



USO DE MISOPROSTOL EM OBSTETRÍCIA E GINECOLOGIA

Segunda edição

Abril, 2007

Editor

Anibal Faúndes,

Colaboradores

José Guilherme Cecatti, Brasil
Agustin Conde Agudelo, Colombia
Jorge Escobedo, Guatemala
Ricardo Rizzi, Argentina
Luis Tavara, Peru
Alejandro Velazco, Cuba

Comitê Executivo da FLASOG

Angel Terrero, Presidente
Luis Figueroa, Secretário Executivo
Alejandro Paradas, Tesoureiro

Comitê de Direitos Sexuais e Reprodutivos

Luis Távara, Coordenador
José Henrique Pons, Cone Sul
Desiree Mostajo, Região Bolivariana
Marina Padilla de Gil, Centro América
José David Ortiz Mariscal, México e Caribe

CURRICULUM AUTORES

José Guilherme Cecatti

Professor Titular de Obstetrícia do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Universidade Estadual de Campinas. Mestrado e Doutorado na especialidade, pela mesma Universidade, Mestrado em Epidemiologia pela Universidade de Londres. Consultor do Ministério da Saúde do Brasil, OPS, HRP/WHO, Unicef, The Population Council, Gynuity Health Projects e outros. Presidente do Cemicamp (Centro de Estudos em Saúde Reprodutiva de Campinas).

Dr. Agustín Conde-Agudelo

Ginecologista e Obstetra da Fundação Clínica Valle do Lili em Cali, Colômbia, com Mestrado em Saúde Pública e Diploma de Pós-graduação em Epidemiologia e Investigação Perinatal. Também é Consultor visitante da OMS em Genebra-Suíça e do Consórcio Catalyst em Washington DC e revisor da Biblioteca Cochrane. Foi Consultor do Centro Latino-Americano de Perinatologia e Desenvolvimento Humano (CLAP) em Montevidéu, Uruguai. É autor de estudos científicos publicados nas principais revistas médicas do mundo.

Dr. Jorge R. Escobedo Arias

Fellow do The American College of Obstetricians and Gynecologists. Foi presidente da Sociedade de Ginecologia e Obstetrícia da Guatemala. Foi presidente do Comitê Científico Internacional da FLASOG. Foi presidente do Comitê de Acreditação da FECASG-ACOG. Vice-presidente Regional da FLASOG. Presidente da Seção da América Central do The American College of Obstetricians and Gynecologists. Mais de 30 estudos e trabalhos apresentados em congressos internacionais.

Ricardo Glauco Rizzi

Professor Titular de Obstetrícia e Perinatologia. Universidade Nacional de Córdoba. FCM-UNC. Médico Cirurgião, Doutor em Medicina e Cirurgia, Mestre em Saúde Materno-Infantil. Especialista em Tocoginecologia e em Saúde Pública. Diretor do Mestrado em Saúde Sexual e Reprodutiva. FCM-UNC. Assessor e Professor do Mestrado em Saúde Materno-Infantil. FCM-UNC. Professor do Mestrado em Saúde Pública. FCM-UNC

Luis Távara

Professor Titular de Obstetrícia e Ginecologia (aposentado) da Universidade Nacional Federico Villarreal. Foi presidente da Sociedade Peruana de Obstetrícia e Ginecologia. Ex - Presidente da Sociedade Peruana de Fertilidade. Presidente do Comitê Nacional de Re-certificação de Especialistas do Colégio Médico do Peru. Diretor Associado da Revista Peruana de Ginecologia e Obstetrícia, Diretor Geral da Clínica ADAMUJER da Universidade San Martín de Porres, Autor de mais de 100 publicações em revistas peruanas e estrangeiras, autor de vários livros da especialidade de Ginecologia e Obstetrícia. Medalha de Ouro do Colégio Médico do Peru por serviços excepcionais

Dr. Alejandro Velazco Boza

Professor Auxiliar de Obstetrícia e Ginecologia da Universidade de Havana, Cuba. Chefe de Seção de Aborto Seguro da Sociedade Cubana de Obstetrícia e Ginecologia. Membro do Grupo Assessor do Ministério de Saúde Pública. Diretor da Maternidade Docente América Arias. Chefe do Grupo Provincial de Obstetrícia e Ginecologia Província Cidade Havana. Membro do Executivo da Sociedade Cubana de Ginecologia e Obstetrícia. Autor de mais de 35 artigos publicados em revistas nacionais e estrangeiras.

Dr Aníbal Faúndes

Professor Titular de Obstetrícia da Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil (Aposentado, atuando como voluntário). Investigador Sênior do Centro de Estudos em Saúde Reprodutiva de Campinas (Cemicamp). Autor de mais de 380 artigos em revistas científicas, editor e autor de vários livros. Foi Coordenador do Comitê de Direitos Sexuais e Reprodutivos da Federação Latino-Americana de Sociedades de Obstetrícia e Ginecologia (FLASOG) e Presidente do Comitê de mesmo nome da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO).

AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao Ipas (EUA) pela contribuição financeira para a preparação e impressão deste manual, e muito especialmente a Rodolfo Gómez Ponce de Leon, gineco-obstetra argentino que trabalha atualmente com Ipas na Carolina do Norte, Estados Unidos. Dr. Gómez trabalhou na revisão de todas as publicações sobre o tema na literatura médica internacional, durante os últimos dois anos, o que nos permitiu assegurar a atualização da informação contida neste Manual.

Agradecemos também Daniel Grossman (Ibis Reproductive Health, EUA), e Marian Abernathy (Ipas, EUA) por seus comentários, assim como a Cecília Barros por sua assistência logística.

O Editor agradece particularmente aos Drs. Angel Terrero, José Figueroa e Alejandro Paradas, do atual Comitê Executivo da FLASOG, que nos deram seu apoio total e incondicional para a preparação desta segunda edição.

Por último, temos que agradecer a colaboração dos autores originais de cada capítulo, que tiveram a paciência de revisar outra vez as publicações correspondentes a seus respectivos temas. A responsabilidade final sobre o conteúdo desta segunda edição do Manual cabe, entretanto, ao editor, que o revisou em detalhe, consultando sempre os autores de cada um dos capítulos.

APRESENTAÇÃO DA PRIMEIRA EDIÇÃO

As circunstâncias da vida me brindam o privilégio e grande honra de escrever a apresentação deste manual.

Privilégio, porque os autores são profissionais idôneos, consagrados no trabalho cotidiano da medicina, que dedicam horas ao estudo, reflexão e análises. Eles têm realizado o esforço de sintetizar sua experiência profissional e sua aprendizagem para facilitar a outros colegas as chaves para uma boa prática clínica.

É também uma honra pelo conteúdo deste manual que vem cubrir uma necessidade e se constitui em uma ferramenta de grande valor, muito didática, que expõe de maneira fácil e estruturada o uso do misoprostol nas diferentes condições gineco-obstétricas, avaliando seus benefícios e potenciais riscos.

A obra nos orienta sobre as indicações, uso apropriado e contra-indicações do misoprostol que, se bem não está aprovado na grande maioria dos países para uso em gineco-obstetrícia, dispõe de uma vasta experiência clínica na América Latina, que tem demonstrado sua eficiência com grandes vantagens como ter facilidade de conservação, estabilidade da mesma, aplicação e custo reduzido, comparado com as prostaglandinas naturais.

O alto índice de morbimortalidade materna é, ainda, uma grande preocupação em nosso continente, e estamos seguros de que o uso apropriado do misoprostol na gravidez vai trazer grande benefício para nossas mulheres. Consciente dessa realidade é que o Comitê Executivo da Federação Latino-Americana de Sociedades de Obstetrícia e Ginecologia, junto com seu Comitê de Direitos Sexuais e Reprodutivos, promoveram a preparação deste manual que colocamos à disposição de V.Sas. para melhor exercício de nossa prática profissional.

