

# Farmacocinética e farmacodinâmica do misoprostol em Obstetrícia

Pharmacokinetics and pharmacodynamics of misoprostol in Obstetrics

Alex Sandro Rolland Souza<sup>1</sup>  
Melania Maria Ramos Amorim<sup>2</sup>  
Aurélio Antônio Ribeiro Costa<sup>3</sup>  
Carlos Noronha Neto<sup>4</sup>

## Palavras-chave

Misoprostol  
Gravidez  
Misoprostol/farmacologia

## Keywords

Misoprostol  
Pregnancy  
Misoprostol/pharmacology

## Resumo

Nos últimos anos a antecipação do parto vem sendo uma prática frequente na Obstetrícia. O misoprostol é um produto sintético, metil análogo da prostaglandina E<sub>1</sub> que tem recebido maior atenção, principalmente para a indução do trabalho de parto e do abortamento, além de outras indicações, como controle da hemorragia pós-parto e para promover modificações na cérvix uterina, facilitando a realização de procedimentos como histeroscopia e colocação de dispositivo intrauterino. A administração do misoprostol atualmente é realizada por diferentes vias: oral, vaginal, bucal, sublingual e retal. Assim, é prudente o conhecimento da farmacologia, dos efeitos e mecanismos de ação do misoprostol nas diferentes formas de administração, com base nas evidências científicas e de acordo com os graus de recomendação. O maior pico do nível plasmático de misoprostol, em ordem decrescente, é do grupo sublingual, oral, vaginal com adição de água e vaginal. A biodisponibilidade é também maior na via sublingual. Entretanto, o nível plasmático é mantido por um maior período de tempo quando a via vaginal é utilizada.

## Abstract

Anticipation of delivery has been a frequent practice in Obstetrics nowadays. Misoprostol is a synthetic methyl analogue of prostaglandin E<sub>1</sub> that has been used mainly for induction of labor and abortion, as well as for other indications like prevention and control of postpartum hemorrhage. In Gynecology, its use has been introduced to induce cervical modifications for facilitating gynecologic procedures as hysteroscopy and intrauterine device insertion. Misoprostol administration can be done by different routes: oral, vaginal, buccal, sublingual and rectal. Therefore, it is prudent to study pharmacokinetics and pharmacodynamics of this drug and its various routes of administration, according to scientific evidences and grades of recommendation. The highest plasmatic peak of misoprostol, in decreasing order, is sublingual, oral, vaginal and vaginal plus water administration route. Bioavailability is also greater for sublingual route. Notwithstanding, plasmatic levels are maintained for more time when vaginal route is used.

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

<sup>1</sup> Pós-graduando (doutorado) em Saúde Materno-Infantil do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP) – Recife (PE); coordenador da Residência Médica em Medicina Fetal do IMIP – Recife (PE), Brasil

<sup>2</sup> Doutora em Tocoginecologia pela Universidade Estadual de Campinas (Unicamp) – Campinas (SP); professora da Pós-graduação em Saúde Materno-Infantil do IMIP – Recife (PE), Brasil

<sup>3</sup> Doutor em Tocoginecologia pela Unicamp – Campinas (SP); preceptor da Residência Médica em Tocoginecologia do IMIP – Recife (PE), Brasil

<sup>4</sup> Pós-graduando (doutorado) em Saúde Materno-Infantil do IMIP – Recife (PE), Brasil

Não há conflito de interesses.

## Introdução

O maior desenvolvimento da Obstetrícia e da Perinatologia, decorrente dos avanços nos recursos propedêuticos, permitiu a detecção mais precoce das complicações maternas e fetais, exigindo por vezes a antecipação do parto. Esta prática tem demonstrado crescimento nos últimos anos, principalmente em hospitais de referência para gestação de alto risco (A),<sup>1</sup> contribuindo para aumentar a incidência de cesarianas.

