

FRANCISCO EDSON DE LUCENA FEITOSA

**MISOPROSTOL SUBLINGUAL *VERSUS* VAGINAL
PARA INDUÇÃO DO PARTO**

Tese de Doutorado

ORIENTADOR: Prof. Dr. RENATO PASSINI JÚNIOR

**UNICAMP
2005**

FRANCISCO EDSON DE LUCENA FEITOSA

**MISOPROSTOL SUBLINGUAL *VERSUS* VAGINAL
PARA INDUÇÃO DO PARTO**

Tese de Doutorado apresentada à Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas para obtenção do Título de Doutor em Tocoginecologia, área de Tocoginecologia.

ORIENTADOR: Prof. Dr. RENATO PASSINI JÚNIOR

**UNICAMP
2005**

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP**

Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira – CRB-8ª / 6044

F329m Feitosa, Francisco Edson de Lucena
Misoprostol sublingual versus vaginal para indução
do parto / Francisco Edson de Lucena Feitosa. Campinas,
SP: [s.n.], 2005.

Orientador: Renato Passini Júnior
Tese (Doutorado) Universidade Estadual de
Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

1. Misoprostol. 2. Trabalho de Parto Induzido.
3. Trabalho de Parto. 4. Prostaglandinas. I. Passini
Júnior, Renato. II. Universidade Estadual de Campinas.
Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

(Slp/fcm)

BANCA EXAMINADORA DA TESE DE DOUTORADO

Aluno: FRANCISCO EDSON DE LUCENA FEITOSA

Orientador: Prof. Dr. RENATO PASSINI JÚNIOR

Membros:

1.

2.

3.

4.

5.

**Curso de Pós-Graduação em Tocoginecologia da Faculdade
de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas**

Data: 12/12/2005

Dedico este trabalho...

*Dedico este trabalho a você Zu, por ser quem é...
Por ter tecido esta família...
Companheira, amante...do que construímos juntos...
Esta família linda...meu porto seguro.*

*Meus doces filhos...Igor e Enzo
Que me inspiram e me fazem acordar
todos os dias com a mesma força
e a mesma vontade inquebrantável de seguir lutando.*

*Meus pais, Nida e Feitosa,
e meus irmãos, Feitozinha, Pequim, Herlon e Daisy
sem os quais não teria sentido a luta e o brilho das vitórias.
Amor sem precedente, nem substituto.*

Agradecimentos

Agradeço a Deus, criador, compassivo e amigo maior, pela escuta silenciosa e o olhar bondoso apontando meus caminhos. Sem ELE, nada.

Ao Prof. Dr. Renato Passini Júnior, meu orientador, quem melhor alia a mente de um cientista à alma de um “ser gente”, pelo muito da sua paciência, o meu agradecimento.

À Profa. Dra. Melânia Maria Ramos Amorim, mestre de profissão, solícita por excelência, amiga por convicção, a quem muito devo.

Ao amigo Prof. Dr. Carlos Augusto Alencar Júnior, a quem Deus presenteia com a combatividade de um guerreiro e a criatividade de um artista, e que ele insiste em compartilhar com tantos. A quem devo toda minha formação obstétrica e acadêmica. Se não fosse seu incentivo, este projeto teria sido adiado.

Ao Prof. Dr. Aníbal Euzébio Faúndes Latham, que num primeiro momento me ajudou a dar início a esta jornada, o meu muito obrigado.

Ao Prof. Dr. Carlos Alberto Petta e ao Prof. Dr. José Guilherme Cecatti, pela boa vontade que fez com que este trabalho pudesse ser realizado através da Comissão de Pós-Graduação do Departamento de Tocoginecologia.

À Profa. Dra. Mary Ângela Parpinelli e Prof. Dr. José Guilherme Ceccati, que com carinho me mostraram no exame de qualificação o caminho a seguir na realização deste trabalho.

À Profa. Dra. Zenilda Vieira Bruno, então diretora da Maternidade-Escola Assis Chateaubriand da Universidade Federal do Ceará, pelo apoio e incentivo durante todo o desenvolvimento da pesquisa.

Aos médicos do setor de Medicina Materno-Fetal da Maternidade-Escola Assis Chateaubriand da Universidade Federal do Ceará - Herlânio, Veruska, Arimatea, Gilberto, Rodney, Richelmy e Ana Paula – ora ocupando os espaços da minha ausência, ora dando corpo ao meu trabalho, souberam ser imprescindíveis nesta minha caminhada.

À Margarete Donadon, secretária da Comissão de Pós-Graduação, que nunca se esqueceu de mim.

À Sra. Sueli Chaves e à ASTEC, pela ajuda na editoração.

À Sra. Sirlei Siani Morais pela boa vontade e pela ajuda inestimável na análise estatística desta tese.

A todos os médicos residentes da Maternidade-Escola Assis Chateaubriand e do Instituto Materno-Infantil de Pernambuco, cuja participação foi fundamental na linha de frente de atendimento às gestantes participantes.

A todos os médicos da Maternidade-Escola Assis Chateaubriand e do Instituto Materno-Infantil de Pernambuco, pelo apoio a este projeto, sem o qual não poderia ter sido realizado.

À Bené, Irlândia e Irlândia, secretárias da Maternidade-Escola Assis Chateaubriand, pela paciência e carinho.

A todas as gestantes pela solidariedade e permissão do auxílio, sem troca. Sem elas nada teria começado.... Seria só a vontade.

Sumário

Símbolos, Siglas e Abreviaturas	xiii
Resumo	xv
Summary	xvii
1. Introdução	19
2. Objetivos	29
2.1. Objetivo geral	29
2.2. Objetivos específicos	29
2.2.1. Artigo 1	29
2.2.2. Artigo 2	29
3. Sujeitos e Métodos.....	31
3.1. Local do estudo.....	31
3.2. Desenho do estudo.....	31
3.3. População estudada	31
3.4. Tamanho da amostra.....	32
3.5. Critérios e procedimentos para seleção dos sujeitos	32
3.5.1. Critérios de inclusão	32
3.5.2. Critérios de exclusão	32
3.6. Procedimentos para seleção das pacientes.....	33
3.7. Randomização e mascaramento	34
3.8. Aspectos farmacológicos e preparo do comprimido.....	35
3.9. Procedimentos para administração dos comprimidos.....	35
3.10. Variáveis pesquisadas	36
3.10.1. Variável Independente	36
3.10.2. Variáveis dependentes	36
3.11. Definição de termos e variáveis utilizadas.....	36
3.12. Técnicas, testes e exames	39
3.13. Acompanhamento dos sujeitos.....	40
3.14. Critérios para descontinuação do uso ou do estudo	41

3.14.1. Critérios para descontinuação do uso individual	41
3.14.2. Critérios para descontinuação do estudo – implicando o término do recrutamento de pacientes.....	41
3.15. Procedimentos para a coleta de dados	41
3.15.1. Instrumento de coleta.....	41
3.15.2. Coleta de dados	42
3.15.3. Treinamento	42
3.16. Fluxograma de captação das pacientes e procedimentos	42
3.17. Análise estatística	43
3.18. Aspectos éticos	43
4. Publicações	45
4.1. Artigo 1	46
4.2. Artigo 2	55
5. Discussão	77
6. Conclusões.....	91
7. Referências Bibliográficas.....	93
8. Bibliografia de Normatizações.....	103
9. Anexos	105
9.1. Anexo 1 – Termo de Consentimento Pós-Informação	105
9.2. Anexo 2 – Estudo-piloto do misoprostol sublingual	107
9.3. Anexo 3 – Coleta de Dados	125
9.4. Anexo 4 – Fluxograma.....	127
9.5. Anexo 5 – Aprovação do Comitê de Ética	129

Símbolos, Siglas e Abreviaturas

ACOG	<i>American College of Obstetricians and Gynecologists</i>
AIG	Adequado para a idade gestacional
bpm	batimentos por minuto
CTG	Cardiotocografia
CEMICAMP	Centro de Pesquisas em Saúde Reprodutiva de Campinas
DLE	Decúbito lateral esquerdo
FCF	Frequência cardíaca fetal
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GIG	Grande para a idade gestacional
ILA	Índice de Líquido amniótico
IMIP	Instituto Materno Infantil de Pernambuco
mcg	Micrograma(s)
MEAC-UFC	Maternidade-Escola Assis Chateaubriand da Universidade Federal do Ceará
Um/min	Miliunidade(s) por minuto

PBF	Perfil Biofísico Fetal
PGE1	Prostaglandina E1
PGF2α	Prostaglandina F 2 α
PIG	Pequeno para a idade gestacional
®	Marca Registrada
RCOG	<i>Royal College of Obstetricians and Gynecologists</i>
RL	Ringer lactato
SL	Sublingual
SC	Subcutâneo
TP	Trabalho de parto
UTI	Unidade de Terapia Intensiva

Resumo

Objetivo: Comparar a eficácia e segurança da utilização do misoprostol sublingual *versus* vaginal na indução do parto a termo. **Sujeitos e métodos:** Realizou-se um ensaio clínico controlado, randomizado e duplo-cego, em dois hospitais-escola (Maternidade-Escola Assis Chateaubriand, da Universidade Federal do Ceará, e Instituto Materno-Infantil de Pernambuco), no período de de 1º. de junho de 2004 a 30 de março de 2005. Para atingir diferença mínima entre os grupos de 20%, erro alfa de 5% e um poder ($1 - \beta$) de 80%, randomizaram-se 150 gestantes, das quais 75 receberam 25mcg de misoprostol sublingual e placebo vaginal a cada 6 horas e 75 receberam 25mcg de misoprostol vaginal e placebo sublingual a cada 6 horas. O desfecho primário avaliado foi frequência de parto vaginal. A análise estatística utilizou o teste qui-quadrado de associação, teste exato de Fisher e de Mann-Whitney, calculando-se a razão de risco com intervalo de confiança de 95%. Utilizou-se nível de significância de 5%. **Resultados:** Os grupos do misoprostol sublingual e vaginal foram similares e comparáveis. A proporção de partos vaginais foi de 57,3% no grupo sublingual e 69,3% no grupo vaginal (RR= 1,2; IC95%= 0,8-1,8). A média de intervalo de tempo entre a indução e o parto foi de 18h e 48minutos no grupo sublingual (SL) e 18h e 15 minutos no

grupo vaginal (V). Não houve diferença significativa na frequência de partos vaginais após uma única dose de misoprostol (SL 21,3% x V 24%), no número de gestantes que necessitaram de quatro doses de misoprostol (SL 42,7% x V 37,3%), na frequência de falha de indução (SL 12% x V 16%), na necessidade de utilização de ocitocina (34,7% nos dois grupos), na frequência de taquissístolia (5,3% nos dois grupos), na presença de mecônio intraparto (SL 16% x V 17,3%;) e nos resultados neonatais. **Conclusão:** O misoprostol sublingual (25mcg a cada 6 horas) é tão eficaz e seguro quanto a mesma dose do misoprostol vaginal para indução do parto a termo.

Palavras-chave: Misoprostol; Trabalho de parto; Trabalho de parto induzido; prostaglandinas.

Summary

Objective: to compare the efficacy and safety of sublingual with vaginal misoprostol for induction of labor at term. **Subjects and Methods** – A double-blind, randomized, controlled clinical trial was performed in two hospitals (Maternidade-Escola Assis-Chateaubriand from Federal University of Ceara and Instituto Materno-Infantil de Pernambuco), in the period between June 2004 and March 2005. To achieve a minimal 20% of difference means between groups, an alpha error of 5% and an 80% power ($1 - \beta$), 150 women were randomized, of which 75 were assigned to receive 25 mcg of sublingual misoprostol and vaginal placebo and 75 were assigned to receive 25 mcg of vaginal misoprostol and sublingual placebo every 6 hours. Primary outcome measured was vaginal delivery rate. Statistical analysis was made with chi-square, Fisher's exact and Mann-Whitney tests, with risk ratio calculation and 95% confidence interval. Significance level was 5%. **Results-** The groups of sublingual and vaginal misoprostol were similar and comparable. The proportion of vaginal deliveries was 57.3% in the sublingual group and 69,3% in the vaginal group (RR=1.2, IC 95%= 0.8 – 1.8). Mean time interval from induction to delivery was 18 hours 48 minutes in the sublingual group (SL) and 18 hours 15 minutes in the vaginal group (V). There were no significant differences in rates of vaginal

delivery after a single dose of misoprostol (SL 21.3% x V 24%), number of women needing four doses of misoprostol (SL 42.7% x V 37.3%), failed induction rate (SL 12% x V 16%), need for oxytocin augmentation (34.7% in both groups), tachysystole rate (5.3% in both groups), meconium passage rate (SL 16% x V 17.3%) and neonatal outcomes. **Conclusion-** 25 mcg of sublingual misoprostol is as efficacious and safe as the same dose vaginally administered for induction of labor.

Key words - Misoprostol; Labor; Induction of labor; Prostaglandins

1. Introdução

O maior desenvolvimento da Obstetrícia e da Perinatologia, decorrente dos avanços dos recursos propedêuticos, permite a detecção mais precoce de alterações maternas e fetais, exigindo, por vezes, a antecipação eletiva do parto. Esta prática tem demonstrado crescimento nos últimos anos, principalmente em hospitais de referência para gestação de elevado risco.

Uma consequência da antecipação eletiva do parto é a incidência crescente de cesarianas. Durante as duas últimas décadas, os índices desta cirurgia elevaram-se em muitos países desenvolvidos, sendo mais pronunciado nos Estados Unidos da América, passando de 5,5%, em 1970, para 21,2%, em 1998 (Ventura et al., 2000). Estes números são ainda maiores no Brasil, onde atingem 24,8%. Na Região Nordeste a taxa é de 25,5%, com o Ceará apresentando 25,4% (Brasil, 2003).

Na intenção de diminuir estes índices, novos métodos de antecipação eletiva do parto estão sendo estudados. A alternativa que se impõe é a indução do parto. Um dos principais inconvenientes ao seu êxito é a presença de uma cérvix uterina geralmente desfavorável, com um escore de Bishop menor que seis (Bishop, 1964).

Baixos escores cervicais têm sido associados à falha de indução de trabalho de parto, ao seu prolongamento e ao elevado índice de cesariana (Rouse et al., 2000).

Vários métodos de indução de parto têm sido propostos, destacando-se o uso de dilatadores cervicais osmóticos (laminária), de cateteres extra-ovulares (técnica de Krause), a ruptura artificial das membranas ovulares, o descolamento das membranas e o uso de substâncias aplicadas local ou sistemicamente, tais como a ocitocina e as prostaglandinas.

O misoprostol, um análogo da prostaglandina E1, foi introduzido no mercado originalmente para tratamento e prevenção de afecções gastrintestinais, como as úlceras pépticas associadas ao uso de antiinflamatórios não hormonais. Apesar de suas indicações não preverem o uso em Obstetrícia, acabou ganhando popularidade como medicamento útil para a interrupção das gestações de primeiro trimestre (Herting e Nissen, 1986). Em seguida, passou a ser utilizado para interrupção da gravidez com feto morto (Mariani Neto et al., 1987). Elevadas taxas de sucesso com a droga, tanto na gestação inicial como avançada, foram descritas e doses progressivamente menores foram sendo propostas para a interrupção da gravidez no segundo e terceiro trimestres.

O relato pioneiro da utilização do misoprostol em feto vivo foi feito por Margulies et al. (1991), na Argentina, que avaliaram a efetividade do misoprostol na indução de parto. Sua efetividade foi comprovada em diversos ensaios clínicos controlados com placebo, utilizando tanto a via oral como a via vaginal, incluídos em

duas revisões sistemáticas disponíveis na Biblioteca Cochrane (Alfirevic, 2001; Hofmeyr e Gulmezoglu, 2003).

O misoprostol vaginal foi comparado ao dinoprostone (Sanchez-Ramos et al., 1998; Danielian et al., 1999; Rozenberg et al., 2001), ao cateter de Foley (Barrilleaux et al., 2002; Moraes Filho, 2002), à solução salina extra-amniótica (Vengalil et al., 1998; Buccellato et al., 2000; Mullin et al., 2002) e à ocitocina (Ferguson et al., 2002). Em todas as comparações o misoprostol mostrou-se superior ou de igual eficácia como método de indução do parto, sem, entretanto, afetar os resultados neonatais.

Em revisão sistemática da literatura publicada na Biblioteca Cochrane, Hofmeyr e Gulmezoglu (2003), selecionaram 62 artigos que utilizaram o misoprostol vaginal para indução do parto em feto vivo. Os revisores concluíram que o misoprostol é mais efetivo que os métodos convencionais para amadurecimento do colo e indução do parto. Entretanto, não foi possível definir qual a melhor dosagem e a melhor via de administração do misoprostol. Preocupados com o risco de hiperestimulação, propuseram que doses não maiores que 25mcg fossem utilizadas, com intervalos de pelo menos quatro horas, para indução do parto com feto vivo. Sugeriram a realização de mais estudos para determinar via ideal, dosagem e segurança da droga.

A possibilidade de uso ambulatorial foi inicialmente descrita por Stitely et al. (2000) que concluíram que o misoprostol vaginal é efetivo para amadurecimento cervical em regime ambulatorial. Não encontraram qualquer efeito adverso,

porém sugeriram a necessidade de mais estudos para determinar a segurança deste esquema de administração.

As vias de administração oral e vaginal foram comparadas em alguns estudos (How et al., 2001; Kwon et al., 2001; Fisher et al., 2001). Diante dos resultados, os autores concluíram que o misoprostol vaginal, administrado a cada seis horas, é mais eficaz para indução do parto que o misoprostol oral administrado a cada três horas.

A provável explicação para esta conclusão reside nas diferenças de farmacocinética entre ambas as vias (Zieman et al., 1997; Tang et al., 2002). Por via oral, a absorção é rápida e o pico sérico é atingido aproximadamente 30 minutos depois da administração, com os níveis da droga declinando rapidamente em duas a três horas. Por via vaginal, a absorção também é rápida, os níveis se elevam mais lentamente, o pico máximo é mais baixo, porém a meia-vida é mais longa. Assim, doses de misoprostol por via oral devem ser administradas com intervalos menores, para obtenção de efeito semelhante ao observado por via vaginal.

Apesar de revisões sistemáticas demonstrarem maior eficácia da dose de 50mcg quando comparada à de 25mcg, ambas por via vaginal, a dose de 50mcg esteve associada a maior frequência de taquissístolia e síndrome de hiperestimulação (taquissístolia associada a alterações da frequência cardíaca fetal) (Hofmeyr e Gulmezoglu, 2003) sem, entretanto, interferir nos resultados perinatais (Sanchez-Ramos et al., 2002). Mesmo assim, o *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) em 2000 recomendou a utilização de

misoprostol 25mcg por via vaginal, com o objetivo de reduzir a frequência de taquissístolia (ACOG, 2000) e, em 2003, reavaliou a questão do seu uso em Obstetrícia, reafirmando as recomendações anteriores. Recomendação semelhante foi feita pelo Ministério da Saúde do Brasil (Brasil, 2001).

A conclusão óbvia é que ainda são necessários estudos comparando os dois esquemas, e que uma futura revisão sistemática deve incluir um número maior de ensaios clínicos para determinar a dosagem mais segura e efetiva de misoprostol vaginal para indução do parto.

O uso do misoprostol em pacientes com amniorrexe prematura foi avaliado em alguns ensaios clínicos (Wing e Paul, 1998; Tahn e Hannah, 2000; Arcanjo et al. 2003), estudando-se via oral, via vaginal e via retal, em posologias variando de 25mcg até 100mcg. Uma preocupação com o uso do misoprostol por via vaginal nos casos de ruptura prematura das membranas é o risco teórico de infecção ascendente, decorrente da aplicação dos comprimidos, podendo aumentar as taxas de corioamnionite e sepse neonatal. Recentemente, Krupa et al. (2005), publicaram ensaio clínico, randomizado, aberto, onde acompanharam 150 gestantes com ruptura prematura de membranas, sendo que metade foi submetida à indução com misoprostol 25mcg e metade foi conduzida de forma expectante por 24h, seguida da utilização de ocitocina. Encontraram menor período de latência, maior frequência de partos vaginais, menor tempo de internamento sem, entretanto, alterar os resultados maternos e perinatais. Estes achados assemelham-se aos encontrados na metanálise publicada por Lin et al. (2005), sugerindo que o

misoprostol é uma alternativa válida para indução do parto em mulheres com rotura prematura de membranas.

Em virtude da possibilidade teórica da maior aceitação das mulheres e das características farmacocinéticas, estudos recentes têm sugerido a possibilidade de uso do misoprostol por via sublingual para indução do parto (Shetty et al., 2002a; 2002b; Caliskan et al., 2005). Quando comparada com a via vaginal e via oral, a via sublingual não apresentou diferença estatisticamente significativa na frequência de parto vaginal, no tempo entre a primeira dose e o parto, na utilização de ocitocina, na presença de líquido amniótico tinto de mecônio, na frequência de cardiotocografias com padrão não tranquilizador, nos escores de Apgar, na frequência de taquissístolia e de hiperestimulação. Assim, esses estudos demonstraram a efetividade do misoprostol sublingual para indução do parto, inclusive sendo maior que a dose de 50mcg por via oral.

Por outro lado, deve-se destacar que todos os estudos utilizando a via sublingual lançaram mão do comprimido comercialmente disponível de Cytotec (Searle®), originalmente preparado para o uso por via oral, na dose de 100 ou 200mcg, o que requer seu fracionamento quando usado para indução do parto. No Brasil foi lançado o comprimido de 25mcg de misoprostol para uso vaginal, com o nome comercial de Prostokos® (Hebron S/A), de indicação exclusiva para indução do parto e uso restrito aos hospitais (Brasil, 2001). Com finalidade de pesquisa, o mesmo laboratório desenvolveu em 2003 o comprimido específico para uso sublingual, também na dose de 25mcg.

Este comprimido foi originalmente testado em estudo-piloto, através de ensaio clínico aberto, envolvendo 40 gestantes de alto risco em dois hospitais-escola: a Maternidade-Escola Assis Chateaubriand (Universidade Federal do Ceará) e o Instituto Materno-Infantil de Pernambuco (IMIP), entre julho e dezembro de 2003 (Feitosa et al., 2004, Anexo 2). Neste estudo, todas as gestantes desencadearam o trabalho de parto após administração do misoprostol. O intervalo médio entre a primeira dose do misoprostol e o início das contrações foi de $4,8 \pm 3,8$ horas, com variação de duas a 15 horas. O tempo decorrido entre a primeira dose e o parto variou entre oito e 31 horas. Em 95% dos casos o parto ocorreu nas primeiras 24 horas depois do início da indução, ultimando-se este por via vaginal em 75% das pacientes. Houve necessidade de uso de mais de uma dose do misoprostol em 60% das mulheres.

Ainda neste estudo-piloto, avaliando os efeitos sobre a contratilidade uterina, encontrou-se que 12,5% das mulheres desencadearam taquissistolia e nenhuma apresentou síndrome de hiperestimulação. Os efeitos colaterais relacionados com o uso da droga foram observados em apenas três pacientes (7,5%) (Feitosa et al., Anexo 2). No tocante aos desfechos neonatais, apenas um recém-nascido apresentou escore de Apgar no primeiro minuto menor que sete e nenhum teve escore de Apgar de quinto minuto menor que sete. Não houve necessidade de reanimação neonatal, admissão em UTI neonatal ou óbitos. Estes achados indicaram que os ensaios clínicos com esta nova apresentação poderiam ser iniciados.

Moraes Filho et al. (2005), com o intuito de comparar a efetividade e segurança do comprimido sublingual de 25mcg *versus* o comprimido vaginal de

25mcg de misoprostol a cada seis horas, até uma dose máxima de oito comprimidos, realizaram ensaio clínico controlado e aleatorizado, não cego, em Recife (PE), onde acompanharam 123 gestantes, com idade gestacional de 37 semanas ou mais, índice de Bishop < 8 e ausência de trabalho de parto. Não encontraram diferença significativa no número de mulheres que pariram por via vaginal entre os grupos do misoprostol sublingual e o vaginal. Também não foi significativa a diferença do intervalo de tempo entre o início da indução e o parto entre os grupos. Os dois grupos, sublingual e vaginal, não apresentaram diferenças estatisticamente significativas em relação à síndrome de hiperestimulação, às incidências de mecônio, ao índice de Apgar < 7 no 5º minuto e a outros efeitos adversos.

