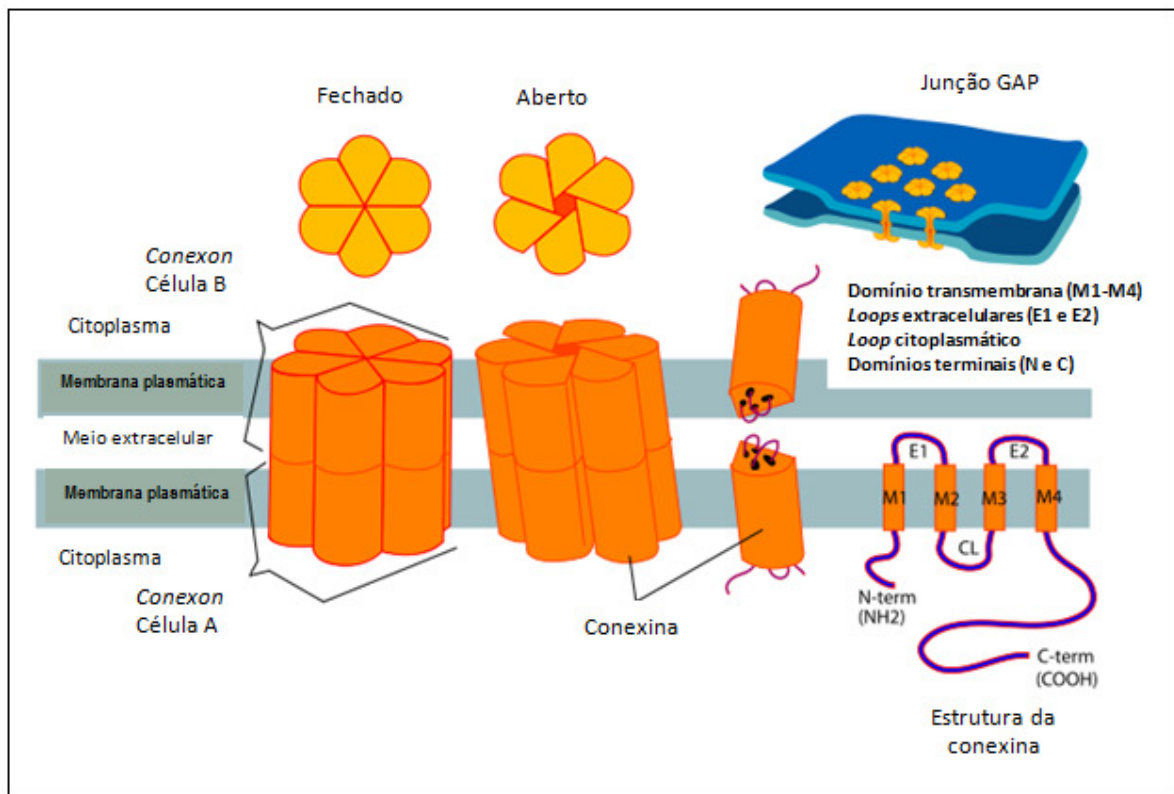


Figura 5 - Componentes da junção gap. A junção gap é composta por canais (*conexons*), que são compostos por seis *conexinas* (unidades protéicas que unem o citoplasma de duas células). (Fonte: Disponível em: <http://en.wikipedia.org/wiki/File:Connexon_and_connexin_structure.svg>. Acesso em 22 de maio de 2011).

O mecanismo postulado da contração muscular do músculo liso está representado na Figura 6. As cabeças de duas pontes cruzadas de miosina se ligam e se separam de sítios ativos de um filamento de actina. Quando a cabeça da miosina se liga a um sítio ativo da actina ocorrem mudanças profundas nas forças intramoleculares entre a cabeça e o braço (ou pescoço) da ponte cruzada. O novo alinhamento de forças faz com que a cabeça se incline na direção do braço e arraste os filamentos de actina junto com ele. Essa inclinação da cabeça é chamada de movimento de tensão. Então, imediatamente após a inclinação, a cabeça

automaticamente rompe com o sítio ativo. Em seguida, a cabeça retorna à sua posição perpendicular normal (GUYTON; HALL, 2006).

A contração do músculo liso ocorre 50 a 100 milissegundos após a excitação, tempo este trinta vezes maior que no músculo estriado. Apesar de ter menos filamentos que o músculo estriado, a duração é mais prolongada e a força contrátil é maior no músculo liso. Isto é atribuído ao período prolongado de fixação das pontes cruzadas, chamado de mecanismo de “tranca”, que mantém as contrações do músculo liso. Depois de realizada a contração, o nível de energia necessária para mantê-la reduz muito. Isto mantém as contrações tônicas e prolongadas (ALBERTS; JOHNSON et al., 2002; GUYTON; HALL, 2006).

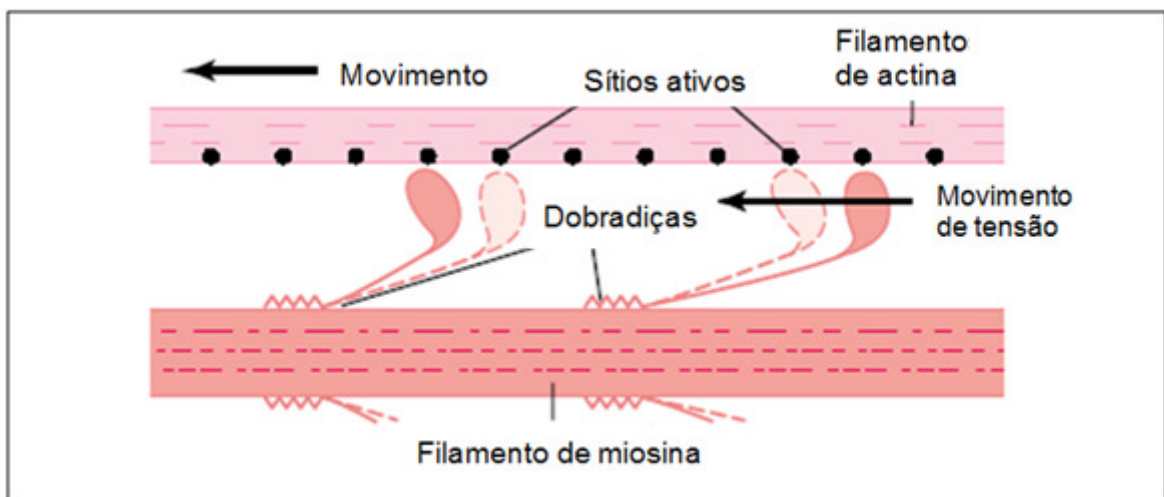


Figura 6 - Mecanismo da contração muscular do músculo liso (teoria do “sempre em frente” - *walk along*). A figura mostra as cabeças de duas pontes cruzadas que se ligam e se separam de sítios ativos de um filamento de actina, promovendo a contração muscular. (Fonte: GUYTON; HALL, 2006, p. 77).

Durante a gestação, o miométrio tem baixa conectividade entre os miócitos. No parto ocorre aumento da expressão das junções gap, e o miométrio é transformado, de um tecido com relativamente baixa conectividade, em um tecido com alta conectividade entre os miócitos (Figura 7), favorecendo a despolarização dos miócitos vizinhos e formando ondas de despolarização e contração (SMITH, 2007).

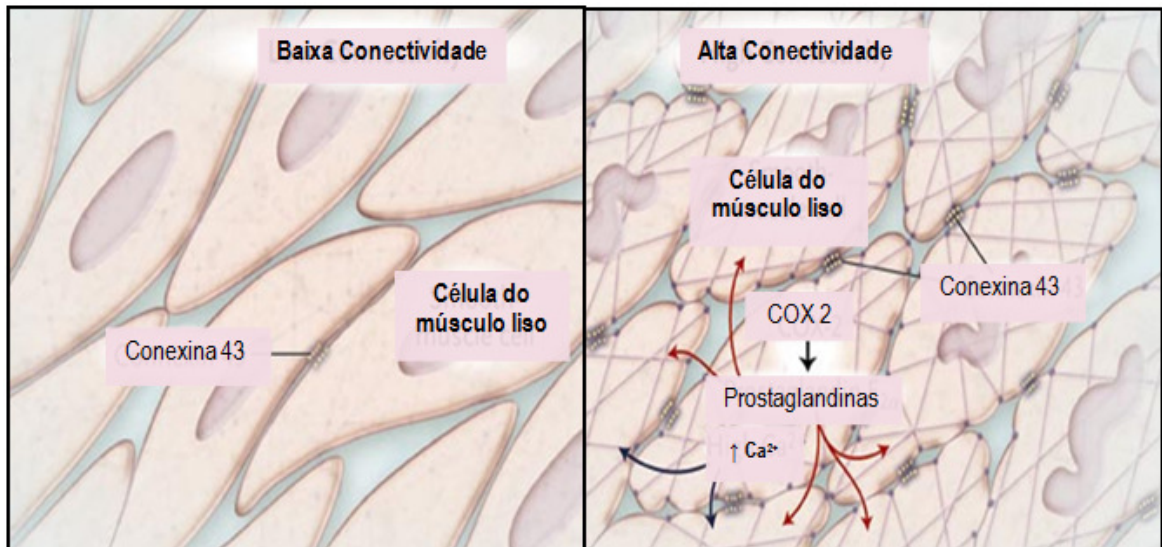


Figura 7 - Conexão entre as células miométrias. À esquerda observa-se o tecido miométrial uterino durante a gestação, caracterizado por baixa conectividade entre as células. À direita observa-se o mesmo tecido durante o parto, quando existe alta conectividade física e bioquímica entre os miócitos, através dos poros formados por multímeros da conexina 43. Ocorre liberação parácrina de prostaglandinas E_2 , $F_{2\alpha}$ e liberação de cálcio. (Fonte: Adaptado de SMITH, 2007).

O desenvolvimento da sincronia é um aspecto crucial da atividade miométrial no trabalho de parto (SMITH, 2007). As junções gap permitem o funcionamento em conjunto dos miócitos, o que leva à atividade sincrônica das células miométrias, resultando nas contrações potentes necessárias para expulsar o feto. Igualmente importantes são os períodos intermitentes de relaxamento, que permitem a normalização do fluxo sanguíneo para o feto, uma vez que durante a contração este se encontra diminuído. À medida que o parto progride, há aumento da sincronização da atividade elétrica uterina (GARFIELD; MANER et al., 2005). Ao nível celular, essa sincronia é obtida pela condução elétrica através das miofibrilas de conexão, que transmitem a atividade elétrica às fibras musculares adjacentes. Os miócitos ativados produzem prostaglandinas, que atuam de forma parácrina para despolarizar miócitos vizinhos. Este processo leva a uma onda de atividade à medida que cada vez mais miócitos são recrutados para a contração. Após a contração, os miócitos relaxam e tornam-se refratários à estimulação subsequente. A contração uterina típica consiste de um aumento e diminuição lenta de tensão, que dura cerca de um minuto (YOUNG; ZHANG, 2005).

1.2.3.2 Base química para contração do músculo liso

As células humanas mantêm uma concentração interna de íons de potássio (K^+), cerca de vinte a quarenta vezes maior que a concentração existente no meio extracelular. Por outro lado, a concentração de íons sódio (Na^+) se mantém, no interior das células, cerca de 8 a 12 vezes menor que a do exterior. Estes íons atravessam livremente a membrana celular por meio de canais específicos, conforme o gradiente de concentração, ou seja, enquanto os íons de Na^+ tendem a entrar naturalmente para o interior da célula, os de K^+ naturalmente tendem a deixar o interior celular para o meio externo (GUYTON; HALL, 2006). Tais gradientes de concentração são gerados pela Na^+ , K^+ -ATPase, que em cada ciclo realiza a extrusão de três íons de sódio e o bombeamento para o meio intracelular de dois íons potássio (PARKINGTON; COLEMAN, 2001). Acredita-se que uma alta atividade da Na^+ , K^+ -ATPase na gravidez possa manter a membrana em um estado mais eletronegativo, reduzindo a probabilidade de despolarização e contração.

Antes do trabalho de parto os miócitos uterinos são mantidos em um estado relaxado por uma série de fatores que aumentam o AMP cíclico (AMPC) intracelular. O aumento de AMPC ativa a proteína cinase A (PKA), que promove a atividade da fosfatase e desfosforilação da cadeia leve da miosina, o que mantém o relaxamento miométrial (Figura 8). Este também é promovido por processos que tendem a manter actina na forma globular e prevenir a formação das fibrilas de actina necessárias para a contração (CHALLIS; MATTHEWS et al., 2000).

O estímulo inicial para a contração do músculo liso é o aumento intracelular de íons de cálcio. Este aumento pode ser causado por estimulação nervosa da fibra muscular lisa, estimulação hormonal (por exemplo, no caso do útero, prostaglandinas e ocitocina), estiramento da fibra, ou até mesmo a alteração química no ambiente da fibra. Na hora do parto, a prostaglandina E_2 , $F_{2\alpha}$ e a ocitocina se ligam a seus receptores de superfície celular, promovendo a abertura dos canais de cálcio (LOPEZ BERNAL, 2003). A ativação destes receptores também promove a liberação secundária de íons de cálcio do retículo sarcoplasmático. À medida que o cálcio entra na célula por canais de cálcio ligados a receptores, a queda na eletronegatividade promove a abertura de canais de cálcio dependentes de voltagem, e conseqüente despolarização (CHALLIS; MATTHEWS et al., 2000). O

aumento do tônus ocorre quando qualquer um desses mecanismos aumenta, direta ou indiretamente, a concentração de Ca^{2+} a mais de 10^{-6} mol/L no citosol (DESPOPOULOS; SILBERNAGL, 2003; GUYTON; HALL, 2006). O cálcio se liga à calmodulina e o complexo cálcio-calmodulina ativa a miosina cinase (MLCK), que por sua vez, fosforila a cadeia leve da miosina (Figura 8) (AGUILAR; MITCHELL, 2010; SMITH, 2007). Uma vez ocorrida a fosforilação, a cabeça da miosina adquire a capacidade de se ligar repetidamente aos filamentos de actina e de desenvolver os ciclos de “trações” intermitentes, provocando assim a contração muscular (GUYTON; HALL, 2006). Este mecanismo pode ser observado na Figura 5.

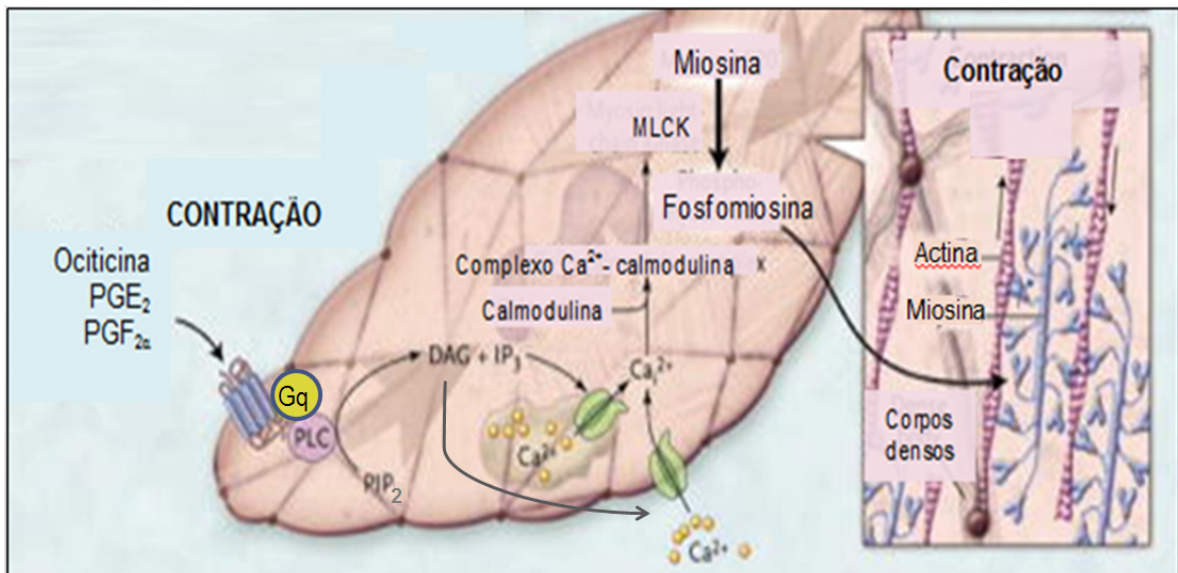


Figura 8 - Contração miométrial. Antes do trabalho de parto os miócitos uterinos são mantidos em um estado relaxado pelas altas concentrações de AMP cíclico intracelular (AMPc), que ativa a proteína cinase A, que promove a atividade da fosfatase e desfosforilação da cadeia leve da miosina. No momento do trabalho de parto as prostaglandinas e a ocitocina promovem a entrada do cálcio na célula através de canais de cálcio. Este se combina com a calmodulina para formar o complexo cálcio-calmodulina, que ativa a cinase da cadeia leve de miosina, que por sua vez, fosforila a cadeia leve da miosina. Desta forma ocorre aumento da afinidade da miosina pela actina, promovendo a contração. PGE: prostaglandina E; PKA: proteína cinase A ativa e catalítica; R-PKA: PKA inativa; IP₃: inositol trifosfato; PIP₂: fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato; PLC: fosfolipase C; DAG: diacilglicerol; MLCK: cinase da cadeia leve de miosina. (Fonte: SMITH, 2007).

A ligação das prostaglandinas e da ocitocina a seus receptores ativa a proteína G ligada à fosfolipase C (PLC) (BLANKS; THORNTON, 2003; RANG; DALE et al., 2008; SIEGEL; ALBERS et al., 2006). Como pode ser visto na Figura 9, o fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato (PIP₂) é clivado pela PLC para formar diacil glicerol e

inositol trifosfato (IP₃). O principal efeito do DAG é ativar a proteína cinase C (PKC), ligada à membrana, que catalisa a fosforilação de várias proteínas intracelulares (NISHIZUKA 1988). A proteína cinase C, provavelmente, ativa a cinase da cadeia leve da miosina. Quando liberadas, três a quatro moléculas de IP₃ interagem com um receptor específico de IP₃, presente no retículo endoplasmático (no músculo liso: retículo sarcoplasmático) liberando Ca²⁺ e, conseqüentemente, aumentando sua concentração no citosol (SANBORN; KU et al., 2005). Além disso, a ativação da PLC, resulta no influxo de íons Ca²⁺, que continua pelo tempo em que o ligante ocupa o receptor (RANG; DALE et al., 2008; SIEGEL; ALBERS et al., 2006). O alongamento do miométrio, como resultado do crescimento fetal, pode contribuir para a contratilidade do miócito através da ação da proteína quinase C ativada por mitógeno (OLDENHOF; SHYNLOVA et al., 2002). Os sistemas que promovem relaxamento através da ativação das vias dependentes da subunidade G_α se opõem aos mecanismos de contração, por aumentar a concentração de AMP cíclico intracelular e ativar a proteína cinase A. Como descrito acima, a proteína cinase A ativa uma fosfatase que desfosforila a cadeia leve da miosina. Alguns destes efeitos requerem a associação da proteína cinase A (PKA), com uma proteína de ancoragem da proteína cinase A (AKAP), associada à membrana plasmática (SANBORN; KU et al., 2005). No momento do trabalho de parto, uma mudança no equilíbrio destes sistemas opostos promove a contração do miócito (CHAPMAN; SMYRNIAS et al., 2005).

O trabalho de parto em humanos é caracterizado por um padrão contrátil específico. As contrações uterinas são intermitentes, com frequência e intensidade crescentes ao longo do trabalho de parto. Ou seja, após uma contração existe um período de relaxamento, o qual permite reestabelecer o fluxo sanguíneo para o feto (ZUGAIB, 2008).