Com a intenção de diminuir os altos índices de cesarianas, várias formas de antecipação do parto têm sido estudadas. O misoprostol, um produto sintético, metil análogo da prostaglandina E<sub>1</sub> (PGE<sub>1</sub>), tem recebido maior atenção para a indução do trabalho de parto e do abortamento. Inicialmente, foi descoberta atuação relevante do misoprostol sobre o sistema gastrointestinal, que passou a ser utilizado para tratamento de úlceras pépticas, com efeitos colaterais menores que outros tratamentos utilizados na época. Posteriormente, sugeriu-se uma ação sobre o sistema genital, que culminava em abortamentos (A)<sup>2</sup> e o medicamento passou a ser utilizado indiscriminadamente com esta finalidade (D).<sup>3</sup> Atualmente, vem sendo utilizado em Obstetrícia, sobretudo para indução do trabalho de parto (A)<sup>4-8</sup> ou abortamento (A)<sup>2</sup> e controle da hemorragia pós-parto (A)<sup>9</sup> e, na Ginecologia, para induzir modificações na cérvix uterina facilitando a realização de procedimentos, como histeroscopia (A)<sup>10</sup> e colocação de dispositivo intrauterino (A).<sup>11</sup>

A utilização do misoprostol na Ginecologia e Obstetrícia foi inicialmente proposta pela via de administração oral (A)<sup>4</sup> e vaginal (A).<sup>5</sup> Entretanto, na tentativa de facilitar a administração e oferecer mais conforto às mulheres, outras formas de administração foram sugeridas como bucal (A)<sup>6</sup>, sublingual (A)<sup>6,7</sup> e retal (A).<sup>8</sup> Desta forma, é prudente o conhecimento da farmacologia, dos efeitos e mecanismos de ação do misoprostol nas diferentes formas de administração, baseada nas evidências científicas, de acordo com o grau de recomendação. A compreensão dessas propriedades farmacocinéticas das diferentes vias de administração do misoprostol pode ajudar na escolha do melhor tratamento para as várias aplicações clínicas.

## Metodologia

Foram pesquisados os bancos de dados *Medline/Pubmed*, *Lilacs/SciELO* e a biblioteca *Cochrane*, à procura de artigos nacionais, internacionais e das melhores evidências científicas disponíveis. Utilizaram-se os descritores na língua portuguesa e inglesa, como misoprostol, gravidez e misoprostol/farmacocinética para pesquisa dos artigos. A seleção inicial dos artigos foi realizada com base

em seus títulos e resumos e, quando relacionados ao assunto, buscou-se o texto completo. Todos os artigos sobre misoprostol e farmacologia foram incluídos, não havendo critério de exclusão quanto ao desenho do estudo, tendo em vista a necessidade de uma revisão abrangente. Os artigos utilizados nesta pesquisa se restringiram aos idiomas inglês, espanhol e português.

Foram pesquisados 47 artigos e, destes, 25 foram selecionados para escrever a presente revisão, no período de 1980 a 2009. Deu-se prioridade aos artigos mais recentes, pois expõem aplicabilidades mais coerentes com a prática médica atual e artigos com o maior nível de evidência. Na ausência de revisão sistemática e ensaios clínicos, artigos de menor evidência foram avaliados, além de revisões narrativas e consensos de sociedades médicas.

## Histórico

Com o aumento do conhecimento sobre bioquímica, fisiologia e farmacologia das prostaglandinas, postulou-se que estas teriam papel relevante sobre o sistema gastrointestinal, especificamente para o tratamento das úlceras pépticas. Desde 1967, a função inibidora da secreção gástrica das prostaglandinas E foi descoberta por Robert, Gemzell-Danielsson e Ho. Entretanto, existem dificuldades para a aplicação clínica da prostaglandina natural. Primeiro, ela é rapidamente metabolizada, resultando em baixa atividade quando administrada por via oral e tem ação de curta duração por via parenteral. Além disso, apresenta numerosos efeitos adversos e instabilidade química com um curto tempo de meia-vida. Desta forma, dificuldades na obtenção, purificação, falta de seletividade, instabilidade metabólica e inativação oral desestimularam seu uso (D).<sup>12</sup>

Em 1973 houve o desenvolvimento de um análogo sintético da prostaglandina E<sub>1</sub>, o misoprostol. Assim, a terapêutica e a prevenção de afecções gastrointestinais, como as úlceras pépticas, tornaram-se possíveis, resultando em compostos com efeitos colaterais mínimos, quando comparados aos tratamentos até então utilizados.

