

# O uso do misoprostol para indução do trabalho de parto

Use of misoprostol for induction of labor

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>  
 Francisco Edson Lucena Feitosa<sup>5</sup>

## Palavras-chave

Misoprostol  
 Trabalho de parto induzido  
 Ensaio clínico

## Key words

Misoprostol  
 Labor, induced  
 Clinical trial

## Resumo

Atualmente, estão disponíveis diversos métodos de indução do parto. Entretanto, ainda não há consenso sobre o mais efetivo e com menor frequência de efeitos adversos. O misoprostol administrado por via vaginal tem sido utilizado rotineiramente tanto para amadurecimento como para indução do parto, porém outras formas de administração vêm sendo propostas, como comprimido oral, sublingual, bucal, retal e, mais recentemente, solução oral com dose escalonada. A via de administração recomendada pelas diretrizes de sociedades de ginecologia e obstetrícia continua sendo a vaginal, porém ainda é necessário definir qual a melhor e a menor dosagem capaz de desencadear o trabalho de parto, com a menor incidência de complicações. A dose recomendada atualmente é de 25 µg a cada quatro ou seis horas. A administração oral do misoprostol apresenta efetividade semelhante à vaginal, porém novos estudos ainda são necessários para determinar o melhor esquema terapêutico. As vias de administração bucal, sublingual e retal devem ser reservadas a protocolos de pesquisas, devendo ser estimulada a realização de novos estudos para determinar se existem vantagens em relação à via vaginal, além de definir a menor dose eficaz e o perfil de segurança.

## Abstract

Currently, several methods for induction of labor are available, but it remains uncertain which is more effective and safe with less frequency of adverse effects. Vaginal misoprostol has been utilized routinely for both preparation of cervix and induction of labor. However, other routes of administration have been proposed, like oral, sublingual, buccal, rectal and, recently, a titrated oral solution. Guidelines continue to recommend vaginal administration, but it is necessary to define the best and lowest dose capable of starting labor with fewer complications. The current recommended dose of vaginal misoprostol is 25 µg each four or six hours. Oral misoprostol has effectiveness similar to vaginal misoprostol, but new trials are still necessary to determine the ideal therapeutic schema. Buccal, sublingual and rectal routes should be restricted to research protocols. Randomized controlled trials should be conducted to determine whether there are advantages of these alternative routes in relation to vaginal administrations and to define their safety profile, as well as the ideal dose for labor induction.

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

<sup>1</sup> Pós-graduando (Doutorado) em Saúde Materno Infantil e Coordenador da Residência Médica em Medicina Fetal do IMIP – Recife (PE), Brasil

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

<sup>3</sup> Doutor em Tocoginecologia pela Unicamp – Campinas (SP), Brasil; 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

<sup>5</sup> Doutor em Obstetrícia pela Unicamp – Campinas (SP), Brasil; Coordenador da Residência em Tocoginecologia da Universidade Federal do Ceará (UFCE) – Fortaleza (CE), Brasil

**Endereço para correspondência:** Alex Sandro Rolland de Souza – Avenida Rui Barbosa, 579, apto. 406 – Graças – Recife (PE), Brasil – CEP 52011-040

–E-mail: alexrolland@uol.com.br

## Introdução

A indução do parto representa uma intervenção comumente realizada tanto por indicações clínicas ou obstétricas, quanto eletricamente, a termo, por conveniência do obstetra ou da paciente. Consiste na utilização de métodos que desencadeiam contrações uterinas efetivas antes que estas se iniciem espontaneamente, com o objetivo de promover a dilatação cervical e a descida da apresentação, culminando no parto vaginal<sup>1</sup>(D).

O percentual de partos induzidos varia de acordo com o país e a região, estimando-se que no Reino Unido cerca de 20% dos nascimentos sejam induzidos. A preocupação com o excesso de cesarianas nas últimas décadas tem despertado um crescente interesse pelos métodos de indução, buscando-se o mais efetivo e seguro para o binômio materno-fetal<sup>2</sup>(B). Entretanto, a indução do parto tem sido considerada em alguns estudos como fator de risco para cesárea, o que pode estar relacionado com a presença de condições cervicais desfavoráveis, traduzidas em geral por um escore de Bishop menor ou igual a seis<sup>3</sup>(C).

Vários métodos de indução de parto têm sido propostos, desde os métodos naturais, como a estimulação mamária, até métodos artificiais, mecânicos ou medicamentosos. Dentre os métodos mecânicos, destacam-se os dilatadores cervicais osmóticos (laminária) e os cateteres extraovulares, como a sonda de Foley (técnica de Krause). Também podem ser utilizados para indução do parto a ruptura artificial das membranas ovulares e o descolamento das membranas do polo inferior fetal, métodos limitados por exigirem dilatação cervical prévia e não serem bem aceitos pelas pacientes<sup>4</sup>(D). Da mesma forma, estão disponíveis no arsenal obstétrico diversos medicamentos com a finalidade de promover contrações uterinas e/ou modificações cervicais, dentre os quais os mais estudados são, inequivocamente, a ocitocina e as prostaglandinas<sup>5</sup>(A).