Em recente metanálise, Muzonzini e Hofmeyr (2004) avaliaram três estudos (502 gestantes) e compararam a utilização de misoprostol bucal ou sublingual, respectivamente com misoprostol vaginal (200mcg x 50mcg) e oral (50mcg x 50mcg e 50mcg x 100 mcg). Não encontraram diferença estatisticamente significativa entre as vias; entretanto os autores concluíram que as vias sublingual e bucal só devem ser disponibilizadas para utilização clínica depois que a segurança e o melhor regime forem adequadamente testados através de estudo randomizado duplo-cego, com número de sujeitos suficientes para permitir uma adequada extrapolação dos resultados.

Recentemente, Wolf et al. (2005) compararam a efetividade de duas doses de misoprostol sublingual, 50mcg e 100mcg, para indução do parto. Acompanhando 203 mulheres, não encontraram diferença estatisticamente significativa na proporção

de partos que aconteceram após única dose, nos resultados perinatais e no modo de parto. A taquissístolia foi mais freqüente no grupo que utilizou a dose de 100mcg.

Embora os estudos supracitados apontem para a possibilidade de uso do misoprostol sublingual para indução do parto, novos ensaios clínicos, randomizados e duplo-cegos, são necessários para determinar eventuais benefícios da via sublingual, bem como para determinar a dose ideal e, principalmente, comparar a via sublingual com a vaginal, uma vez que esta última apresenta melhor perfil farmacocinético, com uma maior área sob a curva, em relação à via oral (Tang et al., 2002). Julgou-se, portanto, pertinente a proposta de comparar o misoprostol sublingual com o misoprostol vaginal para indução do parto, em ensaio clínico randomizado e duplo-cego.

2. Objetivos

2.1. Objetivo geral

Comparar a eficácia e segurança da utilização do misoprostol sublingual com o misoprostol vaginal na indução do parto a termo com feto vivo.

2.2. Objetivos específicos

2.2.1. Artigo 1

- Revisar a literatura referente ao uso do misoprostol para indução do parto.

2.2.2. Artigo 2

Avaliar e comparar as vias sublingual e vaginal quanto a:

- Número de doses capaz de desencadear o trabalho de parto.
- Tempo decorrido entre a 1ª. dose e o início do trabalho de parto e o parto.
- Necessidade de utilização da ocitocina.

- Frequência de taquissístolia e hiperestimulação uterina.
- Presença de efeitos colaterais.
- Frequência de falha na indução do trabalho de parto.
- Frequência de partos vaginais e cesáreas.
- Frequência de líquido amniótico meconial.
- Escores de Apgar de 1º e 5º minutos < 7.
- Admissão do recém-nascido em UTI neonatal.

3. Sujeitos e Métodos

3.1. Local do estudo

O estudo foi desenvolvido na Maternidade-Escola Assis Chateaubriand da Universidade Federal do Ceará (MEAC-UFC), Fortaleza/CE, e no Instituto Materno-Infantil de Pernambuco (IMIP), Recife/PE.

3.2. Desenho do estudo

Realizou-se ensaio clínico controlado, randomizado e duplo-cego.

3.3. População estudada

O grupo estudado foi formado por gestantes internadas nas enfermarias de Patologia Obstétrica da MEAC-UFC e do IMIP, com indicação de antecipação eletiva do parto através da indução.

3.4. Tamanho da amostra

Para cálculo do tamanho da amostra, considerou-se como variável dependente principal a porcentagem de partos vaginais. Foram utilizados, como referência, os dados do estudo-piloto (Feitosa et al., 2004, Anexo 2) que encontrou 75% de partos vaginais quando administrado 25mcg de misoprostol por via sublingual de seis em seis horas. Admitindo-se diferença mínima entre os grupos de 20%, erro alfa de 5% e um poder ($1 - \beta$) de 80%, o número total de sujeitos calculado foi de 120. Considerando a possibilidade de perdas de seguimento de cerca de 20% obteve-se o número de 144 casos. Procedeu-se à randomização para o total de 150 mulheres.

3.5. Critérios e procedimentos para seleção dos sujeitos

3.5.1. Critérios de inclusão

- Gestação de 37 semanas ou mais
- Apresentação cefálica
- Peso fetal estimado através da ultra-sonografia < 4000g
- Índice de líquido amniótico (ILA) > 5cm
- Cardiotocografia anteparto basal normal
- Índice de Bishop ≤ 6

3.5.2. Critérios de exclusão

- Cesárea prévia
- Cicatriz uterina prévia por miomectomia
- Apresentação anômala

- Provas de vitalidade fetal alterada (CTG, PBF ou Doppler)
- Restrição de crescimento fetal
- Gestação múltipla
- Sangramento genital
- Tumorações, malformações e/ou ulcerações na região vulvoperineal e canal de parto
- Malformação fetal

3.6. Procedimentos para seleção das pacientes

- **Triagem** – identificou-se, entre as gestantes admitidas na enfermaria de Patologia Obstétrica e sala de parto da MEAC-UFC e do IMIP, aquelas que apresentaram indicação de interrupção eletiva da gestação através da indução do parto. Realizou-se ultra-sonografia obstétrica onde o peso fetal e a quantidade de líquido amniótico, através do ILA, foram estimados. Realizou-se também cardiotocografia basal. Através do toque determinou-se o escore de Bishop modificado (NHS, 1996). Essa etapa foi realizada por um dos pesquisadores nas dependências das referidas instituições.
- **Entrevista** – foi realizada pelo pesquisador da MEAC-UFC e do IMIP, que apresentou os objetivos do projeto para as pacientes e explicou os fundamentos do uso do misoprostol para indução do parto, esclarecendo as implicações de uma possível participação. Aquelas que concordaram em participar do projeto após o esclarecimento, assinaram o Termo de Consentimento.
- **Atendimento médico** – Aplicaram-se os critérios de inclusão e exclusão, com nova explicação sobre o uso da medicação. O pesquisador responsável entregou a medicação após checar o formulário, o Termo de Consentimento e a aceitação da paciente, explicando minuciosamente

seu uso. A medicação (misoprostol vaginal e sublingual) foi entregue de acordo com a numeração da paciente (1 a 150), seguindo a numeração das caixas preparadas para tal finalidade (*kit* com comprimidos).

3.7. Randomização e mascaramento

Foram utilizados para administração vaginal e sublingual dois tipos de comprimidos (A e B), um contendo 25mcg de misoprostol e outro apenas o veículo (sem o princípio ativo), similares em aspecto, volume, coloração e pH. Estes comprimidos, em número de quatro cada um, foram acondicionados em dois blísteres identificados como sublingual (SL) e vaginal (V), de forma que cada blíster contivesse quatro comprimidos de misoprostol ou quatro comprimidos de placebo. Só então foram acondicionados em caixas de papelão. Cada caixa continha um blíster de comprimidos com misoprostol e um blíster com placebo. Cada caixa foi numerada (de 1 a 150) seguindo a distribuição do misoprostol vaginal e placebo sublingual ou placebo vaginal e misoprostol sublingual de acordo com a lista de números randômicos previamente gerada em computador, especificando que os grupos deveriam ser de igual tamanho, fornecida pelo estatístico ao farmacêutico responsável. Apenas o farmacêutico responsável tinha conhecimento do teor de cada blíster e de cada caixa, informação esta a que não tiveram acesso durante a coleta de dados o pesquisador e os médicos envolvidos na condução dos casos.

3.8. Aspectos farmacológicos e preparo do comprimido

O comprimido de misoprostol para uso vaginal foi preparado pelo Laboratório HEBRON, consistindo de 25mcg de misoprostol misturado com lactose, celulose microcristalina, aerosil, explocel, sorbitol, talco. Encontra-se disponível comercialmente com o nome de Prostokos[®]. O comprimido de placebo vaginal foi preparado com a mesma fórmula, sem o princípio ativo (misoprostol).

Para as finalidades do presente estudo, o referido laboratório preparou comprimidos para uso sublingual que continham explocel, bicarbonato de sódio, aerosil, celulose microcristalina e estearato de magnésio com 25mcg de misoprostol ou um comprimido sem o misoprostol (placebo), porém colorido artificialmente de forma a se tornar indistinguível da formulação ativa. Estes comprimidos eram bem menores que o Prostokos[®].

3.9. Procedimentos para administração dos comprimidos

Após a randomização, a caixa de papelão e os envelopes, já previamente identificados, foram abertos. Recolheu-se um comprimido de cada envelope que foram colocados abaixo da língua e no fundo de saco posterior, de forma seqüencial, inicialmente o sublingual e posteriormente o vaginal, através de toque bidigital. O procedimento foi repetido a cada seis horas se o trabalho de parto não foi deflagrado, até, no máximo, quatro doses (100mcg). Garantiu-se, portanto, que os comprimidos colocados por via sublingual fossem oriundos do envelope “SL” e os colocados na vagina do envelope “V”.

3.10. Variáveis pesquisadas

3.10.1. Variável Independente

- Método utilizado para indução do parto, dividido em duas categorias: misoprostol por via sublingual ou misoprostol por via vaginal.

3.10.2. Variáveis dependentes

- Via de parto
- Indicações da indução do parto
- Sucesso da indução do parto
- Tempo entre o início da medicação e o parto
- Indicações de cesáreas
- Escore de Apgar de 1º. e 5º. minutos
- Líquido amniótico meconial
- Taquissistolia
- Número de gestações
- Escore de Bishop

3.11. Definição de termos e variáveis utilizadas

- Idade materna: expressa em anos completos, no início da indução do parto;
- Número de gestações: número de vezes que a paciente engravidou, incluindo a gestação atual;
- Paridade: número de partos concluídos antes da gestação atual;

- Escore de Bishop modificado: determinado através da avaliação digital do colo uterino observando dilatação, posição, consistência, tamanho e altura da apresentação (NHS, 1996);
- Indicação para indução do parto: condição clínica e/ou obstétrica preponderante que impõe a resolução da gestação;
- Peso fetal estimado por ultra-sonografia: estimado através da seguinte equação de regressão: $\text{Peso} = 1,3596 - 0,00386 \times [\text{Circunferência abdominal (CA)}] \times [\text{comprimento do fêmur (CF)}] + 0,0064 \times [\text{circunferência cefálica (CC)}] + 0,00061 \times [\text{diâmetro biparietal (DBP)}] \times (\text{CA}) + 0,0424 \times (\text{CA}) + 0,174 \times (\text{CF})$ (Hadlock et al., 1985), automaticamente calculado pelo equipamento de ultra-sonografia;
- Índice de líquido amniótico: determinado, através da ultra-sonografia obstétrica transabdominal, dividindo-se o útero em quatro quadrantes, por duas linhas perpendiculares que se cruzam em nível da cicatriz umbilical e somando-se as dimensões verticais dos maiores bolsões (Phelan et al., 1987) – valores normais entre 8cm e 18cm;
- Sucesso da indução do trabalho de parto: número de grávidas que apresentaram trabalho de parto após a administração do misoprostol;
- Período de latência: tempo, em horas decorridas entre a administração da medicação e o início do trabalho de parto;
- Duração do trabalho de parto: tempo, em horas, entre o início do trabalho de parto e o parto;
- Necessidade de ocitocina: foi individualizada, levando-se em consideração os distúrbios de contratilidade uterina e a variação do índice de Bishop – sim e não;
- Distúrbios de contratilidade uterina: foram individualizados à luz de dados clínicos associados à cardiotocografia intraparto intermitente, segundo protocolo de indução do parto do *Royal College of Obstetricians and*

Gynaecologists (RCOG, 2001) – taquissistolia: pelo menos cinco contrações uterinas por dois períodos consecutivos de dez minutos; hipertonia: contração com pelo menos dois minutos de duração; síndrome de hiperestimulação: vigência de taquissistolia ou hipertonia uterina associada(s) ao diagnóstico de sofrimento fetal, detectado ao exame cardiotocográfico (bradicardia, desacelerações tardias e/ou perda de variabilidade dos batimentos cardíofetais);

- Avaliação da vitalidade fetal intraparto: foi aferida através de diversos parâmetros, como ausculta dos batimentos cardíacos fetais, a presença de líquido amniótico meconial e cardiotocografia intraparto intermitente.
- Cardiotocografia - Foi considerada normal na presença de duas ou mais acelerações transitórias com duração de 15 segundos, aumento de 15 batimentos e ausência de taquissistolia. Foi considerada anormal na presença de pelo menos dois destes achados: frequência cardíaca basal >160bpm ou <110bpm, desaceleração tardia, desaceleração variável em mais de 50% das contrações, variabilidade lisa ou desaceleração prolongada. Todos os outros achados foram classificados como suspeitos.
- Via de parto: via através da qual ocorreu o parto, podendo ser classificada como abdominal ou vaginal;
- Indicação do parto abdominal: condição clínica ou obstétrica que impôs a resolução do parto por via alta;
- Complicações no parto: Ocorrência - durante o trabalho de parto, parto ou primeira hora após o parto - de eclâmpsia, descolamento prematuro de placenta, laceração vulvoperineal, hipotonia uterina, remoção manual da placenta ou alguma outra referida pela mulher e confirmada pela equipe.
- Efeitos colaterais maternos: presença de náuseas, vômitos, diarreia, febre, calafrios, hipotensão e hipertensão, avaliadas durante o uso da medicação e após o parto.

- Índice de Apgar no 1º. e 5º. minutos: avaliação das condições do recém-nascido através da frequência cardíaca, esforço respiratório, reflexos, tônus muscular e cor (Apgar, 1953); considerando-se boa vitalidade os índices iguais ou superiores a sete.
- Idade somática do recém-nascido: avaliada pelo método de Capurro (Capurro et al., 1978).
- Adequação de peso do recém-nascido: relação entre peso e idade somática do recém-nascido, categorizada em pequeno para a idade gestacional (PIG), adequado para a idade gestacional (AIG) e grande para a idade gestacional (GIG).

3.12. Técnicas, testes e exames

Escore de Bishop – Através do exame de toque bidigital avaliou-se o colo, observando-se as variáveis: altura da apresentação, dilatação, comprimento, consistência e posição, atribuindo a cada um deles escores que variam de 0 a 3, para obtenção do Índice de Bishop Modificado (NHS, 1996), conforme o Quadro 1.

Índice de Bishop Modificado (NHS, 1996)

Pontuação	0	1	2	3
Altura da apresentação	-3	-2	-1/0	+1/+2
Dilatação	0	1 – 2 cm	3 – 4 cm	> 4 cm
Comprimento	> 4 cm	2 – 4 cm	1 – 2 cm	< 1 cm
Consistência	Firme	Intermediário	Amolecido	-
Posição	Posterior	Medianizado/anterior	-	-

Ultra-sonografia obstétrica - foi realizada previamente para ratificar a estática fetal (situação, posição e apresentação), para avaliação semiquantitativa do líquido amniótico através do ILA e para estimativa do peso fetal.

Cardiotocografia - foi realizada antes do início da indução e de forma intermitente a cada duas horas após o início do trabalho de parto.

3.13. Acompanhamento dos sujeitos

Antes do início da indução, as gestantes foram submetidas a toque vaginal bidigital, à ultra-sonografia obstétrica abdominal e à cardiotocografia basal anteparto.

Após esta etapa, foram administrados os comprimidos sublingual e vaginal. Na ocorrência de taquissístolia, foi orientado repouso em decúbito lateral esquerdo (DLE), hidratação rápida com 1000ml de Ringer lactato (RL) por 30 minutos (na ausência de contra-indicações). Persistindo o quadro, foi iniciada tocólise aguda com nifedipina (ataque de 20mg e manutenção de 10mg de 6/6h). Diagnosticando-se síndrome de hiperestimulação, a gestação foi interrompida por via abdominal. Quando do diagnóstico de trabalho de parto ativo (atividade uterina regular associada a colo uterino dilatado > 3cm e apagado completamente), a gestante foi encaminhada ao centro obstétrico, onde foram realizados o restante do acompanhamento do trabalho de parto e o parto. Novos comprimidos foram administrados a cada 6h, sucessivamente, até o surgimento de pelo menos três contrações uterinas de 40 segundos de duração em 10 minutos, até, no máximo, oito comprimidos. Naqueles casos em que, após seis horas da administração dos últimos

comprimidos, não houve início do trabalho de parto e o índice de Bishop continuou ≤ 6 , a indução foi considerada falha.

3.14. Critérios para descontinuação do uso ou do estudo

3.14.1. Critérios para descontinuação do uso individual

- Recusa da paciente em prosseguir o estudo
- Efeitos colaterais que incomodassem a paciente
- Entretanto, o protocolo previa que os sujeitos que descontinuassem o uso não fossem excluídos da análise, para preservar o efeito da randomização utilizando o conceito de intenção de tratar (Sacket et al., 2000).

3.14.2. Critérios para descontinuação do estudo – implicando o término do recrutamento de pacientes

- Reações inesperadas graves – efeitos ligados aos medicamentos empregados ameaçando a vida das pacientes ou levando à incapacidade física ou psíquica (extremamente improváveis porquanto nunca foram descritos na literatura).

3.15. Procedimentos para a coleta de dados

3.15.1. Instrumento de coleta

Os dados foram coletados através da utilização de um formulário padronizado, pré-codificado para entrada dos dados no computador (Anexo 3).

3.15.2. Coleta de dados

A coleta de dados e o preenchimento adequado do formulário-padrão foram realizados pelo médico responsável pelo atendimento e supervisionados pelos pesquisadores principais.

3.15.3. Treinamento

O treinamento da equipe consistiu na discussão do projeto, abordando-se objetivos, métodos e hipóteses do estudo e apresentação do formulário-padrão, destacando-se os critérios de inclusão e exclusão. Orientações quanto ao adequado preenchimento das questões pré-codificadas foram minuciosamente transmitidas.

Durante a coleta dos dados, as dúvidas existentes foram discutidas com os pesquisadores principais, e os formulários incorretamente preenchidos devolvidos ao médico-assistente com orientação para correção.

3.16. Fluxograma de captação das pacientes e procedimentos

O Anexo 4 contém o fluxograma que sintetiza os procedimentos apresentados anteriormente, relacionados à captação das pacientes e seqüência de atendimento.

3.17. Análise estatística

A análise estatística foi realizada por estatístico que não estava envolvido anteriormente no estudo, usando-se o programa SAS versão 8.2, e foi realizada sem que este tivesse conhecimento de qual era o tipo de comprimido utilizado em cada grupo, apenas com a denominação dos grupos como A ou B. O código da randomização somente foi quebrado depois de completada a análise.

Para comparação dos grupos, utilizou-se o teste qui-quadrado de associação e o teste exato de Fisher, quando necessário. Para avaliação das variáveis numéricas calculou-se a mediana e utilizou-se o teste não-paramétrico de Mann-Whitney (uma vez que as variáveis estudadas não apresentavam distribuição normal), considerando-se o nível de significância de 5%.

A razão de risco (RR) e seu intervalo de confiança a 95% (IC 95%) foram calculadas para avaliar a magnitude da associação entre as variáveis dependentes e independentes (uso do misoprostol vaginal ou sublingual), considerando-se a categoria de referência (risco padrão 1,0) como o uso de misoprostol vaginal.

3.18. Aspectos éticos

As gestantes participaram do estudo mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 1). As gestantes foram informadas oralmente e em linguagem compreensível sobre a justificativa e os objetivos do estudo, bem como sobre o direito de não participar da pesquisa, sem que isto

significasse qualquer modificação no atendimento prestado no hospital. Foram igualmente garantidos a privacidade, confidencialidade e anonimato das gestantes e recém-nascidos estudados. Somente a partir da obtenção do consentimento, foi realizada a coleta do material. As mulheres foram informadas sobre os resultados dos exames, a conduta e o seguimento proposto. Desta forma, a participação das mulheres no projeto foi aceita por livre escolha, bem como a concordância com a avaliação de seus dados.

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará e do Instituto Materno-Infantil de Pernambuco, respeitando-se assim o preconizado pela Declaração de Helsinque (2000) e pela Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde (Brasil, 1996).

4. Publicações

Artigo 1 – Feitosa FEL, Sampaio ZS, Albuquerque CU, Melo SMC, Alencar Jr CA, Amorim MMR, Passini Jr R. Uso do misoprostol para a indução do parto. **Femina** 2004; 32(9):771-9.

Artigo 2 – Sublingual versus vaginal misoprostol for induction of labor.
F.E.L. Feitosa*, Z.S. Sampaio*, C.A. Alencar Júnior*, M.M.R. Amorim**, R. Passini Júnior***

Submetido ao International Journal of Gynecology & Obstetrics

Uso do Misoprostol para Indução do Parto

Misoprostol for Labor Induction

Francisco Edson de Lucena Feitosa*

Zuleika Studart Sampaio*

Clarisse Uchoa de Albuquerque*

Sandra Michelle Cordeiro Melo*

Carlos Augusto de Alencar Júnior*

Melania Maria Ramos de Amorim**

Renato Passini Júnior***

*Maternidade Escola Assis Chateaubriand – Universidade Federal do Ceará

**Instituto Materno-Infantil de Pernambuco

***Universidade Estadual de Campinas

Resumo

O misoprostol, análogo sintético da PGE₁, vem sendo usado para indução do parto desde 1991. Diversos ensaios clínicos têm comprovado sua efetividade em comparação a outros métodos de indução, como ocitocina, prostaglandina E₂ vaginal, cateter de Foley e solução salina extra-amniótica. Na revisão sistemática disponível na Biblioteca Cochrane, conclui-se que o misoprostol é mais efetivo que os métodos convencionais para amadurecimento do colo e indução do parto. A taquissístolia, entretanto, é mais freqüente com o misoprostol, embora não tenham sido demonstrados efeitos perinatais adversos decorrentes da hiperatividade uterina. Diversos esquemas posológicos e vias de administração estão disponíveis, mas a via vaginal oferece vantagens em relação à oral, devido a um perfil farmacocinético mais favorável. A dose de 50 µg via vaginal resulta em intervalo mais curto até o parto, porém o risco de taquissístolia e hiperatividade é menor com a dose de 25 µg. Desta forma, a recomendação American College of Obstetricians and Gynecologists, é que se utilizem doses mais baixas, como 25 µg a cada três a seis horas. Recentemente, outras vias de administra-

ção têm sido propostas (sublingual, bucal, retal), sendo necessários ensaios clínicos controlados comparando as diversas vias e esquemas.

PALAVRAS-CHAVE: Misoprostol. Prostaglandinas. Trabalho de Parto. Parto.

Introdução

A indução do parto, especialmente nas gestações de alto risco, representa estratégia importante para redução das taxas de cesariana, que aumentaram progressivamente nas duas últimas décadas na maioria dos países. No Brasil, o problema assume especial magnitude, com uma taxa de cesariana de 24,8% (Brasil, MS/Datasus, 2003).

Vários métodos de indução de parto têm sido propostos, destacando-se o uso de dilatadores cervicais osmóticos (laminária), de cateteres extra-ovulares (técnica de Krause), a ruptura artificial das membranas ovulares, o descolamento do pólo inferior do ovo e o uso de substâncias aplicadas local ou sistemicamente, tais como a ocitocina e as prostaglandinas.

Um dos principais inconvenientes ao êxito da indução é representado pelas condições cervicais desfavoráveis, com índice de Bishop menor que seis. Baixos escores cervicais têm sido associados à falha de indução de trabalho de parto, ao seu prolongamento e ao elevado índice de cesariana (Rouse et al., 2000). Assim, métodos que permitem o amadurecimento cervical ao mesmo tempo em que estimulam a contratilidade uterina associam-se com taxas de sucesso mais elevadas, o que é o caso das prostaglandinas e do misoprostol.

No presente artigo, revisaremos os aspectos farmacológicos do misoprostol, bem como as evidências clínicas disponíveis sobre sua efetividade e segurança para indução do parto. Para esta revisão, pesquisaram-se os bancos de dados LILACS, Scielo, MEDLINE e a Biblioteca Cochrane, consultando-se as referências disponíveis nos últimos 15 anos, a partir da utilização das palavras-chave "misoprostol" e "labor".