Dr. Carlos Fuchtner Soruco
Presidente Comitê Executivo
Federação Latino-Americana
De Sociedades de Obstetrícia e Ginecologia

Abril, 2005 - Santa Cruz de la Sierra, Bolivia

PRÓLOGO DA SEGUNDA EDIÇÃO

Escrever ou editar um livro não é uma tarefa fácil. Ao consegui-lo, os autores sentem uma imensa satisfação, que será muito maior se as pessoas, nesse caso a comunidade médica, o aceitam e acham útil para o seu cotidiano e exercício profissional. Isso anima o escritor e/ou editor a continuar produzindo. Em muitas ocasiões se decide realizar uma revisão do trabalho anterior com o objetivo de melhorá-lo com relação ao conteúdo e forma, baseado em novas experiências e no avanço científico do momento.

No caso do Manual de Uso do **Misoprostol** em Obstetrícia e Ginecologia, sua primeira edição teve um impacto na comunidade médica, pela valiosa informação aplicável a diferentes situações clínicas no campo da obstetrícia e da ginecologia. Graças a essa aplicação pôde se desenvolver e ampliar a experiência de seu uso, a qual tem sido coletada pelos autores para apresentar esta segunda edição, mais completa, detalhada, e, sobretudo, fundamentada no conceito da medicina baseada em evidência de boas práticas médicas.

Aproveitem um manjar bibliográfico. Apliquem suas orientações cada vez que tenham a oportunidade e não privem as mulheres de serem beneficiadas com o uso racional desse medicamento.

Dr Angel Terrero
Presidente FLASOG

Março 2007, República Dominicana

INTRODUÇÃO

Aníbal Faúndes

USO DE MISOPROSTOL NA REGIÃO

Não resta dúvida de que no momento atual o **misoprostol** é um medicamento de uso comum para os gineco-obstetras latino-americanos. Em uma pesquisa sobre o uso do misoprostol, aplicada em três países, os médicos respondiam que o usavam para a evacuação uterina em caso de feto morto intra útero (61%), em abortos retidos (57%) e para induzir o parto (46%)¹. Sua popularidade se explica por ser um fármaco barato, termoestável e efetivo para provocar contrações uterinas. O problema é que não está aprovado com essas indicações na maioria de nossos países e, por essa razão, é usado de muitas maneiras diferentes e, o que é mais grave, seu uso inapropriado pode ocasionar hiperestimulação e rotura uterina, o que coloca em risco a vida da mãe e do feto²⁻⁴.

O **misoprostol** é um novo análogo da prostaglandina E1 (PG E1) que começou a ser vendido nas farmácias da América Latina desde o final da década de 1980 com o nome comercial de Cytotec®, como tratamento da úlcera péptica, especialmente nos casos provocados pelo uso de anti-inflamatórios não esteroidais⁵⁻⁷. Seu uso com essa finalidade está contra-indicado em gravidezes porque poderia causar um aborto.

Está bem documentado que, pelo menos no Brasil e seguramente em muitos outros países da região, os balconistas das farmácias, que tradicionalmente têm vendido o mais variado tipo de medicamentos para “fazer descer a menstruação”, entenderam que poderiam utilizar esse “efeito secundário” do Cytotec e vendê-lo como uma droga que poderia ser mais efetiva para “induzir a menstruação” em casos de atraso menstrual. O conhecimento de sua efetividade para induzir abortos se difundiu rapidamente na população, e no final da década de 1980 uma elevada proporção de abortos clandestinos no Brasil eram induzidos com **misoprostol**^{8,9}.

Ainda que haja indícios correlacionando o aumento de sua utilização com a redução da morbidade e mortalidade associadas ao aborto^{10,11}, a comercialização do produto sofreu várias interrupções e proibições temporárias, influenciadas pela imprensa e pelos próprios profissionais contrários ao aborto. Isso resultou em uma diminuição de sua utilização na primeira metade da década de 90, o que levou ao surgimento de um importante mercado paralelo, manipulado fundamentalmente pelos balconistas de farmácias^{12,13}.

Sua evidente capacidade de provocar contrações uterinas estimulou a que começasse a ser avaliado para a indução do parto ou aborto com feto morto^{14, 15}, indução de parto com feto vivo,¹⁶⁻²¹ ou para a interrupção precoce da gravidez,²²⁻²⁵ aproveitando suas características de ser barato e estável à temperatura ambiente²⁰.

Desde essa época muitos colegas da região começaram a apreciar a vantagem de dispor de uma prostaglandina acessível e fácil de manipular, que finalmente permitia ter maior êxito nas induções de parto com colo imaturo. Induzir o trabalho de parto em uma gestante com colo não maduro está associado com uma maior possibilidade de falha da indução e com um índice maior de cesareanas²⁶. O uso de misoprostol tem permitido, justamente, reduzir essas falhas de indução e a taxa de cesárea²⁷⁻³¹.

Apesar de todas essas vantagens, o **misoprostol** não foi aprovado para uso na ginecologia e obstetrícia na maioria dos países da região, e só foi aceito parcialmente pela “*Food and Drug Administration*” dos Estados Unidos em 2003³².

USO DO MEDICAMENTO FORA DE SUA INDICAÇÃO APROVADA

Como não existem normas claras sobre como usar o **misoprostol** em ginecologia e obstetrícia, corre-se o risco de seu uso inapropriado com conseqüências que podem ser graves para a mulher, o feto e o médico responsável pelo caso, que pode ser culpado pelo uso de um medicamento fora de sua indicação aprovada, apesar das evidentes vantagens da disponibilidade desse fármaco. O uso de um medicamento fora de sua indicação aprovada é uma prática bastante comum e aceita, por exemplo, pelo “*Food and Drug Administration*” dos Estados Unidos, que em

referência a este assunto diz o seguinte: “A boa prática médica e o melhor interesse dos pacientes requer que os médicos utilizem drogas ... legalmente disponíveis de acordo com seu conhecimento e melhor julgamento. Se um médico usa uma droga com uma indicação diferente daquela para a qual a droga foi aprovada, ele está obrigado a estar muito bem informado sobre o produto e basear seu uso num raciocínio médico firme e em sólidas evidências científicas, além de manter um registro do uso do produto e de seus efeitos”³³.

O objetivo que levou a FLASOG a publicar em um manual prático os pontos essenciais do que até o momento se sabe sobre o uso desse medicamento em ginecologia e obstetrícia é justamente que os colegas da região possam usá-lo fora de sua indicação aprovada, mas estando “*muito bem informado sobre o produto e basear seu uso em um raciocínio médico firme e em sólidas evidências científicas*”.

Conteúdo do manual

Este manual pretende proporcionar orientações que ajudem os colegas ginecologistas e obstetras na tomada de decisões sobre o tratamento apropriado para algumas condições específicas, o que requer considerar o balanço entre os benefícios e os potenciais riscos do uso desse medicamento, avaliando evidências e sua aplicação a cada situação particular.

Sabemos que há estudos sobre o uso de **misoprostol** fora da gravidez, como prévio a uma histeroscopia ou à inserção de DIU, mas decidimos nos limitar a seu uso durante a gravidez.

Existem muitos usos potenciais para o **misoprostol** na gravidez, entretanto, os clínicos devem julgar as evidências e o debate ativo em torno desse campo e decidir como isso influenciará na sua prática, dependendo das circunstâncias de cada caso³⁴.

Na tentativa de incluir os diferentes usos de **misoprostol** em ginecologia e obstetrícia, este manual está dividido em seis capítulos: “Farmacologia e vias de parto”, “Indução de parto com feto vivo”, “Interrupção da gravidez com feto morto ou

retido”, “Aborto terapêutico”, “Tratamento de aborto incompleto” e “Hemorragia pós-parto”.