A primeira modificação realizada foi o deslocamento do grupamento hidroxila da posição 15 da cadeia lateral da prostaglandina E<sub>1</sub> natural para a posição 16. Esta substituição diminuiu os efeitos colaterais como tremores, vômitos e diarreia, sem alterar a capacidade de inibição da secreção ácida gástrica (B).<sup>12</sup> A seguir, foi realizada a adição de um radical metil ao carbono 16, aumentando significativamente a potência e a duração da ação, quando administrado oralmente (B).<sup>12</sup>

Durante sua fase experimental, esta prostaglandina sintética foi denominada CS-29333, com peso molecular de 382,54 Dalton e uma fórmula empírica C<sub>22</sub>H<sub>38</sub>O<sub>5</sub>, sendo estabilizada

em dispersão de 1:100 em hidroxipropilmetilcelulose. Sua denominação química é metil-11 $\alpha$ , 16-dihidroxi-16-metil-9-oxoprost-13-em-1-oato (D).<sup>13</sup>

O misoprostol, com o nome comercial de Cytotec<sup>®</sup>, droga desenvolvida pela G.D. Searley & Company, foi autorizado para uso no Brasil em 1986 para tratar úlcera gástrica e duodenal, sendo liberado pela *Food and Drug Administration* (FDA) apenas para essa finalidade. O laboratório brasileiro Biolab, em 1988, começou a comercializar o Cytotec<sup>®</sup> que era vendido em drogarias sem restrições. Em julho de 1991, o Ministério da Saúde do Brasil alterou a regulamentação e comercialização da droga, com a intenção de restringir o seu uso como abortivo. Assim, o Cytotec<sup>®</sup> pôde ser vendido com a retenção da cópia da prescrição médica para controle oficial. No Brasil, em 1998, o Ministério da Saúde suspendeu a produção e a venda do misoprostol devido ao descumprimento das determinações do Centro de Vigilância Sanitária. No entanto, em 1999, o misoprostol voltou a ser comercializado com uso restrito aos estabelecimentos hospitalares devidamente cadastrados e credenciados junto à Autoridade Sanitária competente, conforme publicação da Portaria no. 344, de 12 de maio de 1998 e atualizada em 2008 (D).<sup>3,14</sup>

O comprimido de Cytotec<sup>®</sup>, que está disponível no mundo, contém 200  $\mu$ g de misoprostol, enquanto que a dose recomendada para indução do parto com feto vivo pelo *American College of Obstetrics and Gynecology* (ACOG), em 2000, (D)<sup>15</sup> e o Ministério da Saúde do Brasil, em 2001, é de 25  $\mu$ g (D).<sup>14</sup> A administração de 25  $\mu$ g de misoprostol a partir de um comprimido de 200  $\mu$ g significa fracioná-lo em oito partes, o que gera dificuldade em sua administração. Assim, o Hebron S/A – Indústrias Químicas e Farmacêuticas disponibilizou no Brasil o Prostokos<sup>®</sup>, misoprostol em apresentação de comprimido de 25  $\mu$ g, registrado na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) sob no. 1.1557.0044 para uso vaginal, com indicação precisa para indução do parto e de venda exclusiva para as maternidades.

## Farmacologia

Diante das várias vias de administração do misoprostol em Ginecologia e Obstetria, como oral, vaginal, sublingual, bucal e retal (A),<sup>4-8</sup> surgiram estudos avaliando a farmacocinética desta droga, de acordo com a forma de administração. Estes estudos avaliaram principalmente o pico de concentração, situação que representa como a droga está sendo absorvida. O tempo do pico de concentração reflete a velocidade de absorção e a área da concentração sobre o tempo, denotando o total de droga exposta, sendo equivalente à biodisponibilidade (B).<sup>12,16</sup>