Misoprostol: Aspectos Farmacológicos

O misoprostol é éster sintético da prostaglandina E_1 , introduzido no mercado originalmente para tratamento e prevenção de afecções gastrointestinais, como as úlceras pépticas associadas ao uso de antiinflamatórios não hormonais.

Embora não previsto inicialmente como parte de suas indicações, o misoprostol logo ganhou popularidade em Obstetrícia, descrevendo-se inicialmente o uso para interrupção das gestações de primeiro trimestre, já em 1986 (Herting & Nissen, 1986) e, logo em seguida, para interrupção da gravidez com feto morto (Mariani Neto et al., 1987). Diversos estudos foram publicados descrevendo as elevadas taxas de sucesso com a droga, tanto na gestação inicial como avançada, e doses progressivamente menores foram sendo propostas para a interrupção da gravidez no segundo e terceiro trimestres.

O misoprostol apresenta efeitos diversos sobre a cérvix uterina, similares aos das prostaglandinas: atua basicamente sobre a matriz extracelular, com dissolução das fibras colágenas, aumento do ácido hialurônico e aumento do conteúdo de água da cérvix. Além disso, relaxa o músculo liso da cérvix e facilita a dilatação, ao mesmo tempo em que permite o acréscimo do cálcio intracelular, promovendo uma contração uterina suave. Todos estes mecanismos permitem o progressivo esvaecimento e a dilatação cervical, concomitante ao aumento da atividade uterina, o que garante na maior parte dos

casos uma indução bem sucedida do trabalho de parto (Arias, 2000).

O relato pioneiro da utilização do misoprostol em feto vivo foi feito por Margulies et al., 1991, na Argentina, que avaliaram a efetividade do misoprostol na indução de parto. Estudaram 56 gestantes com feto vivo, utilizando-se 50 µg da droga por via vaginal a cada duas horas, até no máximo de 600 µg. Considerou-se como sucesso o parto vaginal em oito horas, que ocorreu em 73% das gestações a termo. Houve dois casos de taquissístolia, porém não foram identificados efeitos adversos perinatais.

Estas indicações "não rotuladas" da droga suscitaram polêmica em todo o mundo, e foram motivo de um boletim técnico do *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG, 2000), em que se revisaram as evidências pertinentes ao uso do misoprostol para interrupção da gravidez, concluindo-se que estas eram suficientes, na maioria das situações, para se recomendar sua utilização. Em abril de 2002, finalmente, a droga foi liberada pelo FDA para uso em Obstetrícia (ACOG, 2003).

Misoprostol para Indução do Parto com Feto Vivo

Depois do estudo pioneiro de Margulies et al., 1991, vários estudos foram publicados com a utilização do misoprostol para indução do parto com feto vivo. A efetividade da droga para indução do parto foi comprovada em diversos ensaios clínicos controlados com placebo, utilizando tanto a via oral como a via vaginal, incluídos em duas revisões sistemáticas disponíveis na Biblioteca Cochrane (Alfirevic, 2001; Hofmeyr & Gulmezoglu, 2003).

Misoprostol e dinoprostone

Danielian et al., 1999, acompanharam 211 gestantes, em estudo duplo-cego randomizado, para comparar a eficácia do misoprostol vaginal 50 µg a cada quatro horas (máximo de quatro doses) com dinoprostona gel 1 mg a cada seis horas (máximo de três doses). O intervalo entre indução e parto foi significativamente menor para o misoprostol (14,4 horas *versus* 22,9 horas). Não se encontraram diferenças em relação à necessidade de analgesia, tipo de parto e resultados neonatais. Os autores concluíram que o misoprostol na dose de 50 µg via vaginal é mais efetivo que o dinoprostone gel para indução do parto, sem nenhuma diferença no tipo de parto ou de resultados neonatais.

Rozenberg et al., 2001, realizaram ensaio clínico randomizado duplo-cego, com 370 gestan-

tes, das quais 185 utilizaram 50 µg de misoprostol (1/4 comprimido de Cytotec®) via vaginal e 185 utilizaram 2 mg de dinoprostona vaginal, repetidos a cada seis horas até que o trabalho de parto ativo iniciasse. O misoprostol vaginal apresentou maior eficácia no que diz respeito a parto vaginal nas 24 horas iniciais, menor tempo entre o início da droga e o parto vaginal. A frequência de cesárea por sofrimento fetal e os resultados neonatais foram semelhantes entre os grupos.

Misoprostol e cateter de Foley

Barrilleaux et al., 2002, em estudo randomizado, descreveram o seguimento de 339 gestantes, divididas em três grupos para utilizar 100 µg de misoprostol oral ou 100 µg de misoprostol oral associado a cateter de Foley intracervical ou 4 mg de gel de dinoprostona em fundo de saco vaginal associado a cateter de Foley intracervical. Não encontraram diferença estatisticamente significativa na taxa de cesárea, no intervalo entre a utilização dos métodos e o parto, na frequência de taquissistolia e de padrão cardiotocográfico não tranquilizador, nos escores de Apgar e no pH da veia umbilical.

Estudo brasileiro evidenciou maior efetividade do misoprostol vaginal na dosagem de 25 µg a cada seis horas, em relação ao cateter de Foley e ocitocina. Mesmo com uma dosagem bem menor de misoprostol em relação as utilizada nos estudos anteriores. O índice de falhas e o tempo de indução foram significativamente menores no grupo do misoprostol (Moraes Filho, 2002).

Misoprostol e solução salina extra-amniótica

Três ensaios clínicos comparando o uso do misoprostol com solução salina extra-amniótica foram publicados na literatura internacional, usando a dose de 50 µg (Buccellato et al., 2000; Vengalil et al., 1998) ou 25 µg (Mullin et al., 2002), por via vaginal. Os resultados em termos de intervalo entre indução e parto e frequência de cesariana foram semelhantes quando se usou a dose de 50 µg de misoprostol, porém verificou-se maior intervalo entre indução e parto quando se comparou misoprostol na dose de 25 µg com a solução salina extra-amniótica.

Misoprostol e ocitocina

Ferguson et al., 2002, em estudo prospectivo, duplo-cego e randomizado, relataram o acompanhamento de 92 gestantes, que utilizaram 50 µg de misoprostol em fundo de saco vaginal e 1 mU/min endovenosa da solução placebo de ocitocina ou 50 µg de placebo de misoprostol e 1 mU/min

endovenosa da solução ativa de ocitocina. A frequência de parto vaginal com misoprostol e com baixa dose de ocitocina foi semelhante (61% versus 66%). No grupo que utilizou o misoprostol a taquissistolia foi mais freqüente (22% versus 2%), houve menor necessidade de utilização de ocitocina (64% versus 94%) e menor frequência de endometrite e de hemorragia pós-parto (11% versus 4%).

Efetividade do misoprostol em relação aos outros métodos: revisão sistemática

Em 2003, em revisão sistemática da literatura publicada na *Cochrane Library*, Hofmeyr et al. selecionaram 62 artigos que utilizaram o misoprostol vaginal para indução do parto em feto vivo. Comparado com placebo, o misoprostol foi associado com melhora do amadurecimento cervical, reduzindo o risco de cérvix desfavorável depois de 12 a 24 horas (RR = 0,09; IC 95% = 0,03-0,24). O uso de misoprostol também se associou com redução da necessidade da utilização de ocitocina (RR = 0,52; IC 95% = 0,41-0,68) e maior frequência de partos vaginais nas primeiras 24 horas da indução (RR = 0,36; IC 95% = 0,19-0,68). Entretanto, evidenciou-se uma maior frequência de taquissistolia quando se utilizou o misoprostol (RR = 10,11; IC 95% = 1,91-53,6).

Quando comparado com prostaglandina E₂, prostaglandina E₂ intracervical e ocitocina, o misoprostol esteve associado com menor possibilidade de que o parto não acontecesse nas primeiras 24 h, com maior frequência de taquissistolia, menor necessidade da utilização de ocitocina e de colo imaturo após 12 a 24 horas.

A conclusão desta revisão sistemática foi que o misoprostol é mais efetivo que os métodos convencionais para amadurecimento do colo e indução do parto. Entretanto, os revisores não conseguiram definir qual a melhor dosagem e a melhor via de administração do misoprostol. Preocupados com o risco de hiperestimulação, propuseram que doses não maiores que 25 µg sejam utilizadas, com intervalos de pelo menos quatro horas, para indução do parto com feto vivo.

Outra sugestão dos revisores é que sejam realizados novos estudos para determinar via ideal, dosagem e segurança da droga. Por outro lado, recomenda-se que as associações profissionais e governamentais delineiem suas propostas para uso do misoprostol, baseados nas melhores evidências disponíveis e nas circunstâncias locais.

Controvérsias Pertinentes ao Uso do Misoprostol para Indução do Parto com Feto Vivo

Misoprostol em regime ambulatorial

Todos os estudos descritos anteriormente foram realizados em regime de internação hospitalar. A possibilidade de uso ambulatorial foi questionada por alguns autores, realizando-se ensaio clínico randomizado com o intuito de avaliar a eficácia e a segurança da administração do misoprostol em nível ambulatorial. Stitely et al., 2000, avaliaram 60 mulheres com gestação única, feto em apresentação cefálica, idade gestacional a partir de 41 semanas, índice do líquido amniótico (ILA) maior que 5 cm e escore de Bishop menor ou igual a 4. Administrou-se misoprostol (25 µg) ou placebo, por via vaginal, monitorizando-se continuamente as pacientes durante quatro horas e liberando-as posteriormente para casa se o trabalho de parto ativo não se iniciasse. A maioria das pacientes do grupo do misoprostol (88,9%) entrou em trabalho de parto nas primeiras 48 horas após a medicação, comparada com apenas 16,7% do grupo placebo. O tempo de parto foi mais curto no grupo do misoprostol (36,9 *versus* 61,3 horas). Os autores concluíram que o misoprostol intravaginal é efetivo para amadurecimento cervical em regime ambulatorial. Nenhum efeito adverso foi encontrado, porém mais estudos se tornam necessários para determinar a segurança deste esquema de administração.

Via vaginal versus oral

A maioria dos ensaios clínicos publicados usou misoprostol por via vaginal, porém a eficácia de diferentes vias tem sido comparada em alguns estudos. How et al., 2001, em estudo randomizado duplo-cego, estudaram 333 gestantes, randomizadas para receber misoprostol (25 µg a cada 4 horas) por via oral, vaginal ou oral + vaginal. A frequência de parto vaginal em 24 h foi maior no grupo que recebeu misoprostol vaginal (67%) comparado com 53% do grupo com misoprostol oral + vaginal e 36% do grupo oral. A média de intervalo entre início da indução e o parto foi menor no grupo que usou o misoprostol vaginal e o misoprostol VO + vaginal (13,5 h e 14,3h respectivamente) em relação ao grupo que usou misoprostol por VO (23,9 h). A taxa de cesárea foi menor no grupo do misoprostol vaginal (17% comparado com 30% do grupo VO + vaginal e 32% do grupo VO). Os autores concluíram que, para indução do parto, o misoprostol é mais eficaz quando administrado por via vaginal do que pela via oral ou quando administrado por via oral + vaginal.

Resultados semelhantes foram descritos por Fisher et al., 2001. Neste estudo randomizado, duplo-cego, os autores avaliaram 245 mulheres, comparando a dose de 50 µg por via vaginal a cada seis horas (n=123), com a mesma dose por via oral a cada três horas (n=122). Verificou-se menor intervalo até o parto para a via vaginal (mediana de 14,3 *versus* 23,1 horas), com frequência semelhante de síndrome de hiperestimulação, apesar de aumento da ocorrência de taquissístolia no grupo que recebeu misoprostol vaginal (26,5% *versus* 9,7%). Não houve diferenças em relação ao prognóstico perinatal. A conclusão foi que o misoprostol vaginal administrado a cada seis horas é mais eficaz para indução do parto que o misoprostol oral administrado a cada três horas.

As diferenças de farmacocinética entre ambas as vias podem explicar esses resultados (Tang et al., 2002). Por via oral, a absorção é rápida e atinge-se pico sérico aproximadamente 30 minutos depois da administração do comprimido, porém os níveis da droga declinam rapidamente e concentrações plasmáticas são detectáveis apenas por 2-3 horas depois da ingestão. Por via vaginal, a absorção também é rápida, porém os níveis se elevam mais lentamente e o pico máximo é mais baixo que o observado para a via oral. Por outro lado, obtém-se meia-vida mais longa porque os níveis séricos diminuem lentamente e concentrações plasmáticas persistem detectáveis por 4-6 horas, aumentando assim o tempo de exposição, com maior área sob a curva. Assim, doses de misoprostol por via oral devem ser administradas com intervalos menores, para obtenção de efeito semelhante ao observado por via vaginal.

Recentemente, Dallenbach et al., 2003, propuseram novo esquema de administração do misoprostol oral, de 20 µg a cada duas horas. Em ensaio clínico randomizado, compararam este esquema de misoprostol com a dinoprostona (duas doses de 2 mg, com seis horas de intervalo), encontrando frequência semelhante de parto vaginal dentro de 24 horas (56% *versus* 62%) e cesariana (17% *versus* 18%). Os autores creditam estes resultados às peculiaridades do esquema adotado, com doses menores de misoprostol em intervalos mais curtos do que aqueles relatados anteriormente.

Esquemas de administração

A dose ideal de misoprostol ainda não está estabelecida. O American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) recomenda a utilização de 25 µg por via vaginal, com o objetivo de reduzir a frequência de taquissístolia (ACOG, 2000). Esta recomendação é classificada como nível A.

Com o objetivo de comparar a eficácia e a segurança de duas dosagens de misoprostol para amadurecimento cervical e indução do parto, Diro et al., 1999, em estudo randomizado, acompanharam 251 pacientes, divididas em 2 grupos: 126 receberam misoprostol na dose de 50 µg e 125 receberam misoprostol na dose de 25 µg, em todos os casos por via intravaginal a cada três horas, até o amadurecimento cervical ou início do trabalho de parto, no máximo de oito doses. Pacientes que receberam 50 µg de misoprostol tiveram um primeiro estágio de parto mais curto (848 minutos *versus* 1122 minutos), menor intervalo entre a indução e o parto (933 minutos *versus* 1194 minutos) e diminuição da utilização da ocitocina (53,9% *versus* 68%), porém maior frequência de taquissístolia (19% *versus* 7,2%). A taxa de sucesso na indução, o tipo de parto e os resultados neonatais foram similares entre os dois grupos. Os autores sugeriram que, devido ao encurtamento do primeiro e do segundo estágios do trabalho de parto com a dose de 50 µg, mesmo com maior frequência de taquissístolia, este esquema poderia constituir alternativa para pacientes de baixo risco, com maior flexibilidade da dosagem.

A frequência de taquissístolia e síndrome de hiperestimulação (taquissístolia associada a alterações da frequência cardíaca fetal) realmente parece mais elevada quando se utiliza a dose de 50 µg (Hofmeyr & Gulmezoglu, 2003). O que não está claro é se esta maior frequência de hiperestimulação interfere nos resultados perinatais, uma vez que a maioria dos estudos evidencia desfechos maternos e neonatais semelhantes (Sanchez-Ramos et al., 2002).

Em revisão sistemática da literatura entre janeiro de 1987 e março de 2001, Sanchez-Ramos et al., 2002, encontraram 44 artigos que descreviam o uso de misoprostol para indução do parto. Destes, apenas cinco compararam a utilização do misoprostol em doses de 25 e 50 µg por via transvaginal e preenchiam os critérios metodológicos para ser incluídos na revisão sistemática. A metanálise dos cinco ensaios clínicos randomizados incluiu o total de 933 mulheres (461 receberam misoprostol 25 µg e 472 receberam 50 µg). Encontrou-se maior proporção de hiperestimulação no grupo que recebeu 50 µg (9,3%) em comparação ao grupo que recebeu 25 µg (4,4%). A frequência de taquissístolia foi de 8,9% com 25 µg e 20,8% com 50 µg. O intervalo entre o início da indução e o parto vaginal foi aproximadamente 5 h mais curto no grupo que recebeu 50 µg, embora nenhuma diferença tenha sido encontrada na taxa de cesáreas e de partos operatórios. O uso da dose de 50 µg esteve associada com maior proporção de partos

nas primeiras 24 h, maior frequência de parto após única dose e menor frequência de necessidade da utilização de ocitocina. Outros desfechos como taxa de cesáreas por alteração da frequência cardíaca fetal, escores de Apgar do quinto minuto menores que sete e admissão em UTI neonatal também não apresentaram diferença significativa, quando comparadas as duas dosagens.

Esta metanálise é posterior à publicação das recomendações do ACOG, e sugere que uma efetividade relativamente maior da dose de 50 µg pode compensar eventual risco de taquissístolia e hiperestimulação que parecem não acarretar efeitos maternos e fetais adversos. Entretanto, em 2003, o ACOG reavaliou a questão do uso de misoprostol em Obstetrícia e reafirmou as recomendações anteriores. A conclusão óbvia é que ainda são necessários estudos comparando os dois esquemas, e que uma futura revisão sistemática deve incluir número maior de ensaios clínicos para determinar a dosagem mais segura e efetiva de misoprostol vaginal para indução do parto.

Outras dosagens têm sido avaliadas. Estudo recentemente publicado em nosso país comparou a dose padrão de 25 µg com 12,5 µg, por via vaginal. Realizou-se um estudo piloto, único, incluindo 40 pacientes. Não se encontraram diferenças significativas em relação ao intervalo entre início da indução e parto, início da atividade uterina e parto, frequência de parto vaginal e síndrome de hiperestimulação. Os resultados perinatais também foram semelhantes (Tedesco et al., 2002).

Efeitos deletérios

Hiperestimulação uterina – como já foi descrito anteriormente, na maioria dos estudos realizados, o uso do misoprostol associa-se a risco maior de taquissístolia e hiperatividade uterina (associação com padrões anômalos de frequência cardíaca fetal). Entretanto, não há diferenças nos resultados perinatais (Hofmeyr & Gulmezoglu, 2003).

Ruptura uterina – existem relatos esporádicos de ruptura uterina associada ao uso de misoprostol em pacientes sem cicatriz uterina prévia (Khabbaz et al., 2001). Recentemente, publicou-se o relato de um caso de morte materna associada à ruptura uterina em paciente jovem e saudável que recebeu dose única de 50 µg de misoprostol para indução do parto (Daisley, 2000). Entretanto, numerosos ensaios clínicos foram publicados sem que se observasse nenhum caso de ruptura uterina. A recomendação básica persiste utilizar a menor dose possível com vigilância rigorosa da atividade uterina e utilização de tocolíticos na vigência de taquissístolia.

Eliminação de mecônio – o risco de eliminação de mecônio intraparto parece aumentado quando o misoprostol é utilizado, em relação a outros métodos, porém os desfechos neonatais não são afetados (Hofmeyr & Gulmezoglu, 2003). Alguns autores sugerem que certos estimulantes miométriais podem cruzar a placenta e aumentar a motilidade intestinal do conceito, explicando assim maior frequência de mecônio, sem associação com sofrimento fetal. De qualquer forma, a preocupação com eliminação de mecônio deve estar presente quando se acompanha o trabalho de parto induzido por misoprostol.

Hemorragia pós-parto – no ensaio clínico de El-Sherbiny et al., 2001, documentou-se maior risco de hemorragia pós-parto em mulheres que receberam misoprostol na dose de 50 µg. Esse risco não tinha sido previamente descrito nos numerosos ensaios clínicos comparando misoprostol com diversos outros métodos e precisa ser esclarecido em estudos ulteriores. Por outro lado, uma revisão retrospectiva do uso de misoprostol evidenciou também maior frequência de hemorragia pós-parto entre as usuárias de misoprostol (58/1037) em relação à população obstétrica geral (394/11255) (Fletcher & Hutchinson, 2001).

Misoprostol em situações especiais

Cesárea anterior – Wing et al., 1998, relataram dois casos de ruptura de incisão uterina em mulheres com parto cesariano prévio induzido com misoprostol, dentre 17 pacientes estudadas. O protocolo do estudo previa a administração de 25 µg a cada seis horas, até o máximo de quatro doses. Porém, o ensaio clínico foi interrompido depois de se constatarem estes casos. Apesar de outros ensaios clínicos randomizados terem sido conduzidos, incluindo mulheres com cesárea anterior, sem relato de ruptura uterina. Nenhum destes foi desenhado especificamente com esse objetivo. Assim, o poder da amostra pode ter sido insuficiente para determinar a real frequência deste evento. Consideram-se, portanto, as evidências insuficientes para recomendar ou proibir o uso de misoprostol em pacientes com cesárea anterior. O ACOG desde 2001 continua recomendando evitar o uso de misoprostol nesta situação, classificando a recomendação como nível B.

Amniorrexe prematura – o uso do misoprostol em pacientes com amniorrexe prematura foi avaliado em diversos ensaios clínicos, estudando-se tanto a via oral como a via vaginal, em posologias variando de 25 µg até 100 µg. Uma preocupação com o uso do misoprostol por via vaginal nos casos de ruptura prematura das membranas é o risco

teórico de infecção ascendente durante a aplicação dos comprimidos, podendo aumentar as taxas de corioamnionite e seps neonatal. Este risco não tem sido adequadamente avaliado nos estudos em pacientes com amniorrexe. Wing et al., 1998, encontraram frequência semelhante de corioamnionite quando compararam misoprostol vaginal e ocitocina (28,6% e 26%, respectivamente). Entretanto, nenhum estudo comparou misoprostol oral e vaginal em pacientes com amniorrexe. Por outro lado, uma revisão sistemática comparando prostaglandina vaginal com ocitocina para indução do parto na presença de ruptura prematura das membranas a termo evidenciou maior risco de corioamnionite nas mulheres que receberam prostaglandina (Tan & Hannah, 2000). As evidências são, portanto, insuficientes para se estabelecer uma recomendação em relação ao esquema ideal de utilização do misoprostol em casos de amniorrexe.

Novas Vias e Esquemas de Administração

Solução oral – Hofmeyr et al., 2001, realizaram ensaio clínico randomizado aberto, multicêntrico, com 695 mulheres, no qual 346 utilizaram solução oral de misoprostol com 20 µg a cada duas horas e 349 utilizaram dinoprostona 2 mg em fundo de saco vaginal a cada seis horas. Não se encontrou diferença na frequência de partos vaginais nas primeiras 24 h (38% versus 36%), na presença de hiperestimulação uterina (4% e 3%), na taxa de cesáreas (16% e 20%) e nos resultados neonatais. Os autores sugerem que as mulheres podem responder a doses bem mais baixas de misoprostol que as utilizadas convencionalmente, e que o uso da solução oral com doses escalonadas minimiza o risco de hiperestimulação, apesar de a resposta ser mais lenta em mulheres com bolsa íntegra e colo desfavorável.

Bucal – a proposta de uso do misoprostol bucal para indução do parto foi aventada por Carlan et al., 2002. Em ensaio clínico randomizado, os autores compararam a administração do misoprostol na dose de 200 µg entre os dentes e a mucosa das bochechas, com o esquema convencional de 50 µg por via vaginal, a cada seis horas. Encontrou-se intervalo similar entre início da indução e parto nos dois grupos (em torno de 20 horas) e não houve diferença na proporção de partos vaginais com 24 horas (63% versus 67%), porém a frequência de taquissístolia foi significativamente maior no grupo do misoprostol bucal (38% versus 19%). Como a dose de misoprostol utilizada

por via bucal foi bastante elevada, são necessários novos estudos com doses menores para avaliar adequadamente este risco.

Sublingual – estudos recentes têm sugerido a possibilidade de uso do misoprostol por via sublingual para indução do parto. Shetty et al., 2002, acompanharam 100 mulheres com indicação de indução do parto, com idade gestacional de 37 semanas ou mais, sem cesárea prévia e com colo desfavorável, randomizadas para receber 50 µg de misoprostol sublingual ou oral, repetido a cada quatro horas, até o máximo de cinco doses. Os autores encontraram uma frequência de parto vaginal maior no grupo que utilizou misoprostol sublingual quando comparado com o oral (73,8% versus 45,7%) e menor intervalo de tempo entre o início da indução e o parto (20 horas versus 28,3 horas). Não houve diferenças entre os grupos em relação aos resultados perinatais e grau de satisfação das pacientes.