Há algumas diferenças fundamentais entre os capítulos. No caso de “Indução de parto com feto vivo”, “Interrupção da gravidez com feto morto” e do “Aborto terapêutico”, são tratadas indicações em que o misoprostol já é amplamente utilizado, ainda que nem sempre de forma adequada. Além disso, são indicações sobre as quais existe informação suficiente a ponto de fazer recomendações para seu uso, sem expor as pacientes a riscos indevidos. Não ocorre o mesmo para o “Tratamento de aborto incompleto” nem para a “Hemorragia pós-parto”. No caso dessas últimas indicações não existem evidências suficientes para recomendar seu uso (“Hemorragia pós-parto”) ou um esquema de tratamento que se tenha demonstrado como o mais adequado (“Tratamento de aborto incompleto”). Portanto, tem que ficar muito claro que seu uso atual deve ter caráter experimental, no contexto de um projeto de pesquisa e com consentimento informado das usuárias. Dessa forma, os autores desses capítulos não fazem recomendações. No seu lugar, dão orientações gerais sobre quais podem ser os caminhos mais promissores na pesquisa sobre uso de **misoprostol** com essas duas indicações.

Os leitores vão verificar que alguns conceitos se repetem em todos os capítulos, como é o caso das contra-indicações para o uso de **misoprostol**. O propósito é que cada capítulo possa ser consultado, independentemente dos demais. A exceção é o que se refere à farmacologia da droga, que mereceu um capítulo à parte.

Pode-se também observar que não fizemos referência específica a orientações ou aconselhamento antes do uso deste medicamento. Apenas indicamos as informações que tem que ser dada às pacientes e, as vezes, à sua família.

Não é fácil resumir em um manual de rápida consulta as centenas de publicações sobre **misoprostol** que têm aparecido na literatura médica internacional durante a última década. Os professores autores de cada um dos capítulos que seguem aceitaram voluntariamente essa difícil missão, entendendo que era um serviço para todos os colegas da região, que, sempre ocupados com suas tarefas diárias, não têm como extrair desse emaranhado de publicações as conclusões práticas de que

necessitam para aplicar em sua prática diária. A todos eles os agradecimentos da Diretoria da FLASOG e do Comitê de Direitos Sexuais e Reprodutivos, por sua fundamental contribuição à prática ginecológica e obstétrica da região.

Referências bibliográficas

1. Clark S, Blum J, Blanchard K, Galvao L, Fletcher H, Winikoff B. Misoprostol use in obstetrics and gynecology in Brazil, Jamaica, and the United States. *Int J Gynaecol Obstet* 2002; 76:65-74.
2. Fletcher H, Hutchinson S. A retrospective review of pregnancy outcome after misoprostol (prostaglandin E1) induction of labour. *West Indian Med J* 2001 Mar; 50(1): 47-9.
3. Hofmeyr GJ, Gulmezoglu AM. Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour (Cochrane Review). *The Cochrane Library*, Issue 2: 2002. Oxford: Update Software.
4. Wagner M. Adverse events following misoprostol induction of labor. *Midwifery Today Int Midwife* 2004;(71):9-12.
5. Garris RE, Kirkwood CF. Misoprostol: a prostaglandin E1 analogue. *Clin Pharm* 1989 Sep; 8(9):627-44.
6. Walt RP. Misoprostol for the treatment of peptic ulcer and antiinflammatory-drug-induced gastroduodenal ulceration. *N Engl J Med* 1992 Nov 26;327(22):1575-80. Review.
7. Barradell LB, Whittington R, Benfield P. Misoprostol: pharmacoeconomics of its use as prophylaxis against gastroduodenal damage induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Pharmacoeconomics* 1993 Feb;3(2):140-71. Review.

8. Barbosa RM, Arilha M. The Brazilian experience with Cytotec. *Stud Fam Plann* 1993;24(4):236-40
9. Costa SH, Vessey MP. Misoprostol and illegal abortion in Rio de Janeiro, Brazil. *Lancet* 1993 May 15;341(8855):1258-61.
10. Faúndes A, Santos LC, Carvalho M, Gras C. Post-abortion complications after interruption of pregnancy with misoprostol. *Adv Contracep* 1996;12(1):1-9.
11. Viggiano M, Faúndes A, Borges AL, Viggiano ABF, Souza GR, Rabello, I. Disponibilidade de misoprostol e complicações de aborto provocado em Goiana. *J Bras Ginecol* 1996;106(3):55-61.
12. Paxman JM, Rizo A, Brown L, Benson J. The clandestine epidemic: the practice of unsafe abortion in Latin America. *Stud Fam Plan* 1993;24(4):205-26.
13. Costa SH. Commercial availability of misoprostol and induced abortion in Brazil. *Int J Gynecol Obstet* 1998;63(Suppl 1):S131-S139.
14. Mariani Neto C, Leão EJ, Barreto MCP, Kenj G, Aquino MM, Tuffi VHB. Uso do misoprostol para indução do parto com feto morto. *Rev Paul Med* 1987;105:305-8.
15. Bugalho A, Bique C, Machungo F, Faundes A. Induction of labor with intravaginal misoprostol in intrauterine fetal death. *Am J Obstet Gynecol* 1994 Aug;171(2):538-41.
16. Margulies M, Campos Perez G, Voto LS. Misoprostol to induce labor [letter]. *Lancet* 1992;339: 64.
17. Grimes DA. Mifepristone (RU 486) for induced abortion. *Womens Health Issues*. 1993;3(3):171-5.

18. Bugalho A, Bique C, Machungo F, Faundes A. Low-dose vaginal misoprostol for induction of labor with a live fetus. *Int J Gynaecol Obstet.* 1995 May;49(2):149-55.
19. Reichler A, Romem Y, Divon MY. Induction of labor. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1995 Dec;7(6): 432-6.
20. Bauer T, Brown D, Chai L. Vaginal misoprostol for term labor induction. *Ann Pharmacother* 1997; 31:1391-3
21. el Refaey H, Jauniaux E. Methods of induction of labour. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1997 Dec; 9(6):375-8.
22. Bugalho A, Bique C, Almeida L, Faúndes A. The effectiveness of intravaginal misoprostol (Cytotec) in inducing abortion after eleven weeks of pregnancy. *Stud Fam Plann* 1993;24(5):319-23.
23. Murray S, Muse K. Mifepristone and first trimester abortion. *Clin Obstet Gynecol* 1996 Jun; 39(2): 474-85.
24. Scheepers HC, van Erp EJ, van den Bergh AS. Use of misoprostol in first and second trimester abortion: a review. *Obstet Gynecol Surv* 1999 Sep;54(9):592-600.
25. Christin-Maitre S, Bouchard P, Spitz IM. Medical termination of pregnancy. *N Engl J Med* 2000 Mar 30; 342(13):946-56.
26. Has R, Batukan C, Ermis H, Cevher E, Araman A, Kilic G, et al. Comparison of 25 and 50 ug vaginally administered misoprostol for preinduction of cervical ripening and labor induction. *Gynecol Obstet Invest* 2002;53:16-21.
27. Perry KG, Larmon JE, May WL, Robinette LG, Martin RW. Cervical ripening: a randomized comparison between intravaginal misoprostol and an intracervical

- balloon catheter combined with intravaginal dinoprostone. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:1333-40.
28. Wing DA, Ham D, Paul RH. A comparison of orally administered misoprostol with vaginally administered misoprostol for cervical ripening and labor induction. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:1155-9.
 29. Diro M, Adra A, Gilles JM, Nassar A, Rodriguz A, Salamat S, et al. A double-blind randomized trial of two dose regimen of misoprostol for cervical ripening and labor induction. *J Matern Fetal Med* 1999; 8:114-8.
 30. Wing DA, Park MR, Paul RH. A randomized comparison of oral and intravaginal misoprostol for labor induction. *Obstet Gynecol* 2000;95:905-8.
 31. Golberg AB, Greenberg MB, Darney PD. Misoprostol and pregnancy. *N Engl J Med* 2001;344:38-47.
 32. American College of Obstetricians and Gynecologists. New US Food and Drug Administration Labelling on Cytotec (Misoprostol) Use and Pregnancy. ACOG committee opinion 283, Washington DC, 2003.
 33. USFDA. "Off-Label" and Investigational Use of Marketed Drugs, Biologics and Medical Devices. Guidance for Institutional Review Boards and Clinical Investigators: 1998 Update. Available from: www.fda.gov/oc/ohrt/irbs/offlabel.html. Accessed on January 31, 2005.
 34. Abdel-Aleem H. Misoprostol for labour induction. Reproductive Health Library' commentary. Oxford: Reproductive Health Library, WHO, N° 7, 2004.