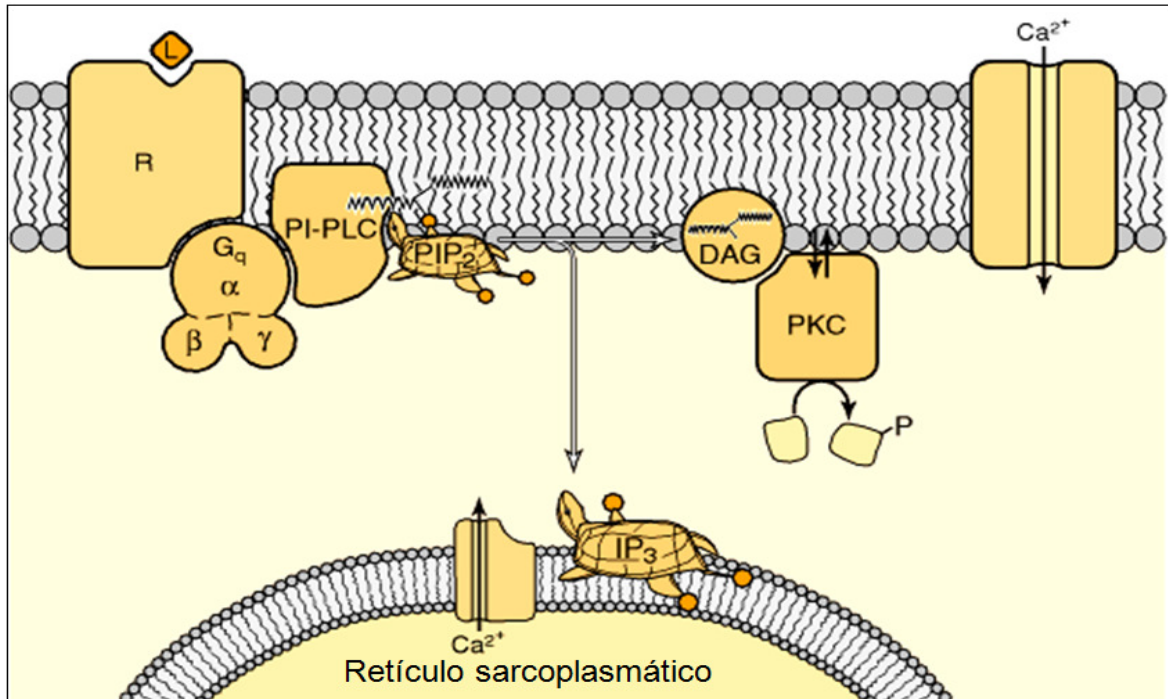


Figura 9 - Ativação do receptor ligado à proteína G. Ocupação do receptor de superfície celular resulta na ativação de uma PLC, que cliva o PIP₂, formando DAG e IP₃. O DAG ativa a PKC, ligada à membrana, que catalisa a fosforilação de várias proteínas intracelulares. O IP₃ interage com um receptor específico de IP₃ presente no retículo sarcoplasmático, liberando Ca²⁺. PLC, fosfolipase C; PIP₂, fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato; DAG, diacil glicerol; IP₃, inositol trifosfato; PKC, proteína cinase C. (Fonte: AGRANOFF; FISCHER 1994, p.422).

1.2.3.3 Controle temporal da contratilidade uterina

O controle temporal preciso da contratilidade uterina é essencial para o sucesso da gravidez. A progesterona e os estrógenos são reguladores chave do crescimento e contratilidade miométriais. A progesterona é um agente, "pró-gestação" que sustenta o estado gravídico e promove o relaxamento do miométrio. Em contraste, os estrógenos (principalmente estradiol) se opõem às ações relaxatórias da progesterona e aumentam a excitabilidade e a contratilidade miométriais. O equilíbrio entre as ações relaxantes de progesterona e as ações estimulantes de estrógenos é essencial para determinar o estado contrátil do miométrio na gravidez e no processo da parturição. No final da gestação, as ações da progesterona são anuladas e a ação estimulatória combinada dos estrogênios e outros fatores, tais como a distensão miométrial e citocinas imunes e inflamatórias,

que transformam o miométrio em um estado altamente contrátil e excitável, levando ao parto (MESIANO; WELSH, 2007).

1.2.4 Hormônios na gravidez e na parturição

1.2.4.1 Produção e controle hormonal na gravidez

Os hormônios são substâncias químicas produzidas por um grupo de células, numa parte do corpo e, secretadas na corrente sanguínea. Controlam ou ajudam no controle de outras células em outras partes do corpo. Pode-se classificar os hormônios em dois tipos: os proteicos, que são produzidos a partir de cadeias de aminoácidos e os esteróides, que são sintetizados a partir do colesterol.

Os hormônios esteróides envolvidos no processo de parturição são o estradiol, estriol e progesterona. Os esteróides são reunidos em três grandes grupos, classificados conforme o número de átomos de carbono (C) na sua estrutura química: pregnano (21 C): corticóides e progestogênios; androstano (19 C): androgênios; e, estrano (18 C): estrogênios (SPEROFF, 2005).

A esteroidogênese (Figura 10) é o processo de biossíntese dos hormônios esteróides a partir do colesterol (SPEROFF, 2005). Na esteroidogênese o número de átomos de carbono do esteróide poderá ser reduzido, mas nunca aumentado, ou seja: estrogênios (18 C) derivam dos androgênios (19 C), que derivam dos progestogênios (21 C) e da pregnenolona (21 C), que derivam do colesterol (27 C). Dependendo da concentração das enzimas, co-fatores, substratos, receptores, dos estímulos gonadotróficos e corticotróficos e de outros fatores, a suprarrenal, as gônadas e a placenta utilizarão diferentes vias, a partir da pregnenolona, para a síntese de corticóides, progestogênios, androgênios e estrogênios (SPEROFF, 2005).

Na unidade fetoplacentária a esteroidogênese não segue os mecanismos tradicionais da produção de hormônios dentro de um órgão (Figura 11). Existe uma estreita ligação entre a síntese de hormônios maternos, fetais e placentários. O produto final resulta de uma decisiva interação e interdependência de diferentes

órgãos, que individualmente não possuem a capacidade enzimática necessária. A esteroidogênese ocorre em três compartimentos: fetal, placentário (especificamente no sinciotrofoblasto) e materno. Separadamente, nos compartimentos fetal e placentário faltam certas atividades da esteroidogênese. Juntos, no entanto, eles são complementares e formam uma unidade completa, que utiliza o compartimento materno como fonte para fornecimento de substratos básicos e como um recurso para o *clearance* de esteróides (SPEROFF, 2005).

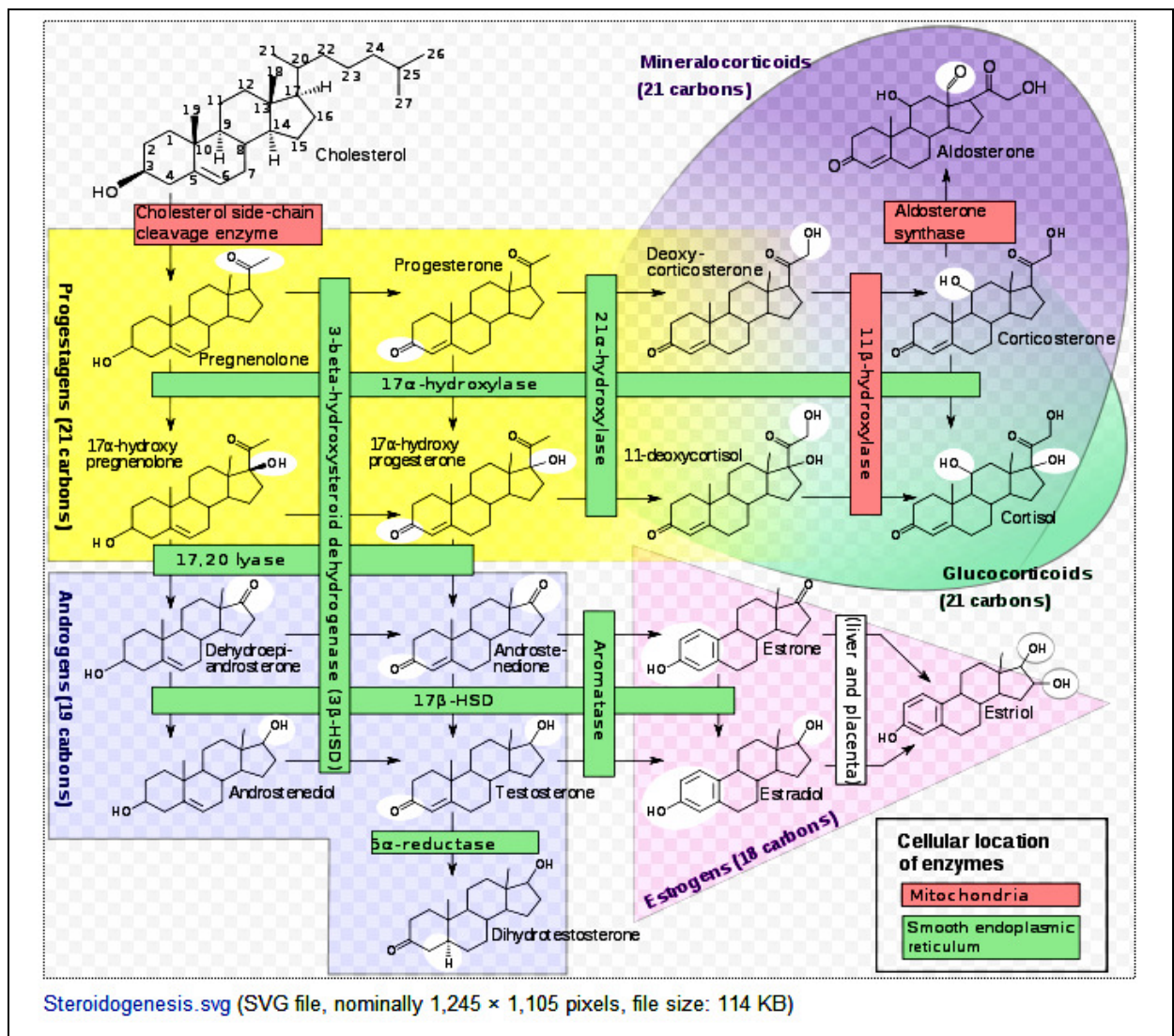


Figura 10 - Rota da esteroidogênese e as enzimas envolvidas. O colesterol (27 C) dá origem aos progestogênios (21 C), que dão origem aos glicocorticóides (21 C) e aos androgênios (19 C). Por sua vez, os glicocorticóides (21 C) originam os mineralocorticóides (21 C) e os androgênios (19 C) originam os estrogênios (18 C). (Fonte: Disponível em: <<http://en.wikipedia.org/wiki/Steroid>>. Acesso em 27 jun. 2011).

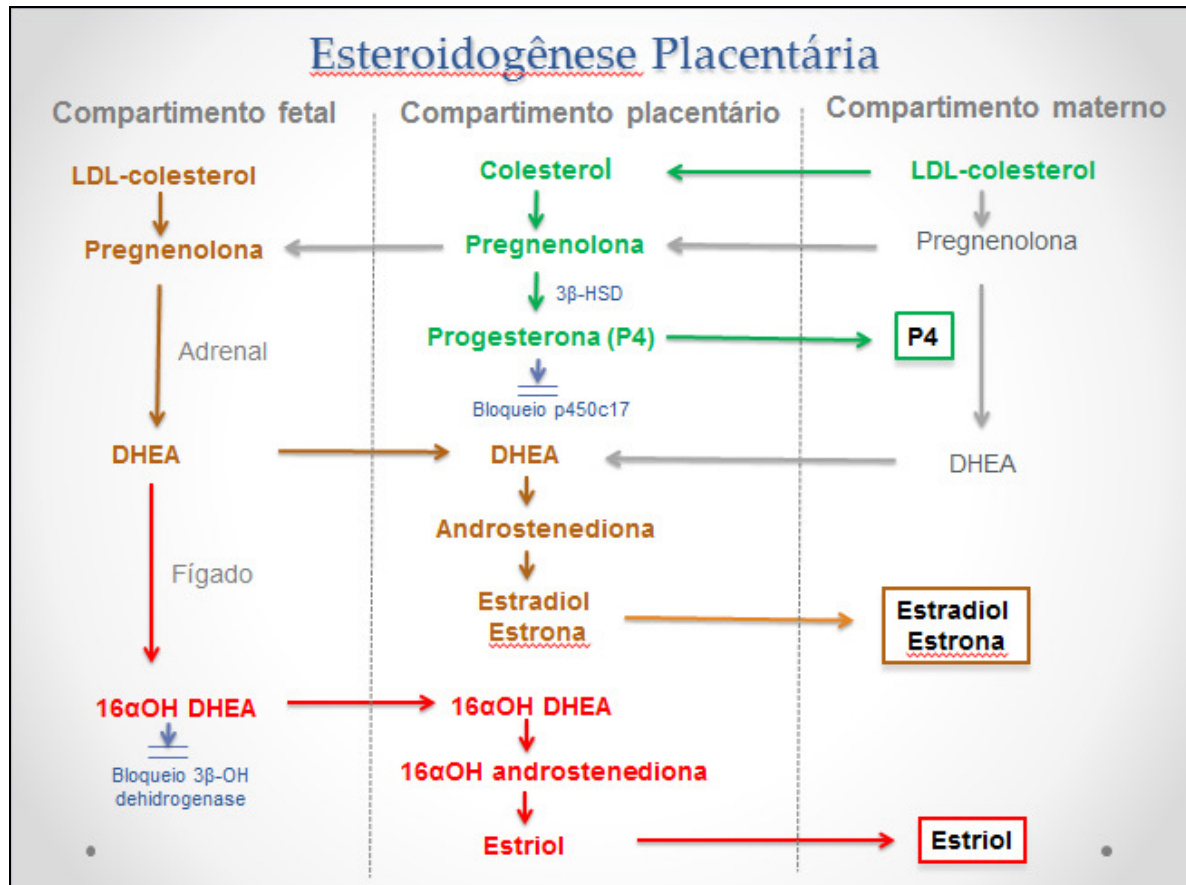


Figura 11 – Esteroidogênese placentária. P₄, progesterona; DHEA, dehidroepiandrosterona; SDHEA, sulfato de dehidroepiandrosterona (Fonte: Adaptado de SPEROFF, 2006).

O principal fator que difere na esteroidogênese placentária é a atividade diminuída da CYP17, uma enzima do Citocromo P450, família 17, subfamília A, polipeptídeo 1. Seu funcionamento é bifuncional, com atividade 17-hidroxilase e 17,20-liase, que convertem progesterona a 17-hidroxiprogesterona (17OHP) e então a androstenediona, ou, pregnenolona a 17-hidroxipregnenolona (17OHPreg) e, em seguida, a deidroepiandrosterona (Figura 12). Apesar de a placenta humana ser descrita como órgão esteroidogênico incompleto, por apresentar atividade ausente da CYP17 (SIITERI; MACDONALD, 1966), recentemente, Escobar e colaboradores observaram expressão do mRNA (RNA mensageiro) da CYP17 por RT-PCR e detectaram a proteína da CYP17 através de *western blotting* em células de trofoblasto humano. Estes autores estimaram que 20% a 30% da formação de estrógenos na gestação sejam diretamente produzidos a partir de andrógenos, pela ação da CYP17 placentária (ESCOBAR; PATEL et al., 2011).

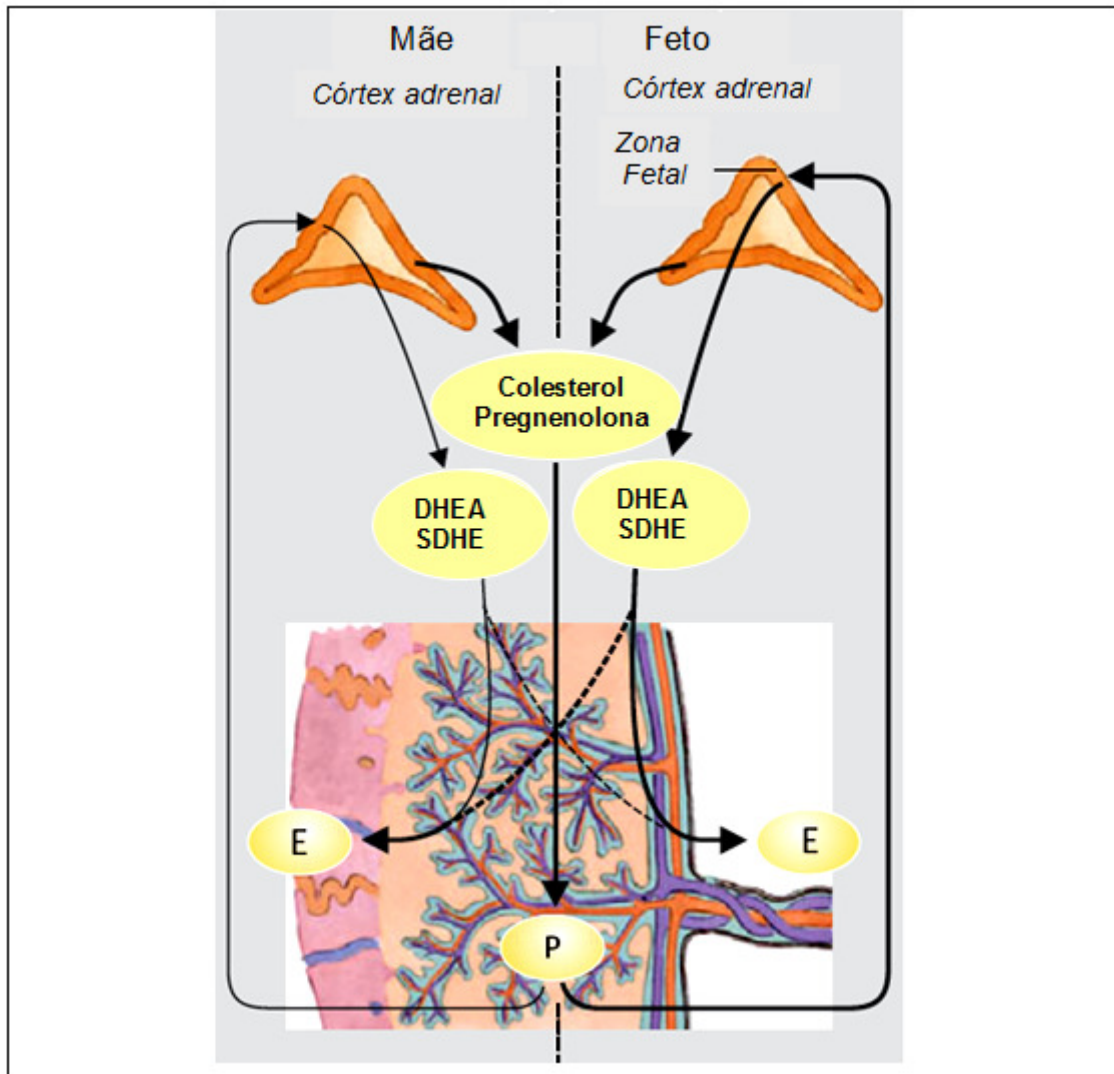


Figura 12 - Síntese dos hormônios esteróides pela placenta. Em fases adiantadas da gestação a progesterona é produzida a partir do colesterol e pregnenolona, oriundos das glândulas adrenais maternas e fetais. Os estrógenos são produzidos a partir da deidroepiandrosterona e do sulfato de deidroepiandrosterona oriundos das glândulas adrenais maternas e fetais. DHEA, deidroepiandrosterona; SDHEA, sulfato de deidroepiandrosterona; E, estrógenos; P, progesterona. (Fonte: Despopoulos and Silbernagl 2003).

No início da gravidez os hormônios que mantêm a gestação são produzidos pelo corpo lúteo ovariano. Porém, após a formação da placenta, esta assume a função de produção hormonal, sendo responsável pela maioria dos hormônios necessários durante gestação. Os hormônios primários produzidos pela placenta são gonadotrofina coriônica humana (hCG), hormônio liberador de corticotrofina (CRH), estrógenos, progesterona e hormônio lactogênio placentário (hPL).

O hCG, produzido pelas células trofoblásticas sinciciais, é o hormônio predominante durante o primeiro trimestre de gravidez. O hCG mantém a produção de estrogênios e progesterona no corpo lúteo no início da gestação, até que a placenta seja capaz de assumir sua produção, e também estimula a síntese de esteróides, como deidroepiandrosterona (DHEA) e sulfato de deidroepiandrosterona (SDHEA) pelo córtex adrenal fetal. Ao mesmo tempo, grande quantidade de progesterona também é produzida pela placenta, a partir do colesterol LDL materno. As concentrações do hormônio lactogênio placentário (hPL) sobem acentuadamente durante o terceiro trimestre (Figura 13). Sua função é semelhante a do hormônio do crescimento humano, ou seja, modificar o estado metabólico da mãe durante a gravidez para facilitar o abastecimento energético do feto (DESPOPOULOS; SILBERNAGL, 2003).