Em outro estudo, os mesmos autores, em ensaio clínico randomizado, aberto, utilizaram 50 µg de misoprostol sublingual ou 100 µg de misoprostol por via oral, a cada quatro horas, até o máximo de cinco doses. Não encontraram diferença significativa na frequência de parto vaginal, no tempo entre a primeira dose e o parto, na utilização de ocitocina, na taxa de cesárea, na presença de líquido amniótico tinto de mecônio, na frequência de cardiotocografias com padrão não tranquilizador, nos escores de Apgar, na frequência de taquissístolia e de hiperestimulação (Shetty et al., 2002).

Ambos os estudos demonstraram a efetividade do misoprostol sublingual para indução do parto, inclusive com maior eficácia da via sublingual quando comparada à dose padrão de 50 µg com a via oral. Entretanto, novos ensaios clínicos são necessários para determinar eventuais benefícios da via sublingual, bem como para comparar a via sublingual com a vaginal.

Retal – recentemente, estudo multicêntrico realizado em quatro serviços do Nordeste sugeriu a possibilidade de administração do misoprostol por via retal em gestantes com amniorrexe prematura (Arcanjo et al., 2003). Os autores descreveram um intervalo entre início da indução e parto de 681 minutos, com 72% de partos normais. A via retal parece uma alternativa confiável nos casos de amniorrexe prematura, permitindo evitar os toques vaginais. Além disso, estudos de farmacocinética evidenciam melhor perfil da via retal em relação à via oral, com maior área sob a curva (Khan & El-Refaey, 2003). Entretanto, como se tratou de estudo preliminar, fase II, sem grupo-controle, é necessário que sejam realizados

ensaios clínicos controlados comparando o uso do misoprostol por via retal com outras vias já bem estudadas (vaginal e oral).

Recomendações para a Prática Clínica

- Iniciar a indução do parto com a menor dose efetiva de misoprostol (25 µg) por via vaginal (recomendação nível A)
- Administrar a droga em intervalos de quatro a seis horas (recomendação nível A).
- Monitorizar clinicamente a dinâmica uterina (a cada 30 minutos) e a frequência cardíaca fetal (a cada 15 minutos). Havendo disponibilidade da cardiotocografia intraparto, esta pode ser utilizada para monitorização contínua, porém seu real papel permanece por ser determinado (recomendação nível C)
- Não usar o misoprostol em pacientes com cicatriz uterina prévia (cesárea ou cirurgias uterinas), devido ao risco de rotura uterina (nível de evidência B)
- Só associar ocitocina pelo menos depois de quatro horas da última dose de misoprostol (nível de evidência C).
- Pesquisar eliminação de mecônio durante o trabalho de parto (nível de evidência C).

Conclusões

As evidências correntemente disponíveis indicam que o misoprostol constitui agente altamente efetivo para indução do trabalho de parto com feto vivo. Na maioria dos estudos publicados, o misoprostol foi mais eficaz que diversos outros métodos, incluindo prostaglandina E₂ (dinoprostona), cateter de Foley e ocitocina. Entretanto, ainda não é possível estabelecer a melhor via de administração e o esquema posológico mais adequado, requerendo-se novos ensaios clínicos em grande escala para elucidar estes aspectos. No presente, sugere-se a utilização da menor dose possível (25 µg) por via vaginal, na tentativa de reduzir o risco de complicações, sobretudo da síndrome de hiperestimulação.

Abstract

Misoprostol, a synthetic PGE₁ analogue, has been used for labor induction since 1991. Several clinical

trials have shown that misoprostol is an effective agent when compared with other methods of labor induction (oxytocin, Foley catheter and extra-amniotic saline solution). A systematic Cochrane review showed that misoprostol was more effective than conventional methods used for cervical ripening and labor induction. Notwithstanding, tachysystole was more frequent with misoprostol use, although adverse perinatal outcomes as a consequence of uterine hyperstimulation have not been demonstrated. Many schemes and routes of administration are used but vaginal administration is more effective than oral administration because the pharmacokinetic profile is more favorable. Vaginal misoprostol at doses of 50 µg is associated with a shorter interval for vaginal delivery but tachysystole and hyperstimulation syndrome appear to occur less frequently when the 25 µg dose is used. Indeed, guidelines of the American College of Obstetricians and Gynecologists recommend that lower doses (25 µg every three to six hours) should be used. Recently, other routes of administration have been developed (sublingual, buccal and rectal) but controlled clinical trials comparing various routes and schemes are necessary.

KEYWORDS: Misoprostol. Prostaglandins. Labor. Labor induction.

Leituras Suplementares

1. ACOG Committee Opinion. Induction of labor with misoprostol. Int J Gynaecol Obstet 2000; 69:77-8.
2. ACOG Committee Opinion. Number 283, May 2003. New U.S. Food and Drug Administration labeling on Cytotec (misoprostol) use and pregnancy. Obstet Gynecol 2003; 101:1049-50.
3. Alfirevic Z. Oral misoprostol for induction of labor. Cochrane Database Syst Rev 2001; CD001338.
4. Arcanjo FCN, Alencar Junior, CA, Feitosa FEL, Amorim, MMR. Uso do misoprostol por via retal para indução do parto em gestantes com amniorrexe prematura. Rev Bras Ginecol Obstet 2003; 25:491-9.
5. Arias F. Pharmacology of oxytocin and prostaglandins. Clin Obstet Gynecol 2000;43:455-68.
6. Barrilleaux PS, Boffill JA, Terrone DA et al. Cervical ripening and induction of labor with misoprostol, dinoprostone gel, and a Foley catheter: a randomized trial of 3 techniques. Am J Obstet Gynecol 2002; 186: 1124-9.
7. Brasil. Ministério da Saúde/DataSUS. Nascidos vivos. Disponível em URL: <http://www.datasus.gov.br>. Acesso em 11/08/2003.
8. Buccellato CA, Stika CS, Frederiksen MC. A randomized trial of misoprostol versus extra-amniotic sodium chloride infusion with oxytocin for induction of labor. Am J Obstet Gynecol 2000; 182: 1039-44.
9. Carlan SJ, Blust D, O'Brien WF. Buccal versus intravaginal misoprostol administration for cervical ripening. Am J Obstet Gynecol 2002; 186: 229-33.
10. Daisley Jr H. Maternal mortality following the use of misoprostol. Med Sci Law 2000; 40:78-82.
11. Dallenbach P, Boulvain M, Viardot C, Irion O. Oral misoprostol or vaginal dinoprostone for labor induction: a randomized controlled trial. Am J Obstet Gynecol 2003; 188: 162-7.
12. Danielian P, Porter B, Ferri N et al. Misoprostol for induction of labour at term: a more effective agent than dinoprostone vaginal gel. Br J Obstet Gynaecol 1999; 106: 793-7.
13. Diro M, Adra A, Gilles JM et al. A double-blind randomized trial of two dose regimens of misoprostol for cervical ripening and labor induction. J Matern Fetal Med 1999; 8: 114-8.
14. El-Sherbiny MT, El-Gharieb IH, Gewely HA. Vaginal misoprostol for induction of labor: 25 vs. 50 microg dose regimen. Int J Gynaecol Obstet 2001; 72:25-30.
15. Ferguson JE 2nd, Head BH, Frank FH et al. Misoprostol versus low-dose oxytocin for cervical ripening: a prospective, randomized, double-masked trial. Am J Obstet Gynecol 2002; 187: 273-9.
16. Fisher SA, Mackenzie VP, Davies GA. Oral versus vaginal misoprostol for induction of labor: a double-blind randomized controlled trial. Am J Obstet Gynecol 2001; 185: 906-10.
17. Fletcher H, Hutchinson S. A retrospective review of pregnancy outcome after misoprostol (prostaglandin E1) induction of labour. West Indian Med J 2001; 50: 47-9.
18. Herting RL, Nissen CH. Overview of misoprostol clinical experience. Dig Dis Sci 1986; 31 (2 Suppl): 47-54.
19. Hofmeyr GJ, Alfirevic Z, Matonhodze B et al. Titrated oral misoprostol solution for induction of labour: a multi-centre, randomised trial. BJOG 2001; 108: 952-9.
20. Hofmeyr GJ, Gulmezoglu AM. Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour. Cochrane Database Syst Rev 2003; CD000941.
21. How HY, Leaseburge L, Khoury JC et al. A comparison of various routes and dosages of misoprostol for cervical ripening and the induction of labor. Am J Obstet Gynecol 2001; 185: 911-5.
22. Khabbaz AY, Usta IM, El-Hajj MI et al. Rupture of an unscarred uterus with misoprostol induction: case report and review of the literature. J Matern Fetal Med 2001; 10:141-5.

23. Khan RU, El-Refaey H. Pharmacokinetics and adverse-effect profile of rectally administered misoprostol in the third stage of labor. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 968-74.
24. Margulies M, Catuzzi P, Voto LS, Imaz FU. Inducción del trabajo de parto con un analogo de la PGE_1 . *Prensa Med Arg* 1991; 78: 9-13.
25. Mariani Neto C, Leão EJ, Barreto EMCP et al. Uso do misoprostol para indução do parto com feto morto. *Rev Paul Med* 1987; 105: 325-8.
26. Moraes Filho OB. Misoprostol versus sonda Foley e ocitocina para indução do parto. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2002; 24: 685.
27. Mullin PM, House M, Paul RH, Wing DA. A comparison of vaginally administered misoprostol with extra-amniotic saline solution infusion for cervical ripening and labor induction. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 847-52.
28. Rouse DJ, Owen J, Hauth JC. Criteria for failed labor induction: prospective evaluation of a standardized protocol. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 671-7.
29. Rozenberg P, Chevret S, Goffinet F et al. Induction of labour with a viable infant: a randomised clinical trial comparing intravaginal misoprostol and intravaginal dinoprostone. *BJOG* 2001; 108: 1255-62.
30. Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM, Delke I. Labor induction with 25 microg versus 50 microg intravaginal misoprostol: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 145-51.
31. Shetty A, Daniellian P, Templeton A. A comparison of oral and vaginal misoprostol tablets in induction of labour at term. *BJOG* 2001; 108: 238-43.
32. Shetty A, Daniellian P, Templeton A. Sublingual misoprostol for the induction of labor at term. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 72-6.
33. Shetty A, Mackie L, Daniellian P et al. Sublingual compared with oral misoprostol in term labour induction: a randomised controlled trial. *Br J Obstet Gynecol* 2002; 109: 645-50.
34. Stitely ML, Browning J, Fowler M et al. Outpatient cervical ripening with intravaginal misoprostol. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 684-8.
35. Tan BP, Hannah ME. Prostaglandins versus oxytocin for prelabour rupture of membranes at or near term. *Cochrane Database Syst Ver* 2000; CD000158. 9.
36. Tang OS, Schweer H, Seyberth HW et al. Pharmacokinetics of different routes of administration of misoprostol. *Hum Reprod* 2002; 17: 332-6.
37. Tedesco RP, Cecatti JG, Maia Filho LM. Efetividade de duas diferentes doses de misoprostol por via vaginal para preparo cervical e indução do parto. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2002; 24: 641-6.
38. Vengalil SR, Guinn DA, Olabi NF et al. A randomized trial of misoprostol and extra-amniotic saline infusion for cervical ripening and labor induction. *Obstet Gynecol* 1998; 91 : 774-9.
39. Wing DA, Lovett K, Paul RH. Disruption of prior uterine incision following misoprostol for labor induction in women with previous cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 828-30.
40. Zieman M, Fong SK, Benowitz NL et al. Absorption kinetics of misoprostol with oral or vaginal administration. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 88-92.

4.2. Artigo 2

Sublingual versus vaginal misoprostol for induction of labor

Authors - F.E.L. Feitosa*, Z.S. Sampaio*, C.A. Alencar Júnior*, M.M.R.

Amorim**, R. Passini Júnior***

* Maternidade-Escola Assis-Chateaubriand from Federal University of Ceara, Fortaleza, State of Ceara, Brazil

**Instituto Materno-Infantil de Pernambuco, Recife, State of Pernambuco, Brazil

***Department of Obstetrics and Gynecology, State University of Campinas, Campinas, State of São Paulo, Brazil

Key words - Misoprostol; sublingual misoprostol; Labor; Induction of labor; Prostaglandins

Synopsis- 25 µg of sublingual misoprostol is as efficacious and safe as the same dosage vaginally administered for induction of labor.

Corresponding author:

Francisco Edson de Lucena Feitosa

Address: Rua Batista de Oliveira, 1000 apt. 1401- Bairro Cocó

Tel (fax) – (550 85.3224.4999 - Fortaleza – Ceará – Brazil

CEP 60176-030

Email: edsonlucena@secrel.com.br

Title- Sublingual versus vaginal misoprostol for induction of labor

Authors - - F.E.L. Feitosa, Z.S. Sampaio, C.A. Alencar Júnior, M.M.R. Amorim,
R. Passini Júnior

Synopsis - 25 µg of sublingual misoprostol is as efficacious and safe as the
same dosage vaginally administered for induction of labor.

Conflict of interest – The misoprostol tablets used in this clinical trial were
given by HEBRON LABORATORY S/A.

Abstract

Objective: to compare the efficacy and safety of sublingual with vaginal misoprostol for induction of labor. **Method:** Double-blind, randomized, controlled clinical trial, with 150 women who received 25 µg of sublingual misoprostol and vaginal placebo or 25 µg of vaginal misoprostol and sublingual placebo. Primary outcome measured was vaginal delivery rate. Statistical analysis was made with chi-square test, Fisher's exact and Mann-Whitney tests, with risk ratio calculation with 95% confidence interval. Significance level was 5%. **Results:** The proportion of vaginal deliveries was 57.3% in the sublingual group and 69.3% in the vaginal group (RR=1.2, IC 95%= 0.8 – 1.8). There were no significant differences in the number of misoprostol doses needed, in the interval between the first dose and delivery, in the frequency of contractility disturbances and in neonatal results. **Conclusion:** 25 µg of sublingual misoprostol is as efficacious and safe as the same dose vaginally administered for induction of labor.

Key-words: Misoprostol; sublingual misoprostol; Labor; Induction of labor; Prostaglandins

Introduction

The use of misoprostol for induction of labor with living fetus has been described since 1992, with the pioneering study by Margulies *et al.* [1]. Since then, several schemes with progressively lower dosages have been proposed in controlled clinical trials that compared misoprostol with various methods of labor induction [2,3].

Because of the lack of hepatic passage and higher serum peak levels, recent studies have suggested the possibility of sublingual administration of misoprostol for labor induction [4,5,6,7]. Cytotec® (Searle Pharmaceuticals, Ontario, Canada) in 100 or 200 µg tablets, originally manufactured for oral use, were used sublingually in the published studies and needed to be broken to achieve the indicated dosage in each study.

Current recommendation for induction of labor is 25 µg of vaginal misoprostol, aiming to reduce the frequency of contractility disturbances and neonatal complications [8]. In Brazil, in 1998, a 25 µg vaginal tablet was released for vaginal use, with the limited indication of induction of labor and for hospital-restricted use only.

Controlled clinical trials comparing sublingual with another routes of misoprostol use are relatively scarce. Until the present moment, when carrying a search in medical literature (LILACS, MEDLINE, Scielo and Cochrane Library databases) only two randomized studies comparing sublingual with vaginal route for induction of labor were found [9,10].

Caliskan *et al.* [9] compared 50 µg of sublingual misoprostol to the same dose administered vaginally in 160 women in a non-blinded randomized clinical trial. The percentage of women who achieved vaginal delivery was 82.6% in the vaginal

group and 81.3% in the sublingual group; tachysystole occurred in 3.8% in the vaginal group and in 17.5% in the vaginal group. The frequency of hyperstimulation was 1.3% in the vaginal group and 5% in the sublingual group. Perinatal outcomes were similar in both groups. Moraes-Filho et al. [10] in a non-blinded randomized study enrolled 123 women for 25 µg of sublingual or vaginal misoprostol every six hours in a maximum of eight doses. They also found no statistically significant difference in the number of women who delivered vaginally between vaginal and sublingual groups (65.5% versus 75.8%, $p=0.22$). They also found no statistical differences in the rate of contractility disturbances, in time from induction initiation to delivery, in the occurrence of side effects and in neonatal outcomes. Although the above mentioned studies point out to the possibility of sublingual misoprostol use for induction of labor, new clinical trials, with larger sample sizes and more adequate methodological designs are needed to establish eventual benefits of the sublingual route. In a recent meta-analysis comparing buccal, vaginal and sublingual misoprostol in different doses (50 µg or more), no statistically significant difference was found between the routes, however the authors conclude that sublingual and oral routes could be dispended for clinical use only after safety and best regime are adequately tested in double-blind randomized studies, with sufficient sample size to allow for adequate extrapolation of the results [6].

The present study was carried out with the objective to test the efficacy and safety of sublingual misoprostol tablet, in a 25 µg dose every six hours, for induction of term labor comparing to the same dose administered vaginally.

Material and Methods

This double-blind randomized controlled clinical trial was conducted in two hospitals: Maternidade-Escola Assis-Chateaubriand of the Federal University of Ceará and Instituto Materno-infantil de Pernambuco, in the northeast region of Brazil. The research ethic board of both hospitals approved the study. All participant women signed a free informed consent form. The study was carried out between June 2004 and March 2005.

Inclusion criteria were singleton pregnancies, gestational age ≥ 37 weeks, live fetus, cephalic presentation, estimated sonographic fetal weight under 4000g, amniotic fluid index (AFI) ≥ 5 cm, normal antepartum nonstress test and Bishop score ≤ 6 .

Patients with previous uterine scar, anomalous presentation, fetal malformations, nonreassuring fetal status, intrauterine growth restriction, premature rupture of membranes and those with any vaginal birth contraindications were excluded.

The tablets used were specifically manufactured for the use in this study and contained misoprostol 25 μ g or placebo. Four tablets were stored in one blister identified as sublingual (SL) or vaginal (V) and then were put in numbered boxes (from 1 to 150), in a way that each box contained one blister with misoprostol and another with placebo. These boxes were numbered according to previous computer generated randomization numbers (Epi info 6.04 version, CDC, Atlanta, Georgia, USA), with equal size groups and supplied by the statistician to the responsible pharmacist. Only the responsible pharmacist had knowledge of each blister and each box contents. The researcher and the attending physicians were unaware of the randomization during the period of data collection. Only

after the last patient had completed follow-up that researchers had access to the randomization list, which contained only the numbers corresponding to each treatment, identified as A or B.

Each patient received a sublingual and a vaginal tablet. When the sublingual tablet had the active component, the vaginal had the placebo and vice-versa. The procedure was repeated every six hours until at least three contractions of 40 seconds or more ensued, in ten minutes of observation. Maximum dose prescribed was 100 µg. Six hours after the last misoprostol dose and in the absence of active labor, failed induction was diagnosed and cesarean section was indicated.

Fetal auscultation during labor was performed intermittently in all patients every 15 minutes, before, during and after contractions. Nonstress tests were performed intermittently every 2 hours or in shorter intervals by the discretion of the attending obstetrician, for documentation of contractility and fetal heart rate disturbances. Uterine activity was clinically assessed every 30 minutes.

The primary outcome measure was vaginal delivery rate. Demographic characteristics and indications for induction of labor were analyzed. Secondary outcome measures were time from first misoprostol tablet administration to labor initiation, time from first misoprostol tablet administration to delivery, duration of labor, number of misoprostol doses needed to initiate labor and need for oxytocin augmentation.

Side effects included uterine contractility disturbances (tachysystole, hypertonus and hyperstimulation syndrome), gastrointestinal symptoms (nausea, vomiting and diarrhea) and hyperthermia. Perinatal outcomes analyzed were fetal heart rate changes during labor, intrapartum meconium passage, intrapartum fetal death, Apgar scores at 1 and 5 minutes and neonatal intensive care unit (NICU) admissions.

Tachysystole was defined by the presence of at least five uterine contractions in a 10-minute for two consecutive 10-minute periods. Hypertonus was defined as the presence of a single contraction lasting at least two minutes. Hyperstimulation syndrome was defined as tachysystole and/or hypertonus with fetal heart rate (FHR) changes in cardiotocography. Fetal heart rate changes were bradycardia (FHR < 110 beats per minute), late decelerations and/or loss of fetal heart beat variability [11].

For sample size calculation, it was assumed a 75% probability of achieving vaginal delivery with sublingual misoprostol, according to preliminary data of the pilot study. With a 20% of difference means between groups, an alpha error of 5% and an 80% power, a sample size of 150 women was estimated. Predicting a 20% loss of follow-up, the final sample was 144 cases. Randomization was made for 150 women.

Statistical analysis was made with SAS/STAT version 8.2 (SAS institute, Cary, North Carolina, USA). The statistician had access only to groups' denomination (A or B) but was unaware of the kind of tablet used in each group. The randomization code was broken only after the end of the analysis. For group comparison, chi-square and Fisher's exact tests were used where appropriate. Mann-Whitney test was used for numerical variables analysis. A significance level of 5% was adopted. Risk ratio (RR) and 95% confidence interval (95% IC) were calculated to assess the magnitude of the association between the several outcomes and route of administration of misoprostol, considering vaginal misoprostol the reference category (standard risk 1.0).

Results

During the study period, 158 women were considered eligible. Eight women declined participation and 150 were randomly assigned to receive sublingual misoprostol and vaginal placebo (75) or vaginal misoprostol and sublingual placebo (75) (Fig. 1). All patients were submitted to the labor induction protocols of each hospital and there were no withdraws or exclusions after randomization, and each woman received the type of treatment that was originally assigned.

There were no significant differences between groups regarding maternal age, parity, gestational age or indication for the induction. The Bishop score was significantly different between groups despite randomization, with a mean of 3.3 in the SL group and 4.1 in the V group, which indicates that in the latter group cervical conditions were slightly better for induction (Table 1).

The number of misoprostol doses used was similar in both groups, ranging from one to four doses. Around 21% of the women allocated to sublingual misoprostol and 24% of those receiving vaginal misoprostol needed only one dose for initiation of labor. There was no statistical difference between groups regarding latency time (13hours 26 minutes vs 12 hours 53 minutes), time from induction to delivery (18 hours 48 minutes vs 18 hours 15 minutes), deliveries achieved in less than 12 hours (26.7% vs 28%), delivery between 12 and 24 hours (48% vs 49.3%), need for oxytocin augmentation (34.7% vs 34.7%) and failed labor induction (13.3% vs 14.7%) (Table 2).

The rates of contractility disturbances, like tachysystole (9.3% vs 6.7%) and hyperstimulation (4.0% vs 1.3%) were not different between groups. Main

cesarean indications were dystocia and fetal distress in the sublingual group (34.4%) and failed labor induction in the vaginal group (52.2%) (Table 2).

The primary outcome measure was not different among groups with 57.3% in the sublingual misoprostol group and 69.3% in the vaginal misoprostol group achieving vaginal delivery (RR=1.2; 95% IC = 0.8 – 1.8) (Table 2).

Maternal side effects such as nausea, vomiting, diarrhea and hyperthermia were similar in both groups. There were also no significant differences among groups regarding intrapartum meconium passage (16.3% vs 17.3%), FHR changes (13.3% vs 9.3%), Apgar scores < 7 at 1 minute (13.3% vs 14.7%) and at 5 minutes (0% vs 2.7%), as well as in the need for NICU admissions (1.3% vs 1.3%) (Table 3).

Discussion

The results of this study showed that sublingual and vaginal misoprostol have similar efficacy for induction of labor. Vaginal delivery rates, as well as induction-to-delivery interval, number of doses, frequency of tachysystole and hyperstimulation and neonatal outcomes were similar in both groups.

The sublingual route represents a valid alternative for induction of labor, as pointed out by other authors [4,5,6,7,9,10]. This route produces earlier and higher peak plasma concentrations when compared to all other routes. Its bioavailability, measured by area under the curve, is 46.2% higher than administration by the vaginal route. This might be explained by the lack of hepatic first passage. The extensive blood supply of the tongue and the relatively neutral pH of the oral cavity are also contributing factors. However, final peak serum concentration of

the misoprostol acid in the sixth hour is higher with vaginal administration [12]. If the clinical effect of misoprostol is dependent upon the final concentration of the acid, this might be the explanation of the higher rate of vaginal delivery in vaginal misoprostol groups in the mentioned studies, although this finding did not reach statistical significance.