INTRODUÇÃO À SEGUNDA EDIÇÃO

Aníbal Faúndes

A pesquisa em torno do uso de misoprostol em obstetrícia e ginecologia avança tão rapidamente que, a menos de dois anos do lançamento da primeira edição, surgiu a necessidade de publicar esta segunda edição do manual.

Em três dos capítulos foi necessário fazer mais modificações que nos três restantes. O capítulo sobre farmacologia e vias de administração, porque uma série de novos estudos têm sido recentemente publicados. Evidências recentes, por exemplo, têm mostrado que as vias sub-lingual e bucal apresentam curvas de concentração plasmáticas muito diferentes, enquanto até há pouco existia a idéia de que estas duas vias eram equivalentes.

Os capítulos sobre aborto incompleto e hemorragia pós-parto também tiveram que ser bastante atualizados, porque o acúmulo de experiências já permite recomendar seu uso, apesar de ser possível que no futuro se tenha ainda mais precisão sobre a melhor dose ou via de administração mais conveniente.

É bom lembrar que muitos medicamentos têm apresentado mudanças ao longo do tempo nas doses e vias de administração, sem que isso tenha sido motivo para postergar o uso de drogas tão úteis na prática, como é o caso do **misoprostol**.

Os outros três capítulos também tiveram que ser atualizados, ainda que as mudanças foram menores do que nos citados acima.

Com essa nova edição do Manual, a FLASOG cumpre sua função de contribuir com a contínua atualização dos ginecologistas e obstetras da região, sobre um tema tão atual e dinâmico como é o uso de **misoprostol** em nossa especialidade.

FARMACODINÂMICA E VIAS DE ADMINISTRAÇÃO

**José Guilherme Cecatti
Olímpio Barbosa de Moraes Filho**

INTRODUÇÃO

Com o objetivo de promover modificações anatômicas e funcionais do colo uterino imaturo e a evacuação do útero grávido, alguns agentes estão sendo recentemente utilizados, tanto para a preparação do colo como para a indução do trabalho de parto, o aborto propriamente dito. Entre eles, as prostaglandinas ocupam um lugar importante na atualidade¹⁻³.

HISTORIA DA ORIGEM

A primeira prostaglandina utilizada clinicamente para fins ginecológicos e obstétricos foi a $F_{2\alpha}$, em 1968⁴. Seu uso foi abandonado devido aos efeitos colaterais, sobretudo náuseas, vômitos e diarreia. Na década de 70, foram feitos vários estudos com a mesma finalidade utilizando a PgE_2 , por diferentes vias de administração e doses, mostrando sua efetividade na indução da atividade uterina⁵.

Desde então, e durante as duas últimas décadas, a PgE_2 foi a droga de escolha, sobretudo para a preparação do colo e indução do trabalho de parto em situações com colo imaturo, nos países desenvolvidos⁶. Fatores limitantes a seu uso, como o risco de hiperestimulação uterina e conseqüentemente a possível hipoxia intrauterina, a necessidade de refrigeração adequada para seu armazenamento e transporte por sua instabilidade térmica, a alta ocorrência de efeitos colaterais indesejados e, principalmente, seu custo elevado⁷⁻⁹, levaram à busca de uma alternativa mais segura e acessível.

Em 1992, o dinoprostone (prostaglandina E₂) foi aprovado pela “*Food and Drug Administration*” (FDA) dos Estados Unidos, com o objetivo de conseguir a maturação do colo¹⁰. Além de seu custo elevado, tinha um tempo de vida meio curto, era necessário armazená-lo a temperaturas entre 2 a 8°C e introduzi-lo em forma de gel dentro do canal do colo, em intervalos regulares¹¹⁻¹³.

Para reduzir os inconvenientes das aplicações repetidas de prostaglandina E₂ no canal do colo, se desenvolveu um anel (pesário) de silicone para uso intra-vaginal, que contém 10mg de dinoprostone, e libera 0,3mg/hora do medicamento por um período de 12 horas, quando colocado no fundo do saco vaginal posterior^{11,14}. Esta apresentação permite sua remoção quando seja necessário, como nos casos de hiperestimulação uterina^{13,15}. Entretanto, tem limitações que se referem ao elevado custo e à fragilidade térmica, o que dificulta o armazenamento, além da necessidade eventual do uso de ocitocina depois que o colo uterino esteja maduro^{6,16,17}.

Em meados da década de 80, um metil-análogo sintético de PgE₁, o **misoprostol**, passou a ser utilizado também em ginecologia e obstetrícia, depois de ser introduzido comercialmente para situações de dispepsia^{9,18}. Por sua estabilidade térmica, pode ser armazenado de forma segura em temperatura ambiente, e apresenta menor risco de efeitos colaterais. Ao ser comparado com as prostaglandinas naturais, seu custo é aproximadamente 100 vezes menor que qualquer outra prostaglandina, tem um tempo de vida média prolongado e é de fácil administração^{2,3,9,19}. Com todas estas vantagens, o **misoprostol** se converteu na droga de eleição para o aborto por meio de medicamentos, preparação do colo e indução do trabalho de parto²⁰.

A América Latina tem tido papel fundamental a respeito da utilização do **misoprostol** em obstetrícia. O primeiro estudo publicado internacionalmente sobre o uso do **misoprostol** para indução do trabalho de parto, em casos de óbito fetal, foi realizado por Mariani Neto et al., em São Paulo, Brasil²¹, utilizando 400µg de **misoprostol** a cada quatro horas, por via oral. Por outro lado, o primeiro estudo publicado sobre **misoprostol** como agente de maturação e indutor do trabalho de parto, em gestantes com feto vivo, foi de Margulies et al., 1991, na Argentina²².

Rapidamente, o **misoprostol** se converteu, em muitos países, ainda sem estar aprovado para esse uso, em um dos principais medicamentos utilizados para provocar um aborto, para a maturação do colo uterino e a indução do parto^{22,23}. Recentemente se está utilizando também para o tratamento de aborto incompleto e a prevenção e tratamento da hemorragia pós-parto²⁴⁻²⁶.

Farmacocinética

As prostaglandinas podem ser encontradas em quase todas as células do organismo, tendo como precursor o ácido araquidônico. Durante anos foram esquecidas, até que em 1960 Bergstrom conseguiu cristalizar as prostaglandinas PgE e PgF. As prostaglandinas (Pg) provêm de ácidos graxos monocarboxílicos insaturados de 20 carbonos, os quais estão formados por duas cadeias e um anel de cinco carbonos. As diferentes prostaglandinas se diferenciam somente por pequenas mudanças na metilação e oxidação de suas cadeias carbonadas. A designação de PGE₁, PGE₂ e PGE₃ se refere unicamente à presença de maior ou menor número de ligações duplas na cadeia lateral alifática^{27,28}. O **misoprostol**, um análogo sintético da PgE₁, está constituído por partes equivalentes de dois isômeros em equilíbrio (Figura 1).