Sintetizando, em contraste com outros órgãos endócrinos, a placenta tem que receber os precursores adequados, ou seja, colesterol LDL ou andrógenos, a partir da circulação materna e do córtex adrenal materno e fetal, antes que possa sintetizar respectivamente progesterona e estrogênios. A placenta ocupa colesterol e pregnenolona e os utiliza para sintetizar progesterona. O colesterol é transportado para o córtex adrenal fetal, onde é convertido para dehidroepiandrosterona (DHEA) e sulfato dehidroepiandrosterona (SDHEA). DHEA e SDHEA passam para a placenta, onde são usados para a síntese de estrogênios (Figuras 11 e 12) (DESPOPOULOS; SILBERNAGL, 2003). A contribuição materna com DHEA e SDHEA para a produção de estrógenos ocorre especialmente no início da gestação. Após a 20ª semana a maioria dos estrógenos são derivados de precursores andrógenos fetais. Portanto, o feto é o principal responsável pela produção de estrógenos durante a gravidez (Speroff 2005).

1.2.4.2 Hormônio liberador de corticotrofina

Hormônio liberador de corticotrofina (CRH) é o peptídeo hipotalâmico que controla a função do eixo hipófise-adrenal. É também produzido no trofoblasto, nas membranas fetais e na decídua (PETRAGLIA; FLORIO et al., 1996). O mecanismo

preciso que regula a produção de CRH ainda é desconhecido. Entretanto, sua produção é inibida por progesterona e estimulada por prostaglandinas, ocitocina, glicocorticóides e estresse (KAMEL, 2010). O CRH tem efeitos autócrinos e parácrinos na placenta, decídua e miométrio, e ações endócrinas no feto e na mãe (CHALLIS; MATTHEWS et al., 1995).

Os níveis de CRH maternos durante a gravidez são resultantes da secreção de CRH intrauterino para a circulação materna. Observa-se um aumento progressivo dos níveis plasmáticos maternos de CRH, de maneira exponencial a partir da 12ª semana de gestação (Figura 13), atingindo os níveis mais elevados no trabalho de parto (MCLEAN; SMITH, 2001). O aumento é mais rápido em partos prematuros e mais lento em nascimentos no pós-termo. O CRH placentário estimula a liberação de ACTH pela hipófise fetal, resultando em produção aumentada de cortisol na adrenal fetal; isso novamente estimula a liberação de CRH placentário (*feedback* positivo). O CRH também estimula o desenvolvimento pulmonar fetal e a produção de DHEA e SDHEA na adrenal fetal, que por sua vez serão convertidos em estrógenos na placenta. Além disso, aumenta a disponibilidade de prostaglandinas nos tecidos útero-placentários (LYE; MITCHELL et al., 2001).

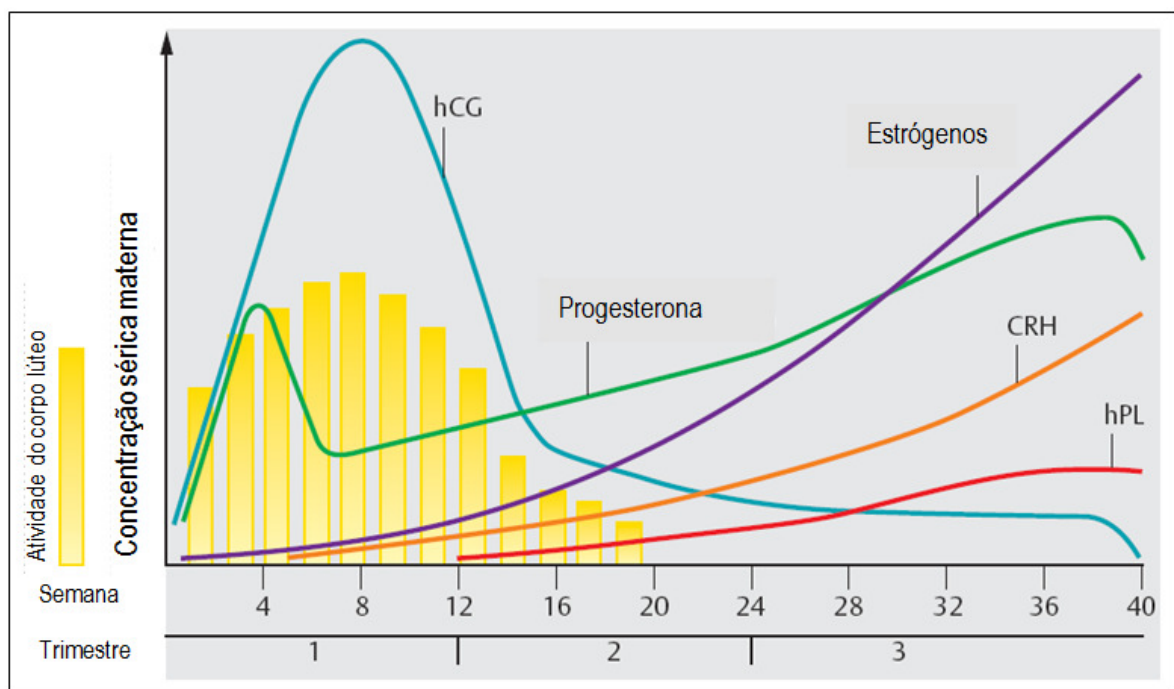


Figura 13 - Concentração plasmática dos hormônios durante a gestação. (Fonte: DESPOPOULOS; SILBERNAGL, 2003).

Foi proposto que o CRH, através de interações com estrogênios, esteróides adrenais, prostaglandinas e ocitocina, estabelece laços de *feedback* positivo que iniciam o parto (MCLEAN; SMITH, 2001). Além disso, o CRH tem sido considerado um marcador de término de gestação (MCLEAN; BISITS et al., 1995) e sua produção excessiva tem sido associada ao trabalho de parto pré-termo (SMITH; SMITH et al., 2009).

1.2.4.3 Progesterona

A progesterona (P4) é o hormônio responsável pelo início e manutenção da gestação humana (FEINSHTEIN; BEN-ZVI et al., 2010; SMITH, 2007), através do seus efeitos endócrino e imunológico (ARCK; HANSEN et al., 2007). Os níveis plasmáticos de progesterona são mantidos pelo corpo lúteo ovariano desde a concepção até, aproximadamente, 10 a 12 semanas de idade gestacional, quando ocorre uma mudança e a placenta torna-se o principal produtor P4 (SCHNEIDER; DAVIES et al., 1993; ZAKAR; HERTELENDY, 2007). A progesterona exerce seus efeitos nos tecidos uterinos através de ações genômicas e não genômicas.

Ações genômicas da progesterona são mediadas pelos receptores nucleares clássicos da progesterona (nPRs), que funcionam como fatores de transcrição ativados por um ligante. O gene nPR humano codifica dois principais produtos, o PR-B de cadeia longa e o PR-A truncado (por 164 aminoácidos N-terminais), sob o controle de dois promotores distintos (CONNELLY; LYDON, 2000; GIANGRANDE; MCDONNELL, 1999). Vários estudos *in vitro* sugerem que o PR-B é o principal mediador das ações genômicas da progesterona. O PR-A também modula a transcrição de alguns genes, no entanto, ele atua principalmente para reprimir a atividade transcricional do PR-B (GIANGRANDE; KIMBREL et al., 2000). Ou seja, o PR-B é um ativador de genes responsivos à progesterona, enquanto PR-A funciona como um modulador ou repressor da função do PR-B (PIEBER; ALLPORT et al., 2001; ZAKAR; HERTELENDY, 2007). A extensão em que PR-A diminui a atividade do PR-B depende da sua quantidade relativa ao PR-B. Assim, a resposta genômica

da progesterona é determinada pelas ações duplas e opostas do PR-A e do PR-B, e é inversamente relacionada à relação PR-A/PR-B.

Há evidências na literatura da importância dos PRs na ação da progesterona durante a gestação. A indução do parto com RU486, um esteróide sintético antagonista do nPR, com ação anti-progesterona, reflete a importância das ações da progesterona mediadas pelo nPR, para a manutenção do relaxamento miometrial durante a gravidez (FANG; WONG et al., 1997). O principal mecanismo genômico pelo qual a progesterona reprime a contratilidade miometrial é pela repressão da expressão de genes que codificam as proteínas associadas a contrações (CAPs), que são proteínas responsáveis pela promoção do parto (ZAKAR; MESIANO, 2011). Algumas CAPs importantes incluem receptores de ocitocina (OTR), receptores da PGE₂ (receptores EPs) e da PGF_{2α} (receptor FP); proteína conexina-43 (Cx43) da junção *gap* e a enzima metabolizadora de PG, a 15-hidróxi-prostaglandina desidrogenase (PGDH). A progesterona diminui a responsividade à ocitocina e à PGF_{2α} por inibir a expressão dos receptores de ocitocina e PGF_{2α}, respectivamente (BRODT-EPPLEY; MYATT, 1998; FANG; WONG et al., 1997). Esta redução dos níveis de OTR miometriais ocorre porque a progesterona inibe o efeito estimulador do estrógeno sobre a expressão destes receptores (ADACHI; OKU, 1995).

Outro possível mecanismo da quiescência uterina durante a gravidez é a inibição constitutiva do NF-κB pela progesterona. O NF-κB é um complexo protéico que controla a transcrição do DNA, aumenta a expressão da COX-2 e a síntese de prostaglandinas. Em células de âmnion obtidas antes do parto, nas quais a atividade do NF-κB é baixa, o aumento da expressão de PRs reprime a transcrição dependente do NF-κB, enquanto a estimulação com IL-1β, tanto aumenta a atividade do NF-κB quanto reprime a atividade do receptor de progesterona (ALLPORT; PIEBER et al., 2001). O aumento da expressão de PGDH no miométrio e córion, ocasionado pela progesterona, também contribui para a inativação das PGs (PATEL; FUNDER et al., 2003).

O desenvolvimento de contrações uterinas coordenadas é diminuído pela progesterona, pois esta inibe a expressão da Cx43, um componente importante das junções *gap* miometriais, que servem para sincronizar as contrações em todo o útero. A expressão da Cx43 no miométrio humano gestacional aumenta com o início do parto (GARFIELD; HAYASHI, 1981). Em culturas de células miometriais sua

expressão é sobrerregulada pelo estrogênio e inibida pela progesterona (DI; LACHELIN et al., 2001; ZHAO; KUPERMAN et al., 1996).

A progesterona também aumenta a atividade da cascata de sinalização do AMPc/proteína cinase A (PKA) nas células miometriais, promovendo o relaxamento do músculo liso, em parte, pela inibição da via da fosfolipase C (PLC)/Ca²⁺ mediada pela PKA (LOPEZ BERNAL, 2003; SANBORN; KU et al., 2005). Atividade da PKA é modulada pela sua associação com proteínas de ancoragem da proteína cinase A (AKAPs), que são proteínas que têm como função a ligação com a subunidade reguladora da PKA, que concentra a PKA em compartimentos intracelulares específicos e facilita sua capacidade de fosforilar alvos específicos, especialmente PLC (EDWARDS; SCOTT, 2000). Em ratos, o parto é precedido por uma diminuição da associação da PKA com o complexo AKAP, e o tratamento com progesterona impede o declínio da razão PKA/AKAP relacionado ao parto. Portanto, a progesterona, através de seus efeitos na interação PKA/AKAP, aumenta a inativação da PLC mediada por PKA. Isso se opõe à capacidade de uterotoninas estimulatórias, como a ocitocina e PGF_{2α}, para aumentar os níveis intracelulares de Ca²⁺, através da via PLC/Ca²⁺. O fato de esta ação da progesterona ter sido inibida por RU486, sugere que ela é mediada por nPR (KU; SANBORN, 2002).

Portanto, a progesterona, através das suas interações com nPRs, mantém o relaxamento miometrial por: (1) inibição direta da expressão de proteínas associadas a contrações; (2) diminuição da expressão de proteínas associadas a contrações estrogênio-induzidas; (3) aumento da eficácia da PKA para inibir a atividade da PLC e, (4) inibição da produção de proteínas envolvidas na produção de mediadores inflamatórios. Estudos *in vitro* sugerem que essas ações são, mais provavelmente, mediadas pelo PR-B no miométrio gestacional em humanos (MERLINO; WELSH et al., 2007; PIEBER; ALLPORT et al., 2001).

Além das ações genômicas, estão descritas também ações não genômicas da P4, que são mediadas por receptores de membrana. Karteris e colegas reportaram a presença de dois novos receptores funcionais de progesterona na membrana (mPR α e mPR β), ligados à proteína G α inibitória (KARTERIS; ZERVOU et al., 2006). Vários estudos têm mostrado que mPR α e mPR β são expressos no miométrio gestacional (KARTERIS; ZERVOU et al., 2006).

Karteris e colegas observaram que a ativação de mPR α e mPR β em culturas primárias de células humanas miometriais de gestações a termo diminuiu os níveis

de AMPc e aumentou a fosforilação da cadeia leve de miosina, aumentando a contratilidade miometrial. A ativação de mPRs também leva à transativação do PR-B, que seria esperado para diminuir a contratilidade da via genômica. Para conciliar essas atividades opostas, foi proposto que durante a maior parte da gravidez as ações genômicas de PR-B dominam para relaxar o miométrio, e que mPR α e mPR β aumentam esta via aumentando a atividade do PR-B. No parto, a retirada funcional da progesterona impede as ações do PR-B, permitindo que as ações não-genômicas mediadas por mPR α e mPR β prevaleçam e, portanto, aumente a contratilidade diminuindo AMP e aumentando a fosforilação da miosina. Este modelo propõe que, durante a maior parte da gravidez, as ações não-genômicas e genômicas da progesterona conspiram para relaxar o miométrio, enquanto as vias não-genômicas mediadas pelos mPR α e mPR β prevalecem após a retirada funcional da progesterona, promovendo a contração. Isso pode explicar relatos da ação da progesterona aumentando a contratilidade de tiras isoladas de miométrio humano de termo, obtidas após a retirada genômica da P4 (REZAPOUR; HONGPAISAN et al., 1996). A ideia de interferência (*cross-talk*) funcional entre as vias genômicas e não genômicas e a noção de que a progesterona promove a mudança de relaxamento para aumento da contração são conceitos novos, que justificam uma investigação mais aprofundada. No entanto, Krietsch e colegas têm sugerido que mPR α e mPR β não são ativados pela progesterona e não se localizam na membrana (KRIETSCH; FERNANDES et al., 2006). Desta forma, mais estudos são necessários para confirmar o modelo proposto por Karteris, Zervou et al. (2006) e determinar os papéis de mPR α e β no miométrio na gravidez.

Ações não-genômicas da progesterona são caracterizadas por: (1) um curto espaço de tempo para a resposta (latência de minutos, ao invés de horas), (2) ausência de exigência de atividade ou ocupação do nPR; (3) ausência de exigência de síntese de RNA ou de proteína; e, (4) ocorrência em resposta à progesterona conjugada, que não consegue entrar na célula-alvo. Estes efeitos são potencialmente mediados pela interação da progesterona com mPRs específicos, que são acoplados a vias de sinalização intracelular.

O principal precursor do P4 placentário é o colesterol materno oriundo das lipoproteínas de baixa densidade (LDL). A placenta utiliza colesterol e pregnenolona e os transforma em P4 (DESPOPOULOS; SILBERNAGL, 2003), sendo fonte exclusiva de P4 e atuando independentemente da viabilidade fetal (ESCOBAR;

PATEL et al., 2011). Como pode ser visto na Figura 14, nos seres humanos, as concentrações de progesterona, e também de estrógenos, permanecem elevados durante toda a gravidez, inclusive nas semanas que antecedem o parto (BROWN; LEITE et al., 2004; CHEW; RATNAM, 1976; KAUPPILA; JARVINEN, 1985; SMITH; MESIANO et al., 2002).

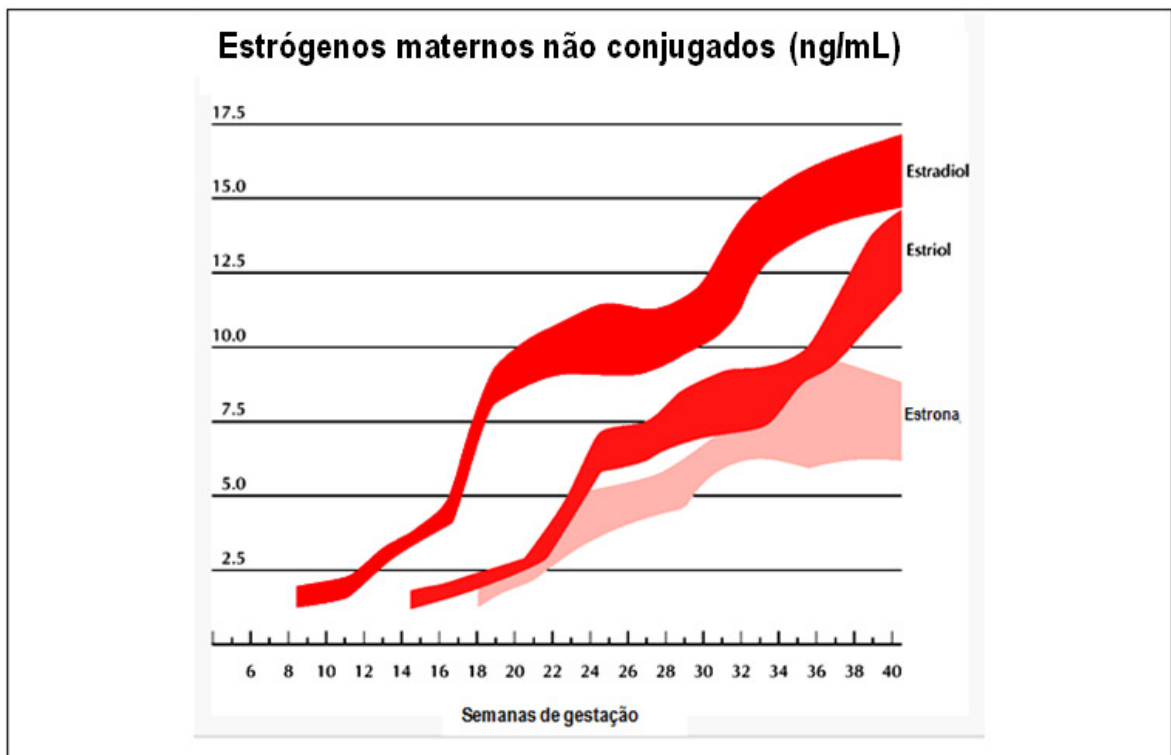


Figura 14 - Estrógenos séricos maternos ao longo da gestação. (Fonte: SPEROFF, 2005, p. 265).

Alguns estudos realizados em gestantes a termo não demonstraram diferença dos níveis séricos de progesterona relacionados ao trabalho de parto, quando compararam amostras coletadas durante o trabalho de parto com aquelas coletadas na ausência contrações (TULCHINSKY; HOBEL et al., 1972). Porém, outras pesquisas mostraram menor relação progesterona/estradiol (BATRA; BENGTSSON et al., 1983; CHAIM; MAZOR, 1998) e menor relação progesterona/estriol (SMITH; SMITH et al., 2009) relacionada ao trabalho de parto. Níveis elevados de progesterona em trabalhos de parto efetivos também foram observados (Lofgren and Backstrom 1997).

Estudando a P4 no soro materno e no soro de cordão umbilical venoso, Aisien e colaboradores observaram níveis menores de P4 no cordão umbilical venoso nos grupos de parto vaginal (PV) e de cesariana de emergência, quando comparados à cesariana eletiva. Entretanto, a progesterona sérica materna não teve diferença significativa entre os grupos (AISIEN; TOWOBOLA et al., 1994).

Em pesquisa recente, estudando os níveis de P4 em placentas de partos vaginais e cesáreas eletivas a termo, observou-se que a placenta, após o parto vaginal, produz progesterona mais intensamente e armazena maiores concentrações de P4 (FEINSHTEIN; BEN-ZVI et al., 2010).