Em um estudo que comparou quatro formas de administração do misoprostol, oral, sublingual, vaginal e vaginal com adição de água em 40 mulheres, observou-se que o pico do nível plasmático foi maior no grupo sublingual (574,8 $\pm$ 250,7 pg/mL) que no oral (287,6 $\pm$ 144,3 pg/mL), o vaginal com adição de água (162,8 $\pm$ 57,1 pg/mL) e o vaginal (125,0 $\pm$ 53,8 pg/mL). A biodisponibilidade foi também maior para a via sublingual. No entanto, o nível plasmático foi mantido por um maior período de tempo quando a via vaginal foi utilizada (B).<sup>16</sup>

## Mecanismo de ação

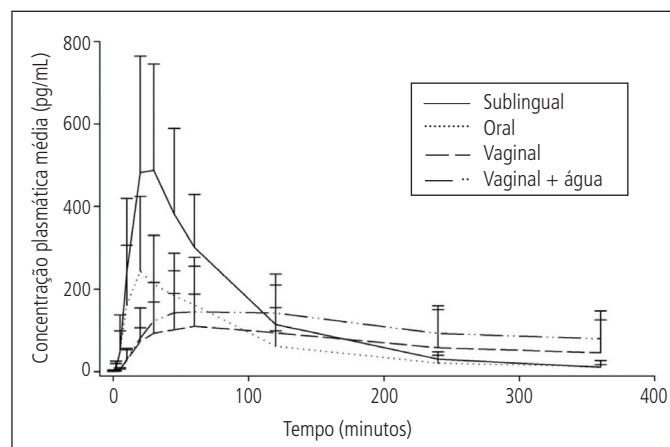
As prostaglandinas apresentam diversos efeitos sobre o organismo. Na cérvix uterina atuam basicamente sobre a matriz extracelular, com dissolução das fibras colágenas, aumento do ácido hialurônico e aumento do conteúdo de água da cérvix. Além disso, relaxam o músculo liso da cérvix e facilitam a dilatação, ao mesmo tempo em que permitem o acréscimo do cálcio intracelular, promovendo contração uterina eficaz e suave. Todos estes mecanismos permitem o progressivo esvaecimento e a dilatação cervical, concomitante ao discreto aumento inicial da atividade uterina (D).<sup>17</sup>

## Via de administração oral

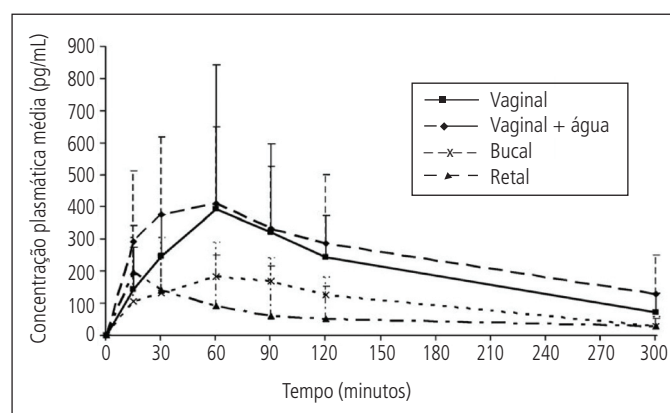
Estudos sugerem que, após a administração oral, o misoprostol é rápido e completamente absorvido no trato gastrointestinal. Contudo, é rápido e extensivamente metabolizado em sua forma ácida na primeira passagem hepática (de-esterificação). Uma dose única de 400  $\mu$ g de misoprostol oral leva a um aumento rápido do nível plasmático, que alcança o pico de concentração em 30 minutos e declina rapidamente em 120 minutos, permanecendo em nível baixo (B)<sup>12,16,18,19</sup> (Figura 1).