Vaginal delivery occurred in 57.3% in the sublingual group and in 69.3% in the vaginal group and there was no statistical difference. These results are similar to those found in the two studies that compare vaginal and sublingual misoprostol, although Caliskan *et al.* [9] used 50 µg, twice the dose used in our study, obtained by breaking Cytotec® tablet. On the other hand, Moraes-Filho *et al.* [10] used tablets similar to the ones used in our study, however the maximum achievable dose was twice we used (200 µg).

Failed labor inductions occurred in both groups but without statistical difference (13.3% vs 14.7%). In the study by Moraes-Filho *et al.* [10], failed induction rate was 10.3% in the sublingual group and 4.9% in the vaginal group, showing that increasing the maximum achievable dose could lead to a reduction in failed inductions, however there was no statistical difference among groups.

It is noteworthy that despite randomization both groups differ in their basic characteristics regarding Bishop scores, with lower scores in the sublingual group. Besides, in this group, nulliparous women represented 69.3%. These two conditions could explain the lower vaginal delivery rate found in the sublingual misoprostol group, since Bishop score and parity has been described as predictors of vaginal delivery by several authors that analyzed factors associated to successful labor induction [13,14,15,16]. Despite these differences

among groups, the use of sublingual misoprostol yielded similar results to those obtained with vaginal misoprostol.

The difference in the Bishop score among groups could be corrected by increasing sample size or by using a less subjective method in the assessment of cervical conditions, such as transvaginal ultrasound.

There was no difference in the indications of labor induction between groups, and hypertensive syndromes and post-term pregnancies were the main indications. Xenakis *et al.* [17] described similar findings. Hypertensive syndromes are frequently associated with fetal distress, one of the main indications of cesarean section in our study. Furthermore, anti-seizure prophylaxis with magnesium sulphate is common and it might have hampered the effectiveness of the induction. Seyb *et al.* [18] described an association between magnesium sulphate and higher risk of cesarean section after elective labor induction. These authors also found that dystocia and fetal distress were the main indications of cesarean section in prolonged pregnancies submitted to elective induction of labor. In the present study, dystocia and fetal distress also represented the main indication of cesarean section in the sublingual misoprostol group.

Contractility disturbances and side effects were similar and infrequent in both groups. These results are in agreement with previous studies that compare vaginal and sublingual routes for term labor induction [9,10]. Tachysystole was more frequent in studies that use 50 µg of sublingual misoprostol [7,9].

Contractility disturbances, tachysystole and hyperstimulation, can cause changes in fetal wellbeing. In an analysis of 720 women administered 50 µg of vaginal misoprostol for labor induction, tachysystole was associated with an increase in

adverse perinatal results, such as neonatal death, fetal acidosis and emergent cesarean section for nonreassuring fetal heart tracings [19]. However, two meta-analysis did not confirm these findings [3,20]. In the present study neonatal outcomes were similar between sublingual and vaginal misoprostol groups. There were no fetal deaths, only two newborns in the vaginal group had Apgar scores < 7 at 5 minutes and one newborn in each group required admission to the NICU. In addition, intrapartum meconium rate was similar in both groups.

Therefore, the results of this study confirm the conclusions of some authors that 25 µg dose is sufficient for labor initiation without increasing excessively the frequency of contractility disturbances. The *American College of Obstetricians and Gynecologists* states this recommendation when approaching misoprostol use in daily clinical practice [8]. However some questions need to be answered with regard the ideal route of administration of misoprostol. What is most important in labor induction: The area under the curve or final serum concentration of the misoprostol acid? Is there a direct transport from the vagina to the uterus like there is for progesterone? These are questions that must be answered in further studies. This clinical trial is the first randomized controlled double-blind that uses the 25 µg misoprostol dose specially manufactured for sublingual administration. It must be emphasized that this formulation, besides being specific for sublingual administration, has a pleasant taste, fast dissolution and avoid the problems coming from the oral route, in which is not warranted that the effective dose of the drug is achieved.

Larger sample sizes are needed to increase the power of studies about different administration routes of misoprostol. A shorter interval among doses (eg every

four hours) or increasing maximum dosage to 200 µg might produce better results in terms of successful labor induction, although it can increase maternal-fetal side effects.

It is possible that the sublingual route can represent one of the most efficacious routes of administration of misoprostol if the uterine effect is proportional to the serum level of the drug [12]. Furthermore, it could be more comfortable for women in terms of privacy and may not cause pain or discomfort during tablets administration. These possibilities could be tested in studies with adequate power to establish which is the best interval among doses and the number of doses needed, without negative repercussions for the maternal-fetal binomium.

Another way to be explored is women's acceptance with respect to the route of administration of misoprostol. Two studies evaluated the acceptance of sublingual or oral misoprostol compared to vaginal for abortion induction. Most women preferred the oral or sublingual route. [21,22]. Theoretically, the sublingual route has better acceptance than the vaginal route, however this issue must be properly tested in studies with adequate design and power to clarify this question.

In this study it was concluded that the 25 µg sublingual dose of misoprostol produces similar rates of vaginal deliveries and time intervals from induction to delivery than the same dose administered vaginally, without changes in the rates of side effects or in neonatal outcomes, which makes it effective and safe for induction of labor at term.

REFERENCES

- 1 Margulies M, Campos Perez G, Voto LS. Misoprostol to induce labor. *Lancet* 1992; 339:64.
- 2 Alfirevic Z. Oral misoprostol for induction of labor. *Cochrane Database Syst Rev* 2001 (2): CD001338.
- 3 Hofmeyr GJ, Gulmezoglu AM. Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2003 (1); CD000941.
- 4 Shetty A, Danielian P, Templeton A. A comparison of oral and vaginal misoprostol tablets in induction of labour at term. *BJOG* 2001; 108: 238-43.
- 5 Shetty A, Danielian P, Templeton A. Sublingual misoprostol for the induction of labor at term. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 72-6.
- 6 Muzonzini G, Hofmeyr G.J. Buccal or sublingual misoprostol for cervical ripening and induction of labour (review). *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 18; (4):CD004221.
- 7 Wolf SB, Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM. Sublingual misoprostol for labor induction: A randomized clinical trial. *Obstet Gynecol* 2005;105:365-71.
- 8 ACOG Committee Opinion. Number 283, May 2003. New U.S. Food and Drug Administration labeling on Cytotec (misoprostol) use and pregnancy. *Obstet Gynecol* 101:1049-50, 2003.
- 9 Caliskan E, Bodur H, Ozeren S, Corakci A, Ozkan S, Yucesoy I. Misoprostol 50mug sublingually versus vaginally for labor induction at term. *Gynecol Obstet Invest* 2005; 59:155-61.

- 10 Moraes Filho OB, Albuquerque RM, Pacheco AJC, Ribeiro RH, Cecatti JG, Welkovic S. Sublingual versus vaginal misoprostol for labor induction of term pregnancies. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2005; 27:20-3.
- 11 Royal College Of Obstetricians And Gynaecologists – Induction of labour: Evidence-based. Clinical. Guideline No. 9. RCOG Clinical Effectiveness Support Unit, Jun 2001. Disponível em URL:
http://www.rcog.uk/resources/public/rcog_inductionof_labour.pdf
- 12 Tang OS, Schweer H, Seyberth HW, Lee SW, Ho PC. Pharmacokinetics of different routes of administration of misoprostol. *Hum Reprod* 2002; 17: 332-336.
- 13 Watson WJ, Stevens D, Welter S, Day D. Factors predicting successful labor induction. *Obstet Gynecol* 1996; 88:990-2.
- 14 Williams MC, Krammer J, O'Brien WF. The value of the cervical score in predicting successful outcome of labor induction. *Obstet Gynecol* 1997; 90:784-9.
- 15 Wing DA, Tran S, Paul RH. Factors affecting the likelihood of successful induction after intravaginal misoprostol application for cervical ripening and labor induction. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:1237-43.
- 16 Sampaio ZS, Alencar Jr CA, Feitosa FEL, Amorim MMR. Factors associated with vaginal delivery in high-risk pregnant women submitted to labor induction with misoprostol. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2004; 26:21-29.
- 17 Xenakis EM, Piper JM, Field M, Conway D, Langer O. Preeclampsia: is induction of labor more successful? *Obstet Gynecol* 1997; 89:600-603.
- 18 Seyb ST, Berka RJ, Socol ML, Dooley SL. Risk of cesarean delivery with elective induction of labor at term in nulliparous women. *Obstet Gynecol* 1999; 94:600-607.

- 19 Meydanli MM, Caliskan E, Haberal Ali. Prediction of adverse outcome associated with vaginal misoprostol for labor induction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 110:143-148.
- 20 Sanchez Ramos L, Kaunitz AM. Misoprostol for cervical ripening and labor induction: a systematic review of the literature. *Clin Obstet Gynecol* 2000; 43:475-488.
- 21 Arvidson C, Hellborg M, Gemzel-Daniellson K. Preference and acceptability of oral versus vaginal administration of misoprostol in medical abortion with mifepristone. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 123:87-91.
- 22 Saxena P, Salhan S, Sara N. Sublingual versus vaginal route of misoprostol for cervical ripening prior to surgical termination of first trimester abortions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; Aug 31.

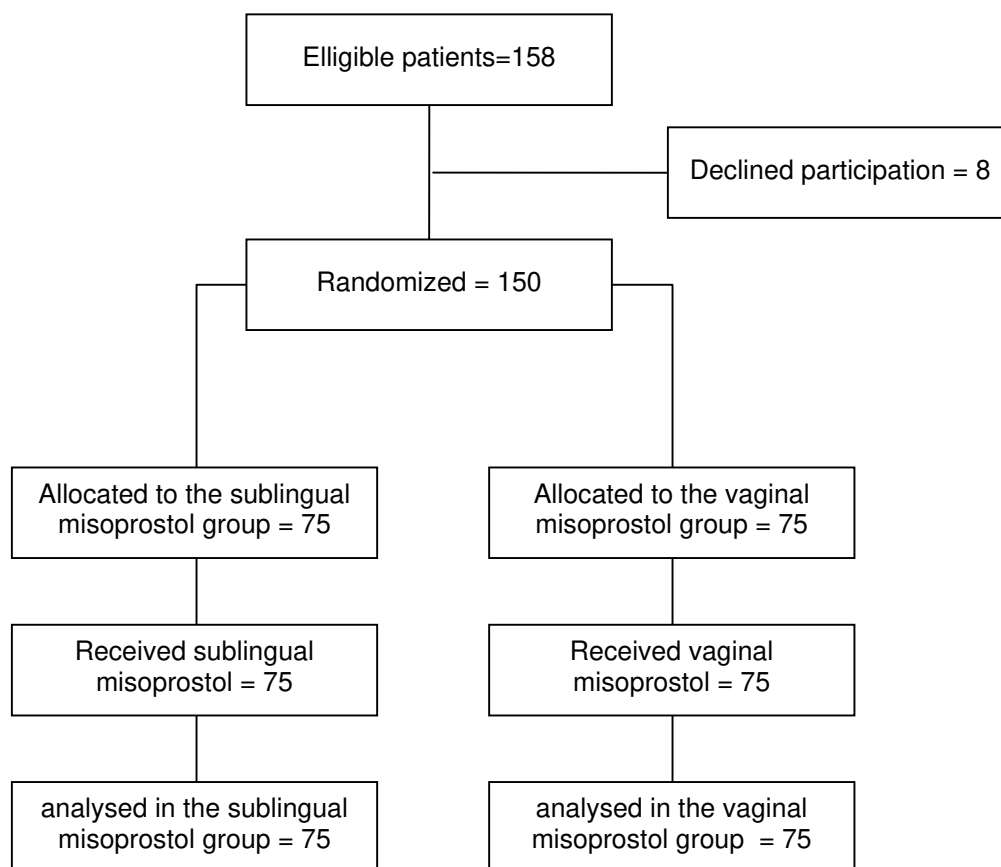


FIGURE 1- Flow chart of the trial

Table 1 – Characteristics of the women enrolled

Characteristic	Sublingual misoprostol	Vaginal misoprostol	p^{**}
Age (years)	23.5 ± 4.9	25.3 ± 6.8	0.16*
Parity	0.5 ± 1	1 ± 1.8	0.13*
Nulliparous	52 (69.3%)	45 (60.0%)	0.23*
Gestational age (weeks)	40 ± 1.7	40 ± 1.5	0.68*
Bishop score	3.3 ± 1.3	4.1 ± 1.3	<0.01
Indication for induction			0.32*
• Hypertensive syndromes	27 (36.0%)	36 (48.0%)	
• Prolonged gestation	37 (49.3%)	29 (38.7%)	

Data are presented as mean ± standard-deviation or number with percentage in ()

**Fisher's exact test for percentages and Mann-Whitney for means

*Not significant ($p>0.05$)

Table 2 – Doses and intrapartum results

Variable	Sublingual misoprostol n(%)		Vaginal misoprostol n(%)		RR (95% CI)
Misoprostol 25 µg (1 dose)	16	(21.3%)	18	(24.0%)	1.1 (0.6 – 2.2)*
Misoprostol 50 µg (2 doses)	15	(20.0%)	19	(25.3%)	
Misoprostol 75 µg (3 doses)	12	(16%)	10	(13.3%)	
Misoprostol 100 µg (4 doses)	32	(42.7%)	28	(37.3%)	
Latency (hours, mean)	13h 26m		12h 53 m		
Latency 12 to 24 hours	30	(40.0%)	20	(26.7%)	0.7 (0.4 - 1.2)
Latency > 24 hours	7	(9.3%)	11	(14.7%)	1.3 (0.5 - 3.3)
Duration of labor (hours, mean)	5h 33m		5h 31m		
Latency + duration (hours, mean)	18h 48m		18h 15m		
Delivery < 12 hours	20	(26.7%)	21	(26.7%)	1.0 (0.6 – 1.6)
Delivery 12 to 24 hours	36	(48.0%)	37	(49.3%)	1.0 (0.6 – 1.6)
Delivery > 24 hours	19	(25.3%)	17	(22.7%)	0.9 (0.6 – 1.7)
Oxytocin use	26	(34.7%)	26	(34.7%)	1.0 (0.6 – 1.7)
Failed induction	10	(13.3%)	11	(14.7%)	1.1 (0.5 – 2.6)
Tachysystole	7	(9.3%)	5	(6.7%)	0.7 (0.2 – 2.3)
Hyperstimulation	3	(4.0%)	1	(1.3%)	
Cesarean indications					0.24**
Dystocia	11	(34.4%)	6	(26.1%)	
Fetal distress	11	(34.4%)	4	(17.4%)	
Failed induction	10	(31.2%)	11	(52.2%)	
Eclampsia imminent	0	-	1	(4.3%)	
Dystocia	43	(57.3%)	52	(69.3%)	1.2 (0.8 – 1.8)

1 dose versus > 1 dose; ** Fisher's exact test

RR= relative risk; IC= confidence interval

Table 3 – Maternal side effects and perinatal outcomes

Variable	Sublingual misoprostol		Vaginal misoprostol		RR (95% CI)
	N	(%)	N	(%)	
Side effects					
Nausea	5	6.7	6	8.0	1.2 (0.4 – 3.9)
Vomiting	2	2.7	2	2.7	1.0 (0.2 – 5.0)
Hyperthermia	1	1.3	1	1.3	1.0 (0.1 – 16)
Diarrhea	1	1.3	1	1.3	1.0 (0.1 – 16)
Perinatal outcomes					
Passage Meconium	12	16.0	13	17.3	1.1 (0.5 – 2.4)
Changes in FHR	10	13.3	7	9.3	0.4 (0.1 – 1.1)
Apgar score < 7 at 1 minute	10	13.3	11	14.7	1.1 (0.5 – 2.6)
Apgar score < 7 at 5 minutes	0	–	2	2.7	Not estimated
NICU admissions	1	1.3	1	1.3	1.0 (0.1 – 16)

RR – Relative risk

CI – Confidence interval

FHR – Fetal heart rate

NICU – Neonatal intensive care unit

5. Discussão

Os resultados do presente estudo demonstram que o misoprostol sublingual tem eficácia similar à do vaginal na indução do parto, sem diferenças relevantes em relação às complicações maternas e perinatais e efeitos colaterais.

O misoprostol sublingual teve sua eficácia avaliada, inicialmente, em grande parte como abortifaciente (Tang et al., 2001; 2002; Wagaarachchi et al., 2002; Chong et al., 2002; Cheung et al., 2003; Saxena et al., 2003; Vimala et al., 2003). Ensaio clínico comparando misoprostol sublingual com outras vias para indução do parto a termo são escassos (Shetty 2002a;b). Na época do planejamento deste estudo não havia na literatura qualquer outro que comparasse o misoprostol via sublingual com o misoprostol via vaginal para indução do parto a termo. Recentemente, entretanto, foram publicados dois estudos que compararam o misoprostol sublingual *versus* vaginal para indução do parto. No entanto, há algumas diferenças metodológicas entre este estudo e os outros dois. No estudo de Caliskan et al. (2005), a dosagem de misoprostol foi de 50mcg repetido a cada quatro horas. No outro estudo, embora os comprimidos e a dose (25mcg)

tenham sido semelhantes, o número de doses administradas foi duas vezes maior (Moraes Filho et al., 2005).

Por outro lado, a revisão sistemática da Biblioteca *Cochrane* avaliando as vias sublingual e bucal para indução do parto concluiu que, embora fosse evidente a eficácia da via sublingual quando comparada à via oral, os dados pertinentes à segurança eram ainda insuficientes para se recomendar o uso clínico fora de protocolos de pesquisa. Os autores da revisão sistemática advertiram que, em função da maior biodisponibilidade da droga por via bucal ou sublingual, deveria ser observada maior cautela em relação à administração de misoprostol por essas vias, uma vez que doses consideradas seguras quando administradas por outras vias poderiam não ser seguras por via bucal ou sublingual. Assim, concluíram serem necessárias novas pesquisas clínicas para estabelecer o regime ideal de utilização do misoprostol por via bucal ou sublingual, sua efetividade e segurança em relação às outras vias e aos outros métodos de indução do parto, bem como sua aceitabilidade pelas mulheres (Muzonzini e Hofmeyer, 2004). Orientação semelhante foi dada pelos autores de uma segunda metanálise que avaliou o uso do misoprostol sublingual para indução do parto (Bartusevicius et al., 2005).

Este ensaio clínico é o primeiro estudo randomizado, duplamente cego, controlado com placebo, utilizando comprimido de misoprostol de 25mcg especialmente preparado para uso sublingual. Deve-se destacar que essa formulação, além de ser específica para administração sublingual, tem sabor agradável, rápida dissolução e evita os problemas decorrentes do fracionamento do comprimido oral, em que não se garante a utilização da dose efetiva da droga.

Para realização deste estudo alguns aspectos metodológicos foram minuciosamente definidos. Inicialmente realizou-se um estudo-piloto com 40 gestantes, onde se testou um comprimido de 25mcg de misoprostol produzido especificamente para fins da pesquisa. Observou-se que todas as gestantes entraram em trabalho de parto e a taxa de parto vaginal foi de 75%, sem apresentar alterações nos resultados maternos ou neonatais (Anexo 2). Diante destes resultados partiu-se para a etapa seguinte. Escolheu-se como desenho metodológico um ensaio clínico controlado, randomizado e duplo-cego, com utilização de misoprostol na dose de 25mcg, com intervalo de seis horas entre as doses, evitando o uso de ocitocina antes de quatro horas da última dose do misoprostol e utilizando, no máximo, quatro doses, ou 100mcg, conforme recomendação do Ministério da Saúde do Brasil (Brasil, 2001). Para a randomização utilizou-se lista de números randômicos gerada por programa estatístico, definida para gerar número igual de participantes nos grupos sublingual e vaginal. No mascaramento utilizaram-se, simultaneamente, comprimidos com princípio ativo e placebo, administrados por vias diferentes, sem o conhecimento por parte do pesquisador ou do médico assistente de qual comprimido continha o princípio ativo ou o placebo. A quebra do sigilo só foi realizada após a análise estatística. Este desenho, denominado por alguns autores de triplo cego, pode diminuir a possibilidade de surgimento de viés (Friedman et al., 1998).

Entretanto, alguns pontos no desenho metodológico do estudo merecem discussão. No que se refere ao tamanho amostral, se fosse reduzida a diferença esperada entre os grupos de 20% para 15% ou 10%, necessitaríamos de um

número maior de gestantes, mas poderíamos melhorar a validade externa ou a capacidade de generalização dos resultados deste estudo. Vale destacar, ainda, que, apesar dos cuidados quanto a randomização, os dois grupos diferiram nas características basais em relação aos escores de Bishop, encontrando-se menores escores de Bishop no grupo que recebeu misoprostol sublingual. Friedman et al. (1998) define este achado como viés accidental, que ocorre especialmente em estudos com tamanho amostral pequeno em que todos os cuidados de randomização e mascaramento foram tomados, e mesmo assim não se conseguiu uma homogeneidade entre as amostras. Ou seja, o aumento do tamanho amostral melhoraria tanto o poder de generalização como evitaria a diferença entre os grupos.

Além dos menores escores de Bishop no grupo do misoprostol sublingual, 69,3% das gestantes eram representadas por nulíparas. Como o escore de Bishop inicial e a paridade são os mais fortes preditores do sucesso da indução (Williams et al., 1997; Seyb et al., 1999; Sampaio et al., 2004), é possível que taxas mais elevadas de parto vaginal pudessem ter sido obtidas entre as mulheres que receberam misoprostol sublingual, caso apresentassem melhores condições cervicais. Apesar disto, os resultados da utilização do misoprostol por via sublingual foram semelhantes àqueles obtidos com a via vaginal. Isto reforça a idéia de que, possivelmente, a via sublingual represente uma via de administração de misoprostol eficaz se o efeito uterino for proporcional ao nível sérico da droga (Tang et al., 2002), além de, teoricamente, apresentar as vantagens de resguardar a privacidade feminina e não causar dor ou incômodo durante a administração do comprimido.

Em relação à quantidade de doses de misoprostol sublingual necessárias para iniciar o trabalho de parto, os achados desta investigação foram semelhantes aos encontrados por Moraes Filho et al. (2005), que necessitaram de mais do que quatro doses de 25mcg de misoprostol sublingual em 41,4% das mulheres para que elas iniciassem o trabalho de parto. Porém, são achados diferentes do estudo de Caliskan et al. (2005), que necessitaram de duas ou mais doses de 50mcg em 48,7% das vezes que utilizaram o misoprostol sublingual para indução do parto. Esta necessidade de utilização de mais de uma dose já foi confirmada em estudos comparando diferentes dosagens de misoprostol por via vaginal. Sanchez-Ramos et al. (2002), em metanálise que agrupou cinco estudos, envolvendo 933 mulheres, verificaram que em 73,2% do grupo que utilizou misoprostol vaginal de 25mcg e em 60,7% do grupo que recebeu misoprostol de 50mcg houve necessidade de mais de uma dose.

A frequência de partos encontrada neste estudo após única dose de misoprostol foi semelhante entre os grupos sublingual e vaginal (21,3 % *versus* 24%). Utilizando doses similares, Moraes Filho et al. (2005) encontraram os mesmos resultados. Resultados similares foram descritos por Sanchez-Ramos et al. (2002) em sua metanálise, no grupo com 25mcg de misoprostol vaginal. Entretanto, nos estudos que utilizaram doses maiores, como era de se esperar, a frequência de partos após única dose de misoprostol foi maior, tanto pela via vaginal quanto na utilização por via sublingual (Sanchez-Ramos et al., 2002; Caliskan et al., 2005; Wolf et al., 2005).

No presente estudo, o intervalo médio de tempo entre o início da indução e o parto foi semelhante entre os dois grupos (18 horas e 48 minutos no grupo

do misoprostol sublingual *versus* 18 horas e 15 minutos no grupo do misoprostol vaginal). No estudo de Moraes Filho et al. (2005), utilizando um comprimido de 25mcg semelhante ao utilizado neste estudo, descreveu-se um tempo médio de intervalo de 24 horas e 42 minutos no grupo do misoprostol sublingual e de 20 horas e 37 minutos no grupo do misoprostol vaginal. De forma semelhante, Sanchez-Ramos et al. (2002) encontraram intervalo de 22 horas e 5 minutos em mulheres que receberam 25mcg de misoprostol por via vaginal.