Antonipillai e colegas estudaram P4, E1, E2 e E3 na artéria e veia umbilicais e no sangue materno em pacientes com PV espontâneo, PV induzido e em cesariana eletiva. Observaram níveis de hormônios esteróides significativamente mais elevados no sangue do cordão, tanto na artéria umbilical, quanto na veia umbilical, se comparados com o sangue materno, independente da via de parto. Da mesma forma, os valores da veia umbilical foram consistentemente maiores que os da artéria umbilical. Níveis de P4 são mais elevados na artéria e na veia umbilical em partos espontâneos e induzidos, quando comparados à cesariana eletiva. Valores de E1 e E2 são significativamente maiores na artéria e veia umbilical no grupo de parto induzido e são similares aos observados no parto vaginal espontâneo e na cesariana eletiva (ANTONIPILLAI; MURPHY, 1977). As mesmas alterações não foram encontradas no soro materno, levando a concluir que os hormônios esteróides maternos não refletem as modificações feto-placentárias.

A aparente ausência da retirada de progesterona em parturientes levou à introdução do conceito de retirada “funcional” da progesterona, devido a um aumento na expressão de receptores de progesterona (RP) inativos (BROWN; LEITE et al., 2004; MENDELSON, 2009; MESIANO, 2004; MERLINO; WELSH et al., 2007; THIJSSSEN, 2005; ZAKAR; HERTELENDY, 2007). As duas formas principais de PRs, PR-A e PR-B, são expressas no miométrio humano (GIANGRANDE; MCDONNELL, 1999). No parto humano, um aumento de PR-A foi relatado por Pieber, Allport et al. (2001). Eles observaram que o aumento da expressão de PR-A, em culturas primárias de células de miométrio humano a termo, diminui a resposta da progesterona, fornecendo forte evidência de que a PR-A suprime a responsividade miometrial à progesterona. Da mesma forma, Mesiano e colegas demonstraram que o mRNA de PR-A e PR-B e a relação de mRNA PR-A/PR-B

aumenta na parturição em humanos (MESIANO; CHAN et al., 2002). Em conjunto, estes resultados sugerem que a retirada funcional da progesterona é, em parte, mediada por aumento da expressão de PR-A no miométrio.

1.2.4.4 Estrógenos

Estrona, estradiol e estriol são os três mais importantes estrógenos produzidos no corpo humano. Devido às suas respectivas posições na sequência da biossíntese, a estrona é citada como E1, o estradiol como E2 e o estriol como E3. No estado não gravídico, a estrona e o estradiol são produzidos pelos ovários em quantidades 100 a 200 microgramas por dia, e o estriol é apenas um escasso subproduto do metabolismo da estrona. Entretanto, durante a gravidez a placenta é a principal fonte de estrógenos, e o estriol é produzido em maior quantidade, em miligramas, ao passo que a estrona e o estradiol continuam sendo produzidos em microgramas. Juntos, a progesterona e o estriol são os principais esteróides sexuais presentes durante a gravidez (SPEROFF, 2005).

Os estrogênios são um produto quase que exclusivamente do trofoblasto. Em contraste com o P4, dependem principalmente de precursores andrógenos fetais, e, em menor quantidade, de precursores andrógenos maternos (C19) (ESCOBAR; PATEL et al., 2011). Uma vez que na placenta humana existe deficiência de 17 α -hidroxilação, ou seja, cisão do C17-20, devido à atividade diminuída da CYP17 (17-hidroxilase ou 17-20 desmolase), os produtos do carbono 21 (progesterona e pregnenolona) não podem ser convertidos em esteróides C-19 (androstenediona e dehidroepiandrosterona). Como a progesterona, o estrogênio é produzido pelo sistema enzimático aromatase placentário (P450arom), porém, deriva de precursores de fora da placenta, fetais e maternos (SPEROFF, 2005). No final da gestação observa-se um aumento na concentração sérica materna de estrogênios, em paralelo com o aumento das concentrações de esteróides C19 adrenais fetais, particularmente a dehidroepiandrosterona e o sulfato de dehidroepiandrosterona (CHALLIS; DAVIES et al., 1974; CHALLIS; MATTHEWS et al., 2000; PEPE; ALBRECHT, 1995).

Os andrógenos utilizados para a síntese de compostos de estrogênio na gravidez humana são, nos primeiros meses de gestação, derivados da corrente sanguínea materna. Em torno da 20^a semana de gravidez, a grande maioria do estrogênio excretado na urina materna é derivada de andrógenos fetais. A adrenal fetal fornece SDHA como precursor para a produção placentária de estrona e estradiol. No entanto, a placenta não tem capacidade de 16 α -hidroxilação, e o estriol com seu grupo 16 α -hidroxil deve ser derivado de um precursor fetal imediato. A adrenal fetal, com o auxílio de 16 α -hidroxilação no fígado fetal, fornece o sulfato de 16 α -hidroxiandrosterona para a formação placentária de estriol. A contribuição materna de SDHA para a síntese total de estrogênios deve ser insignificante, porque, na ausência de glândulas adrenais fetais normais (como em um feto anencéfalo), os níveis maternos de estrógenos e excreção são extremamente baixos. As glândulas suprarrenais fetais secretam diariamente mais de 200 mg de SDHA, cerca de dez vezes mais do que na mãe. O estriol é o estrogênio produzido em maior quantidade durante a gravidez. A estrona e estradiol são derivados igualmente pelos precursores fetais e maternos (SIITERI; MACDONALD, 1966 (Siiteri and MacDonald 1966)).

O perfil dos esteróides no compartimento materno durante a gravidez são os seguintes:

- Um aumento da estrona começa na 6^a a 10^a semanas, e os valores individuais variam de 2 a 30 ng/mL no termo. Esta ampla gama dos valores normais se opõe à utilização de medidas de estrona nas aplicações clínicas (BUSTER; ABRAHAM; 1975).
- Um aumento nos níveis de estradiol começa na 6^a a 8^a semanas, quando a função da placenta torna-se aparente (DEVROEY; CAMUS et al., 1990). Os valores individuais do estradiol variam entre 6 e 40 ng/mL nas 36 semanas de gestação e, em seguida, ocorre um aumento acelerado na sua taxa (BUSTER; ABRAHAM; 1975). No termo, uma quantidade igual de estradiol é produzido pelo SDHA materno e fetal.
- O estriol é o primeiro a ser detectado, na 9^a semana, quando a secreção do precursor pela glândula adrenal fetal começa. O máximo da concentração de estriol ocorre entre a 31^a e a 35^a semanas, e em seguida, aumenta novamente nas semanas 35^a e 36^a (BUSTER; SAKAKINI et al., 1976).

Durante a gravidez, a excreção de estrona e estradiol é cerca de cem vezes maior que os níveis de não gestantes. No entanto, o aumento na excreção de estriol materno é de cerca de mil vezes. A visão tradicional de que o estriol durante a gravidez é um metabólito estrogênio fraco não é precisa. Um estrogênio fraco em altas concentrações pode produzir uma resposta biológica equivalente a do estradiol (KATZENELLENBOGEN, 1984). Devido à sua elevada taxa de produção e concentração, o estriol é um hormônio importante na gravidez. O nível de estradiol materno é maior do que o fetal, em contraste, o nível de estriol no feto é maior do que na mãe.

A gravidez humana é, portanto, caracterizada por um estado de hiperestrogenismo, e as concentrações de estrógenos aumentam na circulação materna com o avançar da idade gestacional (Figura 14). As concentrações de estradiol e estriol aumentam acentuadamente no final da gravidez. Como visto anteriormente, a produção de estrogênios na gravidez está essencialmente sob o controle do feto e é um método fundamental de sinalização, através da qual o feto dirige processos fisiológicos importantes, que afetam o seu bem-estar. Estrógenos aumentam o fluxo sanguíneo útero-placentário e a neovascularização da placenta, facilitando a troca gasosa e de nutrientes necessários para o rápido desenvolvimento do feto e da placenta. Influenciam na produção de progesterona, na função da glândula adrenal fetal e no preparo da glândula mamária para a lactação (PEPE; ALBRECHT, 1995).

Reconhece-se que a predominância estrogênica estimula a formação de junções gap (um fator essencial para a função contrátil do miométrio), a expressão de receptores de ocitocina (importante para manutenção do trabalho de parto), e a síntese de prostaglandinas (VIDAEFF; RAMIN, 2008). As concentrações aumentadas de estrógenos também induzem adrenoceptores e despolarização das células uterinas. Todos estes efeitos aumentam a capacidade de resposta da musculatura uterina, aumentando as suas contrações (DESPOPOULOS; SILBERNAGL, 2003).

No entanto, apesar do estado hiperestrogênico durante a gravidez, o miométrio permanece refratário aos estrogênios, devido à expressão muito reduzida de seus receptores ER α . Dados da literatura sugerem que a progesterona, através da sua interação com a PR-B, inibe a expressão ER α no miométrio durante a gravidez e faz com que este seja refratário à circulação de estrógenos (MESIANO;

CHAN et al., 2002). O aumento da expressão miométrial do PR-A com o avançar da gestação diminui a atividade transcricional do PR-B e pode inibir a expressão da ER α , que é mediada pelo PR-B (MESIANO; CHAN et al., 2002). No parto, quando o PR-A prevalece sobre o PR-B, uma ativação funcional de estrógenos ocorre e, estrogênios circulantes podem transformar o miométrio em um estado contrátil (MESIANO; CHAN et al., 2002; MESIANO; WELSH, 2007).

Níveis significativamente maiores de E2, E3 e SDHEA foram encontrados no líquido amniótico de pacientes em trabalho de parto espontâneo, quando comparado à ausência de contrações (ROMERO; SCOCCIA et al., 1988). Em estudo de Chew e Ratnam (1976), níveis crescentes de E2 foram observados no último mês da gestação, enquanto Turnbull e colegas observaram um aumento mais relevante, com duplicação nas últimas cinco semanas da gestação (TURNBULL; PATTEN et al., 1974). Recentemente, no início do trabalho de parto foi descrita uma onda de E3 e alteração das razões P/E3 e E3/E2 (SMITH; SMITH et al., 2009).

1.2.4.5 Ocitocina

A ocitocina (OT) é um estímulo potente e específico para contratilidade miométrial e é importante no início de trabalho de parto. Embora classicamente descrito como sendo sintetizada no hipotálamo, e em seguida, armazenada e também secretada pela neurohipófise, agora se sabe que esse hormônio nonapeptídeo é sintetizado na unidade cório-decidual no final da gravidez humana (CHIBBAR; MILLER et al., 1993). No ser humano, o tecido cório-decidual, obtido após o início espontâneo do trabalho de parto, contém maior quantidade de mRNA de OT do que aqueles obtidos no termo, porém, antes do parto. As concentrações do receptor de ocitocina aumentam em paralelo com a sensibilidade à ocitocina no momento do trabalho de parto, em quase todas as espécies estudadas. Estes achados suportam a hipótese de que OT e OTR produzidos localmente participam de uma rede parácrina que regula o tempo de desencadeamento do parto em humanos (FANG; WONG et al., 1997). A ocitocina causa supersensibilização dos receptores de PGs, especialmente PGF_{2 α} (Wilson, 1988). É responsável pela

contração uterina por ativar a via da PLC, causando a fosforilação da cinase da cadeia leve da miosina, promovendo a contração muscular (SMITH, 2008).

1.2.5 Prostaglandinas

Em cada tipo de célula ou tecido existe um conjunto de enzimas, que transforma o ácido araquidônico em seus metabólitos, os eicosanóides, tais como: prostaglandinas (PGs), tromboxanos, epóxidos, leucotrienos e hidroperóxidos. A rota dos eicosanóides inicia-se com a liberação do ácido araquidônico a partir de fosfolípídeos das membranas celulares, por ação de uma fosfolipase A2. A transformação do ácido araquidônico ocorre por três vias distintas, denominadas: via da ciclooxigenase, via da lipooxigenase e via da epooxigenase (RANG; DALE et al., 2008).

Os prostanóides, que consistem de prostaglandinas e de tromboxanos, são produtos da ciclooxigenase, derivados de ácidos graxos insaturados de vinte carbonos (C-20). As prostaglandinas (Figura 15) contêm um anel ciclopentano e duas cadeias laterais chamadas α e ω , ligadas ao anel.

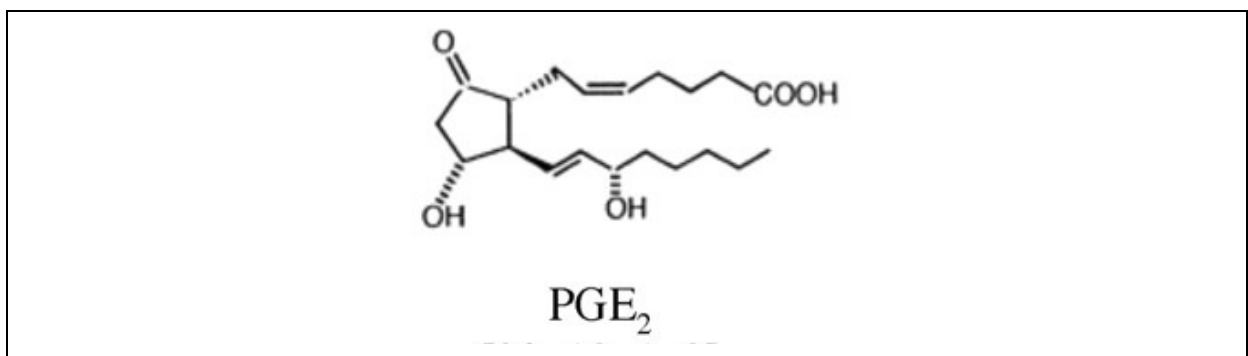


Figura 15 – Prostaglandina E₂, fórmula estrutural.

De acordo com a posição do anel ciclopentano, são classificadas nos tipos A a I. Os tipos A, B e C não ocorrem naturalmente. As PGs dos grupos E e F são denominadas primárias, sendo as de maior atividade biológica. A PGF₂ a PGE₂ são as prostaglandinas associadas aos processos reprodutivos (NARUMIYA; SUGIMOTO et al., 1999; SUGIMOTO; NARUMIYA, 2007).

Produzidas por todas as células nucleadas, as PGs, são liberadas para o exterior da célula, onde exercem suas funções de forma parácrina e autócrina, através da ligação a receptores acoplados à proteína G (FORTIER; KRISHNASWAMY et al., 2008; MATSUOKA; NARUMIYA, 2007). Embora as prostaglandinas sejam frequentemente comparadas aos hormônios, elas diferem destes, pois são formadas em quase todos os tecidos e não em glândulas especializadas, e geralmente agem localmente, em vez de serem transportadas pelo sangue até a célula-alvo. Sua produção por tecidos uterinos aumenta durante a gravidez, apresentando altas concentrações no líquido amniótico, no sangue e na urina materna (EGARTER; HUSSLEIN, 1992). Na gestação, quando são administradas exogenamente, as PGs induzem a atividade uterina em todos os seus estágios.

As PGs são produzidas naturalmente durante o parto, quando desempenham um papel essencial (ASTLE; THORNTON et al., 2005; CHALLIS; SLOBODA et al., 2000). A PGE₂, que é produzida em grande quantidade pelas membranas fetais e decídua, parece ter um papel importante no início e manutenção do parto, mediando apagamento do colo e contrações miométriais (GIBB 1998). A PGE₂ interage com quatro subtipos de receptores de prostaglandina (EPs): EP1, EP2, EP3 e EP4 (COLEMAN; SMITH et al., 1994). Os subtipos EP1 e EP3 estão associados ao fenótipo contrátil do miométrio, desempenhando um papel funcional no trabalho de parto a termo (ASTLE; THORNTON et al., 2005). EP2 desempenha um papel importante no relaxamento do segmento uterino inferior, indispensável para permitir o nascimento do feto (SENIOR; MARSHALL et al., 1993).

Receptores de EP1, EP2, EP3 e EP4 são acoplados à proteína G e evocam respostas celulares via cascatas de sinalizações distintas. O EP1 medeia a elevação da concentração intracelular de Ca²⁺, o EP2 e EP4 quando acoplados a uma proteína G estimulatória (Gs) aumentam a concentração de AMPc e o EP3 inibe a adenilato ciclase via proteína G inibitória (Gi), reduzindo o AMPc (NARUMIYA; SUGIMOTO et al., 1999; SUGIMOTO; NARUMIYA, 2007(Narumiya, Sugimoto et al. 1999; Sugimoto and Narumiya 2007).

Tem sido sugerido que as PGs induzem o parto em humanos e em outras espécies com níveis persistentemente elevados de P4, pela modulação da resposta miométrial à progesterona (ELGER; HASAN, 1985(Elger and Hasan 1985). Madsen e colegas testaram a hipótese de que a PGE₂ e PGF_{2α} estimulam o parto, em parte,

por induzir a retirada funcional da progesterona nas células miometriais. Eles descobriram que o tratamento com PGE₂ aumenta o mRNA de PR-A e PR-B de uma forma diferencial dose-dependente e concluíram que PGs, agindo através da via proteína cinase C, facilitam a retirada “funcional” da progesterona pelo aumento da razão da expressão miometrial PR-A/PR-B (MADSEN; ZAKAR et al., 2004).

1.2.6 Indução do parto

A indução do parto está indicada nas situações em que os riscos, sejam para a mãe ou o feto, superam os possíveis benefícios de se manter a gestação. Além de gestações pós-termo, ou seja, após as 42 semanas de gestação, a indução do parto está indicada em casos de hipertensão induzida pela gestação, hipertensão crônica grave, diabetes mérito, diabetes gestacional, ruptura prematura de membranas, crescimento intra-úterino restrito, feto morto e isoimunização Rh, entre outras (ACOG, 2009).

Uma vez que haja indicação de indução do parto, e que não haja contraindicação de parto vaginal, é necessária a avaliação do colo uterino, pois suas características definem a medicação a ser utilizada. A avaliação clínica do colo uterino favorável para a indução do parto é feita através do exame de toque, no qual são analisados os seguintes parâmetros: dilatação, apagamento, altura da apresentação (plano de DeLee, ou seja, altura da apresentação em centímetros acima (-) ou abaixo (+) das espinha isquiáticas), consistência e posição do colo (Figura 16). Estes parâmetros foram classificados segundo Bishop (1964), conforme Tabela 1. A soma dos pontos para cada parâmetro determina o escore de Bishop. Escores maiores ou iguais a 9 geralmente estão associados ao início espontâneo do trabalho de parto, escores entre 6 e 8 associam-se ao maior sucesso na indução do parto, enquanto que menores ou iguais a 5 possuem maiores chances de falha de indução (TENORE, 2003). O índice de Bishop maior que 5 é considerado favorável para a indução do parto com ocitocina, enquanto um índice de Bishop ≤ 5 é considerado um colo desfavorável, necessitando o uso de medicações que preparem o colo uterino para a indução (TENORE, 2003; WING; ORTIZ-OMPHROY et al., 1997).

Tabela 1 - Avaliação cervical pelo Índice de Bishop (BISHOP, 1964).