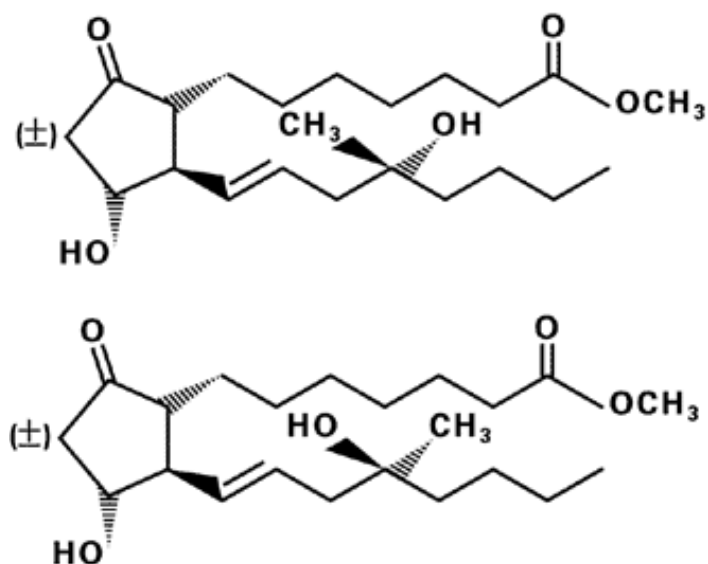


Figura 1: Estrutura química do **misoprostol**: Consiste em quantidades aproximadamente iguais de dois diastereômeros de prostaglandina análoga a E₁. Fórmula: C₂₂H₃₈O₅ Peso Molecular: 382.5. Fonte: G.D. Searle & Company

Vias de Administração

Há vários estudos sobre a farmacocinética do **misoprostol** com doses elevadas, (200 e 400 μ g)^{29-32,52,55}. O primeiro desses estudos comparou a farmacocinética do **misoprostol** em doses de 200 e 400 μ g, administradas pelas vias vaginal e oral.

1. Via oral

O **misoprostol** a ser administrado oralmente é rápida e extensivamente absorvido (88%). Os alimentos e antiácidos diminuem a taxa e quantidade da absorção. Por via oral, a concentração plasmática do **misoprostol** se eleva rapidamente, chegando ao máximo entre os 12,5 e 60 minutos depois da administração, e a seu nível mais baixo depois de 120 minutos^{29,31} [Figura 2 e 3]. Conseqüentemente, o tono uterino inicia sua elevação ao redor dos oito minutos e alcança seu máximo cerca dos 26 minutos³⁰. Um estudo encontrou contratilidade uterina somente em cerca de 40% das mulheres, durante um período de observação de quatro horas³⁰. Considerando a rápida redução dos níveis plasmáticos da droga, os intervalos entre doses poderiam ser tão curtos como a cada duas ou três horas, quando se administra por via oral.

A droga é submetida a um extenso metabolismo durante a primeira circulação, para formar seu princípio ativo metabólico, o ácido misoprostóico, posteriormente metabolizado nos tecidos corporais. A inibição da secreção ácida gástrica ocorre aproximadamente 30 minutos depois de uma única dose oral, alcançando um efeito máximo entre os 60 e 90 minutos. A duração e intensidade da inibição do ácido gástrico são doses dependentes, com um provável efeito máximo teto a 400 μ g. A vida média de eliminação do ácido misoprostóico é de 20 a 40 minutos, mas pode chegar até a 80 minutos em pessoas com disfunção renal. A excreção se faz principalmente através de seu metabolismo. Aproximadamente 15% das doses é eliminada pelas fezes, e 74% pela urina, em um prazo de sete dias. Para obter um maior efeito e aceitação, se tem utilizado a dissolução do **misoprostol** em soluções aquosas³³.

A distribuição do **misoprostol** ainda não tem sido definida completamente, e tão pouco se sabe se esse agente passa através da placenta. Sabe-se, entretanto, que passa ao leite materno em concentrações muitíssimo mais baixas que no sangue, e

que baixa a níveis no limite da detecção, cinco horas depois da administração oral^{34,35}. Por isso mesmo se recomenda postergar a lactação por um período mínimo de seis horas, quando se administra na prevenção da hemorragia pós-parto. É digno de notar, entretanto, que as concentrações de metilergometrina são cerca de três vezes maiores que as de **misoprostol** no leite materno³⁵. Como pode causar estimulação uterina, somente pode ser utilizado durante a gravidez quando este seja o efeito desejado.

2. Via vaginal

A biodisponibilidade do **misoprostol** por via vaginal é três vezes maior que por via oral. Depois da administração vaginal a concentração plasmática de **misoprostol** se eleva gradualmente, alcançando o pico máximo entre os 60 e 120 minutos, e declina lentamente, chegando até 61% do nível máximo aos 240 minutos depois da administração²⁹⁻³¹. Os níveis plasmáticos permanecem relativamente estáveis pelo menos até seis horas depois de sua administração, como se vê na Figura 3. Além disso, quando se adiciona água ao comprimido de **misoprostol** administrado por via vaginal, os níveis séricos permanecem mais elevados, até seis horas depois da administração³¹, o que sugere que a absorção aumenta nessa situação, mas ainda não está claro se isto tem alguma implicação clínica significativa (Figura 3).

Esta última observação concorda com relatos de que as pílulas não se dissolvem em todas as mulheres que recebem **misoprostol** por via vaginal^{36,37}. É provável que dessa observação empírica resulte o costume de alguns clínicos umedecerem as pílulas antes e depois de sua introdução na vagina. Como as pílulas de **misoprostol** devem ser dissolvidas no pH ácido do estômago, a solubilidade da droga administrada vaginalmente deveria ser melhor pesquisada. Entretanto, um estudo que simulou esse ambiente, umedecendo o comprimido com soluções ácidas antes de ser utilizado por via vaginal, não encontrou diferenças em seu efeito clínico³⁷. De todas as maneiras, provavelmente este é um detalhe que tem que ser considerado somente quando se utilizam por via vaginal produtos comerciais do **misoprostol** desenvolvidos originalmente para uso oral, o que ainda representa a maior parte dos casos. Até onde temos conhecimento, Brasil e Perú são os únicos países que têm

registrado e disponível no mercado um produto contendo **misoprostol**, especificamente preparado para uso vaginal.

Um estudo da contratilidade uterina mostrou que depois da administração vaginal o tono uterino se modifica muito precocemente, iniciando sua elevação aos 21 minutos e alcançando seu máximo cerca de 46 minutos depois da administração. Todas as grávidas desenvolveram contrações uterinas que aumentaram de intensidade progressivamente durante o período de observação de quatro horas³⁰.

Quando o **misoprostol** é administrado por via vaginal se produz um mecanismo adicional de ação, mediante a liberação local de óxido nítrico. Esse efeito se descreve somente em casos de mulheres grávidas³⁸⁻⁴⁰. Os dois mecanismos de ativação da remodelação cervical, originada pela prostaglandina e pelo óxido nítrico, se potencializam⁴¹. Em gravidezes de termo existe uma correlação entre a liberação de óxido nítrico cervical e o score de Bishop⁴².

Esse mecanismo secundário e o efeito local sobre o colo podem explicar parcialmente uma maior efetividade clínica do **misoprostol** administrado por via vaginal; além disso, os níveis plasmáticos são mais sustentáveis e têm maior biodisponibilidade do que quando é administrado por via oral. Há muitos estudos sobre o uso de **misoprostol** para provocar o aborto durante o primeiro e segundo trimestre, que também confirmam a observação de uma maior efetividade mediante a administração vaginal comparada com a oral.

Os resultados dos estudos disponíveis assinalam que a via vaginal permite que o **misoprostol** permaneça com níveis séricos elevados por mais tempo do que quando se usa por via oral, quando se utilizam preparados comerciais originalmente desenvolvidos para uso por esta última via³¹.