Caliskan et al. (2005), utilizando misoprostol 50mcg de quatro em quatro horas, encontraram intervalo médio entre a indução e o parto de 12 horas e 46 minutos no grupo do misoprostol sublingual. Esses resultados diferem significativamente dos obtidos por este estudo, refletindo a diferença na dosagem. A dose de 50mcg pode ser mais efetiva em termos de início mais rápido do trabalho de parto e menor tempo de indução, porém cursa com maior risco de alterações da contratilidade uterina, o que também tem sido descrito para o misoprostol por via vaginal (Hofmeyr e Gülmezoglu, 2003).

A taxa de falha na indução do parto no presente estudo também foi semelhante nos dois grupos: 16% para o misoprostol vaginal e 12% para o misoprostol sublingual. No estudo de Moraes Filho et al. (2005), a taxa de falha foi bem menor no grupo que recebeu misoprostol vaginal (4,9%), porém é possível que essa diferença seja explicada devido ao maior número de doses de misoprostol utilizadas.

Mesmo em estudos em que a dose do misoprostol utilizada foi maior que 25mcg, a necessidade de ocitocina foi freqüente. Caliskan et al. (2005) necessitaram de ocitocina em 42,3% dos casos no grupo do misoprostol vaginal e em 51,3% no grupo do misoprostol sublingual, enquanto Sanchez-Ramos et al. descrevem o uso em 28,6% das gestantes no grupo com 50mcg do misoprostol vaginal. No estudo de Wolf et al. (2005), que utilizaram 50mcg ou 100mcg de misoprostol sublingual, a ocitocina foi usada em 81% e 61% das gestantes, respectivamente. No presente estudo e no de Moraes-Filho et al. (2005) a utilização de ocitocina foi semelhante e girou em cerca de 35% dos casos. Percebe-se a nítida diferença entre as condutas tomadas frente às pacientes que estão sendo submetidas à indução do parto com misoprostol, o que pode, possivelmente, representar que os serviços brasileiros, onde foram realizados os estudos e que utilizam o misoprostol como método para indução do parto, ainda apresentam receio quanto à utilização complementar de ocitocina, ou a utilizam de forma mais judiciosa.

O grande temor da indução do trabalho de parto com o misoprostol é a alteração da contratilidade uterina e, conseqüentemente, a repercussão sobre o bem-estar fetal. As alterações da contratilidade uterina, tanto a taquissistolia quanto a síndrome de hiperestimulação, já foram descritas associadas com resultados neonatais adversos (Meydanli et al., 2003). Duas metanálises (Sanchez-Ramos et al., 2002; Hofmeyr e Gülmezoglu, 2003) não confirmaram tais conseqüências com o uso de misoprostol por via vaginal. A freqüência de taquissistolia e hiperestimulação neste estudo e no de Moraes-Filho et al. (2005) foram semelhantes. Entretanto, são menores do que as encontradas por Sanchez-Ramos et al. (2002), Caliskan

et al. (2005) e Wolf et al. (2005) podendo refletir a diferença tanto na dosagem, no número de doses, no intervalo entre as doses do misoprostol ou até mesmo na utilização de ocitocina complementar como referido anteriormente.

Não houve diferença estatisticamente significativa na frequência de partos vaginais de acordo com a via de administração do misoprostol neste estudo (em torno de 57% para o misoprostol sublingual e 69% para o misoprostol vaginal), corroborando assim as conclusões de estudos anteriores sobre a eficácia da via sublingual (Caliskan et al., 2005; Moraes Filho et al., 2005; Wolf et al., 2005). Entretanto, difere da frequência de parto vaginal encontrada na revisão sistemática que compara o misoprostol vaginal em duas doses distintas (25mcg versus 50mcg), onde a taxa de parto vaginal no grupo do misoprostol 25mcg foi de 80,9% (Sanchez-Ramos et al, 2002). Diferenças metodológicas e diversidade populacional e de indicações poderiam justificar tais resultados.

Deve-se destacar as diferenças entre o presente estudo e os dois outros que compararam misoprostol sublingual com vaginal. No estudo conduzido por Caliskan et al. (2005), utilizou-se a dosagem de 50mcg, com intervalo de quatro horas entre as doses, obtida através do fracionamento do comprimido de Cytotec®, portanto o dobro da dose utilizada neste estudo. Em relação ao estudo de Moraes Filho et al. (2005), foram utilizados comprimidos semelhantes aos desta pesquisa, porém o número de doses foi duas vezes maior. Mesmo assim, a frequência observada de partos vaginais foi semelhante àquela encontrada por este estudo.

A alta frequência de cesarianas observada no presente estudo pode ser criticada, diferindo das taxas descritas em grande parte dos estudos internacionais, em geral inferiores a 25% (Sanchez-Ramos et al., 2002; Shetty et al., 2002a;b; Meydanli et al., 2003; Caliskan et al., 2005; Wolf et al., 2005). É possível que essa taxa elevada possa refletir peculiaridades das condutas obstétricas adotadas nos serviços onde foi desenvolvido o ensaio clínico. Entretanto, cumpre destacar que as pacientes incluídas eram todas gestantes de risco elevado e 60% eram nulíparas. Justificativa semelhante foi proposta por Seyb et al. (1999), descrevendo que a indução eletiva em nulíparas que apresentavam fatores de risco estava associada ao aumento de parto abdominal em quase duas vezes quando comparada com o início espontâneo do trabalho de parto.

As cesarianas realizadas tiveram como principais indicações as distócias e o sofrimento fetal, refletindo a possibilidade de fatores preexistentes, associados tanto ao escore de Bishop desfavorável como à condição fetal subjacente.

Esta possibilidade é reforçada pela análise das indicações de indução. A gestação prolongada representou 49,3% das indicações no grupo do misoprostol sublingual e 38,7% no grupo do misoprostol vaginal. Nessa condição, Seyb et al. (1999) encontraram 27% de cesárea por distócia em gestantes submetidas à indução eletiva. Achados que se assemelham aos encontrados no presente estudo. No que diz respeito ao sofrimento fetal agudo, Chauhan et al. (2003) também encontraram taxa maior em gestações prolongadas.

Em relação às outras indicações destacam-se, pela freqüência, as síndromes hipertensivas (36% no grupo do misoprostol sublingual e 48% no grupo do misoprostol vaginal), distúrbios que se associam ao comprometimento da perfusão útero-placentária, com redução das reservas de oxigênio do concepto (Sibai, 2002); portanto de maior risco para sofrimento fetal agudo, outra indicação freqüente de cesariana no presente estudo. Há risco aumentado de cesariana em pacientes com pré-eclâmpsia, já demonstrado por Xenakis et al. (1997). Deve-se destacar, ainda, que nestas gestantes é freqüente o uso de sulfato de magnésio como profilaxia anticonvulsivante, o que, provavelmente, pode ter interferido com a efetividade da indução. Esta hipótese foi também apontada por Seyb et al. (1999), que descreveram risco 2,18 vezes maior de cesárea em gestantes submetidas à indução eletiva usando sulfato de magnésio.

Os efeitos colaterais (náuseas, vômitos, hipertermia e diarreia) foram semelhantes e pouco freqüentes nos dois grupos do ensaio clínico. Estes resultados são concordantes com a maioria dos outros estudos que utilizaram tanto a via vaginal como a via sublingual para indução do parto a termo (Shetty et al., 2002a,b; Moraes Filho et al., 2005), possivelmente porque as doses utilizadas não são elevadas.

Apesar dos efeitos colaterais maternos serem pouco freqüentes, há que se considerar os possíveis efeitos dessas diferentes vias de administração ou esquemas posológicos sobre o concepto, uma vez que a própria revisão da Biblioteca *Cochrane* concluiu que os dados disponíveis até a data de sua publicação eram

insuficientes para se comprovar a segurança da droga em termos de resultados perinatais (Muzonzini e Hofmeyer, 2004).

A ação direta dos metabólitos, que cruzam a placenta, sobre o trato gastrointestinal fetal ou a hiperestimulação uterina foram aventadas como responsáveis pelo aumento da frequência da eliminação de mecônio (Wing et al., 1995), porém os desfechos neonatais não foram afetados (Hofmeyer, 2001; Hofmeyer e Gülmezoglu, 2003). Os resultados deste estudo não mostraram diferenças entre as incidências de mecônio nos grupos de misoprostol sublingual e vaginal e são semelhantes aos publicados em outros estudos (Ghidini et al., 2001; Sanchez-Ramos et al., 2002; Shetty et al., 2002a;b; Cunningham et al., 2005). Porém, são superiores às taxas encontradas por Caliskan et al (2005), que observaram 6,3% no grupo do misoprostol vaginal e 11,3% no grupo do misoprostol sublingual, utilizando doses de 50mcg de misoprostol.

Outros desfechos perinatais avaliados, como escores de Apgar no primeiro e quinto minutos e necessidade de internação em unidade de terapia intensiva neonatal, não apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre as duas vias de administração no presente estudo, corroborando as conclusões de outros autores que avaliaram diversos esquemas de misoprostol sublingual e/ou vaginal (Shetty et al. 2002a;b; Caliskan et al., 2005; Moraes Filho et al., 2005; Wolf et al. 2005).

O misoprostol por via sublingual atinge o maior e mais rápido pico de concentração (26 minutos \pm 11,5) e a maior área sob a curva, de 240 e 360 minutos,

quando comparado às vias oral e vaginal. Estas características farmacocinéticas aliadas à facilidade de estocagem e aplicação, não necessitando de temperaturas entre 2º.C e 8º.C, de proteção da luz, de seringas estéreis ou de pessoal treinado para aplicação, como acontece com os agentes ocitócicos de administração parenteral, tem despertado interesse dos pesquisadores para utilizá-lo na prevenção e terapêutica da hemorragia pós-parto, além de ser alternativa válida para indução do parto.

A hemorragia pós-parto é uma importante causa de morbidade e mortalidade materna, principalmente em países subdesenvolvidos. O misoprostol, tanto por via oral como por via retal, já foi testado, tanto para prevenção como para a terapêutica da hemorragia pós-parto, apresentando resultados conflitantes (Bamigboye et al., 2001; Gerstenfeld et al., 2001; Villar et al., 2002; Sharma et al., 2003; Gülmezoglu et al., 2004; Prata et al., 2005). Recentemente, três estudos compararam o misoprostol sublingual com sintometrina, metilergometrina e placebo, respectivamente (Lam et al., 2004; Vimala et al., 2004; Hoj et al., 2005). Em todos eles o misoprostol sublingual mostrou-se tão eficaz quanto a droga a que foi comparado e reduziu a frequência de hemorragia grave quando comparado ao placebo. Em virtude das características de farmacocinética citadas anteriormente, a facilidade de sua utilização e estes resultados iniciais, a via sublingual apresenta-se, também, como alternativa válida para este fim, necessitando, ainda, de estudos com desenho metodológico e tamanho amostral que permita uma generalização dos resultados.

A aceitabilidade feminina quanto à via de administração do misoprostol, até o momento, foi pouco explorada. Na literatura mundial foram encontrados dois

estudos que avaliaram a aceitabilidade do misoprostol oral ou sublingual em comparação ao vaginal para indução do aborto. A maioria das mulheres preferiu a via oral ou sublingual à vaginal (Arvidson et al, 2005; Saxena et al., 2005). Em outro estudo, com resultados preliminares, conduzidos na Maternidade-Escola Assis Chateaubriand e no Instituto Materno-Infantil de Pernambuco, com assessoria do Centro de Pesquisas em Saúde Reprodutiva de Campinas (CEMICAMP), sobre aceitabilidade de diferentes vias de administração do misoprostol, o grau de satisfação das usuárias foi significativamente maior para a via sublingual: 59% das mulheres manifestaram-se satisfeitas ou muito satisfeitas com essa via; enquanto, apenas 26% referiram estar satisfeitas ou muito satisfeitas com a via vaginal. Por outro lado, 21% referiram estar muito insatisfeita com a via vaginal.

Estas eventuais vantagens da via sublingual devem ser testadas em estudos com poder suficiente para demonstrá-las, bem como evidenciar eventuais diferenças entre as diversas vias, além de determinar qual o melhor intervalo de tempo e número de doses necessárias, sem que haja repercussões negativas para o binômio materno-fetal.

Os resultados encontrados neste estudo corroboram a conclusão de alguns autores de que a dose de 25mcg é o suficiente para desencadear o trabalho de parto sem, entretanto, aumentar demasiadamente a frequência de alterações da contratilidade uterina. Esta orientação já foi preconizada pelo *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG, 2003) e pelo Ministério da Saúde do Brasil (Brasil, 2001), para recomendações pertinentes ao uso do misoprostol na prática clínica diária. Entretanto, são necessários estudos comparando as

diferentes dosagens com a mesma via de administração, requerendo-se ensaios clínicos randomizados para recomendações mais consistentes.

A realização desses ensaios clínicos é importante no sentido de se estabelecer tanto a dose ideal como o intervalo de utilização e o número máximo de doses de misoprostol a ser administrado. É possível que, em se reduzindo o intervalo entre as doses para quatro horas ou utilizando um maior número de doses, como fizeram Moraes Filho et al. (2005), pudéssemos melhorar os resultados em termos de sucesso da indução e obtenção de maior frequência de partos vaginais.

O presente estudo vem, portanto, ao encontro das recomendações dos revisores da Biblioteca *Cochrane*, na medida em que avalia a eficácia e segurança da via sublingual em relação à vaginal, atualmente o padrão-ouro para administração do misoprostol, testando uma dose baixa (25mcg) em contraste com doses mais elevadas utilizadas em outros estudos.

A via sublingual, por preservar a privacidade feminina, ter eficácia semelhante à via vaginal, facilidade de aplicação, reduzir custos hospitalares e ter boa aceitabilidade por parte da mulher, pode, no futuro, vir a ser a principal via de utilização do misoprostol para preparo cervical ambulatorial e indução do parto e mesmo para outras indicações como realização de histeroscopia, indução de aborto, e prevenção e terapêutica da hemorragia pós-parto.

6. Conclusões

- Vinte e cinco microgramas de misoprostol por via sublingual são tão eficazes quanto a mesma dose por via vaginal na indução do parto com feto vivo.
- Não há diferença quando se compara 25mcg de misoprostol por via sublingual com a mesma dose por via vaginal quanto a:
 - Número de doses capaz de desencadear o trabalho de parto;
 - Tempo decorrido entre a 1ª. dose e o início do trabalho de parto e o parto;
 - Necessidade de utilização da ocitocina;
 - Frequência de taquissistolia e hiperestimulação uterina;
 - Presença de efeitos colaterais;
 - Frequência de falha na indução do trabalho de parto;
 - Frequência de partos vaginais e abdominais;
 - Frequência de líquido amniótico meconial;
 - Escores de Apgar de 1º e 5º minutos;
 - Admissão do recém-nascido em UTI neonatal.

7. Referências Bibliográficas

ACOG. Committee Opinion. Induction of labor with misoprostol. *Int J Gynaecol Obstet* 2000; 69:77-8.

ACOG. Committee Opinion. Number 283, May 2003. New U.S. Food and Drug Administration labeling on Cytotec (misoprostol) use and pregnancy. *Obstet Gynecol* 2003; 101(5 Pt 1):1049-50.

ALFIREVIC, Z. Oral misoprostol for induction of labor. *Cochrane Database Syst Rev* 2001 (2): CD001338.

Apgar V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Anesth Analg* 1953; 32:260-7.

Arcanjo FCN, Alencar Junior CA, Feitosa FEL, Amorim MMR. Uso do misoprostol por via retal para indução do parto em gestantes com amniorrexe prematura. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2003; 25:491-9.

Arvidson C, Hellborg M, Gemzel-Daniellson K. Preference and acceptability of oral versus vaginal administration of misoprostol in medical abortion with mifepristone. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 123:87-91.

Bamigboye AA, Merrell DA, Hofmeyr GJ, Mitchell R. Randomized comparison of rectal misoprostol with Syntometrine for management of third stage of labor. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998; 77:178-81.

Bartusevicius A, Barcaite E, Nadisauskiene R. Oral, vaginal and sublingual misoprostol for induction of labor. **Int J Gynaecol Obstet** 2005; 91:2-9.

Barrilleaux PS, Bofill JA, Terrone DA, Magann EF, May WL, Morrison JC. Cervical ripening and induction of labor with misoprostol, dinoprostone gel, and a Foley catheter: a randomized trial of 3 techniques. **Am J Obstet Gynecol** 2002; 186:1124-9.

Bishop EH. Pelvic scoring for elective induction. **Obstet Gynecol** 1964; 24:266-8.

Brasil. **Ministério da Saúde**. Portaria 344-12/05/98 da ANVISA. DOU de 22/06/2001. Seção 1, p.150, 2001.

Brasil. Ministério da Saúde. Área Técnica de Saúde da Mulher. – Indução do parto. Em: Parto, aborto e puerpério: Assistência humanizada à mulher.

Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde, Área Técnica da Mulher. – Brasília: Ministério da Saúde, 2001.

Brasil. **Datasus – Ministério da Saúde** – 2002. Disponível em <http://www.datasus.gov.br>. Acesso em 30 de junho de 2003.

Buccellato CA, Stika CS, Frederiksen MC. A randomized trial of misoprostol versus extra-amniotic sodium chloride infusion with oxytocin for induction of labor. **Am J Obstet Gynecol** 2000; 182:1039-44.

Caliskan E, Bodur H, Ozeren S, Corakci A, Ozkan S, Yucesoy I. Misoprostol 50µg sublingually versus vaginally for labor induction at term. **Gynecol Obstet Invest** 2005; 59:155-61.

Capurro H, Konichczky S, Fonseca D, Caldeyro-Barcia R. A simplified method for diagnosis of gestational age in the newborn infant. **J Pediatr** 1978; 93:120-4.

Chauhan SP, Magann EF, Scott JR, Scardo JA, Hendrix NW, Martin JN. Cesarean delivery for fetal distress: rate and risk factors. **Obstet Gynecol Surv** 2003; 58:337-50.

Cheung W, Tang OS, Lee SW, Ho PC. Pilot study on the use of sublingual misoprostol in termination of pregnancy up to 7 weeks gestation. **Contraception** 2003; 68:97-9.

Chong YS, Chua S, Arulkumaran S. Sublingual misoprostol for first trimester termination of pregnancy: safety concerns. **Hum Reprod** 2002; 17:2777.

Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Gilstrap III LC, Wenstrom KD. Abnormalities of the placenta, umbilical cord, and membranes. In: Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Gilstrap III LC, Wenstrom KD. eds. **Williams obstetrics**. 22nd. Ed. USA: McGraw-Hill Companies, 2005. p.619-30.

Danielian P, Porter B, Ferri N, Summers J, Templeton A. Misoprostol for induction of labour at term: a more effective agent than dinoprostone vaginal gel. **Br J Obstet Gynaecol** 1999; 106:793-7.

Declaração de Helsinque III: Sobre os princípios éticos para pesquisa em seres humanos. (online) Edimburgo, Escócia, 2000 (citada em 7 de outubro de 2000).
Avaliável na Internet: <http://www.dhnet.org.br/direitos/codetica/medica/09helsingue.html>

Feitosa FEL, Sampaio ZS, Albuquerque CU, Melo SMC, Alencar Jr CA, Amorim MMR, Passini Júnior R. Uso do misoprostol para indução do parto. **Femina** 2004; 32:771-9.

Ferguson JE, Head BH, Frank FH, Frank ML, Singer JS, Stefos T. et al. Misoprostol versus low-dose oxytocin for cervical ripening: a prospective, randomized, double-masked trial. **Am J Obstet Gynecol** 2002; 187:273-9.

Fisher SA, Mackenzie VP, Davies GA. Oral versus vaginal misoprostol for induction of labor: a double-blind randomized controlled trial. **Am J Obstet Gynecol** 2001; 185:906-10.

Friedman LM, Furberg CD, DeMets DL. **Fundamentals of clinical trials**. 3th. Ed. New York: Mosby, 1998. 361p.

Gerstenfeld TS, Wing DA. Rectal misoprostol versus intravenous oxytocin for the prevention of postpartum hemorrhage after vaginal delivery. **Am J Obstet Gynecol** 2001; 185:878-82.

Ghidini A, Spong CY. Severe meconium aspiration syndrome is not caused by aspiration of meconium. **Am J Obstet Gynecol** 2001; 185:931-8.

Gülmezoglu AM, Forna F, Villar J, Hofmeyr GJ. Prostaglandins for prevention of postpartum haemorrhage. **Cochrane Database Syst Rev**, 2004(1); CD000494.

Hadlock FP, Harrist RB, Sharman RS. Estimation of fetal weight with the use of head, body and femur measurement: A prospective study. **Am J Obstet Gynecol** 1985; 151:333-7.

Herting RL, Nissen CH. Overview of misoprostol clinical experience. **Dig Dis Sci** 1986; 31(Suppl:2):47-54.

Hofmeyr GJ. Induction of labour with misoprostol. **Curr Opin Obstet Gynecol** 2001; 13:577-81.

Hofmeyr GJ, Gulmezoglu AM. Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour. **Cochrane Database Syst Rev** 2003; CD000941.

Hoj L, Cardoso P, Nielsen BB, Hvidman L, Nielsen J, Aaby P. Effect of sublingual misoprostol on severe postpartum haemorrhage in a primary health centre in Guinea-Bissau: randomized double blind clinical trial. **BMJ** 2005; 331:1-5.

How HY, Leaseburge L, Khoury JC, Siddiqi TA, Spinnato JA, Sibai BM. A comparison of various routes and dosages of misoprostol for cervical ripening and the induction of labor. **Am J Obstet Gynecol** 2001; 185:911-5.

Krupa FG, Cecatti JG, Surita FGC, Milanez HM, Parpinelli MA. Misoprostol versus expectant management in premature rupture of membranes at term. **BJOG** 2005; 112:1284-90.

Kwon JS, Davies GA, Mackenzie VP. A comparison of oral and vaginal misoprostol for induction of labour at term: a randomised trial. **BJOG** 2001; 108:23-6.

Lam H, Tang OS, Lee CP, Ho PC. A pilot-randomized comparison of sublingual misoprostol with syntometrine on the blood loss in third stage of labor. **Acta Obstet Gynecol Scand** 2004; 83:647-50.

Lin MG, Nuthalapaty FS, Carver AR, Case AS, Ramsey PS. Misoprostol for labor induction in women with term premature rupture of membranes: a meta-analysis. **Obstet Gynecol** 2005; 106:593-601.

Margulies M, Catuzzi P, Voto LS, Imaz FU. Induccion del trabajo de parto con un analogo de la PgE₁. **Prensa Med Arg** 1991; 78:9-13.

Mariani Neto C, Leão EJ, Barreto EMCP, Kenj G, Aquino MMA, Tuffi VHB. Uso do misoprostol para indução do parto com feto morto. **Rev Paul Med** 1987; 105:325-8.

Meydanli MM, Caliskan E, Haberal A. Prediction of adverse outcome associated with vaginal misoprostol for labor induction. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol** 2003; 110:143-8.

Moraes Filho OB. Misoprostol versus sonda Foley e ocitocina para indução do parto. **Rev Bras Ginecol Obstet** 2002; 24:685-7.

Moraes Filho OB, Albuquerque RM, Pacheco AJC, Ribeiro RH, Welkovic S, Cecatti JG. Misoprostol sublingual versus vaginal para indução do parto a termo. **Rev Bras Ginecol Obstet** 2005; 27:20-3.

Mullin PM, House M, Paul RH, Wing DA. A comparison of vaginally administered misoprostol with extra-amniotic saline solution infusion for cervical ripening and labor induction. **Am J Obstet Gynecol** 2002; 187:847-52.

Muzonzini G, Hofmeyr GJ. Buccal or sublingual misoprostol for cervical ripening and induction of labour (review). **Cochrane Database Syst Rev** 2004; CD004221.

NHS. Executive. **Clinical guidelines: using clinical guidelines to improve patient care**. Within the NHS. London:HMSO;1996.

Phelan JP, Smith CV, Broussard P, Small M. Amniotic fluid volume assessment with the four-quadrant technique at 36-42 weeks' gestation. **J Reprod Med** 1987; 32:540-2.