Muitos dos estudos clínicos com uso de drogas para a indução do parto foram realizados utilizando-se prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), como a dinoprostona em baixas doses por via vaginal, tendo sido demonstrada boa eficácia deste medicamento<sup>5</sup>(A). Contudo, as preparações de prostaglandinas são caras e sensíveis ao clima tropical, o que torna difícil o seu uso nos países em desenvolvimento, como o Brasil. Nos Estados Unidos da América (EUA), o Food and Drug Administration (FDA) aprovou, em 1992, para uso em humanos a PGE<sub>2</sub> gel e, em 1995, o pessário de silicone da PGE<sub>2</sub>, que promove uma liberação contínua da droga<sup>1</sup>(D). No Brasil, em 2007, foi lançado o Propess<sup>®</sup> 10 mg, um sistema de liberação vaginal de dinoprostona. Entretanto, mesmo nos lugares em que se dispõe da prostaglandina, 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 por constituir uma

alternativa efetiva, barata e segura, sendo ainda mais fácil de estocar e utilizar que a PGE<sub>2</sub> em gel ou pessário<sup>6-33</sup>(D).

O objetivo desta revisão foi avaliar a eficácia e a segurança dos diversos esquemas e vias de utilização de misoprostol para a indução do parto. A compreensão dessas particularidades pode ajudar na seleção do melhor tratamento e da via de administração mais adequada com base nas melhores evidências científicas correntemente disponíveis.

## Metodologia

Realizou-se uma busca nos bancos de dados Medline/Pubmed, Lilacs/SciELO e biblioteca Cochrane por de artigos nacionais, internacionais e das melhores evidências científicas disponíveis, as quais foram classificadas de acordo com seu nível e grau de recomendação. Utilizaram-se os descritores, na língua portuguesa e inglesa, “misoprostol”, “trabalho de parto induzido” e “ensaio clínico” 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 as doses e vias de administração do misoprostol foram incluídos, não havendo critério de exclusão quanto ao desenho do estudo, tendo em vista a necessidade de uma revisão abrangente. Os artigos utilizados nesta pesquisa se restringiram aos idiomas inglês, espanhol e português.

Foram encontrados 389 artigos, dos quais 30 foram selecionados para compor a presente revisão, todos publicados no período de 1999 a 2009. Deu-se prioridade aos artigos mais recentes, pois expõem aplicabilidades mais coerentes com a prática médica atual, artigos com o maior nível de evidência, revisões narrativas e consensos de sociedades médicas.

## Misoprostol para indução do trabalho de parto

Nos últimos dez anos, várias pesquisas foram publicadas sobre a utilização do misoprostol para indução do parto com feto vivo. Inicialmente, o misoprostol administrado por via vaginal foi comparado aos métodos rotineiramente utilizados, como dinoprostona, ocitocina, outros métodos de indução e até mesmo o placebo. Constatando-se os efeitos satisfatórios do uso do misoprostol para indução do trabalho de parto, os estudos passaram a focar diferentes esquemas terapêuticos e várias vias de administração.

### Via de administração vaginal

Vários estudos realizados recentemente compararam o misoprostol com a dinoprostona. Um ensaio clínico com 130 gestantes

apresentando indicação de indução do trabalho de parto comparou 50 µg de misoprostol vaginal com 0,5 mg de dinoprostona em gel cervical, ambos administrados a cada seis horas por um período máximo de 24 horas. A frequência de parto vaginal com 24 horas foi significativamente maior no grupo do misoprostol (75 *versus* 53,8; RR=1,40; IC95%=1,07–1,45). Não houve diferença significativa entre os grupos quando comparadas as médias de intervalo do tempo até o parto. A incidência de cesarianas por frequência cardíaca não-tranquilizadora foi maior com a administração da dinoprostona, mas sem diferença estatisticamente significativa (21 *versus* 10,8%; p=0,15). Por outro lado, a frequência de taquissistolia (6,1 *versus* 4,6%; RR=1,15; IC95%=0,6–2,24) e de síndrome de hiperestimulação uterina (7,6 *versus* 4,6%; RR=1,26; IC95%=0,72–2,24) foi um pouco maior com a utilização do misoprostol, mas não houve diferença significativa<sup>6</sup>(A).

Um pequeno ensaio clínico foi realizado com 40 gestantes com indicação de indução do trabalho de parto comparando 100 µg de misoprostol vaginal, administrado a cada quatro horas com 0,5 mg de dinoprostona cervical, administrado a cada 12 horas. O intervalo médio para indução do trabalho de parto foi de 2,08±1,46 horas com o misoprostol e de 2,21±1,20 horas com a dinoprostona, enquanto o intervalo para o parto foi de 6,92±4,01 horas e 12,54±7,73 horas, respectivamente, ambos sem diferença estatisticamente significativa. O parto vaginal ocorreu em 95% das gestantes com o misoprostol e 85% com a dinoprostona, havendo poucos efeitos adversos relatados e nenhuma diferença significativa quanto aos desfechos neonatais<sup>7</sup>(B).

Outros estudos testaram doses menores de misoprostol. Ensaio clínico realizado com 100 gestantes comparou o misoprostol vaginal na dose de 25 µg a cada três horas à dinoprostona na dose de 0,5 mg a cada seis horas, administradas por um máximo de 24 horas, para indução do trabalho de parto. A frequência de parto vaginal ocorrido com 24 horas após o início da indução foi maior com a administração do misoprostol (80 *versus* 62%; RR=1,63; IC95%=0,95–2,81; p=0,047). O intervalo médio do início da indução ao parto foi menor com o misoprostol (13,3±8,74 h *versus* 18,5±11,33 h; p=0,011), assim como houve uma menor necessidade do uso de ocitocina complementar (18 *versus* 50%; RR=0,36; IC95%=0,19–0,69; p=0,001)<sup>8</sup>(B).