Pontuação	0	1	2	3
Posição	Posterior	Intermediário	Anterior	—
Consistência do colo	Firme	Médio	Amolecido	—
Apagamento (%)	0-30	31-50	51-70	>80
Dilatação (cm)	0	1-2	3-4	≥5
Plano de DeLee	-3	-2	-1/0	+1/+2

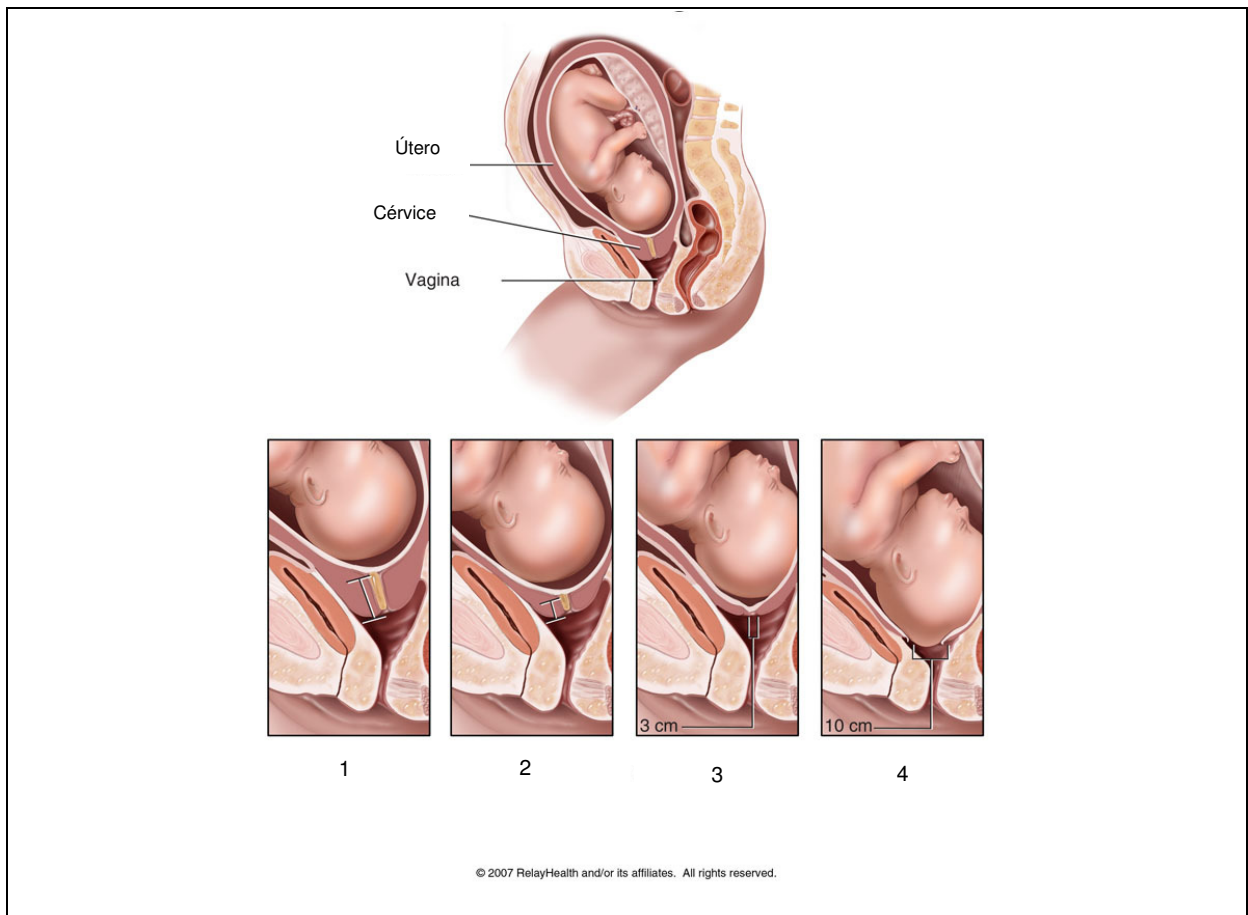


Figura 16 - Apagamento e dilatação cervical. Descida da apresentação. 1. Cérvix não apagada e não dilatada; 2. Cérvix 50% apagada e não dilatada; 3. Cérvix 100% apagada e dilatada 3 cm; 4. Cérvix com dilatação completa: 10 cm. (Fonte: Adaptado de <http://www.ihacares.com/index.cfm/HealthAdvisors/WomensHealthAdvisor/crs-wha-art.span.labor/>).

O preparo do colo uterino desfavorável é pré-requisito para o apagamento e a dilatação completa do colo. A falha no amadurecimento cervical pode resultar em atraso no início do parto, bem como parto prolongado e complicado, especialmente

em partos induzidos (HAYASHI, 1993; KEIRSE, 1993). Se o parto for induzido quando o colo uterino não estiver amadurecido, e conseqüentemente incapaz de responder às contrações, observam-se altas taxas de insucesso, inclusive de trabalhos de parto prolongados e maior número de cesarianas (WING, ORTIZ-OMPHROY et al., 1997).

O método ideal de indução é um agente simples, não invasivo, que seja efetivo em 24 horas, não comprometa a mãe e o feto e não estimule o parto durante o processo de amadurecimento (HAYASHI, 1993). As PGs foram utilizadas na prática obstétrica para indução do parto inicialmente na década de 1960, quando as prostaglandinas E₂ (PGE₂) e F₂ (PGF_{2α}) foram administradas por via oral ou endovenosa, para atingir altas concentrações plasmáticas, necessárias para causar contrações suficientes para induzir o parto. Nestas vias de administração observaram-se importantes efeitos colaterais sistêmicos, o que deu origem a formulações de aplicação local das PGs, no colo uterino ou na vagina, em menores doses, para maturação cervical (WING, 2008).

A dinoprostona, um análogo da PGE₂, é o único agente aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA) dos EUA para a indução do parto. Está disponível em gel, pessário vaginal ou supositório. Esta medicação demonstrou ser um agente eficaz no amadurecimento cervical e indução do parto (BOULVAIN; KELLY et al., 2008; MEGALO; PETIGNAT et al., 2004), e tem como característica ser uma medicação cara e necessitar de refrigeração até seu uso (OZKAN; CALISKAN et al., 2009). Alguns autores consideram também o uso do misoprostol (análogo da PGE₁), por ser medicação de menor custo, de fácil manutenção e com resposta terapêutica semelhante a da dinoprostona (AUSTIN; SANCHEZ-RAMOS et al., 2010; SANCHEZ-RAMOS; PETERSON et al., 1998).

Uma vez que haja indicação clínica de indução do parto e na presença de colo desfavorável, o uso de prostaglandinas, entre elas a dinoprostona intravaginal, é indispensável para alcançar maiores índices de sucesso na indução. Apesar de ser um dos fármacos mais utilizados mundialmente para indução de parto, as respostas são individuais, com chance de falha de indução em até 33% (TENORE, 2003). Os motivos pelos quais existe uma resposta individual ao uso da medicação ainda não são completamente entendidos. Tal fato estimulou a realização desta pesquisa, relacionando a variação dos níveis séricos maternos dos hormônios esteróides em diferentes desfechos de parturição: parto vaginal após trabalho de

parto espontâneo, parto cesáreo após trabalho de parto espontâneo, parto cesáreo eletivo, parto vaginal após trabalho de parto induzido com dinoprostona, parto cesáreo após trabalho de parto induzido com dinoprostona, e parto cesáreo após falha de indução.

2 ARTIGO

Dinoprostone-induced labor is associated with progesterone decrease in humans

Cristine Kolling Konopka^{a,b}, Edson Nunes Morais^a, Débora Naidon^a, Andressa Minussi Pereira^c,
Maribel Antonello Rubin^d, João Francisco de Oliveira^c, Carlos Fernando Mello^{*b,e}

^a Department of Gynecology and Obstetrics, Center of Health Sciences.

^b Graduating Program in Pharmacology, Center of Health Sciences.

^c Laboratory of Biotechnology and Animal Reproduction (BIOREP), Department of Large Animal Clinics, Center of Rural Sciences.

^d Department of Chemistry, Center of Exact and Natural Sciences.

^e Department of Physiology and Pharmacology, Center of Health Sciences.

Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), 97105-900, Santa Maria, RS, Brazil.

Abbreviated title: Dinoprostone decreases serum progesterone

Key terms: Labor induction; dinoprostone, PGE₂; progesterone; estradiol.

Word count: 2540

*Corresponding author: Carlos Fernando Mello, MD, PhD

E-mail: cf.mello@smail.ufsm.br (alternative): mello.cf@gmail.com

Address: Department of Physiology and Pharmacology, Center of Health Sciences

Universidade Federal de Santa Maria (UFSM),

97105-900 Santa Maria, RS, Brasil.

Phone: +55 55 3220 9378 / FAX: +55 55 3220 8241

Reprint requests to Cristine Kolling Konopka, MD (cristine.ufsm@gmail.com)

Department of Gynecology and Obstetrics, Center of Health Sciences.

Universidade Federal de Santa Maria (UFSM),

97105-900 Santa Maria, RS, Brasil.

Work supported by CNPq (grant 304029/2010-6), PROAP/Capes, PRPGP/UFSM/Pró-publicações

Internacionais

Abstract

Context: Hormonal-mediated quiescence involves the maintenance of a decreased inflammatory responsiveness. However, no study has investigated whether labor induction with prostanoids is associated with changes in maternal serum hormones.

Objective: Determine whether changes in circulating levels of progesterone, estradiol and estriol from admission to delivery are associated with successful labor induction with dinoprostone.

Design: A cohort of 81 pregnant women at term was followed from admission to birth until delivery, during the period of 2010-2011.

Setting: The study was performed at the Hospital of the Federal University of Santa Maria, a tertiary care hospital.

Patients: Unselected subjects were recruited and blood samples were obtained at admission and immediately before delivery. Sixteen patients had vaginal delivery after spontaneous labor, 12 required emergency cesarean after spontaneous labor and 16 underwent elective cesarean. Thirty-seven patients had labor induction with dinoprostone.

Intervention: Eligible patients received a vaginal insert of dinoprostone (10 mg), and patients were followed up until delivery.

Main outcome measure: Progesterone (P4), estradiol (E2) and estriol (E3) plasma level and P4/E2, P4/E3 and E3/E2 ratio changes were observed from admission to immediately before birth, and the association of these measures with the resulting clinical classification outcome (route of delivery and induction responsiveness) were assessed.

Results: Progesterone plasma level decreased from admission to delivery in patients who underwent successful labor induction with dinoprostone [vaginal and cesarean delivery after induced labor: 23% ($P<0.001$) and 18% ($P<0.025$) decrease, respectively], but not in those whose induction failed (6.4% decrease, $P>0.05$). Estriol and estradiol levels did not differ between groups.

Conclusions: Successful dinoprostone-induced labor was associated with maternal progesterone level decrease along time. While a causal relationship between progesterone decrease and effective dinoprostone-induced labor can not be established, it is tempting to propose that it may contribute for progesterone withdrawal and favor labor induction in humans.

Introduction

Human parturition at term requires an orchestrated set of hormonal and morphological changes within uterine tissues (myometrium, decidua, and uterine cervix) that occur gradually, over a period of days to weeks (1-3). Such changes include increased myometrial gap junction formation (1), up-regulation of myometrial progesterone A (4), estrogen α (5), prostaglandin (1,6) and oxytocin receptors (1). Decrease of progesterone (7) and increase of estriol (8) maternal plasma levels have also been described, but there are also reports that progesterone plasma levels do not significantly decrease immediately before labor (7,9-13). These hormonal and myometrial receptor changes shift the myometrium from a quiescent into an active rhythmically contractile state. Concomitant with these changes, inflammatory events occur in the cervix, such as extravasation of neutrophils and macrophages (14) accompanied by increased production of pro-inflammatory cytokines, such as interleukin-1 β (IL-1 β), IL-6, IL-8 (15, 16) and PGE₂ (16), triggering cervical ripening.

Progesterone is the hormone responsible for the onset and maintenance of human pregnancy (17), through its endocrine and immunological effects (18). Progesterone plasma levels are maintained by the ovarian corpus luteum from conception to approximately 10 to 12 weeks of gestational age, when a placental-corpora luteum shift occurs, and placenta becomes the main progesterone producer (19, 20). In humans, concentrations of progesterone and estrogens, remain elevated in maternal plasma throughout pregnancy until delivery of the placenta (5, 21). Studies comparing progesterone levels during labor at term with those in its absence failed to demonstrate an unequivocal variation in progesterone serum levels related to labor (9-12,22). On the other hand, high progesterone levels at term have been associated to effective labor (7). In fact, it has been observed that placentas obtained from patients who underwent vaginal delivery produce progesterone more intensively and store higher progesterone concentrations than those from cesarean delivered patients (23).

The apparent lack of a serum progesterone withdrawal in parturient women has led to introduction of the concept of “functional” progesterone withdrawal, due to an increase in the expression of inactive progesterone receptors (PRs) (20,21,24-27). There are two principal forms of PRs, PRA and PRB, both expressed in human myometrium (28). PR-B is an activator of progesterone-responsive genes, while PR-A acts as a modulator or repressor of PR-B function (4,20). Pieber and

colleagues (2001) have reported that overexpression of PR-A in primary cultures of human term myometrial cells decreases progesterone responsiveness, providing strong evidence that PR-A suppresses myometrial progesterone responsiveness. Similarly, it has been shown that PR-A and PR-B mRNA and the PR-A/PR-B mRNA ratio increase in laboring human myometrium (26,29), and by prostaglandins in immortalized myometrium cells *in vitro* (30). Taken together, these findings support that “functional” progesterone withdrawal is in part mediated by increased expression of PR-A in the myometrium.

One possible mechanism of progesterone-mediated quiescence during pregnancy is the constitutive inhibition of the transcription factor NF- κ B by progesterone. Suppression of NF- κ B decreases COX-2 expression and, by this means, decreases prostaglandin synthesis. In amnion cells obtained before labor, in which NF- κ B activity is low, increasing the expression of PR represses NF- κ B dependent transcription, while stimulation with IL-1 β both increases NF- κ B activity and represses PR activity (31).

Human pregnancy is characterized by a hyperestrogenic state, in which concentrations of estrogens increase in the maternal circulation with gestational age. It is well recognized that estrogen stimulates gap junction formation (an essential factor for myometrial contractile function), expression of oxytocin receptors (important for maintenance of labor), and synthesis of prostaglandins (6). However, despite the hyperestrogenic state during pregnancy, myometrium stays refractory to estrogens due to the very low expression of estrogen ER α receptors. It has been suggested that progesterone, via its interaction with PR-B, inhibits myometrial ER α expression during pregnancy and causes the myometrium to be refractory to circulating estrogens (29). At parturition, when PR-A prevails over PR-B, “functional” estrogen activation occurs and circulating estrogens can then shift the myometrium to a contractile state (29,32).

Prostaglandins, particularly PGF $_{2\alpha}$ and PGE $_2$, play an essential role in the process of human parturition by stimulating myometrial contractions (33,34) and cervical effacement (35). PGE $_2$ produced in large amount by fetal membranes and decidua interacts with four subtypes of the prostaglandin receptors (EPs): EP1, EP2, EP3 and EP4 (36). While EP1 and EP3 receptors are associated to the contractile phenotype of the myometrium, EP2 receptors mediate the lower uterine

segment relaxation in the labor at term (34,37). Due to these properties dinoprostone, a PGE₂ analog, has become the gold standard to induce labor in patients with pregnancy ending indication (38).

For unknown reasons, up to 33% of the patients who do not reach labor spontaneously do not respond to induction with prostaglandins and oxytocin (39). Although progesterone-mediated quiescence seems to involve the maintenance of a decreased inflammatory responsiveness, no study has addressed whether inflammatory mediators can alter hormonal levels, and by this means also facilitate labor induction. Therefore, in this study we investigated whether labor induction with dinoprostone is associated with maternal serum progesterone (P4), estradiol (E2) e estriol (E3) change in responsive and non-responsive patients.

Methods

Patients

From January 2009 to May 2011 we enrolled 81 at term non-smoking pregnant women (14 to 44 years of age), with alive fetus, who went to giving birth at the Hospital of the Universidade Federal de Santa Maria, South Brazil. Some patients entered in the study with spontaneous labor and others required gestational interruption, either by labor induction or elective cesarean. The gestational age was estimated by ultrasound examination at the second trimester of gestation. Term was considered as the pregnancy between 37 and 41 weeks and 6 days of gestational age, spontaneous labor as vaginal delivery after natural labor initiation and elective cesarean as one for which no intention to deliver vaginally existed (pelvic presentation, more than two previous cesareans or concomitant disease, such as hypertension).

Maternal progesterone, estradiol and estriol levels were assessed at admission and immediately before birth in patients who underwent: a) spontaneously vaginal birth; b) cesarean after spontaneous labor (due to cephalopelvic disproportion or acute fetal distress); c) elective cesarean; d) dinoprostone-induced labor; e) cesarean after dinoprostone-induced labor (due to cephalopelvic disproportion, acute fetal distress or hypertonia); f) cesarean after dinoprostone-induction failure.

Cervical assessment

At admission and during labor, cervical assessment was carried out in all patients by the Bishop score, that takes into account the dilation, effacement, consistency, position of the cervix and the station of the presenting part, that means the level of the leading bony point of the fetal head, in centimeters, measured from the level of the maternal ischial spines (40).

Labor induction

Patients with indication for labor induction were assigned to receive vaginally administered dinoprostone (10 mg Propess®, Ferring Pharmaceuticals, São Paulo, Brazil). Labor induction inclusion criteria were: singleton gestation, cephalic presentation, estimated fetal weight < 4000 g, intact membranes, reactive fetal heart rate pattern and an unripe cervix, defined as a Bishop score ≤ 5 points (40).

The vaginal insert was placed in the posterior vaginal fornix and was removed when patients presented at least 3 uterine contractions in 10 minutes and adequate cervical ripening (Bishop score of ≥ 8 or cervical dilatation of ≥ 3 cm), or signs of fetal distress. The maximal cervical ripening period was 24 hours and failed labor induction was considered inadequate cervical ripening and insufficient uterine contractions over this period of time (non-responders).

Blood sampling

Blood (4 mL) samples were collected by venipuncture of the median cubital vein in two distinct moments: 1) at admission, from patients in spontaneous labor and who would undergo elective cesarean delivery, or before administering dinoprostone, and 2) immediately before birth in all cases. Blood samples were centrifuged at $2,000 \times g$ at 4°C for 15 min, and the plasma was separated and kept at -80°C until assay.

Assay methods

Progesterone and estradiol were measured using the Bayer ADVIA Centaur assay (Bayer Corp., Tarrytown, NY), a competitive immunoassay using direct chemiluminescent technology. Total

estriol was measured using fluorescence polarization immunoassay technology and the Abbott TDxFLx analyzer (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL). Sensitivity and coefficient of variation for progesterone, estradiol and estriol assays were 0.67 nM, 25.7 pM and 22.9 nM and 5.3%, 8.4% and 2.3%, respectively.

Ethics Statement

The research was approved by the Local Ethics Committee (CAAE 0268.0.243.000-08), and informed consent was obtained from all participants before enrollment.

Statistical Analysis

Quantitative parametric data are presented as mean \pm standard error of the mean (S.E.M.). Data were analyzed by two-way analysis of variance (ANOVA), with the “measures” factor treated as within-subject factor. Data was subjected to logarithmic transformation in order to meet ANOVA assumptions. *Post hoc* analyses of within-subject effects were carried out by the F test for simple effect (41). Nonparametric data were analyzed by Kruskal-Wallis test, followed by the Dunn’s nonparametric multiple comparison test (42). The level of significance was set as $P < 0.05$, and F and H values are shown only if statistical significance is achieved.

Results and Discussion

A total of 81 pregnant women were recruited. Sixteen patients had vaginal delivery after spontaneous labor, 12 required emergency cesarean section after spontaneous labor and 16 underwent elective cesarean, totalizing 44 patients who did not require labor induction. Thirty seven patients were selected for labor induction with dinoprostone, according to the eligibility criteria and protocol described above. Fifteen patients progressed to vaginal delivery, 12 required emergency cesarean section after successful labor induction and 10 had labor induction failure, and underwent cesarean (Table 1). Mean maternal age was similar among groups (Table 1). Statistical analysis also revealed that time between blood sampling for dinoprostone-induced labors was longer than for spontaneous labors ($P < 0.001$), regardless of route of delivery (Table 1). This occurred because labor induction

requires appropriate cervical ripening, which naturally takes additional time to ensue. Parity also differed between groups that received dinoprostone or not. Sample analysis revealed that patients subjected to labor induction with dinoprostone were all nulliparous, while most of the patients who did not receive dinoprostone were not ($P < 0.001$).

Statistical analysis of Bishop scores along time between groups showed a significant groups by time interaction [$F(1,75) = 40.9$; $P < 0.001$]. *Post hoc* analysis (F test for simple effect) revealed that all patients, except those who underwent elective cesarean, increased Bishop scores along time. Interestingly, although patients who were considered non-responders to dinoprostone induction significantly increased Bishop scores along time [$F(1,75) = 9.22$, $P < 0.05$], their final Bishop score still represented immature cervixes (Bishop ≤ 5).

Progesterone, estradiol and estriol maternal serum levels

Statistical analysis (two-way ANOVA, with the “measures” factor treated as within-subject factor) of maternal serum progesterone levels at admission and during labor (immediately before birth) revealed a significant effect of measures [$F(1,75) = 18.49$, $P < 0.001$], indicating that at least one group varied progesterone levels from admission to delivery. *Post hoc* analysis (F Test for simple effect) revealed that only parturients who responded to labor induction with dinoprostone presented a significant reduction in the plasma content of progesterone [dinoprostone + vaginal labor: $F(1,75) = 9.13$, $P < 0.005$ and dinoprostone + cesarean $F(1,75) = 6.65$, $P < 0.025$ - Figure 1].

Statistical analysis (two-way ANOVA, with the “measures” factor treated as within-subject factor) of maternal serum estradiol levels at admission and immediately before birth revealed a significant effect of measures [$F(1,75) = 17.11$, $P < 0.01$]. However, *post-hoc* analysis failed to show differences within groups, revealing that the main effect observed was a general trend along time, irrespective of classification outcome.