## Via de administração vaginal

Estudos sugeriram que a administração do misoprostol por via vaginal foi mais efetiva que a oral na indução do abortamento por motivos médicos (A)<sup>2</sup>, e na indução do parto (A).<sup>5</sup> O primeiro estudo sobre farmacocinética do misoprostol, comparando a via de administração oral com a vaginal, foi realizado em 1997 nos Estados Unidos. Observou-se que existem diferenças farmacocinéticas entre as duas vias de administração, podendo explicar as diferenças encontradas na prática clínica. Diferentemente da via oral, ocorre um aumento gradual na concentração plasmática após a administração vaginal do misoprostol, alcançando-se nível máximo após 70 a 80 minutos e seguindo-se lento declínio, com nível da droga ainda detectável após seis horas. Embora a



**Figura 1** - Concentração plasmática média do ácido de misoprostol de acordo com o tempo, segundo a via de administração sublingual, oral e vaginal<sup>13</sup>



**Figura 2** - Concentração plasmática média do ácido de misoprostol de acordo com o tempo, segundo a via de administração vaginal, bucal e retal<sup>20</sup>

concentração do pico na via de administração oral seja maior que na vaginal, a área abaixo da curva, correspondendo à biodisponibilidade, é maior na via vaginal. Assim, em função da concentração prolongada no soro do misoprostol administrado por via vaginal, sugere-se que, nesta via, devam ser utilizados intervalos mais longos entre as doses do que na via oral (B)<sup>20</sup> (Figuras 1 e 2).

Observou-se, ainda, coeficiente de variação maior na via de administração vaginal em relação à oral, representando na prática clínica uma absorção que pode ser variável e incompleta (B).<sup>20</sup> Esta variação na absorção pode ser devido às características individuais de cada mulher, do pH vaginal ou da presença de hemorragias. A adição de água ao comprimido de misoprostol é comum na prática clínica, na tentativa de melhorar a absorção. No entanto, estudos não têm demonstrado melhora da biodisponibilidade do misoprostol vaginal com esta prática (B)<sup>12,16</sup> (Figuras 1 e 2).

## Via de administração sublingual

A via de administração sublingual do misoprostol vem sendo bastante estudada por diminuir supostamente o número de exames vaginais e, por isso, proporcionar mais conforto para as pacientes (A).<sup>6,7</sup> O comprimido é muito solúvel e pode ser dissolvido em 20 minutos quando colocado abaixo da língua. Estudo realizado, comparando as três principais vias de administração do misoprostol, oral, vaginal e sublingual, observou que a via sublingual apresenta um curto tempo do pico de concentração, um maior pico de concentração média e grande biodisponibilidade em relação às outras vias (B)<sup>12,16</sup> (Figura 1).

O pico de concentração é alcançado 30 minutos após a administração oral e sublingual do misoprostol, enquanto que na via vaginal este pico ocorre, em média, com 75 minutos. Desta forma, o início de ação é bastante rápido quando as vias sublingual e oral são utilizadas. Observou-se também que o pico de concentração médio por via sublingual é maior que o oral e vaginal, o que se deve à rápida absorção pela mucosa sublingual, evitando a primeira passagem hepática (B)<sup>12,16</sup> (Figura 1).

## Via de administração bucal

Na via de administração bucal, o comprimido é colocado entre os dentes e a bochecha, permitindo que a absorção ocorra pela mucosa bucal. Estudos clínicos têm mostrado que a via bucal também é efetiva para a indução do parto (A),<sup>6</sup> motivando assim a realização de estudos sobre farmacocinética do misoprostol por esta via de administração (B).<sup>19,21</sup>

A curva de absorção pela via bucal é muito semelhante à vaginal, mas a concentração da droga no soro permanece mais baixa durante o período estudado de seis horas (B)<sup>19</sup> (Figura 2). Observa-se um tempo médio para alcançar o pico de concentração do misoprostol de 75 minutos, similar à administração vaginal. No entanto, a área da curva de absorção da via bucal é a metade da via de administração vaginal (B).<sup>19</sup> Outro estudo, comparando a via de administração bucal e sublingual, encontrou que a área da curva do misoprostol sublingual é quatro vezes maior que a bucal (B).<sup>21</sup>

## Via de administração retal

A via de administração retal tem sido estudada para utilização do misoprostol no tratamento da hemorragia pós-parto (A),<sup>9</sup> sendo pouco estudada para indução do trabalho de parto (B).<sup>8</sup> Assim, um estudo sobre a farmacocinética do misoprostol administrado por via retal foi realizado, observando-se que a

curva de absorção após administração retal do misoprostol é semelhante à vaginal, embora a área da curva corresponda a apenas 1/3 da via vaginal (B)<sup>19</sup> (Figura 2).