Um estudo randomizado multicêntrico foi publicado recentemente, comparando 25 µg de misoprostol vaginal com 3 mg de dinoprostona vaginal em 626 gestantes com indicação de indução do trabalho de parto. A frequência de parto vaginal com 24 horas de indução não diferiu significativamente entre os grupos (misoprostol: 43% *versus* dinoprostona: 47%; IC95% = -3,58–11,05). Outros desfechos maternos e neonatais também foram similares entre os dois tratamentos<sup>9</sup>(A).

Além da comparação do misoprostol vaginal com a dinoprostona vaginal ou cervical, outros estudos foram realizados para comparar misoprostol com ocitocina. Um ensaio clínico randomizado e duplo-cego incluiu 92 gestantes, que receberam 50 µg de misoprostol vaginal e solução placebo intravenosa ou placebo vaginal com solução ativa de ocitocina na dose 1 mU/ min por via intravenosa. A frequência de parto vaginal com misoprostol e ocitocina foi semelhante (61 *versus* 66%; p>0,05). No grupo que utilizou o misoprostol, a taquissistolia foi mais frequente (22 *versus* 2%; p<0,05), houve menor necessidade de ocitocina complementar (64 *versus* 94%; p<0,05) e menor frequência de endometrite e hemorragia pós-parto<sup>10</sup>(A).

De forma semelhante, outro estudo randomizado com 62 gestantes com indicação de indução do trabalho comparou 50 µg de misoprostol vaginal a cada seis horas (máximo de quatro doses) com a administração de ocitocina (máximo de 48 UI/min). Observou-se que o intervalo da indução ao parto foi semelhante nos dois grupos (misoprostol: 12,1 horas; ocitocina: 12,3 horas; p=0,88). Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto ao índice de Apgar e à frequência de mortalidade perinatal. Houve dois casos de hemorragia pós-parto com a utilização de ocitocina e nenhum no grupo do misoprostol. Por outro lado, um caso de ruptura uterina foi reportado com a administração do misoprostol<sup>11</sup>(A).

Estudos comparando misoprostol com placebo também foram realizados. No Brasil, foi realizado um pequeno ensaio clínico duplo-cego com 51 gestantes candidatas à indução do trabalho de parto. O misoprostol vaginal foi administrado na dose de 40 µg a cada quatro horas e comparado com a utilização do placebo vaginal. Observou-se uma maior eficácia do misoprostol em relação ao placebo para o desencadeamento do trabalho de parto (87,5 *versus* 21,1%; p<0,0001) e maior frequência de parto vaginal (75 *versus* 32%; p=0,006)<sup>12</sup>(B).

A possibilidade de uso ambulatorial do misoprostol vaginal foi avaliada em um estudo randomizado que analisou efetividade e segurança do medicamento em 60 gestantes alocadas randomicamente para receber misoprostol 25 µg ou placebo por via vaginal. As pacientes foram continuamente monitoradas por quatro horas e liberadas caso o trabalho de parto ativo não se iniciasse. Retornavam 24 horas após para repetir a administração da medicação. Pacientes cujo trabalho de parto não se iniciasse em 48 horas eram internadas para indução do parto. Das 60 pacientes acompanhadas, 27 (45%) receberam misoprostol e 33 (55%) receberam placebo. A maioria do grupo do misoprostol entrou em trabalho de parto dentro de 48 horas após a medicação em comparação ao placebo (88,9 *versus* 16,7%; p<0,001). O tempo de parto foi mais curto no grupo do misoprostol (36,9±3,8 h;

61,3±3,8 h;  $p < 0,001$ ). Nenhum efeito adverso foi encontrado, porém estudos futuros são necessários para determinar a segurança deste regime de tratamento<sup>13</sup>(A).

As diferentes dosagens do misoprostol vaginal para a indução do trabalho de parto também foram analisadas em ensaios clínicos randomizados. Em um destes, foram acompanhadas 251 gestantes que receberam misoprostol 50 µg ou 25 µg administrados por via vaginal a cada três horas, até o amadurecimento cervical ou início do trabalho de parto, no máximo de oito doses. O desfecho esperado era atingir índice de Bishop superior a 8 ou deflagrar o trabalho de parto ativo nas primeiras 24 horas. As gestantes que receberam 50 µg de misoprostol vaginal tiveram um primeiro estágio de parto mais curto (848 *versus* 1.122 min;  $p < 0,007$ ), menor intervalo entre a indução e o parto (933 *versus* 1.194 min;  $p < 0,013$ ) e diminuição da necessidade de utilização da ocitocina (53,9 *versus* 68%;  $p < 0,015$ ), porém maior frequência de taquissístolia (19 *versus* 7,2%;  $p < 0,005$ ), em relação àquelas que receberam 25 µg de misoprostol vaginal. Os autores sugeriram que houve sucesso na indução do trabalho de parto em ambos os grupos às custas de maior frequência de taquissístolia com a administração de 50 µg de misoprostol vaginal, porém a taquissístolia era facilmente revertida, de forma que essa dosagem poderia representar uma alternativa de flexibilidade para pacientes de baixo risco<sup>14</sup>(A).

No Brasil, um ensaio clínico menor foi realizado com 51 gestantes com indicação de indução de trabalho de parto. Compararam-se duas doses de misoprostol vaginal, 25 µg e 50 µg, a cada quatro horas por um período máximo de 24 horas. O intervalo de tempo entre o início da indução e o parto foi similar nos dois grupos (25 µg=416,3±148,1 min; 50 µg=425±135,9). A frequência de parto vaginal também foi semelhante nos dois grupos (25 µg=82,2%; 50 µg=81,9%). Houve uma frequência de taquissístolia e hiperestimulação uterina de 21,4% com a administração de 25 µg e de 24,3% com 50 µg de misoprostol vaginal, sem diferença estatisticamente significativa. Ressalta-se, contudo, o tamanho limitado da amostra<sup>15</sup>(B).