Maternal levels of estriol and P4/E2, P4/E3 and E3/E2 ratio immediately before birth did not differ from admission values (Table 3).

Divergent results concerning the variation of maternal steroids and their putative role in human parturition have been reported. Estrogen levels in the serum have been reported to maintain

between the last week of gestation and immediately before labor (8, 11). Although a general trend towards a decrease in estrogen levels along time irrespective of outcome classification was found in the current study, no differences between groups were found in the *post hoc* analysis, confirming the findings of the literature that estrogen levels do not alter between the last week of gestation and labor (8,11).

Most of the studies have not found differences in maternal progesterone levels in the last weeks of human gestation, or in spontaneous (9,12,13,43) or amniotomy-induced labors (44,45). In this regard, our results are in agreement with the literature, since patients who underwent spontaneous labor did not present significant alterations in the plasma levels of progesterone, from admission to birth.

The concept of progesterone withdrawal maintains as a classical theory to explain labor initiation, since progesterone relaxes the myometrium by repressing the expression of genes that encode factors collectively called as contraction-associated proteins which include connexin43 (46), cyclooxygenase-2 (47,48), oxytocin receptor (46). Moreover, increased progesterone activity is associated with increased 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase expression, which catalyzes the conversion of PGE₂ and PGF₂α to their biologically inactive 15-keto derivatives in term trophoblasts (49). In some animal species parturition process is well established: in rodents the loss of ovarian corpus luteum function leads to sharp decline in progesterone levels resulting in loss of uterine quiescence (19) and in ruminants the activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal fetal culminates in increased production of estrogens is the consequence of a shift in steroidogenesis that favors estrogen production at the expense of progesterone (20). Both situations culminate with increased activity of steroids and reduced relaxing activity of progesterone.

Some questions about parturition activation have been partially answered after the introduction of the “functional” progesterone withdrawal concept (28,29,32), that consists of myometrial sensitivity loss to progesterone due to the increased expression of the nonfunctional progesterone receptor PR-A, which results in an increased PR-A to PR-B ratio (26). This concept explains why, despite high progesterone levels, myometrium at term loses his refractoriness in humans. In this regard, the currently reported observation that dinoprostone-induced successful labor

is associated with a decrease in serum maternal progesterone levels acquires increased significance, since a decrease in progesterone levels may synergistically facilitate progesterone withdrawal and myometrial quiescence disruption.

The exact mechanisms by which serum progesterone levels decreased in dinoprostone-responders are unknown. There are reports that insulin (50) and prednisolone increase (51), and that corticotropin-releasing (52) and adrenocorticotrophic hormones (51) decrease progesterone release in human term trophoblasts. However, to our knowledge, no study has addressed whether prostanoids alter progesterone release in human trophoblasts. Therefore, one might speculate that pharmacological manipulation with dinoprostone may regulate progesterone production/release in human placenta. Alternatively, one might also suppose that compression of uterine vessels caused by dinoprostone-induced uterine contractions, could decrease progesterone access to maternal circulation, decreasing maternal progesterone levels.

While a causal relationship between the currently reported progesterone decrease and effective dinoprostone-induced labor can not be established, it is tempting to propose that it may synergistically contribute for progesterone withdrawal and favor labor induction in humans (Figure 3), constituting a possible mechanism for dinoprostone-induced labor.

References

1. **Snegovskikh V, Park JS, Norwitz ER** 2006 Endocrinology of parturition. *Endocrinol Metab Clin North Am* 35:173-191, viii
2. **Sfakianaki AK, Norwitz ER** 2006 Mechanisms of progesterone action in inhibiting prematurity. *J Matern Fetal Neonatal Med* 19:763-772
3. **Sahlin L, Stjernholm-Vladic Y, Roos N, Masironi B, Ekman-Ordeberg G** 2008 Impaired leukocyte influx in cervix of postterm women not responding to prostaglandin priming. *Reprod Biol Endocrinol* 6:36
4. **Pieber D, Allport VC, Hills F, Johnson M, Bennett PR** 2001 Interactions between progesterone receptor isoforms in myometrial cells in human labour. *Mol Hum Reprod* 7:875-879
5. **Smith R, Mesiano S, McGrath S** 2002 Hormone trajectories leading to human birth. *Regul Pept* 108:159-164
6. **Vidaeff AC, Ramin SM** 2008 Potential biochemical events associated with initiation of labor. *Curr Med Chem* 15:614-619
7. **Lofgren M, Backstrom T** 1997 High progesterone is related to effective human labor. Study of serum progesterone and 5alpha-pregnane-3,20-dione in normal and abnormal deliveries. *Acta Obstet Gynecol Scand* 76:423-430
8. **Smith R, Smith JI, Shen X, Engel PJ, Bowman ME, McGrath SA, Bisits AM, McElduff P, Giles WB, Smith DW** 2009 Patterns of plasma corticotropin-releasing hormone, progesterone, estradiol, and estriol change and the onset of human labor. *J Clin Endocrinol Metab* 94:2066-2074
9. **Boroditsky RS, Reyes FI, Winter JS, Faiman C** 1978 Maternal serum estrogen and progesterone concentrations preceding normal labor. *Obstet Gynecol* 51:686-691
10. **Tulchinsky D, Hobel CJ, Yeager E, Marshall JR** 1972 Plasma estrone, estradiol, estriol, progesterone, and 17-hydroxyprogesterone in human pregnancy. I. Normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 112:1095-1100

11. **Mathur RS, Landgrebe S, Williamson HO** 1980 Progesterone, 17-hydroxyprogesterone, estradiol, and estriol in late pregnancy and labor. *Am J Obstet Gynecol* 136:25-27
12. **Lofgren M, Backstrom T** 1990 Serum concentrations of progesterone and 5 alpha-pregnane-3,20-dione during labor and early post partum. *Acta Obstet Gynecol Scand* 69:123-126
13. **Shaaban MM, Klopper A** 1973 Changes in Unconjugated Estrogens and Progesterone Concentration in Plasma at Approach of Labor. *Journal of Obstetrics & Gynaecology of the British Commonwealth* 80:210-217
14. **Yellon SM, Mackler AM, Kirby MA** 2003 The role of leukocyte traffic and activation in parturition. *J Soc Gynecol Investig* 10:323-338
15. **Sennstrom MB, Ekman G, Westergren-Thorsson G, Malmstrom A, Bystrom B, Endresen U, Mlambo N, Norman M, Stabi B, Brauner A** 2000 Human cervical ripening, an inflammatory process mediated by cytokines. *Mol Hum Reprod* 6:375-381
16. **Osman I, Young A, Ledingham MA, Thomson AJ, Jordan F, Greer IA, Norman JE** 2003 Leukocyte density and pro-inflammatory cytokine expression in human fetal membranes, decidua, cervix and myometrium before and during labour at term. *Mol Hum Reprod* 9:41-45
17. **Smith R** 2007 Parturition. *N Engl J Med* 356:271-283
18. **Arck P, Hansen PJ, Mulac Jericevic B, Piccinni MP, Szekeres-Bartho J** 2007 Progesterone during pregnancy: endocrine-immune cross talk in mammalian species and the role of stress. *Am J Reprod Immunol* 58:268-279
19. **Schneider MA, Davies MC, Honour JW** 1993 The timing of placental competence in pregnancy after oocyte donation. *Fertil Steril* 59:1059-1064
20. **Zakar T, Hertelendy F** 2007 Progesterone withdrawal: key to parturition. *Am J Obstet Gynecol* 196:289-296
21. **Brown AG, Leite RS, Strauss JF, 3rd** 2004 Mechanisms underlying "functional" progesterone withdrawal at parturition. *Ann N Y Acad Sci* 1034:36-49
22. **Keresztes P, Ayers JW, Menon KM, Romani T** 1988 Comparison of peripheral, uterine and cord estrogen and progesterone levels in laboring and nonlaboring women at term. *J Reprod Med* 33:691-694

23. **Feinshtein V, Ben-Zvi Z, Sheiner E, Amash A, Sheizaf B, Holcberg G** 2010 Progesterone levels in cesarean and normal delivered term placentas. *Arch Gynecol Obstet* 281:387-392
24. **Mesiano S** 2004 Myometrial progesterone responsiveness and the control of human parturition. *J Soc Gynecol Investig* 11:193-202
25. **Thijssen JH** 2005 Progesterone receptors in the human uterus and their possible role in parturition. *J Steroid Biochem Mol Biol* 97:397-400
26. **Merlino AA, Welsh TN, Tan H, Yi LJ, Cannon V, Mercer BM, Mesiano S** 2007 Nuclear progesterone receptors in the human pregnancy myometrium: evidence that parturition involves functional progesterone withdrawal mediated by increased expression of progesterone receptor-A. *J Clin Endocrinol Metab* 92:1927-1933
27. **Mendelson CR** 2009 Minireview: fetal-maternal hormonal signaling in pregnancy and labor. *Mol Endocrinol* 23:947-954
28. **Giangrande PH, McDonnell DP** 1999 The A and B isoforms of the human progesterone receptor: two functionally different transcription factors encoded by a single gene. *Recent Prog Horm Res* 54:291-313
29. **Mesiano S, Chan EC, Fitter JT, Kwek K, Yeo G, Smith R** 2002 Progesterone withdrawal and estrogen activation in human parturition are coordinated by progesterone receptor A expression in the myometrium. *J Clin Endocrinol Metab* 87:2924-2930
30. **Madsen G, Zakar T, Ku CY, Sanborn BM, Smith R, Mesiano S** 2004 Prostaglandins differentially modulate progesterone receptor-A and -B expression in human myometrial cells: Evidence for prostaglandin-induced functional progesterone withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab* 89:1010-1013
31. **Allport VC, Pieber D, Slater DM, Newton R, White JO, Bennett PR** 2001 Human labour is associated with nuclear factor-kappaB activity which mediates cyclo-oxygenase-2 expression and is involved with the 'functional progesterone withdrawal'. *Mol Hum Reprod* 7:581-586
32. **Mesiano S, Welsh TN** 2007 Steroid hormone control of myometrial contractility and parturition. *Semin Cell Dev Biol* 18:321-331

33. **Challis JRG, Matthews SG, Gibb W, Lye SJ** 2000 Endocrine and paracrine regulation of birth at term and preterm. *Endocr Rev* 21:514-550
34. **Astle S, Thornton S, Slater DM** 2005 Identification and localization of prostaglandin E2 receptors in upper and lower segment human myometrium during pregnancy. *Mol Hum Reprod* 11:279-287
35. **Gibb W** 1998 The role of prostaglandins in human parturition. *Ann Med* 30:235-241
36. **Coleman RA, Smith WL, Narumiya S** 1994 International Union of Pharmacology classification of prostanoid receptors: properties, distribution, and structure of the receptors and their subtypes. *Pharmacol Rev* 46:205-229
37. **Senior J, Marshall K, Sangha R, Clayton JK** 1993 In vitro characterization of prostanoid receptors on human myometrium at term pregnancy. *Br J Pharmacol* 108:501-506
38. **ACOG** 2009 ACOG Practice Bulletin No. 107: Induction of labor. In: *Obstet Gynecol* Aug 2009 ed; 386-397
39. **Grignaffini A, Soncini E, Anfuso S, Ronzoni E** 2004 Dinoprostone: slow release vaginal insert (Propess) and intracervical gel (Prepidil) for the induction of labour with unripened cervix. *Minerva Ginecol* 56:413-418
40. **Bishop EH** 1964 Pelvic Scoring for Elective Induction. *Obstet Gynecol* 24:266-268
41. **Bruning J, Kintz B** 1968 *Computational Handbook of Statistics*. Glenview, Ill: Scott, Foresman
42. **Zar J** 1999 *Biostatistical Analysis*. 4th ed. Upper Saddle River, NJ: Prentice Hall
43. **Anderson PJB, Hancock KW, Oakey RE** 1985 Non-protein-bound estradiol and progesterone in human peripheral plasma before labor and delivery. *J Endocrinology* 104:7-15
44. **Okada DM, Tulchins.D, Ross JW, Hobel CJ** 1974 Plasma estrone, estradiol, estriol, progesterone, and cortisol in normal labor. *Am J Obstet Gynecol* 119:502-507
45. **Kaupilla A, Jarvinen PA** 1985 Peripheral-blood concentrations of progesterone and estradiol during human-pregnancy and delivery. *Acta Physiol Hungarica* 65:473-478

46. **Renthal NE, Chen CC, Williams KC, Gerard RD, Prange-Kiel J, Mendelson CR** 2010 miR-200 family and targets, ZEB1 and ZEB2, modulate uterine quiescence and contractility during pregnancy and labor. *Proc Natl Acad Sci USA* 107:20828-20833
47. **Kalkhoven E, Wissink S, vanderSaag PT, vanderBurg B** 1996 Negative interaction between the RelA(p65) subunit of NF-kappa B and the progesterone receptor. *J Biol Chem* 271:6217-6224
48. **Hardy DB, Janowski BA, Corey DR, Mendelson CR** 2006 Progesterone receptor plays a major antiinflammatory role in human myometrial cells by antagonism of nuclear factor-kappa B activation of cyclooxygenase 2 expression. *Mol Endocrinol* 20:2724-2733
49. **Patel FA, Challis JRG** 2002 Cortisol/progesterone antagonism in regulation of 15-hydroxysteroid dehydrogenase activity and mRNA levels in human chorion and placental trophoblast cells at term. *J Clin Endocrinol Metab* 87:700-708
50. **Lavy G, Barnea ER, Decherney AH** 1987 The effect of insulin on estradiol and progesterone release by normal and diabetic placentae invitro. *Placenta* 8:443-448
51. **Jeschke U, Mylonas I, Richter DU, Höcker I, Briese V, Makrigiannakis A, Friese K** 2005 Regulation of progesterone production in human term trophoblasts in vitro by CRH, ACTH and cortisol (prednisolone). *Arch Gynecol Obstet* 272:7-12
52. **Yang R, You X, Tang X, Gao L, Ni X** 2006 Corticotropin-releasing hormone inhibits progesterone production in cultured human placental trophoblasts. *J Mol Endocrinol* 37:533-540

Table 1 – Sample characterization.

Variable	No Dinoprostone			Dinoprostone			P
	Vaginal Delivery (n=16)	Cesarean after Labor (n=12)	Elective Cesarean (n=16)	Vaginal Delivery (n=15)	Cesarean after Labor (n=12)	Cesarean after Failure (n=10)	
Maternal age (years)	24.5 ± 6.7	23.7 ± 4.9	27.6 ± 6.7	22.7 ± 5.4	23.5 ± 4.8	24.8 ± 5.2	0.243*
Gestational age (weeks)	39.5 ± 1.4	39.8 ± 1.3	39.9 ± 1.3	39.9 ± 1.3	39.5 ± 1.5	39.8 ± 1.3	0.955*
Time between sampling (hours)	5 (3-9) ^b	5 (2-7) ^{a,b}	2.5 (1-6) ^a	16 (12-21) ^c	16.5 (10-23) ^c	22.5 (17-24) ^c	<0.01**
Parity	1 (0-1) ^b	1 (0-1) ^b	1 (0-2) ^b	0 (0-0) ^a	0 (0-0) ^a	0 (0-0) ^a	<0.01**

Data are presented as mean ± SEM or as median (interquartile range).

* One way ANOVA. ** Kruskal-Wallis test.

^{a,b,c} Different letters indicate significant differences by nonparametric multiple comparison Dunn test ($P < 0.05$).

Table 2 - Bishop scores at admission and immediately before birth.

Groups	Admission	Birth	P*
Vaginal delivery after spontaneous labor	6.88 ± 1.36	10.7 ± 0.59	<0.001
Cesarean after spontaneous labor	5.83 ± 2.17	7.42 ± 2.71	<0.001
Elective cesarean	2.44 ± 1.03	2.44 ± 1.03	1.000
Induced vaginal delivery	3.47 ± 0.92	10.7 ± 0.46	<0.001
Cesarean after induced labor	3.00 ± 1.08	7.38 ± 2.81	<0.001
Cesarean after induction failure	2.40 ± 0.52	3.90 ± 1.37	<0.005

Data are presented as mean ± SEM. * T-Test for paired samples.

Table 3 – Maternal serum levels of estriol and P4/E2, P4/E3 and E3/E2 ratios at admission and immediately before birth.

Variable	No Dinoprostone			Dinoprostone			P*
	Vaginal Delivery (n=16)	Cesarean after Labor (n=12)	Elective Cesarean (n=16)	Vaginal Delivery (n=15)	Cesarean after Labor (n=12)	Cesarean after Failure (n=10)	
E3 (nmol/L)							
Admission	208.6 ± 26.8	149.9 ± 26.8	177.7 ± 32.6	163.2 ± 35.2	160.5 ± 36.8	163.2 ± 46.6	NS
Birth	153.5 ± 29.8	137.6 ± 20.5	170.1 ± 30.4	129.2 ± 26.5	88.7 ± 16.1	175.4 ± 44.3	
P4/E2							
Admission	0.56 ± 0.01	0.60 ± 0.02	0.56 ± 0.01	0.57 ± 0.01	0.56 ± 0.01	0.57 ± 0.02	NS
Birth	0.56 ± 0.01	0.60 ± 0.01	0.55 ± 0.01	0.56 ± 0.01	0.56 ± 0.01	0.56 ± 0.02	
P4/E3							
Admission	1.35 ± 0.02	1.41 ± 0.06	1.31 ± 0.06	1.38 ± 0.07	1.39 ± 0.06	1.33 ± 0.08	NS
Birth	1.35 ± 0.05	1.41 ± 0.05	1.30 ± 0.04	1.37 ± 0.06	1.39 ± 0.05	1.34 ± 0.09	
E3/E2							
Admission	0.44 ± 0.02	0.42 ± 0.01	0.43 ± 0.02	0.41 ± 0.02	0.42 ± 0.02	0.41 ± 0.02	NS
Birth	0.42 ± 0.01	0.43 ± 0.01	0.43 ± 0.01	0.41 ± 0.01	0.41 ± 0.02	0.43 ± 0.01	

*ANOVA. Data are means ± SEM.

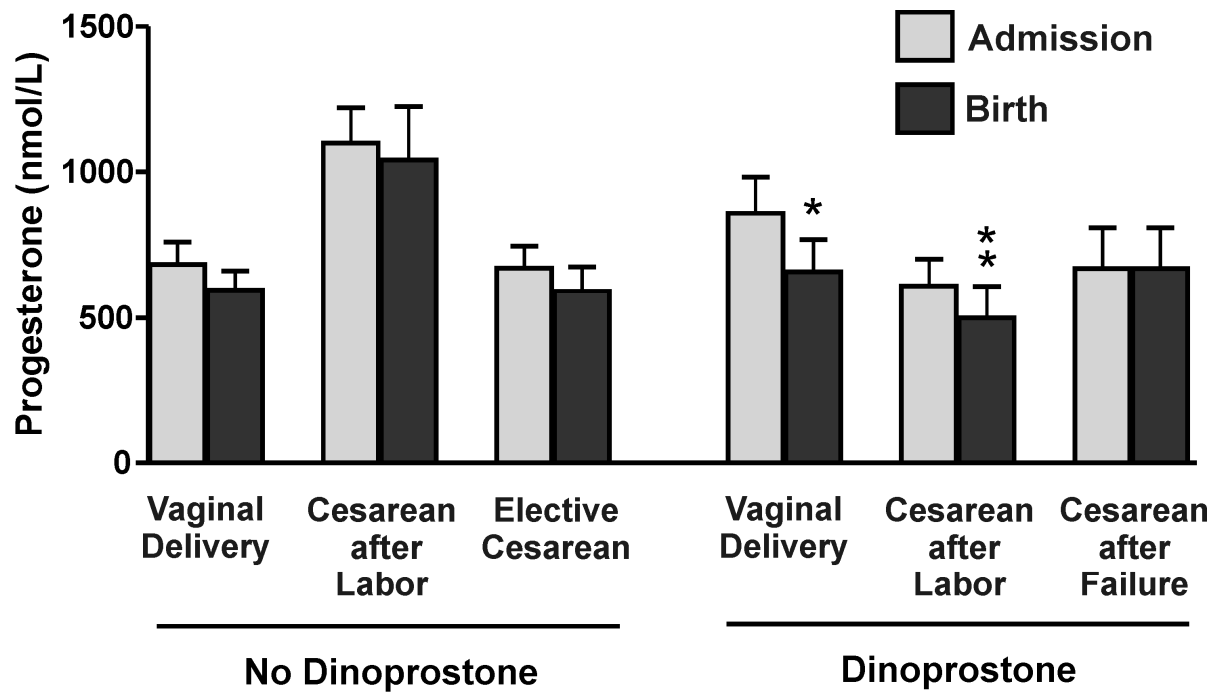


Figure 1 – Maternal serum progesterone levels at admission and immediately before birth.