Prata N, Mbaruku G, Campbell M, Potts M, Vahidnia F. Controlling postpartum hemorrhage after home births in Tanzania. **Int J Gynaecol Obstet** 2005; 90:51-5.

Rouse DJ, Owen J, Hauth JC. Criteria for failed labor induction: prospective evaluation of a standardized protocol. **Obstet Gynecol** 2000; 96:671-7.

RCOG. Royal College Of Obstetricians And Gynaecologists – Induction of labour: **Evidence-based. Clinical Guideline No. 9**. RCOG Clinical Effectiveness Support Unit, Jun 2001. Disponível em URL: www.rcog.uk/resources/public/rcog_inductionof_labour.pdf

Rozenberg P, Chevret S, Goffinet F, Durand-Zaleski I, Ville Y, Vayssiere C. et al. Induction of labour with a viable infant: a randomised clinical trial comparing intravaginal misoprostol and intravaginal dinoprostone. **BJOG** 2001; 108:1255-62.

Sackett DL, Straus SE, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. Therapy. In: Sackett DL, Straus SE, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. **Evidence-based medicine – How to practice and teach EBM**. 2st. New York: Churchill Livingstone; 2000. p.105-53.

Sampaio ZS, Alencar Jr CA, Feitosa FEL, Amorim MMR. Fatores associados ao parto vaginal em gestantes de alto risco submetidas à indução do parto com misoprostol. **Rev Bras Ginecol Obstet** 2004; 26:21-9.

Sanchez-Ramos L, Peterson DE, Delke I, Gaudier FL, Kaunitz AM. Labor induction with prostaglandin E₁ misoprostol compared with dinoprostone vaginal insert: A randomized trial. **Obstet Gynecol** 1998; 91:401-5.

Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM, Delke I. Labor induction with 25mcg versus 50mcg intravaginal misoprostol: A systematic Review. **Obstet Gynecol** 2002; 99:145-51.

Saxena P, Salhan S, Sarda N. Role of sublingual misoprostol for cervical ripening prior to vacuum aspiration in first trimester interruption of pregnancy. **Contraception** 2003; 67:213-7.

Saxena P, Salhan S, Sara N. Sublingual versus vaginal route of misoprostol for cervical ripening prior to surgical termination of first trimester abortions. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol** 2005; Aug 31.

Seyb ST, Berka RJ, Socol ML, Dooley SL. Risk of cesarean delivery with elective induction of labor at term in nulliparous women. **Obstet Gynecol** 1999; 94:600-7.

Sharma S, El-Refaey H. Prostaglandins in the prevention and management of postpartum haemorrhage. **Best Pract Res Clin Obstet Gynaeco** 2003; 17:811-23.

Shetty A, Danielian P, Templeton A. Sublingual misoprostol for the induction of labor at term. **Am J Obstet Gynecol** 2002a; 186:72-6.

Shetty A, Mackie L, Danielian P, Rice P, Templeton A. Sublingual compared with oral misoprostol in term labour induction: a randomised controlled trial. **BJOG** 2002b; 109:645-50.

Sibai BM. Hypertension. In: Gabbe S, Niebyl JR, Simpson JL. **Normal and problem pregnancies**. 4th ed. Churchill Livingstone, 2002. p.945-1004.

Stitely ML, Browning J, Fowler M, Gendron RT, Gherman RB. Outpatient cervical ripening with intravaginal misoprostol. **Obstet Gynecol** 2000; 96(5 Pt 1):684-8.

Tan BP, Hannah ME. Prostaglandins versus oxytocin for prelabour rupture of membranes at or near term. **Cochrane Database Syst Rev** 2000; CD000158. 9.

Tang OS, Schweer H, Seyberth HW, Lee SW, Ho PC. Pharmacokinetics of different routes of administration of misoprostol. **Hum Reprod** 2002; 17:332-6.

Tang OS, Ho PC. Pilot study on the use of sublingual misoprostol for medical abortion. **Contraception** 2001; 64:315-7.

Tang OS, Miao BY, Lee SW, Ho PC. Pilot study on the use of repeated doses of sublingual misoprostol in termination of pregnancy up to 12 weeks gestation: efficacy and acceptability. **Hum Reprod** 2002; 17:654-8.

Vengalil SR, Guinn DA, Olabi NF, Burd LI, Owen J. A randomized trial of misoprostol and extra-amniotic saline infusion for cervical ripening and labor induction. **Obstet Gynecol** 1998; 91:774-9.

Ventura SJ, Martin JA, Curtin SC, Mathews TJ, Park MM. Births: Final Data for 1998. **National vital Statistics Reports**, vol 48, no. 3. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics, 2000.

Villar J, Gulmezoglu Am, Hofmeyr Gj, Forna F. Systematic review of randomized controlled trials of misoprostol to prevent postpartum hemorrhage. **Obstet Gynecol** 2002, 100:1301-12.

Vimala N, Mittal S, Kumar S. Sublingual misoprostol for preabortion cervical ripening in first-trimester pregnancy termination. **Contraception** 2003; 67:295-7.

Wagaarachchi PT, Ashok PW, Smith NC, Templeton A. Medical management of early fetal demise using sublingual misoprostol. **BJOG** 2002; 109:462-5.

Williams MC, Krammer J, O'Brien WF. The value of the cervical score in predicting successful outcome of labor induction. ***Obstet Gynecol*** 1997; 90:784-9.

Wing DA, Paul RH. Induction of labor with misoprostol for premature rupture of membranes beyond thirty-six weeks' gestation. ***Am J Obstet Gynecol*** 1998; 179:94-9.

Wing DA, Tran S, Paul RH. Factors affecting the likelihood of successful induction after intravaginal misoprostol application for cervical ripening and labor induction. ***Am J Obstet Gynecol*** 2002; 186:1237-43.

Wolf SB, Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM. Sublingual misoprostol for labor induction: A randomized clinical trial. ***Obstet Gynecol*** 2005; 105:365-71.

Xenakis EM, Piper JM, Field M, Conway D, Langer O. Preeclampsia: is induction of labor more successful? ***Obstet Gynecol*** 1997; 89:600-3.

Zieman M, Fong SK, Benowitz NL, Banskter D, Darney PD. Absorption kinetics of misoprostol with oral or vaginal administration. ***Obstet Gynecol*** 1997; 90:88-92.

8. Bibliografia de Normatizações

FRANÇA, J.L.; BORGES, S.M.; VASCONCELLOS, A.C.; MAGALHÃES, M.H.A.
– **Manual para normatização de publicações técnico-científicas**. 4^a ed.,
Editora UFMG, Belo Horizonte, 1998. 213p.

Normas e procedimentos para publicação de dissertações e teses. Faculdade
de Ciências Médicas, UNICAMP. Ed. SAD – Deliberação CCPG-001/98
(alterada 2005).

9. Anexos

9.1. Anexo 1 – Termo de Consentimento Pós-Informação

A - INDUÇÃO DO PARTO COM FETO VIVO COM MISOPROSTOL SUBLINGUAL OU VAGINAL – ENSAIO CLÍNICO, RANDOMIZADO E DUPLAMENTE MASCARADO

B - Pesquisador – Francisco Edson de Lucena Feitosa

C - Nome da Paciente - _____
Idade _____ RG _____

D - Em virtude dos elevados índices de cesárea e dos maiores riscos que esta operação acarreta para a paciente, quando comparada ao parto normal, nos propomos a estudar um medicamento com o intuito de induzir o parto normal e diminuir as taxas de cesáreas conseqüentemente suas complicações.

E - A senhora será submetida a ecografia obstétrica abdominal e pela vagina, a exame para avaliar as batidas do coração do bebê e as contrações (cardiotocografia) e ao exame de toque. Estes procedimentos não acarretam riscos para sua saúde ou para a saúde do seu bebê.

F - Através da ecografia avaliaremos o peso do seu feto aproximadamente e a quantidade do líquido amniótico. Através do toque saberemos como está o colo do seu útero.

G - Será administrado misoprostol por via sublingual e vaginal a cada 6 horas.

H - Este medicamento ocasionalmente pode ocasionar o surgimento de náuseas, vômitos e diarreia. Ele também aumenta a frequência e a intensidade das

suas contrações. Ao participar da pesquisa a senhora estará submetida aos riscos inerentes ao trabalho de parto.

- I - Após o início do medicamento o exame para avaliar as batidas do coração do bebê e as contrações será realizado a cada 2 horas em conjunto com o exame de toque. Para tanto, há necessidade que a senhora esteja internada no Hospital.
- J - A sua participação deverá ser de livre e espontânea vontade.
- K - A sua identificação será mantida em segredo e sua identificação não será exposta nas conclusões ou publicações.
- L - Você poderá desistir de participar, a qualquer momento, sem qualquer prejuízo de sua assistência.
- M - Será permitido o acesso às informações sobre procedimentos relacionados à pesquisa.
- N - Somente após devidamente esclarecida e ter entendido o que foi explicado, deverá assinar este documento, caracterizando a sua autorização para participar da pesquisa.
- O - A senhora terá direito a tratamento médico custeado pelo órgão financiador em casos de danos que a justifiquem, diretamente causados pela pesquisa.
- P - Os gastos adicionais, se houverem, serão cobertos pelo orçamento da pesquisa.
- Q - Em caso de dúvidas, poderá comunicar-se com o pesquisador **Francisco Edson de Lucena Feitosa**, que reside à Rua Batista de Oliveira, 1000 apto 1401, Bairro Papicu, Fortaleza-Ce, Cep 60170-036, telefone 3265-3859 e 9983.7306.

O comitê de ética em pesquisa, encontra-se disponível para reclamações pertinentes à pesquisa pelo telefone : 3288.8346.

Fortaleza, _____ de _____ de _____

Paciente

Pesquisador responsável

9.2. Anexo 2 – Estudo-piloto do misoprostol sublingual

Misoprostol Sublingual para Indução do Parto a Termo com Feto Vivo

Sublingual Misoprostol for Induction of Labor at Term Alive Fetus

Francisco Edson de Lucena Feitosa ¹

Melania Maria Ramos de Amorim ²

Carlos Augusto Alencar Júnior ¹

Isabela Cristina Coutinho ²

Zuleika Studart Sampaio¹

¹Maternidade-Escola Assis Chateaubriand da Universidade Federal do Ceará

²Instituto Materno-Infantil de Pernambuco – IMIP

Correspondência para

Francisco Edson de Lucena Feitosa

Rua Batista de Oliveira, 1000 – apto 1401 – Cep 60176-030 – Cocó

Fortaleza – Ce

Tel (fax) (85) 3265.3859 / 3221.3882

e-mail edsonlucena@secrel.com.br

Misoprostol Sublingual para Indução do Parto a Termo com Feto Vivo

Resumo

Este estudo teve como objetivo testar a efetividade do comprimido sublingual de misoprostol, na dose de 25mcg a cada seis horas para indução do parto. Realizou-se ensaio clínico aberto, não randomizado, incluindo 40 gestantes com feto vivo e a termo internadas na Maternidade-Escola Assis Chateaubriand e Instituto Materno-Infantil de Pernambuco. Todas tinham idade gestacional maior que 37 semanas, feto único com boa vitalidade e escores de Bishop menores ou igual a 7. Utilizou-se o comprimido de 25mcg de misoprostol via sublingual, repetindo-se a cada seis horas, até no máximo de quatro doses. O trabalho de parto foi desencadeado em todas as gestantes. O intervalo entre a primeira dose e o início das contrações foi de $4,8 \pm 3,8$ horas. O intervalo entre a primeira dose e o parto variou de 8 a 31 horas, com 95% dos partos ocorrendo nas primeiras 24 horas, sendo 75% por via vaginal. Houve necessidade de mais de uma dose de misoprostol em 60% dos casos. A taquissístolia ocorreu em 12,5% das gestantes. Não ocorreram complicações neonatais. Concluiu-se que comprimido sublingual de 25mcg de misoprostol foi efetivo para desencadeamento do trabalho de parto a termo com feto vivo.

Palavras-chave: Misoprostol Sublingual. Indução do parto. Prostaglandinas.

Sublingual Misoprostol for Induction of Labor at Term Alive Fetus

Summary

The study try to determine effectiveness of sublingual misoprostol (tablets of 25mcg) every 6 hours for induction of labor. An open, non-randomized clinical trial was carried out, including 40 women with at term alive fetus pregnancies hospitalized at Maternidade-Escola Assis Chateaubriand and Instituto Materno-Infantil de Pernambuco. All of them had gestational age ≥ 37 weeks, alive fetus with good vitality and Bishop scores ≤ 7 . Tablets of 25mcg of misoprostol were administered every 6 hours until active labor or maximum of 4 doses. The active labor occurred in 100% of cases after misoprostol administration. The mean (\pm SD) induction-to-labor interval was $4,8 \pm 3,8$ h. Induction-to-delivery interval varied from 8 to 31 hours with 95% of deliveries at first 24 hours and 75% of vaginal deliveries. The frequency of tachysystole was 12,5%. There were no neonatal complications. Sublingual tablet of 25mcg of misoprostol was effective for induction of labor in pregnant women at term alive fetus.

Key-words: Sublingual Misoprostol. Labor induction. Prostaglandins.

Misoprostol Sublingual para Indução do Parto a termo com feto vivo

Sublingual Misoprostol for Induction of Labor at Term Alive Fetus

Introdução

A indução do trabalho de parto a termo pode estar indicada em diversas situações clínicas, incluindo gestações prolongadas, pré-eclâmpsia, diabetes, oligo-hidrânio e restrição do crescimento fetal. Estima-se que mais de 15% de todas as gestantes apresentam indicação de indução do parto (Wing, 1999). No entanto, quando encontra-se uma cérvix desfavorável (escore de Bishop ≤ 6), verifica-se um risco aumentado de falha de indução e cesariana (Rouse et al., 2000), o que pode representar um problema relevante, sobretudo em nosso país, onde as taxas de cesariana já são inaceitavelmente elevadas (Brasil, 2003).

O misoprostol constitui um éster sintético da prostaglandina E₁, inicialmente introduzido no mercado para a prevenção de gastrite e úlcera péptica associadas ao uso de antiinflamatórios não-hormonais. Entretanto, demonstrou-se que o uso na gravidez provocava contrações uterinas no primeiro trimestre e sua efetividade para a interrupção precoce da gravidez foi demonstrada ainda na década de 80 (Herting & Nissen, 1986). Seguiram-se vários relatos de uso para interrupção da gravidez com feto morto no segundo e terceiro trimestre, documentando sua eficácia para preparo cervical e indução do parto (Mariani Neto et al., 1987).

O uso de misoprostol para indução do parto com feto vivo tem sido descrito desde 1991, com o estudo pioneiro de Margulies et al, que utilizaram uma dose de 50mcg da droga por via vaginal, a cada duas horas, até o parto ou dose máxima de 600mcg. Desde então, diversos outros esquemas com dosagens progressivamente menores foram propostos, conduzindo-se ensaios clínicos controlados que comparam o uso de misoprostol com vários métodos para indução do parto, como sonda de Foley, ocitocina e prostaglandina E₂ (dinoprostone) (Alfirevic, 2001; Hofmeyr & Gulmezoglu, 2003).

Uma revisão sistemática publicada na Biblioteca Cochrane avaliou 45 ensaios clínicos randomizados nos quais a administração de misoprostol por via oral

e vaginal foi comparada com placebo ou indução por outros métodos. A conclusão dos revisores foi que o misoprostol é mais efetivo que os métodos convencionais para amadurecimento do colo e indução do parto, associando-se a maior frequência de partos vaginais dentro de 24 horas e menor necessidade de utilização de ocitocina. Entretanto, não conseguiram definir qual a melhor dosagem e melhor via de administração do misoprostol (Hofmeyr & Gulmezoglu, 2003).

Alguns estudos têm comparado a via oral com a via vaginal, descrevendo-se maior eficácia e menor frequência de efeitos colaterais quando se utiliza o misoprostol por via vaginal (How et al., 2001; Fisher et al., 2001). Além disso, diferenças na farmacocinética das duas vias evidenciam um perfil mais favorável para a via vaginal, que resultam em maior duração da ação, níveis plasmáticos mais estáveis e maior área sob a curva (ASC). A biodisponibilidade sistêmica com a via vaginal é três vezes maior que aquela observada com a via oral, resultando em uma ASC com seis horas de, respectivamente, 956 pg•h/mL *versus* 300 pg•h/mL (Zieman et al., 1997; Tange et al., 2002). Desta forma, doses menores e intervalos maiores podem ser utilizados por via vaginal (Fisher et al., 2001).

Estudos recentes têm sugerido a possibilidade de uso do misoprostol por via sublingual para indução do parto. Shetty et al. (2001, 2002) conduziram dois ensaios clínicos randomizados, comparando misoprostol sublingual na dose de 50mcg com misoprostol oral (50mcg ou 100mcg). Na dose de 50mcg por via oral ou sublingual, a via sublingual foi mais efetiva, com maior frequência de parto vaginal (73,8% x 45,7%) e menor intervalo de tempo entre o início da indução e o parto (20 horas x 28,3 horas)¹³. Entretanto, quando se comparou misoprostol sublingual com a dose oral de 100mcg, não houve diferença significativa entre os grupos na frequência de parto vaginal, no tempo entre a primeira dose e o parto, na utilização de ocitocina, na taxa de cesáreas, na frequência de taquissístolia e de hiperestimulação.

Embora os estudos supracitados apontem para a possibilidade de uso do misoprostol sublingual para indução do parto, novos ensaios clínicos são necessários para determinar eventuais benefícios da via sublingual, bem como para determinar a dose ideal e, principalmente, comparar a via sublingual com a vaginal, uma vez

que esta última apresenta melhor perfil farmacocinético, com uma maior área sob a curva, em relação à via oral (Zieman et al., 1997; Tang et al., 2002).

Por outro lado, deve-se destacar que todos os estudos utilizando a via sublingual lançaram mão do comprimido comercialmente disponível de Cytotec (Searle), originalmente preparado para o uso por via oral, na dose de 200mcg, o que requer seu fracionamento quando usado para indução do parto. No Brasil, desde 1998, foi lançado o comprimido de 25mcg de misoprostol para uso vaginal, com o nome fantasia de Prostokos (Hebron S/A), de indicação exclusiva para indução do parto e uso restrito aos hospitais (Brasil, 2001). Com finalidade de pesquisa, o mesmo laboratório desenvolveu em 2003 o comprimido específico para uso sublingual, também na dose de 25mcg.

O presente estudo foi realizado com o objetivo de testar a efetividade do comprimido sublingual de misoprostol, na dose de 25mcg a cada seis horas, para indução do parto em gestantes internadas em dois hospitais-escola.

Métodos

Realizou-se um estudo-piloto, que consistiu em um ensaio clínico aberto, envolvendo 40 gestantes em dois hospitais-escola: a maternidade-escola assis chateaubriand (universidade federal do ceará) e o instituto materno-infantil de pernambuco (imip). Os comprimidos de misoprostol para uso sublingual foram preparados exclusivamente para esta pesquisa pelo laboratório Hebron, são bem menores que o Prostokos® de 25mcg para uso vaginal (FIGURA 1)O cálculo do tamanho da amostra foi realizado no programa STATCALC do Epi-Info 6.04b, prevendo-se um percentual de partos nas primeiras 24 horas em torno de 90%, semelhante ao encontrado em ambos os serviços após uso de misoprostol vaginal (Sampaio et al., 2004), com uma precisão de 10% e um nível de confiança de 95%. De acordo com este cálculo, seriam necessárias 35 pacientes, número que foi aumentado para 40, prevendo-se eventuais diferenças nesta frequência.

Incluíram-se pacientes com gestação única, idade gestacional maior ou igual que 37 semanas, feto vivo, em apresentação cefálica, com peso fetal estimado

por ultra-sonografia < 4000g, índice de líquido amniótico (ILA) maior que 5cm, cardiotocografia basal anteparto normal e índice de Bishop menor ou igual a seis.

Foram excluídas as gestantes com cesárea prévia, cicatriz uterina por miomectomia, apresentação anômala, grande multiparidade (> 5 partos), provas de vitalidade fetal alteradas (cardiotocografia, perfil biofísico fetal e Doppler), restrição de crescimento fetal, gestação múltipla, amniorrexe prematura e qualquer contra-indicação para o parto vaginal.

A idade gestacional foi estimada pela data da última menstruação, quando conhecida e confiável, e pela ultra-sonografia realizada na primeira metade da gestação ou na segunda metade da gestação, desde que compatível com a data da última menstruação e confirmada pelo índice de Capurro. Realizou-se, obrigatoriamente, exame de cardiotocografia basal anteparto imediatamente antes do uso do misoprostol.

A administração do misoprostol foi realizada na Enfermaria de Patologia Obstétrica, pelo médico residente que oferecia o comprimido sublingual (25mcg) e orientava cada paciente a colocá-lo embaixo da língua, aguardando sua completa dissolução. A seguir, as pacientes foram acompanhadas, monitorizando-se a presença de contrações uterinas a cada hora, até o parto. O intervalo entre as doses foi de seis horas, até o início do trabalho de parto, obtendo-se padrão contrátil satisfatório, ou o máximo de quatro doses. Considerou-se padrão contrátil satisfatório a presença de pelo menos três contrações de 40 ou mais segundos de duração, em 10 minutos de observação. Após seis horas da administração da última dose do medicamento e na ausência de trabalho de parto, o tratamento era suspenso e o caso deveria ser reavaliado.

Após deflagração do trabalho de parto, as gestantes passaram a ser acompanhadas pelos médicos de plantão do Centro Obstétrico em ambas as instituições, monitorizando-se a dinâmica uterina e a frequência cardíaca fetal. A ausculta fetal foi realizada de forma intermitente em todos os casos, a cada 15 minutos, antes, durante e depois das contrações, quando presentes. Cardiotocografia foi realizada de forma intermitente a cada duas horas, até o parto, ou ainda se considerado necessário pelo médico-assistente para documentação de distúrbios da

contratilidade uterina e da frequência cardíaca fetal. A dinâmica era verificada clinicamente, a cada 30 minutos.

Analisaram-se as seguintes variáveis: características demográficas das pacientes (idade, idade gestacional, paridade, escore de Bishop inicial) e indicações para indução do parto (condição clínica e/ou obstétrica preponderante impondo a resolução da gestação). Os desfechos primários incluíram os parâmetros relacionados à indução do trabalho de parto: intervalo transcorrido entre o início da indução (administração do primeiro comprimido) e o início das contrações uterinas; intervalo entre o início das contrações e o parto; intervalo entre administração do primeiro comprimido e o parto; número de doses de misoprostol necessárias até obtenção de padrão contrátil satisfatório (início do trabalho de parto); necessidade de utilização de ocitocina para condução do trabalho de parto; distúrbios da contratilidade uterina (taquissistolia, hipertonia e síndrome de hiperestimulação); alterações da frequência cardíaca fetal (FCF) durante o trabalho de parto; eliminação de mecônio intraparto; efeitos colaterais gastrointestinais (náuseas, vômitos, diarreia); tipo de parto (vaginal ou abdominal) e indicação do parto abdominal.

Os distúrbios da contratilidade uterina foram diagnosticados de acordo com as recomendações do *Royal College of Obstetricians na Gynaecologists (RCOG-2001)*, considerando-se taquissistolia a presença de pelo menos cinco contrações uterinas por dois períodos consecutivos de dez minutos. A hipertonia foi caracterizada quando houve uma contração única de pelo menos dois minutos de duração. A síndrome de hiperestimulação foi definida na vigência de taquissistolia ou hipertonia uterina associada a padrões anômalos de frequência cardíaca fetal pela cardiotocografia. As alterações da frequência cardíaca fetal consideradas foram bradicardia (abaixo de 110bpm), desacelerações tardias (DIPs tipo II) e/ou perda de variabilidade dos batimentos cardio-fetais.

O tratamento da taquissistolia foi realizado com nifedipina na dosagem de 20mg por via sublingual, repetindo-se a cada 30 minutos, se necessário. Além disto, preconizava-se a adoção de decúbito lateral esquerdo e oxigenioterapia materna (O₂ sob cateter, 5 litros/minuto).