Dois estudos brasileiros foram publicados descrevendo o uso de doses ainda mais baixas de misoprostol. O primeiro foi publicado em 2002, um ensaio clínico randomizado, cego, com 40 gestantes. Os grupos utilizando 12,5 e 25 µg não apresentaram diferenças significativas quanto ao tempo de início de atividade uterina (20,9±20,4 h e 16,6±9,8 h, respectivamente), tempo entre o início da atividade uterina até o parto (7,8±3,4 h e 6,9±5,0 h), frequência de parto vaginal (65 e 80%) e efeitos indesejados maternos e perinatais. Apesar disso, os autores concluíram que existe uma maior proporção de partos vaginais e menor tempo para o parto com a dose de 25 µg, não se recomendando ainda a

utilização de doses menores como mais vantajosas para o preparo cervical e a indução do parto<sup>16</sup>(B).

O outro estudo foi publicado em 2007, sendo este duplo-cego. Incluíram-se 62 gestantes randomizadas para utilização de 25 ou 12,5 µg de misoprostol vaginal a cada quatro horas, até o máximo de oito doses. Não foram encontradas diferenças significativas entre as doses de 12,5 e 25 µg em relação ao intervalo de tempo entre o início da indução e o parto (1.524 *versus* 1.212 min;  $p = 0,3$ , respectivamente), à frequência de partos vaginais (70 *versus* 71,8%;  $p = 0,7$ ), aos escores de Apgar inferiores a 7 no quinto minuto (3,3 *versus* 6,25%;  $p = 0,5$ ) e à frequência de taquissístolia (3,3 *versus* 6,2%;  $p = 0,5$ ). Assim, os autores concluíram que a dose de 12,5 µg foi efetiva para indução do trabalho de parto<sup>17</sup>(A).

Além dos vários estudos realizados para avaliar a eficácia e a efetividade do misoprostol vaginal, foram encontradas duas revisões sistemáticas que compararam os esquemas posológicos. A primeira incluiu 44 artigos sobre o uso de misoprostol vaginal para indução do parto. Dentre esses, apenas cinco compararam a utilização do misoprostol em doses de 25 e 50 µg por via vaginal e, portanto, preenchem os critérios de inclusão. A meta-análise dos cinco ensaios clínicos randomizados incluiu 933 gestantes (461 utilizaram misoprostol 25 µg e 472 utilizaram 50 µg). Encontrou-se uma menor proporção de hiperestimulação no grupo que recebeu 25 µg (4,4%) em comparação ao grupo que recebeu 50 µg (9,3%) (OR=0,44; IC95%=0,25-0,77), bem como uma menor frequência de taquissístolia (8,9 *versus* 20,8%; OR=0,36; IC95%=0,24-0,53). O intervalo entre o início da indução e o parto vaginal foi aproximadamente cinco horas mais curto no grupo que recebeu 50 µg, embora nenhuma diferença tenha sido encontrada na taxa de cesáreas e partos operatórios (OR=1,11; IC95%=0,70-1,75). O uso da dose de 50 µg esteve associado a uma maior proporção de partos nas primeiras 24 horas (OR=0,68; IC95%=0,47-0,98), maior frequência de parto após única dose (OR=0,57; IC95%=0,32-0,99) e frequência menor de necessidade de ocitocina (OR=1,93; IC95%=1,44-2,59). A taxa de cesáreas por alteração da frequência cardíaca fetal (OR=0,66; IC95%=0,39-1,14), os escores de Apgar do quinto minuto menores que 7 (OR=0,66; IC95%=0,22-1,28) e a necessidade de admissão em UTI neonatal (OR=0,60; IC95%=0,34-1,06) também não apresentaram diferença estatística<sup>18</sup>(A).

A outra revisão sistemática, publicada na biblioteca Cochrane, incluiu 70 estudos nos quais se utilizou o misoprostol vaginal para indução do parto de feto vivo. Os vários esquemas posológicos foram comparados nesta revisão. Concluiu-se que a baixa dosagem de misoprostol vaginal não apresenta maiores falhas de indução do trabalho de parto em 24 horas, porém há



maior necessidade do uso de ocitocina complementar (ECR=12; RR=1,23; IC95%=1,08-1,40). Houve menor frequência de hiperestimulação uterina com ou sem alterações da frequência cardíaca fetal<sup>19</sup> (A).

Nos cinco pequenos estudos em que se comparou misoprostol com placebo (339 gestantes), observou-se que o misoprostol esteve associado com melhora do amadurecimento cervical (RR=0,09; IC95%=0,03-0,24). Observou-se também uma associação significativa com redução da utilização de ocitocina (RR=0,52; IC95%=0,41-0,68) e maior frequência de partos vaginais nas primeiras 24 horas da indução (RR=0,36; IC95%=0,19-0,68). Entretanto, encontrou-se maior frequência de taquissístolia (RR=10,11; IC95%=1,91-53,6)<sup>19</sup>(A).

Quando comparado a prostaglandina E2, prostaglandina intracervical E2 e ocitocina, o misoprostol foi associado à menor possibilidade de o parto não ocorrer nas primeiras 24 horas, com maior frequência de taquissístolia, menor necessidade da utilização de ocitocina e de colo imaturo após 12 a 24 horas. Concluem os revisores que o misoprostol é mais efetivo do que os métodos convencionais para amadurecimento do colo e indução do parto. Ressalta-se, porém, que ainda não está definida qual a melhor dosagem e a melhor via de administração do misoprostol<sup>19</sup> (A).