Se é racional supor que o efeito farmacológico da droga é dependente da concentração plasmática, o intervalo de administração por via vaginal, teoricamente, deveria ser maior que quatro horas. Assim, a dose deveria ser repetida com intervalos mínimos de seis horas, e não a cada três ou quatro horas, com base na

evidência da persistência de níveis séricos elevados dos metabólitos do **misoprostol** no soro materno depois da administração vaginal até este período. É importante enfatizar que o conhecimento da farmacocinética desse produto, por via oral, esta baseada somente na administração de altas doses (400 μ g), já que até agora ninguém tem conseguido sucesso ao tentar medir as concentrações plasmáticas dos metabólitos de **misoprostol** depois de se utilizarem doses baixas, como as que se recomendam para a indução do parto com feto vivo.

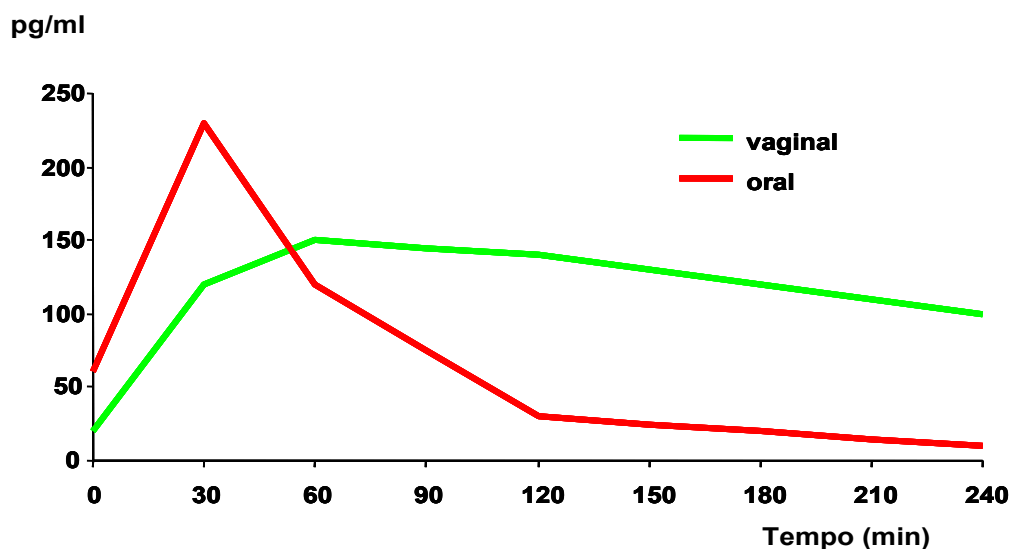


Figura 2. Concentração plasmática média do ácido misoprostóico em diferentes intervalos de tempo, após a administração oral ou vaginal de 400 μ g de **misoprostol** (Modificado de Zieman et al., 1997)

3. Via sublingual

Quando se administra por via sublingual, a curva de concentração plasmática é semelhante à da via oral, mas em níveis mais elevados, o que dá como resultado uma área abaixo da curva bastante maior³¹, [Figura 3]. Assim mesmo, observa-se um significativo aumento do tono uterino aos 10 minutos da administração sublingual do **misoprostol**⁴³. Parece claro que essa propriedade teria a vantagem de fazer com que a via sublingual seja apropriada para situações onde se desejam níveis plasmáticos mais elevados, e em curto período de tempo. Este é o caso, por

exemplo, da prevenção, ou ainda mais, do tratamento da hemorragia puerperal, mas também da indução do aborto, aborto incompleto ou preparação cervical para instrumentação intra-uterina. Em todos esses casos uma ação mais antecipada, especialmente sobre o tono uterino, é necessária⁴⁴⁻⁴⁹.

Por outro lado, para uma indicação como a indução do parto, a via sublingual deveria ser empregada com precaução, dado que origina maior quantidade de casos de taquisistolia, devido a uma maior concentração plasmática, que se alcança muito rapidamente por essa via⁵⁰. É importante considerar, além disso, que o desenvolvimento de contrações uterinas regulares se registra, sobretudo, quando se utiliza a via vaginal ou sublingual, e não quando se utiliza a via oral⁴³.

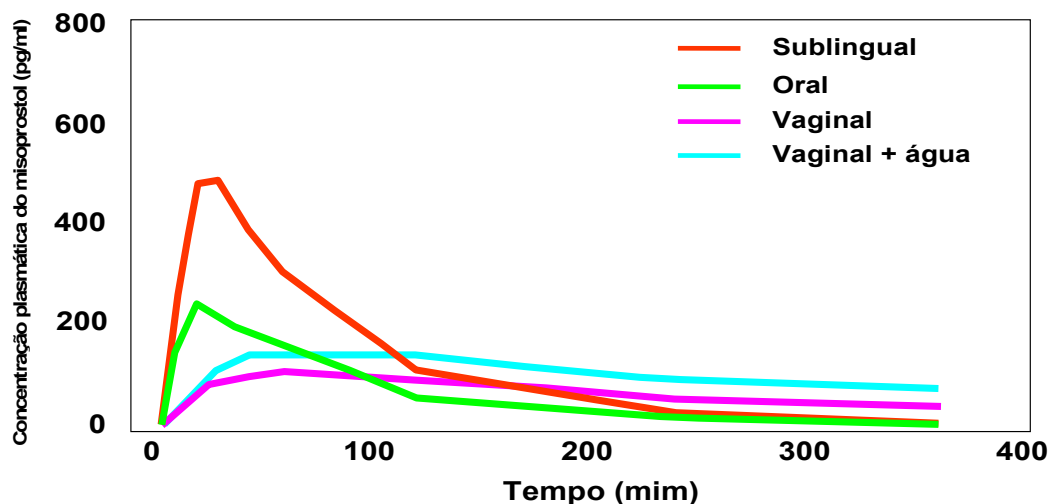


Figura 3. Farmacocinética das diferentes vias de administração de **misoprostol** (Modificado de Tang et al., 2002)

4. Via retal

O estudo do uso de **misoprostol** para a hemorragia pós-parto, de O'Brien et al.²³, demonstra que este medicamento também é efetivamente absorvido quando administrado por via retal. Embora até pouco tempo não se conhecia sua

farmacocinética quando era administrado por via retal, o único estudo atualmente disponível, comparando a via retal com a oral, mostra um comportamento dos níveis séricos muito parecido ao que se conhece para a via vaginal. O pico máximo de concentração se alcança ao redor dos 40 minutos e declina lentamente, chegando como mínimo ao dobro da concentração plasmática por via oral aos 240 minutos (4 horas)³². Existem alguns relatos sobre a baixa aceitabilidade desta via, mas são necessários mais estudos, bem elaborados, para verificar qual é a preferência das mulheres pelas distintas vias de utilização³².

5. Via Bucal

Até pouco tempo atrás se acreditava que não haveria grande diferença entre a via bucal e a sublingual, e, portanto, eram analisadas como si fossem equivalentes⁵¹. Mais recentemente se tem verificado que a administração de **misoprostol** na mucosa bucal, entre a gengiva e a bochecha, mostra uma área abaixo da curva menor do que quando se administra por via sublingual, porém mais prolongada do que pela via oral. O uso de **misoprostol** por essa via está sendo avaliado em diferentes indicações, como preparação cervical e indução do parto⁵⁰, bem como também em outros usos ginecológicos e obstétricos. Estudos recentes mostram que a via sublingual, em doses elevadas (800µg), tem mais efeitos indesejados e uma maior área abaixo da curva do que a bucal⁵². Embora a via bucal pareça promissora, ainda se necessita maior experiência em ensaios clínicos controlados.

6. Misoprostol de liberação prolongada

No início dos anos 80 se publicaram estudos sobre o efeito do **misoprostol** de liberação lenta, administrado vaginalmente^{53,54}. Recentemente se publicaram os resultados de um estudo clínico piloto, utilizando essa forma de liberação prolongada adaptada à via oral, mostrando dados promissores que deverão ser avaliados em estudos clínicos em maior escala. O efeito encontrado é dose dependente e mantém um perfil similar, mas com uma área abaixo da curva menor do que quando é utilizada a via vaginal⁵⁵.