Pesquisaram-se ainda os desfechos neonatais: idade gestacional (Capurro), peso (em gramas), escores de Apgar no primeiro e no quinto minutos, necessidade de reanimação neonatal, oxigenioterapia (ventilação mecânica ou CPAP nasal), óbito fetal (natimortos) e óbito neonatal precoce (durante a primeira semana de vida). O atendimento aos recém-nascidos seguiu as normas recomendadas em cada Instituição.

Os dados coletados foram devidamente registrados em formulário-padrão, pré-codificado para entrada de dados em computador e em seguida digitados em banco de dados criado no programa estatístico Epi-Info versão 3.2 para Windows, que também foi utilizado para análise estatística. Obtiveram-se tabelas de distribuição de frequência, medidas de tendência central e de dispersão. Realizou-se também análise de sobrevivência para determinação do percentual cumulativo de partos em função do tempo (horas).

Este estudo respeitou as normas da Declaração de Helsinque e da resolução nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde para pesquisa em seres humanos, tendo sido aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa de ambas as instituições. Todas as pacientes foram devidamente informadas sobre os objetivos da pesquisa e somente foram incluídas caso concordassem livremente em participar, assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Resultados

Realizou-se indução do parto com misoprostol sublingual em quarenta gestantes, com idade variando entre 18 e 36 anos. As nulíparas representaram a maioria da amostra (72,5%). A idade gestacional média foi de 39 semanas, com variação de 37 a 42 semanas. Escores de Bishop < 4 foram encontrados em 65% dos casos (Tabela 1).

A gestação prolongada (52,5%) e as síndromes hipertensivas (30%) foram as principais indicações da indução.

Todas as gestantes desencadearam o trabalho de parto após administração do misoprostol. O intervalo médio entre a primeira dose do misoprostol e o início das contrações foi de $4,8 \pm 3,8$ horas, com variação de duas a 15 horas. O tempo decorrido entre a primeira dose e o parto variou entre 8 e 31 horas.

Levando em consideração apenas o tempo transcorrido entre o desencadeamento das contrações e o parto, a média foi de $6,8 \pm 4,2$ horas (Tabela 2).

Em 95% dos casos o parto ocorreu nas primeiras 24 horas depois do início da indução (Figura 2), ultimando-se este por via vaginal em 75% das pacientes. O percentual de parto a fórceps foi de 10%. Houve necessidade de uso de mais de uma dose do misoprostol em 60% das mulheres, com mediana de duas doses. O uso de ocitocina foi restrito a 22,5% das gestantes (Tabela 2).

Avaliando os efeitos sobre a contratilidade uterina, encontrou-se que 12,5% das mulheres desencadearam taquissistolia e nenhuma apresentou síndrome de hiperestimulação. Os efeitos colaterais relacionados com o uso da droga foram observados em apenas três pacientes (7,5%) (Tabela 2).

No tocante aos desfechos neonatais, apenas um recém-nascido apresentou escore de Apgar no primeiro minuto menor que 7 e nenhum escore de Apgar de quinto minuto menor que 7. Não houve necessidade de reanimação neonatal, admissão em UTI neonatal ou óbitos. O peso ao nascer variou entre 2350g e 3420g, com média de 3220. A idade gestacional avaliada pelo método de Capurro foi de $39,2 \pm 1,4$ semanas.

Discussão

Os resultados do presente estudo evidenciam uma elevada efetividade do misoprostol em nova apresentação específica para uso sublingual, com sucesso de 100% para desencadeamento do trabalho de parto, 95% de partos dentro das primeiras 24 horas da indução e 75% de partos por via vaginal, sem efeitos deletérios para o binômio mãe-feto.

Estes resultados não são surpreendentes quando se considera que o misoprostol representa, na atualidade, alternativa extremamente eficaz para indução do trabalho de parto em gestantes com colo desfavorável, como demonstram as revisões sistemáticas publicadas por Sanchez-Ramos et al, 2002, e Hofmeyr & Gulmezoglu., 2003. Apesar disto, ainda há necessidade de determinar, através de ensaios clínicos, a melhor dosagem, o melhor intervalo e a melhor via de

administração. Esta é uma das sugestões para pesquisa da revisão sistemática publicada pela Biblioteca Cochrane (Hofmeyr & Gulmezoglu, 2003).

A via sublingual representa uma alternativa válida para indução do parto, conforme já foi demonstrado por Shetty et al, 2001 e 2002. Esta via atinge o maior e mais rápido pico de concentração, em relação a todas as outras vias de administração. Sua biodisponibilidade, medida através da área sob a curva, é 46% maior que a da via oral. Isto pode ser explicado pela ausência da primeira passagem hepática. O grande suprimento sanguíneo da língua e o pH relativamente neutro na cavidade bucal também são fatores contributivos (Tang et al., 2002).

Ensaio clínico controlado comparando misoprostol sublingual com outras vias para indução do parto são escassos. Na verdade, até o presente momento, revisando a literatura médica (bancos de dados LILACS, MEDLINE, SCIELO e Biblioteca Cochrane) não encontramos comparação da via sublingual com a vaginal, que é considerada o padrão-ouro para indução do trabalho de parto. Por outro lado, os estudos realizados em todo o mundo utilizam o comprimido originalmente formulado para uso oral (Cytotec), fracionado para uso sublingual nas dosagens preconizadas (Shetty et al, 2001; 2002).

Shetty et al., 2002, compararam a utilização de 50mcg de misoprostol sublingual com 100mcg de misoprostol via oral, encontrando um percentual de 75% de partos vaginais nos dois grupos, porém com dois casos de hiperestimulação em cada grupo. Em nosso estudo, obtivemos um percentual semelhante de partos vaginais, mas sem casos de hiperestimulação e com uma frequência de taquissístolia de 12,5%.

Mesmo sabendo das limitações metodológicas dos ensaios clínicos abertos, estes resultados corroboram a conclusão de alguns autores de que a dose de 25mcg é o suficiente para desencadear o trabalho de parto sem, entretanto, aumentar a frequência de alterações da contratilidade uterina. Esta orientação já foi preconizada pelo ACOG para recomendações pertinentes ao uso do misoprostol na prática clínica diária.

Este ensaio clínico é o primeiro estudo brasileiro utilizando comprimido de misoprostol de 25mcg especialmente preparado para uso sublingual, e foi desenhado

visando a obter informações preliminares para um ensaio clínico randomizado comparando a via sublingual com a via vaginal. Deve-se destacar que essa formulação, além de ser específica para administração sublingual, tem sabor agradável, rápida dissolução e evita os problemas decorrentes do fracionamento do comprimido oral, em que não se garante a utilização da dose efetiva da droga.

Evidentemente, estes resultados precisam ser corroborados por ensaios clínicos controlados. A comparação com a dose padrão de 25mcg por via vaginal deve ser realizada, e os resultados em termos de sucesso da indução, frequência de partos nas 24 horas e percentual de partos vaginais devem ser cotejados nos dois grupos. É possível que a via sublingual possa representar a mais potente via de administração de misoprostol, já que o efeito uterino é proporcional ao nível sérico da droga (Tang et al., 2002), mas esta possibilidade deve ser testada em estudos com poder suficiente para evidenciar eventuais diferenças entre as diversas vias, além de comparar a frequência de possíveis efeitos adversos maternos e fetais.

A partir dos resultados preliminares aqui descritos, iniciamos desde junho de 2004 um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, envolvendo três instituições de ensino e pesquisa do Nordeste. Neste estudo, além dos resultados em termos de eficácia para indução do parto, também está sendo avaliada a aceitabilidade das pacientes em relação às diversas vias, porque a preferência das pacientes pode ser decisiva para definir a via de administração da droga, caso se constatem eficácia e segurança semelhantes.

Leituras Suplementares

1. Wing DA. Labor induction with misoprostol. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181:339-45.
2. Rouse DJ, Owen J, Hauth JC. Criteria for failed labor induction: prospective evaluation of a standardized protocol. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 671-7.
3. Brasil. Ministério da Saúde/DataSUS. Nascidos vivos. Disponível em URL: <http://www.datasus.gov.br>. Acesso em 11/08/2003.
4. Herting RL, Nissen CH. Overview of misoprostol clinical experience. *Dig Dis Sci* 1986; 31 (2 Suppl): 47-54.
5. Mariani Neto C, Leão EJ, Barreto EMCP et al. Uso do misoprostol para indução do parto com feto morto. *Rev Paul Med* 1987; 105: 325-8.
6. Margulies M, Catuzzi P, Voto LS, Imaz FU. Induccion del trabajo de parto con un analogo de la PgE₁. *Prensa Med Arg* 1991; 78: 9-13.
7. Alfirevic Z. Oral misoprostol for induction of labor. *Cochrane Database Syst Rev* 2001: CD001338.
8. Hofmeyr GJ, Gulmezoglu AM. Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD000941.
9. How HY, Leaseburge L, Khoury JC et al. A comparison of various routes and dosages of misoprostol for cervical ripening and the induction of labor. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 911-5.
10. Fisher SA, Mackenzie VP, Davies GA. Oral versus vaginal misoprostol for induction of labor: a double-blind randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 906-10.
11. Zieman M, Fong SK, Benowitz NL et al. Absorption kinetics of misoprostol with oral or vaginal administration. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 88-92.
12. Tang OS, Schweer H, Seyberth HW et al. Pharmacokinetics of different routes of administration of misoprostol. *Hum Reprod* 2002; 17: 332-336.
13. Shetty A, Danielian P, Templeton A. A comparison of oral and vaginal misoprostol tablets in induction of labour at term. *BJOG* 2001; 108: 238-43.
14. Shetty A, Danielian P, Templeton A. Sublingual misoprostol for the induction of labor at term. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 72-6.

15. Tang OS, Schweer H, Seyberth HW et al. Pharmacokinetics of different routes of administration of misoprostol. *Hum Reprod* 2002; 17: 332-336.
16. Ziemann M, Fong SK, Benowitz NL et al. Absorption kinetics of misoprostol with oral or vaginal administration. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 88-92.
17. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria 344-12/05/98 da ANVISA. DOU de 22/06/2001. Seção 1, p.150.
18. Sampaio ZS, Alencar Jr CA, Feitosa FEL, Amorim MMR. Fatores associados ao parto vaginal em gestantes de alto risco submetidas a indução do parto com misoprostol. *RBGO* 2004; 26: 21-29.
19. Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM, Delke I. Labor induction with 25mcg versus 50mcg intravaginal misoprostol: A systematic Review. *Obstet Gynecol* 2002;99:145-51.

Tabela 1. Características demográficas das gestantes submetidas à indução do parto com misoprostol sublingual 25mcg

Característica	
Idade em anos (variação)	18 – 36
Idade em anos (média \pm DP)	24,5 \pm 5,6
Paridade (variação)	0 – 4
Paridade (mediana)	0
Nulíparas (n, %)	29 (72,5)
Idade gestacional em semanas (variação)	37 – 42 semanas
Idade gestacional em semanas (média \pm DP)	39,1 \pm 1,8
Escore de Bishop inicial (variação)	0 – 6
Escore de Bishop inicial (mediana)	4
Escore de Bishop \leq 4 (n, %)	26 (65,0)

Tabela 2. Desfechos relacionados à indução do trabalho de parto com misoprostol sublingual 25mcg

Desfechos relacionados à indução do parto	
Intervalo (horas) entre a primeira dose e o início das contrações (variação)	2 – 15
Intervalo (horas) entre a primeira dose e o início das contrações (média \pm DP)	4,8 \pm 3,8
Intervalo (horas) entre o início das contrações e o parto (variação)	6 – 16
Intervalo (horas) entre o início das contrações e o parto (média \pm DP)	6,8 \pm 4,2
Intervalo (horas) entre a primeira dose e o parto (variação)	8 – 31
Intervalo (horas) entre a primeira dose e o parto (média \pm DP)	12,2 \pm 5,4
Número de doses de misoprostol (variação e mediana)	1 – 4 (mediana: 2)
Pacientes requerendo mais de uma dose de 25mcg de misoprostol (n, %)	24 (60,0)
Uso de Ocitocina (n, %)	9 (22,5)
Taquissistolia (n, %)	5 (12,5)
Alterações da FCF (n, %)	não houve
Síndrome de Hiperestimulação (n, %)	não houve
Eliminação de Mecônio (n, %)	3 (7,5)
Efeitos colaterais gastrointestinais (náuseas, vômitos, diarreia)	3 (7,5)
Partos em 24 horas (n, %)	38 (95)
Parto vaginal (n, %)	30 (75,0)
Fórceps (n, %)	4 (10,0)
Total = 40 pacientes	

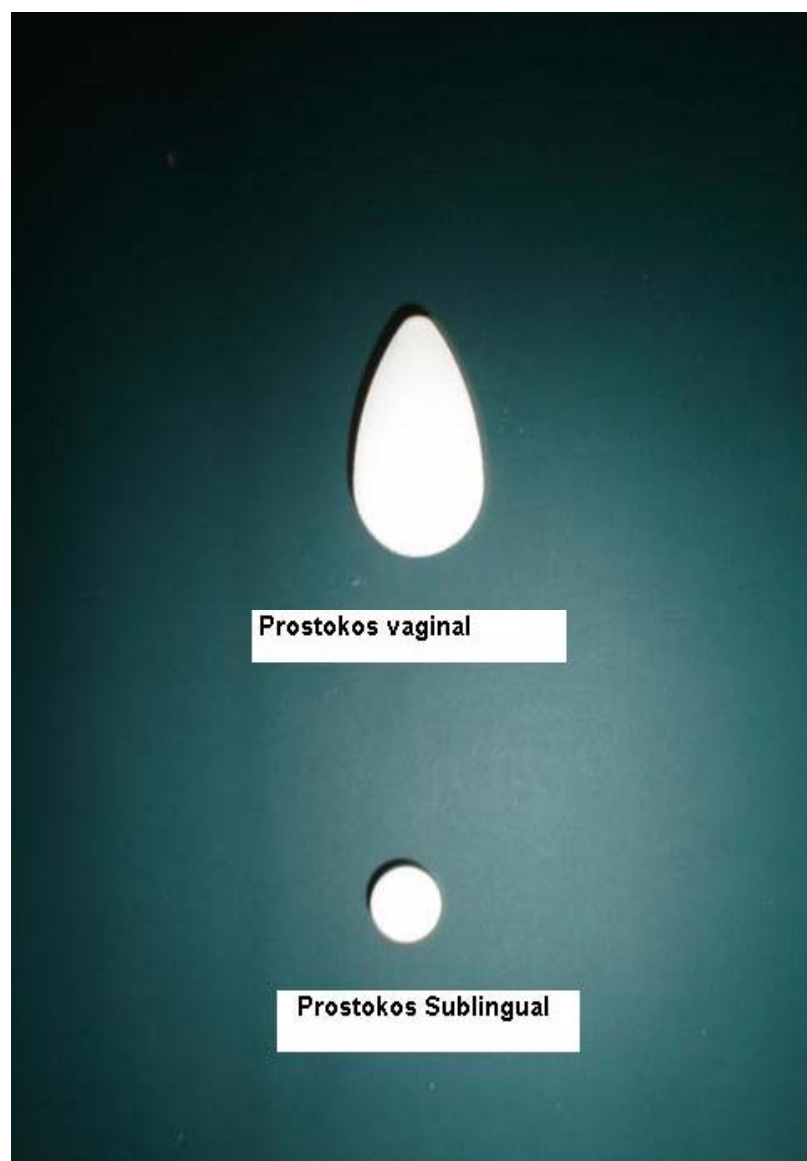


Figura 1. Comprimidos de Prostokos vaginal e sublingual

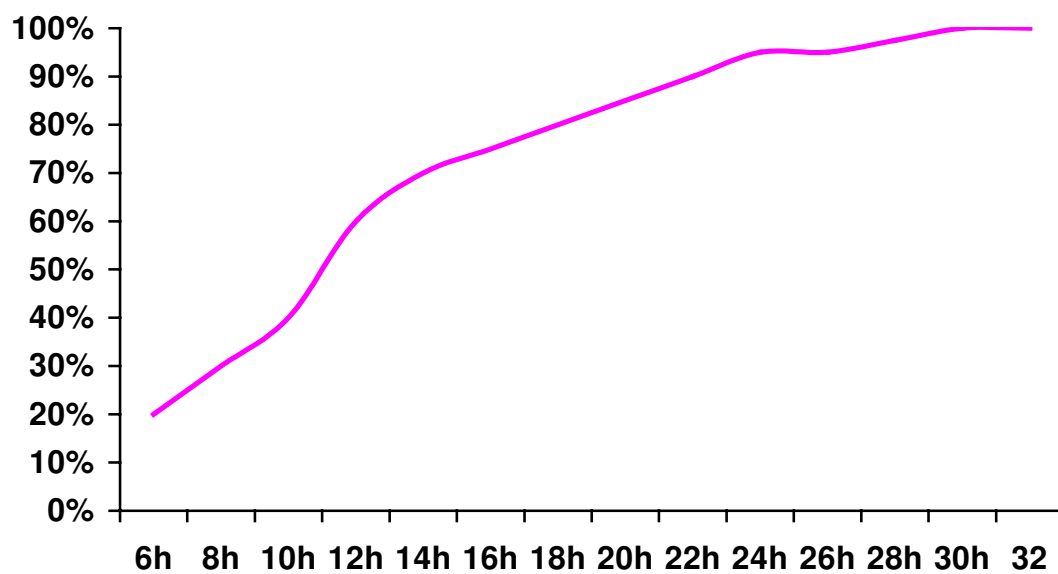


Figura 2. Porcentagem acumulada de partos pós administração do misoprostol sublingual (25mcg), em função do tempo (horas)

9.3. Anexo 3 – Coleta de Dados

No. da randomização

IDADE DATA

G P A INDICAÇÃO _____

DUM IG UM IG USG

ILA cm Peso Fetal Estimado gramas

CTG Basal – Normal (1) Subnormal (2) Patológico (3)

BISHOP MODIFICADO

PONTUAÇÃO	0	1	2	3
Alt. apresent	-3	-2	-1 ou 0	1-2
Dilatação	0	1 – 2 cm	3 – 4 cm	> 4
Comprimento	> 4 cm	2 – 4 cm	1 - 2 cm	< 1
Consistência	Firme	Intermediário	Amolecido	-
Posição	Posterior	Medianizado/ anterior		-

1^a dose – horário : h

BISHOP INICIAL

2^a dose – horário : h

BISHOP

3^a dose – horário : h

BISHOP

4^a dose – horário :

BISHOP BISHOP > 6h

OCITOCINA	Não (2)	Sim (1)	Dose _____ Tempo de uso _____ (h)
CTG INTRAPARTO	Taquissistolia (1)		Hiperestimulação (2)
Tocólise	Não (2)	Sim (1)	Droga _____

PARTO DATA

HORA :H

DURAÇÃO DO TRABALHO DE PARTO

horas

TIPO DE PARTO (1) vaginal
Indicação _____

(2) fórceps (3) Cesárea

ASPECTO DO LA NO MOMENTO DO PARTO

(1) Claro (2) Meconial

EFEITOS COLATERAIS

(1) Vômitos (2) Náuseas (3) Hipertermia

(4) Diarréia

INTERCORRÊNCIAS NO PARTO:

(1) Sim (2) Não

Qual _____

INTERCORRÊNCIAS NO PUERPÉRIO:

(1) Sim (2) Não

Qual _____

RECÉM NASCIDO

RN PESO gramas

(1) PIG (2) AIG (3) GIG

APGAR 1º 5º

CAPURRO Semanas

(1) PRÉ-TERMO

(2) TERMO

(3) PÓS-TERMO

INFECÇÃO PERINATAL:

(1) Sim

(2) Não

INTERNAMENTO EM UTI NEONATAL:

(1) Sim

(2) Não

TEMPO DE INTERNAMENTO Dias

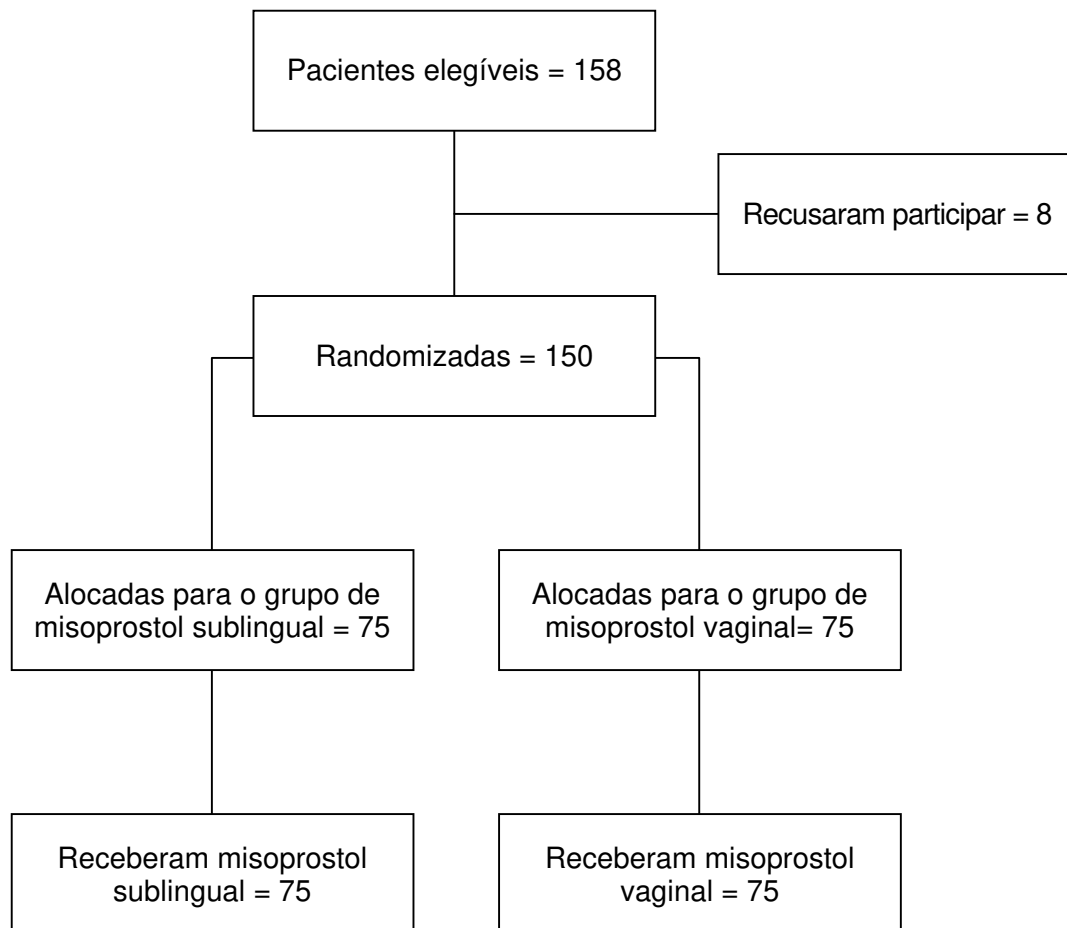
ÓBITO NEONATAL:

(1) Sim

(2) Não

Causa _____

9.4. Anexo 4 – Fluxograma



9.5. Anexo 5 – Aprovação do Comitê de Ética



Universidade Federal do Ceará
Comitê de Ética em Pesquisa

Of. Nº 434/04

Fortaleza, 13 de maio de 2004

Protocolo nº 54/04

Pesquisador responsável: Francisco Edson de Lucena Feitoza

Deptº./Serviço: Maternidade escola Assis Chateaubriand/UFC

Título do Projeto: “Indução do parto com feto vivo com Misoprostol sublingual ou vaginal – ensaio clínico randomizado duplamente mascarado”

Levamos ao conhecimento de V.Sª. que o Comitê de Ética em Pesquisa e do Complexo Hospitalar da Universidade Federal do Ceará – COMEPE, dentro das normas que regulamentam a pesquisa em seres humanos, do Conselho Nacional de Saúde – Ministério da Saúde, Resolução nº196 de 10 de outubro de 1996 e Resolução nº 251 de 07 de agosto de 1997, publicadas no Diário Oficial, em 16 de outubro de 1996 e 23 de setembro de 1997, respectivamente, aprovou o projeto supracitado na reunião do dia 12 de maio de 2004.

Atenciosamente,

Elisabete Amaral de Moraes
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa
COMEPE/HUWC/UFC