Considerando-se os resultados dos diversos estudos e das revisões sistemáticas, recomenda-se que o misoprostol vaginal seja utilizado para indução do trabalho de parto com feto vivo<sup>19</sup> (A). Entretanto, outras vias de administração e os diferentes esquemas posológicos ainda estão sendo estudados. A dose atualmente recomendada é de 25 µg por via vaginal a cada quatro ou seis horas<sup>20,21</sup> (D), sendo que doses menores devem ser avaliadas<sup>17</sup> (A) e doses maiores podem ser adotadas em casos selecionados<sup>18</sup> (A).

### Via de administração oral

Vários estudos foram realizados para determinar a eficácia e a segurança da administração do misoprostol por via oral para indução do trabalho de parto. Um ensaio clínico com 310 gestantes foi publicado, comparando misoprostol oral ou vaginal na dose de 50 µg a cada quatro ou seis horas, por no máximo seis doses. O intervalo entre o início da indução e o parto foi significativamente mais curto com a administração vaginal do misoprostol (13,5 *versus* 20,6 h; p<0,010), havendo menor necessidade de ocitocina complementar (44,8 *versus* 53,9%), com aumento da incidência de hiperestimulação uterina e taquissístolia (8,3 *versus* 1,8%)<sup>22</sup> (A).

Seguindo a mesma linha de tratamento, mas considerando um grupo específico de gestantes, comparou-se o uso de no

máximo três doses de 50 µg de misoprostol oral a cada quatro horas com o placebo para indução do trabalho de parto em pacientes com ruptura prematura das membranas. Em 130 das pacientes analisadas, observou-se um intervalo médio de tempo da primeira dose ao início do trabalho de parto menor no grupo do misoprostol oral quando comparado ao placebo (13,7±5,8 h *versus* 20,3±6,8 h; p<0,05). O misoprostol reduziu significativamente a necessidade de ocitocina e de antibióticos (25 *versus* 69,7%; p<0,001). Não foram encontradas diferenças significativas na incidência de cesarianas e de hiperestimulação uterina<sup>23</sup> (A).

A via oral do misoprostol também foi comparada a outras modalidades terapêuticas para indução do trabalho de parto. Um ensaio clínico randomizado descreveu o seguimento de 339 gestantes divididas em três grupos: 100 µg de misoprostol oral; 100 µg de misoprostol oral associado a cateter de Foley intracervical; ou 4 mg de gel de dinoproston vaginal associado a cateter de Foley intracervical. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas na taxa de cesárea, no intervalo entre a utilização dos métodos e o parto, na frequência de taquissístolia e de padrão cardiotocográfico não-tranquilizador, bem como nos escores de Apgar e no pH da veia umbilical<sup>24</sup> (A).

Na tentativa de determinar a melhor dose do misoprostol por via oral, realizou-se um estudo comparativo das duas doses de misoprostol oral. As 251 gestantes candidatas ao estudo foram randomizadas para receber 50 ou 100 µg de misoprostol oral em doses repetidas a cada quatro horas, por um máximo de cinco doses. O intervalo da indução ao parto vaginal foi menor com a administração de 100 µg de misoprostol, mas sem diferença significativa (26,8 *versus* 33,7h). Observou-se uma maior frequência de falha de indução com 50 µg do misoprostol (12,7 *versus* 4,8%; RR=2,6; IC95%=1,07-6,5), porém sem diferenças significativas quanto à via de parto, incidência de cesarianas por frequência cardíaca fetal não-tranquilizadora ou desfechos neonatais<sup>25</sup> (A).

Na revisão sistemática publicada pela biblioteca Cochrane sobre misoprostol oral, vários ensaios clínicos de boa qualidade foram incluídos com diferentes comparações. O misoprostol oral foi comparado ao placebo em sete estudos, totalizando 669 gestantes. Observou-se que o parto vaginal em 24 horas foi mais comum com o misoprostol oral (RR=0,16; IC95%=0,05-0,49), havendo menor necessidade de ocitocina (RR=0,35; IC95%=0,28-0,44) e menor incidência de cesariana (RR=0,61; IC95%=0,41-0,93)<sup>26</sup> (A).

O misoprostol oral foi também comparado à dinoproston vaginal em dez estudos (3.368 gestantes). As mulheres que receberam o misoprostol oral apresentaram menor incidência

de cesariana (RR=0,87; IC95%=0,77-0,98), sem evidência de outras diferenças significativas<sup>26</sup>(A). Em oito ensaios clínicos com 1.026 gestantes, o misoprostol oral foi comparado com a ocitocina. Houve um aumento significativo na frequência de líquido amniótico com mecônio em gestantes com ruptura prematura das membranas quando o misoprostol oral foi administrado (RR=1,72; IC95%=1,08-2,74) (A).<sup>26</sup>

Para a comparação entre o misoprostol oral e vaginal, foram incluídos 26 estudos com 5.096 gestantes. Não se observou diferença significativa entre os grupos quanto à frequência de parto vaginal não ocorrido em até 24 horas (RR=1,05; IC95%=0,76-1,45), necessidade de ocitocina e outros desfechos maternos e perinatais. Encontrou-se uma menor frequência de recém-nascidos com escores de Apgar menores que 7 no quinto minuto (RR=0,65; IC95%=0,44-0,97) e menor incidência de hiperestimulação uterina com o misoprostol oral (RR=0,58; IC95%=0,35-0,96), porém os estudos foram considerados heterogêneos, dificultando a interpretação desse último resultado<sup>26</sup>(A).