Aplicação clínica das informações farmacológicas

Embora quase haja um consenso de que o **misoprostol** por via vaginal tem uma eficácia clínica maior do que por via oral, há indícios de que as mulheres preferem o **misoprostol** oral, e isto deve ser motivo de futuras pesquisas mais precisas⁵⁶.

A maior biodisponibilidade do **misoprostol** por via vaginal pode explicar por que essa via é mais eficaz do que a oral. Por isso, os resultados com doses maiores de **misoprostol** por via oral são similares aos resultados com doses menores por via vaginal^{57,58}. Todavia, os níveis séricos mais elevados, que se obtêm com a administração oral e mais ainda com a sublingual, podem ser muito úteis quando o que se deseja é um efeito pronunciado e rápido, ou quando o uso da via vaginal estiver impedido ou dificultado, como no caso de hemorragia puerperal^{37,59}. Esta última circunstância poderia ser motivo para aplicar o **misoprostol** por via retal^{23,32}, ainda que existam indícios de que a aceitabilidade dessa via pelas mulheres é menor. Por enquanto não existe suficiente experiência clínica referente à via sublingual para poder concluir sobre sua utilidade e possíveis vantagens ou desvantagens. Será preciso esperar os resultados de mais pesquisas clínicas e epidemiológicas controladas, antes de fazer recomendações com fundamento. Por enquanto, parece que a utilização sublingual para fins de indução do parto não demonstrou nenhuma vantagem evidente em comparação com a via oral⁶⁰ ou a via vaginal⁶¹.

Teoricamente, a maior vantagem das vias vaginal e retal, em comparação com a via oral, é que não ocorre o primeiro passo através do fígado, evitando que parte do **misoprostol** seja imediatamente metabolizado no sistema porta. Esta pode ser uma das razões pelas quais, por essas vias, os níveis plasmáticos permanecem mais elevados aos 240 minutos do que quando se utilizam as vias oral e sublingual. De qualquer forma, parece clara a necessidade de novos estudos bem controlados e conduzidos, para estabelecer o exato papel que deve ter o uso sublingual ou retal do **misoprostol** nas distintas condições clínicas.

Ainda que existam diferentes recomendações de doses e intervalos entre elas, para distintas indicações clínicas, é importante não esquecer que o efeito aditivo de doses repetidas pode representar um inconveniente quando se trata de uma gravidez de termo com feto vivo, onde a hipercontratilidade pode significar um perigo para a vida do feto. Nessas situações, não se deveria administrar novas doses antes de três ou quatro horas, pelas vias oral ou sublingual, nem antes de seis horas, pelas vias vaginal e retal.

Deve se considerar o fato de que ainda se dispõe principalmente de apresentações comerciais de **misoprostol** para uso oral em comprimidos de 200µg. Ter que dividir esses comprimidos em partes iguais, para a obtenção de doses de 25 ou 50µg, pode representar, além de uma dificuldade prática, o risco de usar doses superiores ou inferiores. Problemas adicionais podem também aparecer quando se utilizam outros recursos, como a manipulação local para obtenção de cremes, pílulas ou outros tipos de preparados, sem um controle de qualidade adequado que garanta a segurança da mulher. A conclusão lógica, neste caso, é estimular a indústria farmacêutica para que produza e comercialize produtos contendo **misoprostol** para uso vaginal, como tem ocorrido no Brasil. Mais adiante, talvez seja necessário produzir outros produtos contendo **misoprostol**, mas especificamente preparados para uso bucal ou sublingual.

Referências Bibliográficas

1. American College of Obstetricians and Gynecologists. Induction and augmentation of labor. ACOG Technical Bulletin nº 217. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists, 1995.
2. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG committee opinion – Induction of labor with misoprostol. Int J Gynecol Obstet 2000;69:77-8.
3. Blanchard K, Clark S, Winikoff B, Gaines G, Kabani G, Shannon C. Misoprostol for women's health: a review. Obstet Gynecol 2002;99(2):316-32.

4. Karim SM, Trussell RR, Patel RC, Hillier K. Response of pregnant human uterus to prostaglandin-F₂-alpha-induction of labour. *Br Med J* 1968;4:621-3.
5. Theyry M. Pre-induction cervical ripening. *Obstet Gynecol Ann* 1983;12:103-6.
6. Wing DA, Jones MM, Rahall A, Goodwin TM, Paul RH. A comparison of misoprostol and prostaglandin E₂ gel for pre-induction cervical ripening and labour induction. *Am J Obstet Gynecol* 1995^a;172:1804-10.
7. Egarter CH, Husslein PW, Rayburne WF. Uterine hyper-stimulation after low-dose prostaglandin E₂ therapy: tocolytic treatment in 181 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:794-6.
8. Alfirevic Z, Howarth G, Gaussmann A. Oral misoprostol for induction of labour with a viable fetus (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2004. Oxford: Update Software.
9. Song J. Use of misoprostol in obstetrics and gynecology. *Obstet. Gynecol. Surv* 2000;55(8):503-10.
10. Wing DA, Ham D, Paul RH. A comparison of orally administered misoprostol with vaginally administered misoprostol for cervical ripening and labor induction. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:1155-9.
11. Rayburn WF, Wapner RJ, Barrs VA, Spitzberg E, Molina RD, Mandsager N. An intravaginal controlled-release prostaglandin E₂ pessary for cervical ripening and initiation of labour at term. *Obstet Gynecol* 1992;79:374-9
12. Fletcher H, Mitchell S, Simeon D, Frederick J, Brown D. Intravaginal misoprostol as a cervical ripening agent. *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100:641-4.
13. Wing DA, Ortiz-Omphory G, Paul RH. A comparison of intermittent vaginal administration of misoprostol with continuous dinoprostone for cervical ripening and labor induction. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:612-8.

14. Smith CV, Rayburn WF, Miller AM. Intravaginal prostaglandin E₂ for cervical ripening and initiation of labor: comparison of a multidose gel and single, controlled-release pessary. *J Reprod Med* 1994;39:332-6.
15. Witter FR, Rocco LE, Johnson TR. A randomized trial of prostaglandin E₂ in a controlled-release vaginal pessary for cervical ripening at term. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:830-4.
16. Keirse MJ. Prostaglandins in pre-induction cervical ripening: metanalysis of worldwide clinical experience. *J Reprod Med* 1993;38:89-100.
17. Buser D, Mora G, Arias F. A randomized comparison between misoprostol and dinoprostone for cervical ripening and labor induction in patients with unfavorable cervixes. *Obstet Gynecol* 1997;89:581-5.
18. Barbosa RM, Arilha M. The Brazilian experience with Cytotec. *Stud Fam Plann* 1993;24(4):236-40
19. Chuck F, Huffaker BJ. Labor induction with intravaginal misoprostol versus intracervical prostaglandin E₂ gel (Prepidil gel): Randomized comparison. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1137-42.
20. Hofmeyr GJ, Gulmezoglu AM. Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour (Cochrane Review). *The Cochrane Library*, Issue 2: 2002. Oxford: Update Software.
21. Mariani Neto C, Leão EJ, Barreto MCP, Kenj G, Aquino MM, Tuffi VHB. Uso do misoprostol para indução do parto com feto morto. *Rev Paul Med* 1987;105:305-8.
22. Margulies M, Campos Perez G, Voto LS. Misoprostol to induce labor [letter]. *Lancet* 1992;339:64.
23. Goldberg AB, Greenberg MB, Darney PD. Misoprostol and pregnancy. *N Engl J Med* 2001; 344:38-47.