## Efeitos adversos

A administração do misoprostol encontra-se contraindicada durante o primeiro trimestre de gravidez, devido ao risco de malformações congênitas (B).<sup>22</sup> A síndrome de Möebius, por exemplo, caracterizada por paralisia facial, microrretrognatia e hipotonia axial, encontra-se associada ao uso do misoprostol. Em revisão sistemática, que incluiu quatro estudos de caso-controle com 10.641 pacientes, encontrou-se associação entre o uso de misoprostol no primeiro trimestre e aumento do risco de síndrome de Möebius (OR=25,31; IC95%=11,11-57,66), defeitos dos membros (OR=11,86; IC95%=4,86-28,90) e anomalias congênitas em geral (OR=3,56; IC95%=0,98-12,98) (B).<sup>22</sup>

Os principais efeitos adversos observados com a administração do misoprostol são calafrios, diarreia, náuseas, vômitos, taquissístolia, hiperestimulação uterina, hipertermia e eliminação de mecônio (A).<sup>4-7</sup>

A ruptura uterina tem sido associada à utilização do misoprostol para indução do parto, o que o torna contraindicado para indução do parto em gestações com cicatriz uterina (C).<sup>23</sup> Em um estudo, a ruptura de incisão uterina foi observada em dois casos de gestantes com cesariana anterior que tiveram o parto induzido com misoprostol, no total de 17 pacientes estudadas. O misoprostol foi administrado na dosagem de 25 µg a cada seis horas até um máximo de quatro doses. No primeiro caso de ruptura verificou-se evolução do trabalho de parto dentro de 23 horas até a dilatação total, com período expulsivo de duas

horas. Utilizou-se nova dose de misoprostol e ocitocina, com diagnóstico de corioamnionite durante o trabalho de parto. No segundo caso foram administradas três doses de misoprostol. Foi observada na primeira dose a manutenção de contrações regulares durante oito horas. Após 27 horas da primeira dose, com 4 cm de dilatação, a parturiente foi submetida à cesariana de emergência, com suspeita (confirmada) de ruptura uterina (C).<sup>23</sup>

Um relato de caso relacionou anemia hemolítica aguda com acantocitose ao uso de altas doses de misoprostol (C).<sup>24</sup> Todavia, são necessárias novas evidências para confirmação desta associação. Outro relato de caso evidenciou um caso de morte materna devido à superdosagem de misoprostol oral, com o objetivo de promover abortamento. A paciente ingeriu 12 mg da medicação e apresentou falência de múltiplos órgãos, sinais de abdome agudo e instabilidade hemodinâmica com hemorragia digestiva superior. Submeteu-se à laparotomia exploradora com evidência de necroses esofágica e gástrica (C).<sup>25</sup> Em relação a relatos de caso, não se pode estabelecer associação causal e deve-se ainda frisar que ambos os relatos referem-se ao uso de doses de misoprostol elevadas, que não são habitualmente utilizadas na prática clínica.

## Considerações finais

A administração do misoprostol atualmente é realizada por diferentes vias: oral, vaginal, bucal, sublingual e retal. Nesta revisão, observou-se que o maior pico do nível plasmático de misoprostol, em ordem decrescente, é do grupo sublingual, oral, vaginal com adição de água e vaginal, sendo a biodisponibilidade também maior na via sublingual. Entretanto, o nível plasmático é mantido por maior período de tempo quando a via vaginal é utilizada.