Vale ressaltar que o misoprostol oral é um agente efetivo para indução do trabalho de parto tanto em relação à via vaginal como ao placebo<sup>26</sup>(A). Todavia, novos estudos são necessários para se determinar a melhor dose pela via oral e os possíveis efeitos adversos, pois os estudos foram heterogêneos quanto aos esquemas terapêuticos e às doses utilizadas.

### Via de administração sublingual

Em trabalho pioneiro com misoprostol sublingual, Shetty et al.<sup>27</sup> (A), acompanharam 100 gestantes a termo com indicação de indução do parto randomizadas para receber 50 µg de misoprostol sublingual ou oral, repetindo-se a cada quatro horas até o máximo de cinco doses. A frequência de parto vaginal foi maior no grupo que utilizou misoprostol sublingual quando comparado à via oral (73,8 *versus* 45,7%; RR=1,6; IC95%=1,1-2,4), observando-se um menor intervalo de tempo entre o início da indução e o parto (20 *versus* 28,3 h). Somente um caso de taquissistolia foi descrito, o qual ocorreu com o misoprostol sublingual. Os resultados neonatais e a satisfação da paciente não apresentaram diferença significativa entre os grupos<sup>27</sup>(A).

Posteriormente, cinco ensaios clínicos de boa qualidade foram realizados para comparar o misoprostol sublingual ao vaginal, sugerindo que a via sublingual é tão efetiva quanto a vaginal, com o atrativo de ser mais bem aceita pelas pacientes. Todos esses estudos foram incluídos em uma revisão sistemática publicada em 2008 por Souza et al.<sup>28</sup> (A). Nesta revisão, somaram-se 740 gestantes com indicação de indução do parto com feto vivo a termo. Não foi encontrada nenhuma diferença estatisticamente significativa entre as duas vias de administração em relação

à frequência de parto vaginal não ocorrido nas primeiras 24 horas (OR=1,27; IC95%=0,87-1,84), síndrome de hiperestimulação uterina (OR=1,20; IC95%=0,61-2,33) e cesariana (OR=1,3-3; IC95%=0,96-1,85). Entretanto, encontrou-se um risco aumentado de taquissistolia nas pacientes que fizeram uso do misoprostol sublingual (OR=1,70; IC95%=1,02-2,83). Os autores sugerem que o misoprostol sublingual é efetivo para a indução do trabalho de parto, embora ainda sejam necessários estudos para determinar sua segurança, de forma que a utilização desta via deve, por enquanto, ser reservada a protocolos de pesquisa<sup>28</sup>(A).

### Via de administração bucal

A administração bucal do misoprostol foi também considerada uma opção terapêutica para a indução do trabalho de parto. Uma revisão sistemática dos ensaios clínicos randomizados publicada pela Biblioteca Cochrane comparou o uso do misoprostol bucal ou sublingual a outras vias de administração para indução do trabalho de parto. Incluíram-se três estudos com 502 gestantes. A via bucal do misoprostol associou-se com uma tendência a menor taxa de cesarianas que a via vaginal (RR=0,70; IC95%=0,42-1,15), sem diferenças significativas quanto aos outros desfechos maternos e neonatais<sup>29</sup>(A).

Quando dosagens iguais foram utilizadas por via sublingual ou oral, a via sublingual do misoprostol foi associada a uma menor taxa de falha de indução (RR=0,63; IC95%=0,34-1,16), menor necessidade de ocitocina (RR=0,74; IC95%=0,45-1,21) e incidência de cesariana reduzida (RR=0,53; IC95%=0,25-1,14), porém tais diferenças não foram estatisticamente significativas<sup>29</sup>(A).

Os autores concluíram que o misoprostol bucal ou sublingual pode ser tão eficaz quanto as vias de administração oral e vaginal. Entretanto, ressalta-se que existem dados insuficientes relativos às complicações e aos efeitos adversos, devendo ser a via sublingual e a bucal reservadas a protocolos de pesquisa<sup>29</sup>(A).

### Via de administração retal

A via de administração retal do misoprostol tem sido amplamente estudada para o tratamento e prevenção da hemorragia pós-parto. A utilização dessa via de administração foi sugerida para gestantes com ruptura prematura das membranas, sendo encontrado apenas um estudo nas bases de dados pesquisadas.

Em um ensaio clínico aberto e não-controlado, o misoprostol retal foi administrado a 32 gestantes na dose de 50 µg a cada quatro horas até que se deflagrasse o trabalho de parto. Observou-se que o intervalo médio de tempo entre a indução e o início das contrações e entre a indução e o parto foram 299,8±199,9

min e  $681 \pm 340,5$  min, respectivamente. A frequência de taquisistolia foi de 9,4% com aproximadamente 72% das gestantes evoluírem para o parto normal. A corioamnionite e a seps neonatal foram diagnosticadas em 12,5% dos casos. Os autores sugerem que essa via de administração é efetiva na indução do trabalho de parto em gestantes com ruptura prematura das membranas. Entretanto, ressalta-se a necessidade de ensaios clínicos controlados<sup>30</sup>(B).

### Novas formas de administração

Há alguns anos, sugeriu-se que a dose do misoprostol poderia ser aumentada com o tempo caso o trabalho de parto não fosse deflagrado, porém as doses utilizadas foram altas<sup>31</sup>(A). Da mesma forma, surgiram alguns estudos nos quais se utilizou a solução oral (comprimido diluído em água) em vez do comprimido<sup>31-33</sup>(A).