* $P < 0.005$ and ** $P < 0.025$ compared to respective admission mean. Two-way ANOVA followed by F Test for simple effect.

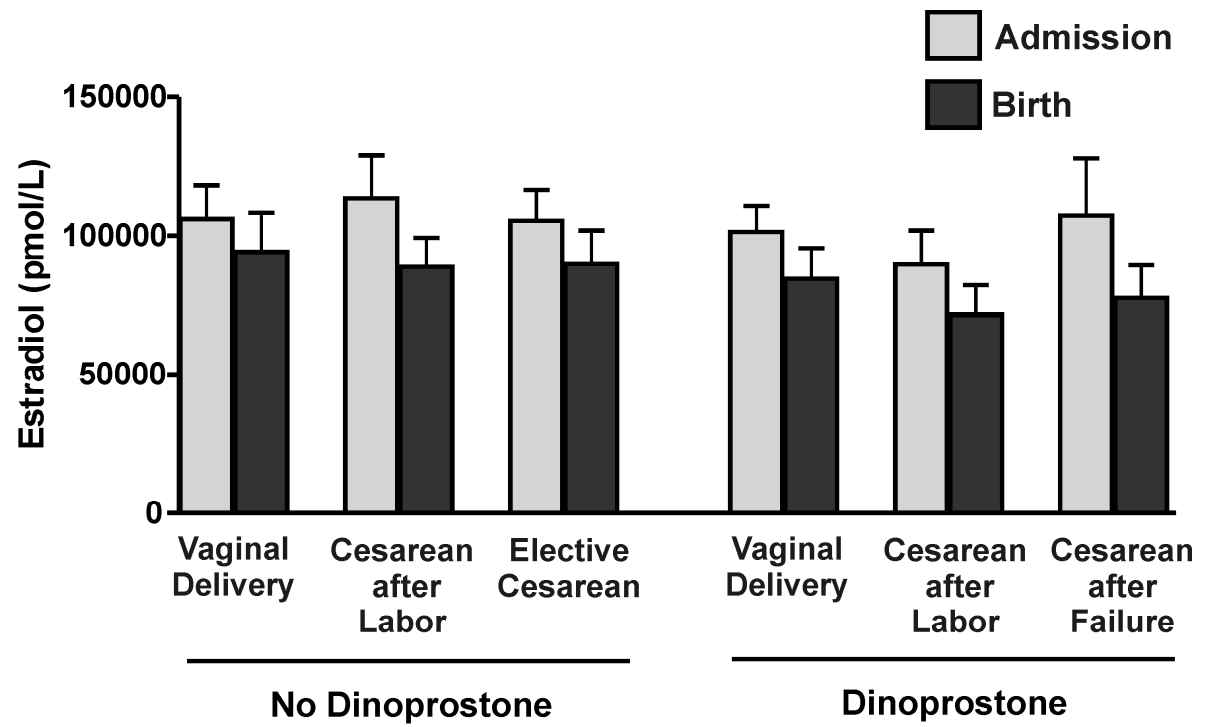


Figure 2 – Maternal serum estradiol levels at admission and immediately before birth. Compared to respective admission mean. Two-way ANOVA.

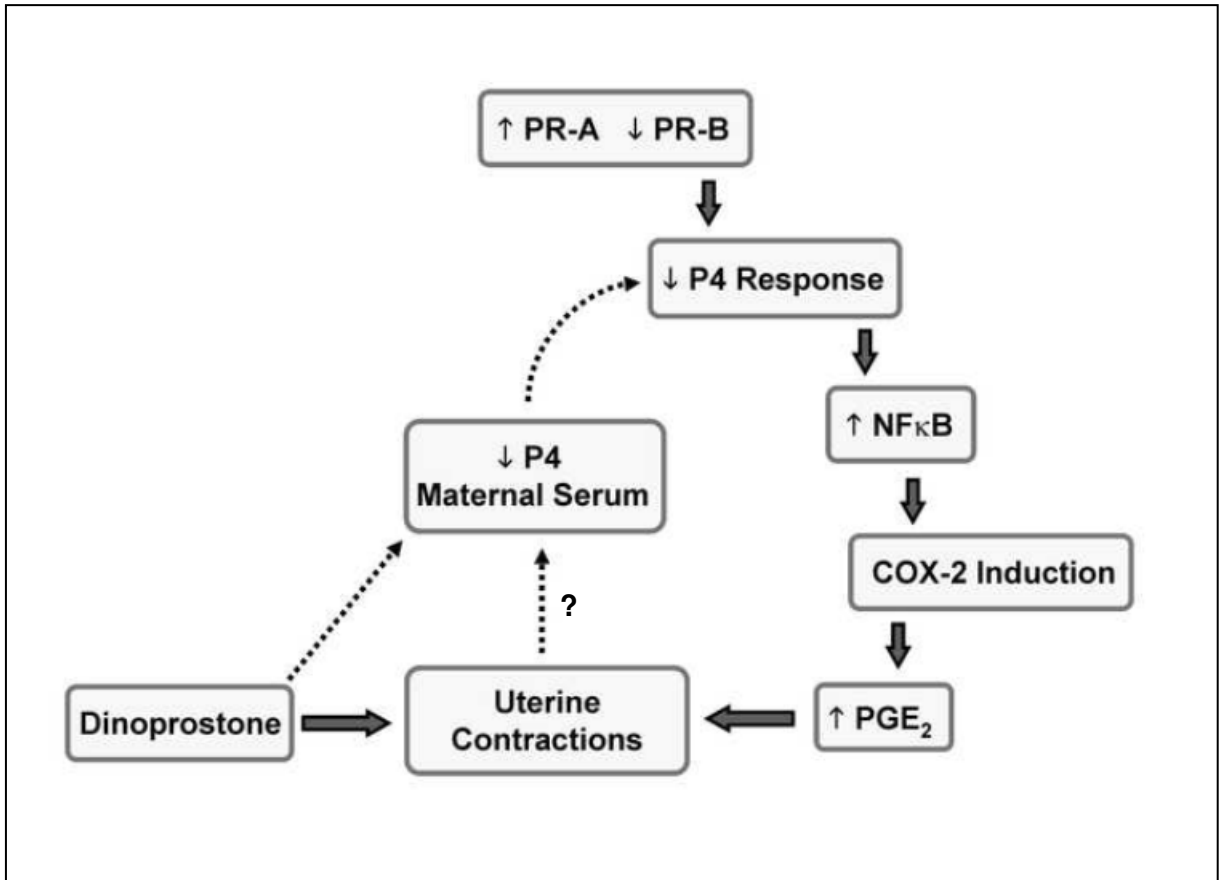


Figure 3 - Proposed interaction between factors involved in parturition in humans. Dinoprostone-induced myometrial contraction may contribute for progesterone withdrawal. Increased PR-A/PR-B ratio decreases progesterone (P4) activity by unsuppressing NF κ B14 mediated responses, including COX-2 induction and increased prostanoid (PGE₂ and PGF₂) synthesis, which cause uterine contraction. Dinoprostone, a PGE₂ analogue, decreases P4 levels by still unknown mechanisms, that may include decreased trophoblast P4 production/secretion or constriction of uterine vessels due to increased uterine contractility, may potentiate P4 withdrawal.

3 DISCUSSÃO

No presente estudo observamos que o sucesso do trabalho de parto induzido com dinoprostona esteve associado à diminuição nos níveis séricos maternos de progesterona, independentemente da via de parto. Observamos, também, que os níveis séricos maternos de estradiol reduziram, da admissão até imediatamente antes do nascimento. No entanto, a diminuição do estradiol foi uma tendência geral ao longo do tempo, e na análise *post-hoc* nenhuma diferença entre os níveis de estradiol na admissão e imediatamente antes do nascimento foi encontrada entre os grupos. Além disso, não foram observadas alterações nos níveis de estriol ou nas relações P4/E2, P4/E3 ou E3/E2.

Nas últimas décadas têm sido relatados resultados divergentes com relação à variação dos esteróides maternos e seu suposto papel no parto em humanos. Os níveis de estrogênio no soro materno se mantêm elevados entre a última semana de gestação e imediatamente antes do nascimento (MATHUR; LANDGREBE et al., 1980; SMITH; SMITH et al., 2009). Apesar da tendência geral de diminuição nos níveis de estrogênio ao longo do tempo encontrado no presente estudo, independentemente da classificação clínica resultante, este achado não foi confirmado na análise *post hoc*, ratificando os achados da literatura de que os níveis de estrogênio não se alteram durante as últimas semanas de gestação e no trabalho de parto (MATHUR; LANDGREBE et al., 1980; SMITH; SMITH et al., 2009).

A maioria dos estudos não encontraram diferenças nos níveis de progesterona materna nas últimas semanas de gestação humana, em trabalhos de parto espontâneos (ANDERSON; HANCOCK et al., 1985; BORODITSKY; REYES et al., 1978; LOFGREN; BACKSTROM, 1990; SHAABAN; KLOPPER, 1973) ou em partos induzidos por amniotomia (KAUPPILA; JARVINEN, 1985; OKADA; TULCHINSKY et al., 1974). Neste sentido, nossos resultados estão de acordo com a literatura, já que as pacientes que evoluíram para trabalho de parto espontâneo não apresentaram alterações significativas nos níveis plasmáticos de progesterona, desde a admissão até o nascimento.

O conceito de retirada da progesterona mantém-se como uma teoria clássica para explicar o início do trabalho de parto, uma vez que a progesterona relaxa o

miotétrio reprimindo a expressão de genes que codificam fatores chamados coletivamente como CAPS, que incluem Cx43 (RENTHAL; CHEN et al., 2010), COX-2 (HARDY; JANOWSKI et al., 2006; KALKHOVEN; WISSINK et al., 1996) e receptor de ocitocina (RENTHAL; CHEN et al., 2010). Além disso, a atividade aumentada da progesterona está associada com a expressão aumentada da PGDH, que catalisa a conversão de PGE₂ e PGF_{2α} em seus derivados biologicamente inativos no trofoblasto a termo (PATEL; CHALLIS, 2002(Patel and Challis 2002). Em algumas espécies animais o processo de parto está bem estabelecido: em roedores a perda da função do corpo lúteo ovariano leva à queda acentuada nos níveis de progesterona, resultando em perda da quiescência uterina (SCHNEIDER; DAVIES et al., 1993), e em ruminantes a ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal fetal culmina no aumento da produção de estrogênios como consequência de uma mudança na esteroidogênese, que favorece a produção de estrogênio, em detrimento da progesterona (ZAKAR; HERTELENDY, 2007). Ambas as situações culminam com a atividade aumentada de esteróides e atividade relaxante reduzida da progesterona.

Algumas perguntas sobre a ativação do parto foram parcialmente respondidas após a introdução do conceito da retirada "funcional" da progesterona (GIANGRANDE; MCDONNELL, 1999; MESIANO; CHAN et al., 2002; MESIANO; WELSH, 2007(Giangrande and McDonnell 1999; Mesiano, Chan et al. 2002; Mesiano and Welsh 2007), que consiste em perda da sensibilidade miométrial à progesterona devido ao aumento da expressão do receptor de progesterona não-funcional PR-A, o que resulta em um aumento da relação PR-A/PR-B. Este conceito explica porque, apesar dos níveis elevados de progesterona, o miométrio a termo perde sua refratariedade em seres humanos. Com relação a isto, os achados deste trabalho assinalam que a resposta à indução do parto com dinoprostona está associada a uma diminuição nos níveis séricos de progesterona maternos, o que adquire uma maior significância, já que uma diminuição nos níveis de progesterona pode sinergicamente facilitar a retirada da progesterona e interrupção da quiescência do miométrio.

Os mecanismos exatos pelos quais os níveis de progesterona sérica diminuíram em pacientes responsivas à indução com dinoprostona são desconhecidos. Há relatos de que a insulina (LAVY; BARNEA et al., 1987) e a prednisolona (JESCHKE; MYLONAS et al., 2005) aumentam a liberação de

progesterona no trofoblasto humano de gestações a termo, e que o hormônio liberador de corticotrofina (YANG; YOU et al., 2006) e o hormônio adrenocorticotrófico (JESCHKE; MYLONAS et al., 2005) diminuem esta liberação. No entanto, segundo o nosso conhecimento, nenhum estudo abordou se os prostanóides alteraram a liberação de progesterona no trofoblasto humano. Portanto, pode-se especular que a manipulação farmacológica com dinoprostona pode regular a produção/liberação de progesterona na placenta humana. Pode-se, também, supor que a compressão dos vasos uterinos causada por contrações uterinas efetivas, secundárias à indução com dinoprostona, possa diminuir a liberação da progesterona para a circulação materna, diminuindo os níveis de progesterona materna.

Embora uma relação causal entre a diminuição da progesterona sérica materna observada nos casos de resposta à indução com dinoprostona não possa ser estabelecida, é tentador propor que a diminuição deste hormônio possa contribuir para a sua retirada funcional, favorecendo a resposta à indução de partos em humanos. Desta forma, esta proposição pode se constituir em um possível mecanismo para o sucesso do parto induzido com dinoprostona.

4 CONCLUSÕES

4.1 Conclusão geral

A resposta à indução com dinoprostona está associada à redução dos níveis séricos de progesterona. Contudo, não pode ser estabelecido se esta redução ocorreu por ação direta da dinoprostona, ou devido às contrações uterinas causadas pela mesma.

4.2 Conclusões específicas

- A administração de dinoprostona modificou o índice de Bishop em todos os grupos estudados, porém de maneira mais intensa nos grupos que responderam à indução com dinoprostona, independente da via de parto. Apesar de no grupo de falha de indução ter havido modificação no índice de Bishop, este não alterou a ponto de ter significado clínico, pois se manteve abaixo de cinco.
- Os níveis séricos maternos dos hormônios esteróides progesterona, estradiol e estriol não se modificaram entre a admissão para parto e o nascimento em gestantes a termo em trabalho de parto espontâneo. Nos partos induzidos houve modificação da progesterona, conforme o desfecho clínico.
- A indução de parto com dinoprostona modificou os níveis séricos maternos de progesterona nos grupos em que houve resposta à indução, mas não naqueles em que houve falha. Ao mesmo tempo, não houve modificação nos níveis séricos maternos de estradiol e estriol nos grupos estudados.
- Não houve mudança nas relações P4/E2, P4/E3 e E3/E2 nos grupos estudados ao longo do trabalho de parto, tanto em partos espontâneos quanto em partos induzidos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACOG. ACOG Practice Bulletin n.107: Induction of labor. **Obstet Gynecol**, v.114, p. 386-97, 2009.

ADACHI, S.; OKU, M. The regulation of oxytocin receptor expression in human myometrial monolayer culture. **J Smooth Muscle Res**, v.31, n.4, p. 175-87, 1995.

AGUILAR, H. N.; MITCHELL, B. F. Physiological pathways and molecular mechanisms regulating uterine contractility. **Hum Reprod Update**, v.16, n.6, p.725-44, 2010.

AISIEN, A. O.; TOWOBOLA, O. A., et al. Umbilical cord venous progesterone at term delivery in relation to mode of delivery. **Int J Gynaecol Obstet**, v.47, n.1, p. 27-31, 1994.

ALBERTS, B.; JOHNSON, A. et al. **Molecular Biology of the Cell**. New York: Garland Science, 2002.

ALLPORT, V. C.; PIEBER, D. et al. Human labour is associated with nuclear factor-kappaB activity which mediates cyclo-oxygenase-2 expression and is involved with the 'functional progesterone withdrawal. **Mol Hum Reprod**, v.7, n.6, p. 581-6, 2001.

ANDERSON, P. J.; HANCOCK, K. W. et al. Non-protein-bound oestradiol and progesterone in human peripheral plasma before labour and delivery. **J Endocrinol**, v.104, n.1, p. 7-15, 1985.

ANTONIPILLAI, I.; MURPHY, B. E. Serum oestrogens and progesterone in mother and infant at delivery. **Br J Obstet Gynaecol**, v.84, n.3, p. 179-85, 1977.

ARCK, P.; HANSEN, P. J. et al. Progesterone during pregnancy: endocrine-immune cross talk in mammalian species and the role of stress. **Am J Reprod Immunol**, v.58, n.3, p. 268-79, 2007.

ASTLE, S.; THORNTON, S. et al. Identification and localization of prostaglandin E2 receptors in upper and lower segment human myometrium during pregnancy. **Mol Hum Reprod**, v.11, n.4, p. 279-87, 2005.

AUSTIN, S. C.; SANCHEZ-RAMOS, L. et al. Labor induction with intravaginal misoprostol compared with the dinoprostone vaginal insert: a systematic review and metaanalysis. **Am J Obstet Gynecol**, v.202, n.6, p. 624;1-9, 2010.

BATRA, S.; BENGTSSON, L. P. et al. The role of estradiol and progesterone in the regulation of myometrial activity for the onset of labor. **Acta Obstet Gynecol Scand**, v.62, n.3, p. 207-9, 1983.

BERNAL, A. L. Overview of current research in parturition. **Exp Physiol**, v.86, n.2, p. 213-22, 2001.

BLANKS, A. M.; THORNTON, S. The role of oxytocin in parturition. **BJOG**, v.110, Suppl 20, p. 46-51, 2003.

BORODITSKY, R. S.; REYES, F. I. et al. Maternal serum estrogen and progesterone concentrations preceding normal labor. **Obstet Gynecol**, v.51, n.6, p. 686-91, 1978.

BOULVAIN, M.; KELLY, A. et al. Intracervical prostaglandins for induction of labour. **Cochrane Database Syst Rev**, v.1, p. CD006971, 2008.

BRODT-EPPLEY, J.; MYATT, L. Changes in expression of contractile FP and relaxatory EP2 receptors in pregnant rat myometrium during late gestation, at labor, and postpartum. **Biol Reprod**, v.59, n.4, p. 878-83, 1998.

BROWN, A. G.; LEITE, R. S. et al. Mechanisms underlying "functional" progesterone withdrawal at parturition. **Ann N Y Acad Sci**, v.1034, p. 36-49, 2004.

BUSTER, J. E.; ABRAHAM, G. E. The applications of steroid hormone radioimmunoassays to clinical obstetrics. **Obstet Gynecol**, v.46, n.4, p. 489-99, 1975.

BUSTER, J. E.; SAKAKINI, J. Jr., et al. Serum unconjugated estriol levels in the third trimester and their relationship to gestational age. **Am J Obstet Gynecol**, v.125, n.5, p. 672-6, 1976.

CHAIM, W.; MAZOR, M. The relationship between hormones and human parturition. **Arch Gynecol Obstet**, v.262, n.1-2, p. 43-51, 1998.

CHALLIS, J.; SLOBODA, D. et al. Fetal hypothalamic-pituitary adrenal (HPA) development and activation as a determinant of the timing of birth, and of postnatal disease. **Endocr Res**, v.26, n.4, p. 489-504, 2000.

CHALLIS, J. R.; DAVIES, I. J. et al. The concentrations of progesterone, estrone and estradiol-17 beta in the peripheral plasma of the rhesus monkey during the final third of gestation, and after the induction of abortion with PGF 2 alpha. **Endocrinology**, v.96, n.2, p.: 547-53, 1974.

CHALLIS, J. R.; MATTHEWS, S. G. et al. Current topic: the placental corticotrophin-releasing hormone-adrenocorticotrophin axis. **Placenta**, v.16, n.6, p. 481-502, 1995.

CHALLIS, J. R. G.; MATTHEWS, S. G. et al. Endocrine and paracrine regulation of birth at term and preterm. **Endocr Rev**, v.21, n.5, p. 514-50, 2000.

CHAPMAN, N. R.; KENNELLY, M. M. et al. Examining the spatio-temporal expression of mRNA encoding the membrane-bound progesterone receptor-alpha isoform in human cervix and myometrium during pregnancy and labour. **Mol Hum Reprod**, v.12, n.1, p. 19-24, 2006.

CHEW, P. C.; RATNAM, S. S. Serial levels of plasma oestradiol-17beta at the approach of labour. **J Endocrinol**, v.71, n.2, p. 267-8, 1976.