## Leituras suplementares

- Nicholson JM, Parry S, Caughey AB, Rosen S, Keen A, Macones GA. The impact of the active management of risk in pregnancy at term on birth outcomes: a randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;198(5):511.e1-15.
- Kulier R, Gülmezoglu AM, Hofmeyr GJ, Cheng L, Campana A. Medical methods for first trimester abortion (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2009. Oxford: Update Software.
- Brasil. Ministério da Saúde. Área Técnica de Saúde da Mulher. Indução do parto. In: Ministério da Saúde. Parto, aborto e puerpério: assistência humanizada à mulher. Brasília; 2001.
- Alfirevic Z, Weeks A. Oral misoprostol for induction of labour (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2009. Oxford: Update Software.
- Hofmeyr GJ, Gülmezoglu AM. Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(1):CD000941.
- Muzonzini G, Hofmeyr GJ. Buccal or sublingual misoprostol for cervical ripening and induction of labour (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(4):CD004221.
- Souza AS, Amorim MM, Feitosa FE. Comparison of sublingual versus vaginal misoprostol for the induction of labour: a systematic review. *BJOG*. 2008;(11):1340-9.
- Arcanjo FCN, Alencar Junior CA, Feitosa FEL, Amorim MMR. Uso de misoprostol retal para indução do parto em gestantes com amniorrexe prematura: ensaio clínico fase II. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2003;25(7):491-9.
- Mousa HA, Alfirevic Z. Treatment for primary postpartum haemorrhage (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2009. Oxford: Update Software.
- da Costa AR, Pinto-Neto AM, Amorim M, Paiva LH, Scavuzzi A, Schettini J. Use of misoprostol prior to hysteroscopy in postmenopausal women: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Minim Invasive Gynecol*. 2008;15(1):67-73.
- Li YT, Kuo TC, Kuan LC, Chu YC. Cervical softening with vaginal misoprostol before intrauterine device insertion. *Int J Gynaecol Obstet*. 2005;89(1):67-8.
- Tang OS, Gemzell-Danielsson K, Ho PC. Misoprostol: pharmacokinetic profiles, effects on the uterus and side-effects. *Int J Gynaecol Obstet*. 2007;99 (Suppl 2):S160-7.
- Karim A. Antiulcer prostaglandin misoprostol: single and multiple dose pharmacokinetic profile. *Prostaglandins*. 1987;33 Suppl:40-50.
- Brasil. Ministério da Saúde. Área Técnica de Saúde da Mulher. Indução do parto. In: Ministério da Saúde. Parto, aborto e puerpério: assistência humanizada à mulher. Brasília; 2001.

15. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG committee opinion Number 228. Induction of labor with misoprostol. *Int J Gynecol Obstet.* 2000;69:77-8.
16. Tang OS, Schweer H, Seyberth HW, Lee SWH, Ho PC. Pharmacokinetics of different routes of administration of misoprostol. *Hum Reprod.* 2002;17(2):332-6.
17. Arias F. Pharmacology of oxytocin and prostaglandins. *Clin Obstet Gynecol.* 2000;43(3):455-68.
18. Khan RU, El-Refaey H, Sharma S, Sooranna D, Stafford M. Oral, rectal and vaginal pharmacokinetics of misoprostol. *Obstet Gynecol.* 2004;103(5 Pt 1):866-70.
19. Meckstroth KR, Whitaker AK, Bertisch S, Goldberg AB, Darney PD. Misoprostol administered by epithelial routes: Drug absorption and uterine response. *Obstet Gynaecol.* 2006;108(3 Pt 1):582-90.
20. Ziemann M, Fong SK, Benowitz NL, Banskter D, Darney PD. Absorption kinetics of misoprostol with oral or vaginal administration. *Obstet Gynecol.* 1997;90(1):88-92.
21. Schaff EA, DiCenzo R, Fielding SL. Comparison of misoprostol plasma concentration following buccal and sublingual administration. *Contraception.* 2005;71(1):22-5.
22. da Silva Dal Pizzol T, Knop FP, Mengue SS. Prenatal exposure to misoprostol and congenital anomalies: systematic review and meta-analysis. *Reprod Toxicol.* 2006;22(4):666-71.
23. 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(5 Pt 2):828-30.
24. Filippini A, Villa G, Corrocher R, De Franceschi L. Acute hemolytic anemia with acanthocytosis associated with high-dose misoprostol for medical abortion. *Ann Emerg Med.* 2007;50(3):289-91.
25. Henriques A, Lourenço AV, Ribeirinho A, Ferreira H, Graça LM. Maternal death related to misoprostol overdose. *Obstet Gynecol.* 2007;109(2 Pt 2):489-90.