Realizou-se um estudo piloto aberto, incluindo 25 gestantes, às quais se administrou a solução oral com 20 µg de misoprostol a cada duas horas, aumentando-se depois de três doses para 40 µg. Observou-se que 72% dos partos foram vaginais com até 32 horas da indução e duas mulheres apresentaram hiperestimulação uterina. Posteriormente, completou-se um ensaio clínico aberto, totalizando 695 gestantes, no qual se comparou a solução oral de misoprostol na dose de 20 µg a cada hora com a dinoprostona vaginal 2 mg a cada seis horas. Não se encontrou diferença significativa na frequência de partos vaginais nas primeiras 24 horas (RR=1,08; IC95%=0,89-1,31), na frequência de hiperestimulação uterina (RR=1,32; IC95%=0,59-2,98), na incidência de cesarianas (RR=0,80, IC95%=0,58-1,11) e nos resultados neonatais<sup>31</sup>(A).

Com base nessa mesma ideia, outro ensaio clínico randomizado com 526 gestantes foi realizado com a solução oral do misoprostol (20-40 µg a cada duas horas) comparada com a sonda de Foley intracervical associada à solução oral e com a dinoprostona. A falha da indução, caracterizada pela não-ocorrência de parto vaginal dentro de 24 horas, foi similar entre os três grupos. A incidência de cesarianas e a frequência de parto instrumental foram maiores no grupo que utilizou a sonda de Foley e o misoprostol em relação grupo que recebeu apenas o misoprostol, mas esta diferença não foi estatisticamente significativa. Os autores sugerem que a associação da sonda de Foley com a solução oral de misoprostol não melhora os desfechos maternos e neonatais<sup>32</sup>(A).

Um estudo publicado recentemente combinou os dois métodos: solução oral de misoprostol e doses escalonadas para indução do parto em 207 gestações entre a 34<sup>a</sup> e a 42<sup>a</sup> semana de gravidez. Os autores utilizaram uma solução oral de misoprostol preparada

a partir do comprimido de 200 µg diluído em 200 mL de água, o que corresponde a 1 µg/mL. O tratamento foi iniciado com 20 mL a cada hora durante quatro horas, podendo ser aumentada a dose, se necessário, para 40 mL seguidos de 60 mL a cada hora por mais quatro horas, com dose máxima cumulativa de 1.600 µg. Tratou-se de um ensaio clínico randomizado e aberto que comparou a solução oral do misoprostol ao comprimido vaginal de 25 µg a cada quatro horas. Observou-se uma frequência de parto vaginal em 12 horas de 74,3% no grupo da solução oral e de 25,5% no grupo do comprimido vaginal (RR=8,44; IC95%=4,52-15,76), além de uma menor incidência da síndrome de hiperestimulação uterina no grupo da solução oral (0,0 *versus* 11,3%; RR=0,08; IC95%=0,01-0,61). Entretanto, no grupo de mulheres que receberam a solução oral, houve uma maior frequência de náuseas (RR=27,07; IC95%=1,57-465,70). Os autores concluem que a solução oral escalonada está associada a uma menor incidência de hiperestimulação uterina e de cesarianas do que o misoprostol vaginal<sup>33</sup>(A). Destaca-se, ainda, que são insuficientes os estudos randomizados com misoprostol oral e que o uso desta apresentação de misoprostol ainda não pode ser recomendado para a prática clínica.

O esquema terapêutico oral escalonado, com baixas doses a cada hora e aumentadas quando necessário, parece promover uma adaptação à farmacocinética da droga. Assim, esse esquema pode manter uma adequada concentração plasmática da droga, embora sua utilização esteja reservada atualmente a protocolos de pesquisas.

Outra forma de administração é um pessário para inserção vaginal, de liberação lenta, com o misoprostol, chamado de Misopress<sup>®</sup> e formulado pela Cytokine PharmaSciences, Inc., Pensilvânia. Entretanto, ensaios clínicos de fase III ainda estão sendo realizados.

## Considerações finais

A revisão da literatura realizada demonstrou que o misoprostol representa um método efetivo para amadurecimento do colo e indução do parto. A via de administração recomendada é a vaginal, porém ainda é necessário definir qual a melhor e menor dosagem capaz de desencadear o trabalho de parto, com a menor incidência de complicações. A dose atualmente recomendada pelo Ministério da Saúde do Brasil e pelo American College of Obstetricians and Gynecologists é de 25 µg a cada três ou seis horas (D).

A administração oral do misoprostol apresenta efetividade semelhante à da via vaginal, podendo ser utilizado em doses maiores. Doses ainda maiores podem, todavia, ser necessárias,

o que torna importante a discussão com a paciente sobre os riscos e benefícios. Novos estudos ainda são necessários para se determinar o melhor esquema terapêutico.

As vias de administração bucal, sublingual e retal devem, por enquanto, ser reservadas a protocolos de pesquisas e devem ser estimulados novos estudos para que se determine se existem

diferenças na eficácia e segurança das vias vaginal e oral, além de definir a menor dose possível. A preferência das gestantes e o potencial das vias não-vaginais para situações clínicas (como ruptura das membranas) nas quais é aconselhável restringir os exames vaginais também são parâmetros que devem ser adequadamente avaliados em estudos posteriores.