CHEW, P. C.; RATNAM, S. S. Serial plasma progesterone levels at the approach of labour. **J Endocrinol**, v.69, n.1, p. 163-4, 1976.

CHIBBAR, R.; MILLER, F. D. et al. Synthesis of oxytocin in amnion, chorion, and decidua may influence the timing of human parturition. **J Clin Invest**, v.91, n.1, p. 185-92, 1993.

COLEMAN, R. A.; SMITH, W. L. et al. International Union of Pharmacology classification of prostanoid receptors: properties, distribution, and structure of the receptors and their subtypes. **Pharmacol Rev**, v.46, n.2, p. 205-29, 1994.

CONNELLY, O. M.; LYDON, J. P. Progesterone receptors in reproduction: functional impact of the A and B isoforms. **Steroids**, v.65, n.10-11, p. 571-7, 2000.

FONSECA, E. B. da; BITTAR, R. E. et al. Prophylactic administration of progesterone by vaginal suppository to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women at increased risk: a randomized placebo-controlled double-blind study. **Am J Obstet Gynecol**, v.188, n.2, p. 419-24, 2003.

DESPOPOULOS, A.; SILBERNAGL, S. Hormones and Reproduction. **Color Atlas of Physiology**. A. New York: Stuttgart, 2003. p. 266-309.

DEVROEY, P.; CAMUS, M. et al. Placental production of estradiol and progesterone after oocyte donation in patients with primary ovarian failure. **Am J Obstet Gynecol**, v.162, n.1, p. 66-70, 1990.

DI, W. L.; LACHELIN, G. C. et al. Oestriol and oestradiol increase cell to cell communication and connexin43 protein expression in human myometrium. **Mol Hum Reprod**, v.7, n.7, p. 671-9, 2001.

EDWARDS, A. S.; SCOTT, J. D. A-kinase anchoring proteins: protein kinase A and beyond. **Curr Opin Cell Biol**, v.12, n.2, p. 217-21, 2000.

EGARTER, C. H.; HUSSLEIN, P. Biochemistry of myometrial contractility. **Baillieres Clin Obstet Gynaecol**, v.6, n.4, p. 755-69, 1992.

ELGER, W.; HASAN, S. G. Studies on the mechanism of action of antifertile PG in animal models. **Acta Physiol Hung**, v.5, n.4, p. 415-32, 1985.

ESCOBAR, J. C.; PATEL, S. S. et al. The Human Placenta Expresses CYP17 and Generates Androgens De Novo. **J Clin Endocrinol Metab**, v.96, n.5, p. 1385-92, 2011.

FANG, X.; WONG, S. et al. Effects of RU486 on estrogen, progesterone, oxytocin, and their receptors in the rat uterus during late gestation. **Endocrinology**, v.138, n.7, p. 2763-8, 1997.

FEINSHTEIN, V.; BEN-ZVI, Z. et al. Progesterone levels in cesarean and normal delivered term placentas. **Arch Gynecol Obstet**, v.281, n.3, p. 387-92, 2010.

FORTIER, M. A.; KRISHNASWAMY, K. et al. A postgenomic integrated view of prostaglandins in reproduction: implications for other body systems. **J Physiol Pharmacol**, v.59, Suppl 1, p. 65-89, 2008.

GARFIELD, R. E.; HAYASHI, R. H. Appearance of gap junctions in the myometrium of women during labor. **Am J Obstet Gynecol**, v.140, n.3, p. 254-60, 1981.

GARFIELD, R. E.; MANER, W. L. et al. Comparing uterine electromyography activity of antepartum patients versus term labor patients. **Am J Obstet Gynecol**, v.193, n.1, p. 23-9, 2005.

GIANGRANDE, P. H.; KIMBREL, E. A. et al. The opposing transcriptional activities of the two isoforms of the human progesterone receptor are due to differential cofactor binding. **Mol Cell Biol**, v.20, n.9, p. 3102-15, 2000.

GIANGRANDE, P. H.; MCDONNELL, D. P. The A and B isoforms of the human progesterone receptor: two functionally different transcription factors encoded by a single gene. **Recent Prog Horm Res**, v.54, p. 291-313 [discussion 313-4], 1999.

GIBB, W. The role of prostaglandins in human parturition. **Ann Med**, v.30, n.3, p. 235-41, 1998.

GRIGNAFFINI, A.; SONCINI, E. et al. [Dinoprostone: slow release vaginal insert (Propess) and intracervical gel (Prepidil) for the induction of labour with unripened cervix]. **Minerva Ginecol**, v.56, n.5, p. 413-8, 2004.

GRIGSBY, P. L.; SOORANNA, S. R. et al. Localization and expression of prostaglandin E2 receptors in human placenta and corresponding fetal membranes with labor. **Am J Obstet Gynecol**, v.195, n.1, p. 260-9. 2006.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. Contração e Excitação do Músculo Liso. **Tratado de Fisiologia Médica**. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2006.

HARDY, D. B.; JANOWSKI, B. A. et al. Progesterone receptor plays a major antiinflammatory role in human myometrial cells by antagonism of nuclear factor-kappaB activation of cyclooxygenase 2 expression. **Mol Endocrinol**, v.20, n.11, p. 2724-33, 2006.

HAYASHI, R. H. Spontaneous and induced cervical ripening. Natural dilation and effacement process and current cervical ripening techniques. **J Reprod Med**, v.38, n.1(Suppl), p. 66-72, 1993.

JESCHKE, U.; MYLONAS, I. et al. Regulation of progesterone production in human term trophoblasts in vitro by CRH, ACTH and cortisol (prednisolone). **Arch Gynecol Obstet**, v.272, n.1, p. 7-12, 2005.

KALKHOVEN, E.; WISSINK, S. et al. Negative interaction between the RelA(p65) subunit of NF-kappaB and the progesterone receptor. **J Biol Chem**, v.271, n.11, p. 6217-24, 1996.

KAMEL, R. M. The onset of human parturition. **Arch Gynecol Obstet**, v.281, n.6, p. 975-82, 2010.

KARTERIS, E.; ZERVOU, S. et al. Progesterone signaling in human myometrium through two novel membrane G protein-coupled receptors: potential role in functional progesterone withdrawal at term. **Mol Endocrinol**, v.20, n.7, p. 1519-34, 2006.

KATZENELLENBOGEN, B. S. Biology and receptor interactions of estriol and estriol derivatives in vitro and in vivo. **J Steroid Biochem**, v.20, n.4B, p. 1033-7, 1984.

KAUPPILA, A.; JARVINEN, P. A. Peripheral blood concentrations of progesterone and oestradiol during human pregnancy and delivery. **Acta Physiol Hung**, v.65, n.4, p. 473-8, 1985.

KEIRSE, M. J. Prostaglandins in preinduction cervical ripening. Meta-analysis of worldwide clinical experience. **J Reprod Med**, v.38, n.1 (Suppl), p. 89-100, 1993.

KELLY, A. J.; KAVANAGH, J. et al. Vaginal prostaglandin (PGE2 and PGF2a) for induction of labour at term. **Cochrane Database Syst Rev**, v.4, p. CD003101, 2003.

KRIETSCH, T.; FERNANDES, M. S. et al. Human homologs of the putative G protein-coupled membrane progesterin receptors (mPRalpha, beta, and gamma) localize to the endoplasmic reticulum and are not activated by progesterone. **Mol Endocrinol**, v.20, n.12, p. 3146-64, 2006.

KU, C. Y.; SANBORN, B. M. Progesterone prevents the pregnancy-related decline in protein kinase A association with rat myometrial plasma membrane and A-kinase anchoring protein. **Biol Reprod**, v.67, n.2, p. 605-9, 2002.

- LAVY, G.; BARNEA, E. R. et al. The effect of insulin on oestradiol and progesterone release by normal and diabetic placentae in vitro. **Placenta**, v.8, n.4, p. 443-8, 1987.
- LIGGINS, G. C. Initiation of labour. **Biol Neonate**, v.55, n.6, p. 366-75, 1989.
- LOFGREN, M.; BACKSTROM, T. Serum concentrations of progesterone and 5 alpha-pregnane-3,20-dione during labor and early post partum. **Acta Obstet Gynecol Scand**, v.69, n.2, p. 123-6, 1990.
- LOFGREN, M.; BACKSTROM, T. High progesterone is related to effective human labor. Study of serum progesterone and 5alpha-pregnane-3,20-dione in normal and abnormal deliveries. **Acta Obstet Gynecol Scand**, v.76, n.5, p. 423-30, 1997.
- LOPEZ BERNAL, A. Mechanisms of labour--biochemical aspects. **BJOG**, v.110, n.20 (Suppl), p. 39-45, 2003.
- LYE, S. J.; MITCHELL, J. et al. Role of mechanical signals in the onset of term and preterm labor. **Front Horm Res**, v.27, p. 165-78, 2001.
- MADSEN, G.; ZAKAR, T. et al. Prostaglandins differentially modulate progesterone receptor-A and -B expression in human myometrial cells: evidence for prostaglandin-induced functional progesterone withdrawal. **J Clin Endocrinol Metab**, v.89, n.2, p. 1010-3, 2004.
- MATHUR, R. S.; LANDGREBE, S. et al. Progesterone, 17-hydroxyprogesterone, estradiol, and estriol in late pregnancy and labor. **Am J Obstet Gynecol**, v.136, n.1, p. 25-7, 1980.
- MATSUOKA, T.; NARUMIYA, S. Prostaglandin receptor signaling in disease. **Scientific World J**, v.7, p. 1329-47, 2007.
- MCLEAN, M.; BISITS, A. et al. A placental clock controlling the length of human pregnancy. **Nat Med**, v.1, n.5, p. 460-3, 1995.
- MCLEAN, M.; SMITH, R. Corticotrophin-releasing hormone and human parturition. **Reproduction**, v.121, n.4, p. 493-501, 2001.
- MEGALO, A.; PETIGNAT, P. et al. Influence of misoprostol or prostaglandin E(2) for induction of labor on the incidence of pathological CTG tracing: a randomized trial. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol**, v.116, n.1, p. 34-8, 2004.
- MENDELSON, C. R. Minireview: fetal-maternal hormonal signaling in pregnancy and labor. **Mol Endocrinol**, v.23, n.7, p. 947-54, 2009.
- MERLINO, A. A.; WELSH, T. N. et al. Nuclear progesterone receptors in the human pregnancy myometrium: evidence that parturition involves functional progesterone

withdrawal mediated by increased expression of progesterone receptor-A. **J Clin Endocrinol Metab**, v.92, n.5, p. 1927-33, 2007.

MESIANO, S. Myometrial progesterone responsiveness and the control of human parturition. **J Soc Gynecol Investig**, v.11, n.4, p. 193-202, 2004.

MESIANO, S.; CHAN, E. C. et al. Progesterone withdrawal and estrogen activation in human parturition are coordinated by progesterone receptor A expression in the myometrium. **J Clin Endocrinol Metab**, v.87, n.6, p. 2924-30, 2002.

MESIANO, S.; WELSH, T. N. Steroid hormone control of myometrial contractility and parturition. **Semin Cell Dev Biol**, v.18, n.3, p. 321-31, 2007.

NARUMIYA, S.; SUGIMOTO, Y. et al. Narumiya. **Physiol Rev**, v.79, n.4, p. 1193-226, 1999.

NISHIZUKA, Y. The molecular heterogeneity of protein kinase C and its implications for cellular regulation. **Nature**, v.334, n.6184, p. 661-5, 1988.

NORWITZ, E. R.; ROBINSON, J. N. et al. The control of labor. **N Engl J Med**, v.341, n.9, p. 660-6, 1999.

OKADA, D. M.; TULCHINSKY, D. et al. Plasma estrone, estradiol, estriol, progesterone, and cortisol in normal labor. **Am J Obstet Gynecol**, v.119, n.4, p. 502-7, 1974.

OLDENHOF, A. D.; SHYNLOVA, O. P. et al. Mitogen-activated protein kinases mediate stretch-induced c-fos mRNA expression in myometrial smooth muscle cells. **Am J Physiol Cell Physiol**, v.283, n.5, p. C1530-9, 2002.

OZKAN, S.; CALISKAN, E. et al. Comparative efficacy and safety of vaginal misoprostol versus dinoprostone vaginal insert in labor induction at term: a randomized trial. **Arch Gynecol Obstet**, v.80, n.1, p. 19-24, 2009.

PARKINGTON, H. C.; COLEMAN, H. A. Excitability in uterine smooth muscle. **Front Horm Res**, v.27, p.179-200, 2001.

PATEL, F. A.; CHALLIS, J. R. Cortisol/progesterone antagonism in regulation of 15-hydroxysteroid dehydrogenase activity and mRNA levels in human chorion and placental trophoblast cells at term. **J Clin Endocrinol Metab**, v.87, n.2, p. 700-8, 2002.

PATEL, F. A.; FUNDER, J. W. et al. Mechanism of cortisol/progesterone antagonism in the regulation of 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase activity and messenger ribonucleic acid levels in human chorion and placental trophoblast cells at term. **J Clin Endocrinol Metab**, v.88, n.6, p. 2922-33, 2003.

PEPE, G. J.; ALBRECHT, E. D. Actions of placental and fetal adrenal steroid hormones in primate pregnancy. **Endocr Rev**, v.16, n.5, p. 608-48, 1995.

PETRAGLIA, F.; FLORIO, P. et al. Peptide signaling in human placenta and membranes: autocrine, paracrine, and endocrine mechanisms. **Endocr Rev**, v.17, n.2, p. 156-86, 1996.

PIEBER, D.; ALLPORT, V. C. et al. Interactions between progesterone receptor isoforms in myometrial cells in human labour. **Mol Hum Reprod**, v.7, n.9, p. 875-9, 2001.

RANG, H. P.; DALE, M. M. et al. **Rang & Dale Farmacologia**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008.

RATH, W.; THEOBALD, P. et al. Changes in collagen content of the first trimester cervix uteri after treatment with prostaglandin F2 alpha gel. **Arch Gynecol**, v.231, n.2, p. 107-10, 1982.

RENTHAL, N. E.; CHEN, C. C. et al. miR-200 family and targets, ZEB1 and ZEB2, modulate uterine quiescence and contractility during pregnancy and labor. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v.107, n.48, p. 20828-33, 2010.

REZAPOUR, M.; HONGPAISAN, J. et al. Effects of progesterone and oxytocin on intracellular elemental composition of term human myometrium in vitro. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol**, v.68, n.1-2, p. 191-7, 1996.

ROMERO, R.; SCOCCIA, B. et al. Evidence for a local change in the progesterone/estrogen ratio in human parturition at term. **Am J Obstet Gynecol**, v.159, n.3, p. 657-60, 1988.

SANBORN, B. M.; KU, C. Y. et al. Molecular signaling through G-protein-coupled receptors and the control of intracellular calcium in myometrium. **J Soc Gynecol Investig**, v.12, n.7, p. 479-87, 2005.

SANCHEZ-RAMOS, L.; PETERSON, D. E. et al. Labor induction with prostaglandin E1 misoprostol compared with dinoprostone vaginal insert: a randomized trial. **Obstet Gynecol**, v.91, n.3, p. 401-5, 1998.

SCHNEIDER, M. A.; DAVIES, M. C. et al. The timing of placental competence in pregnancy after oocyte donation. **Fertil Steril**, v.59, n.5, p. 1059-64, 1993.

SENIOR, J.; MARSHALL, K. et al. In vitro characterization of prostanoid receptors on human myometrium at term pregnancy. **Br J Pharmacol**, v.108, n.2, p. 501-6, 1993.

SHAABAN, M. M.; JANDIAL, V. et al. Relationship between concentrations of maternal plasma oestrogens and progesterone and response to artificial rupture of membranes. **Br Med J**, v.3, n.5934, p. 767-9, 1974.

SIEGEL, G. J.; ALBERS, R. W. et al. **Basic Neurochemistry: Molecular Cellular and Medical Aspects**. Burlington, Massachusetts: Elsevier, 2006.

SIITERI, P. K.; MACDONALD, P. C. Placental estrogen biosynthesis during human pregnancy. **J Clin Endocrinol Metab**, v.26, n.7, p. 751-61, 1966.

SMITH, R. Parturition. **N Engl J Med**, v.356, n.3, p. 271-83, 2007.

SMITH, R.; MESIANO, S. et al. Hormone trajectories leading to human birth. **Regul Pept**, v.108, n.2-3, p. 159-64, 2002.

SMITH, R.; SMITH, J. I. et al. Patterns of plasma corticotropin-releasing hormone, progesterone, estradiol, and estriol change and the onset of human labor. **J Clin Endocrinol Metab**, v.94, n.6, p. 2066-74, 2009.

SNEGOVSKIKH, V.; PARK, J. S. et al. Endocrinology of parturition. **Endocrinol Metab Clin North Am**, v.35, n.1, p. 173-91 [viii], 2006.

SPEROFF, L. F. The Endocrinology of Pregnancy. SPEROFF, L. F. **Clinical Gynecologic Endocrinology & Infertility**. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005. p.259-315.

SUGIMOTO, Y.; NARUMIYA, S. Prostaglandin E receptors. **J Biol Chem**, v.282, n.16, p. 11613-7, 2007.

TENORE, J. L. Methods for cervical ripening and induction of labor. **Am Fam Physician**, v. 67, n.10, p. 2123-8, 2003.

THIJSSSEN, J. H. Progesterone receptors in the human uterus and their possible role in parturition. **J Steroid Biochem Mol Biol**, v.97, n.5, p. 397-400, 2005.

TIMMONS, B. C., MITCHELL, S. M. et al. Dynamic changes in the cervical epithelial tight junction complex and differentiation occur during cervical ripening and parturition. **Endocrinology**, v.148, n.3, p. 1278-87, 2007.

TULCHINSKY, D.; HOBEL, C. J. et al. Plasma estrone, estradiol, estriol, progesterone, and 17-hydroxyprogesterone in human pregnancy. I. Normal pregnancy. **Am J Obstet Gynecol**, v.112, n.8, p. 1095-100, 1972.

TURNBULL, A. C.; PATTEN, P. T. et al. Significant fall in progesterone and rise in oestradiol levels in human peripheral plasma before onset of labour. **Lancet**, v.1, n.7848, p. 101-3, 1974.

VIDAEFF, A. C.; RAMIN, S. M. Potential biochemical events associated with initiation of labor. **Curr Med Chem**, v.15, n.6, p. 614-9, 2008.

WING, D. A.; ORTIZ-OMPHROY, G. et al. comparison of intermittent vaginal administration of misoprostol with continuous dinoprostone for cervical ripening and labor induction. **Am J Obstet Gynecol**, v.177, n.3, p. 612-8, 1997.

WING, D. A. Misoprostol vaginal insert compared with dinoprostone vaginal insert: a randomized controlled trial. **Obstet Gynecol**, v.112, n.4, p. 801-12, 2008.

WORD, R. A.; LI, X. H. et al. Dynamics of cervical remodeling during pregnancy and parturition: mechanisms and current concepts. **Semin Reprod Med**, v.5, n.1, p. 69-79, 2007.

YANG, R.; YOU, X. et al. Corticotropin-releasing hormone inhibits progesterone production in cultured human placental trophoblasts. **J Mol Endocrinol**, v.37, n.3, p. 533-40, 2006.

YOUNG, R. C.; ZHANG, P. Inhibition of in vitro contractions of human myometrium by mibefradil, a T-type calcium channel blocker: support for a model using excitation-contraction coupling, and autocrine and paracrine signaling mechanisms. **J Soc Gynecol Investig**, v.12, n.4, p. e7-12, 2005.

YU, J. T.; LOPEZ BERNAL, A. The cytoskeleton of human myometrial cells. **J Reprod Fertil**, v.112, n.1, p. 185-98, 1998.

ZAKAR, T.; HERTELENDY, F. Progesterone withdrawal: key to parturition. **Am J Obstet Gynecol**, v.196, n.4, p. 289-96, 2007.

ZAKAR, T.; MESIANO, S. How does progesterone relax the uterus in pregnancy? **N Engl J Med**, v.364, n.10, p. 972-3, 2011.

ZHAO, K.; KUPERMAN, L. et al. Progestin represses human connexin43 gene expression similarly in primary cultures of myometrial and uterine leiomyoma cells. **Biol Reprod**, v.54, n.3, p. 607-15, 1996.

ZUGAIB, M. **Zugaib Obstetrícia**. Barueri (SP): Manole, 2008.