## Leituras suplementares

- American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 107. Induction of labor. *Obstet Gynecol.* 2009;114(2 pt 1):386-97.
- MacDorman MF, Menacker F, Declercq E. Cesarean birth in the United States: epidemiology, trends, and outcomes. *Clin Perinatol.* 2008;35(2):293-307.
- Bishop EM. Pelvis scoring for elective induction. *Obstet Gynecol.* 1964;24(2):266-8.
- Moraes Filho OB, Cecatti JG, Feitosa FEL. Métodos para indução do parto. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2005;27(8):493-500.
- Kelly AJ, Kavanagh J, Thomas J. Vaginal prostaglandin (PGE<sub>2</sub> and PGF<sub>2</sub>α) for induction of labour at term. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(4):CD003101. Review.
- Denguezli W, Trimech A, Haddad A, Hajjaji A, Saidani Z, Faleh R, et al. Efficacy and safety of six hourly vaginal misoprostol versus intracervical dinoprostone: a randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet.* 2007;276(2):119-24.
- Kulshreshtha S, Sharma P, Mohan G, Singh S, Singh S. Comparative study of misoprostol vs dinoprostone for induction of labour. *Indian J Physiol Pharmacol.* 2007;51(1):55-61.
- Nanda S, Singhal SR, Papneja A. Induction of labour with intravaginal misoprostol and prostaglandin E2 gel: a comparative study. *Trop Doct.* 2007;37(1):21-4.
- Calder AA, Loughney AD, Weir CJ, Barber JW. Induction of labour in nulliparous and multiparous women: a UK, multicentre, open-label study of intravaginal misoprostol in comparison with dinoprostone. *BJOG.* 2008;115(10):1279-88.
- Ferguson JE, Head BH, Frank FH, Frank ML, Singer JS, Stefan T, et al. Misoprostol versus low-dose oxytocin for cervical ripening: a prospective, randomized, double-masked trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;187(2):273-80.
- Abdul MA, Ibrahim UN, Yusuf MD, Musa H. Efficacy and safety of misoprostol in induction of labour in a Nigerian tertiary hospital. *West Afr J Med.* 2007;26(3):213-6.
- Macedo RM, Ávila I, Gonçalves MM. Estudo comparativo entre misoprostol e placebo para o amadurecimento cervical e indução do parto. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 1998;20(8):457-62.
- Stitley ML, Browning J, Fowler M, Gendron RT, Gherman RB. Outpatient cervical ripening with intravaginal misoprostol. *Obstet Gynecol.* 2000;96(5 Pt 1):684-8.
- Diro M, Adra A, Gilles JM, Nassar A, Rodriguez A, Salamat SM, 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(3):114-8.
- Araújo DAC, Oliveira LCN, Oliveira ICN, Porto DDP, Oliveira SV, Junqueira HO, et al. Indução do parto com misoprostol: comparação entre duas doses. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 1999;21(9):527-31.
- Tedesco RP, Cecatti JG, Maia Filho NL. Efetividade de duas diferentes doses de misoprostol por via vaginal para preparo cervical e indução do parto. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2002;24(10):641-6.
- Rangel Filho FA, Alencar Júnior CA, Feitosa FEL, Carvalho FHC, Arcanjo FCN. Baixas doses de misoprostol vaginal (12,5 versus 25µg) para indução do parto a termo. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2007;29(12):639-46.
- Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM, Delke I. Labor induction with 25 µg versus 50 µg intravaginal misoprostol: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 2002;99(1):145-51.
- Hofmeyr GJ, Gülmezoglu AM. Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour. In: *The Cochrane Library, Issue 1, 2009.* Oxford: Update Software.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG committee opinion Number 228. Induction of labor with misoprostol. *Int J Gynecol Obstet.* 2000;69(1):77-8.
- 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.
- Rasheed R, Alam AA, Younus S, Raza F. Oral versus vaginal misoprostol for labour induction. *J Pak Med Assoc.* 2007;57(8):404-7.
- Levy R, Vaisbuch E, Furman B, Brown D, Volach V, Hagay ZJ. Induction of labor with oral misoprostol for premature rupture of membranes at term in women with unfavorable cervix: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Perinat Med.* 2007;35(2):126-9.
- 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(6):1124-9.
- Shetty A, Martin R, Danielian P, Templeton A. A comparison of two dosage regimens of oral misoprostol for labor induction at term. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2002;81(4):337-42.
- Alfirevic Z, Weeks A. Oral misoprostol for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;19(2):CD001338. Review.
- Shetty A, Danielian P, Templeton A. Sublingual misoprostol for the induction of labor at term. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186(1):72-6.
- Souza ASR, Amorim MMR, Feitosa FEL. Comparison of sublingual versus vaginal misoprostol for the induction of labour: a systematic review. *BJOG.* 2008;115(11):1340-9.
- Muzonzini G, Hofmeyr GJ. Buccal or sublingual misoprostol for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;18(4):CD004221. Review.
- Arcanjo FCN, Alencar Júnior 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.
- Hofmeyr GJ, Alfirevic Z, Matonhodze B, Brocklehurst P, Campbell E, Nikodem VC. Titrated oral misoprostol solution for induction of labour: a multi-centre, randomised trial. *BJOG.* 2001;108(9):952-9.
- Matonhodze BB, Hofmeyr GJ, Levin J. Labour induction at term--a randomised trial comparing Foley catheter plus titrated oral misoprostol solution, titrated oral misoprostol solution alone, and dinoprostone. *S Afr Med J.* 2003;93(5):375-9.
- Cheng SY, Ming H, Lee JC. Titrated oral compared with vaginal misoprostol for labor induction: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2008;111(1):119-25.