24. O'Brien P, El-Refaey H, Gordon A, Geary M, Rodeck CH. Rectally administered misoprostol for the treatment of postpartum hemorrhage unresponsive to oxytocin and ergometrine: a descriptive study. *Obstet Gynecol* 1998; 92(2):212-4.
25. Gulmezoglu AM; Villar J, Ngoc NT, Piaggio G, Carroli G, Adetoro L, et al. WHO multicentre randomized trial of Misoprostol in the management of the third stage of labour. *Lancet* 2001;358:689-95.
26. Hofmeyr GJ, Ferreira S, Nikodem VC, Mangesi VC, Mangesi L, Singata M. Misoprostol for treating postpartum hemorrhage: a randomized controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth* 2004;4(1):16.
27. Speroff L. Papel Fisiológico y farmacológico de las Prostaglandinas en obstetricia. *Clin Obst Ginecol* 1973;7:103.
28. Bygdeman M. Pharmacokinetics of prostaglandins. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol* 2003;17(5):707-16.
29. Zieman M, Fong SK, Benowitz NL, et al. Absorption kinetics of misoprostol with oral or vaginal administration. *Obstet Gynecol* 1997;90:88-92.
30. Danielsson KB, Marions L, Rodriguez A, Spur BW, Wong PYK, Bygdeman M. Comparison between oral and vaginal administration of misoprostol on uterine contractility. *Obstet Gynecol* 1999;93(2):275-80.
31. Tang OS, Schweer H, Seyberth HW, Lee SW, Chung Ho P. Pharmacokinetics of different routes of administration of misoprostol. *Hum. Reprod* 2002;17(2): 332-6.
32. Khan RU, El-Rafaey H. Pharmacokinetics and adverse-effect profile of rectally administered misoprostol in the third stage of labor. *Obstet & Gynecol* 2003;101(5): 968-74.
33. Chong YS, Chua S, Shen L, Arulkumaran S. Does the route of administration of misoprostol make a difference? The uterotonic effect and side effects of

- misoprostol given by different routes after vaginal delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;113(2):191-8.
34. Andel-Aleem H, Villar J, Gumezoglu MA, Mostafa SA, Youssef AA, Shokry M et al. The pharmacokinetics of the prostaglandin E1 analogue misoprostol in plasma and colostrum after postpartum oral administration. *Eur J. Obstet Gynecol* 2003;108:25-28.
 35. Vogel D, Burkhardt T, Rentsch K, Schweer H, Watzer B, Zimmermann R, von Mandach U. Misoprostol versus Methylergometrine: Pharmacokinetics in human milk. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:2168-73.
 36. Bugalho A, Bique C, Almeida L, Faundes A. The effectiveness of vaginal misoprostol in inducing abortion after eleven weeks of pregnancy. *Stud Fam Plan* 1993;24:319-23.
 37. Singh K, Fong YF, Prasad RN, Dong F. Does an acidic medium enhance the efficacy of vaginal misoprostol for pre-abortion cervical priming? *Hum Reprod* 1999; 14:1635-7.
 38. Vaisanen-Tommiska M, Mikkola TS, Ylikorkala O. Misoprostol induces cervical nitric oxide release in pregnant, but not in non pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193(3 Pt 1):790-6.
 39. Vaisanen-Tommiska M, Mikkola TS, Ylikorkala O. Increased release of cervical nitric oxide in spontaneous abortion before clinical symptoms: a possible mechanism for preabortal cervical ripening. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(11):5622-6.
 40. Vaisanen-Tommiska M, Nuutila M, Ylikorkala O. Cervical nitric oxide release in women post term. *Obstet Gynecol* 2004;103(4):657-62.
 41. Vaisanen-Tommiska M, Nuutila M, Aittomaki K, Hiilesmaa V, Ylikorkala O. Nitric oxide metabolites in cervical fluid during pregnancy: further evidence for the role of cervical nitric oxide in cervical ripening. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188(3):779-85.

42. Chiossi G, Verocchi G, Venturini P, Facchinetti F. Changes in cervical nitric oxide concentration correlate with Bishop score and cervical length modifications in prostaglandin E2-mediated induction of labor. *J Soc Gynecol Investig* 2006;13(3): 203-8.
43. Gemzell-Danielsson K, Bygdeman M, Aronsson A. Studies on uterine contractility following mifepristone and various routes of misoprostol. *Contraception* 2006;74(1):31-5.
44. Walraven G, Dampha Y, Bittaye B, Sowe M, Hofmeyr J. Misoprostol in the treatment of postpartum hemorrhage in addition to routine management: a placebo randomized controlled trial. *BJOG* 2004;111(9):1014-7.
45. Caliskan E, Dilbaz S, Doger E, Ozeren S, Dilbaz D. Randomized comparison of 3 misoprostol protocols for abortion induction at 13-20 weeks of gestation. *J Reprod Med* 2005;50(3):173-80.
46. 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.
47. Saxena P, Salhan S, Sarda N. Sublingual versus vaginal route of misoprostol for cervical ripening prior to surgical termination of first trimester abortions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006;125(1):109-13.
48. Høj L, Cardoso P, Nielsen BB, Hvidman L, Nielsen J, Aaby P. Effect of sublingual misoprostol on severe postpartum hemorrhage in a primary health centre in Guinea-Bissau: randomized double blind clinical trial. *BMJ* 2005;331(7519):723.
49. Aarsson A, Bygdeman M, Gemzell-Danielsson K. Effects of Misoprostol on uterine contractility following different routes of administration. *Human Reprod* 2004; 19(1):81-4.
50. Muzonzini G, Hofmeyr GJ. Buccal or sublingual misoprostol for cervical ripening and induction of labour. (Review) *Cochrane Library*, Issue 2. 2006

51. Bartusevicius A, Barcaite E, Nadisauskiene R. Oral, vaginal and sublingual misoprostol for induction of labor. *Int J Gynecol Obstet* 2005;91:2-9.
52. Schaff EA, DiCenzo R, Fielding SL. Comparison of misoprostol plasma concentration following buccal and sublingual administration. *Contraception* 2004;71:22-5.
53. Bygdeman M, Christensen NJ, Dimov V, Green K. Termination of pregnancy by a slow release device containing 16, 16-dimethyl-trans-delta 2 PGE1 methyl ester. *Asia Oceania J Obstet Gynaecol* 1984;10:359-65.
54. Cameron IT, Baird DT. A controlled release form of 16,16-dimethyl-trans-delta 2-PGE, methyl ester for early abortion. *Contraception* 1986;33:121-5.
55. Fiala C, Aronsson A, Granath F, Stephansson O, Seyberth HW, Watzer B, Gemzell-Danielsson K. Pharmacokinetics of a novel oral slow-release form of misoprostol. *Human Reprod* 2005;20(12):3414-18.
56. Arvidsson C, Hellborg M, Gemzell-Danielsson K. Preference and acceptability of oral versus vaginal administration of misoprostol in medical abortion with mifepristone. *Eu J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;123(1): 87-91.
57. El-Rafaey RD, Abdalla M, Calder L, Templeton A. Induction of abortion with mifepristone (RU 486) and oral or vaginal misoprostol. *N Engl J Med* 1995;332:983-7.
58. Wing DA, Park MR, Paul RH. A randomized comparison of oral and intravaginal misoprostol for labor induction. *Obstet Gynecol* 2000;95:905-8.
59. Hofmeyr GJ, Nikodem VC, de JM, Gelbart BR. A randomized placebo controlled trial of oral misoprostol in the third stage of labor. *Brit J Obstet Gynaecol* 1998;105: 971-75.
60. Shetty A, Danielian P, Templeton A. Sublingual misoprostol for the induction of labor at term. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:72-6.

61. Moraes Filho OB, Albuquerque RM, Pacheco AJC, Ribeiro RH, Welkovic S, Cecatti JG. Misoprostol sublingual versus vaginal para indução do parto a termo. Rev Brasil Ginecol Obstet 2004;27(1):32-9.

INDUÇÃO DO PARTO COM FETO VIVO

Dr. Jorge Escobedo

INTRODUÇÃO E DEFINIÇÃO

Utiliza-se o termo “Indução de trabalho de parto” para designar todos os procedimentos usados em medicina para provocar as contrações uterinas e o parto, em uma grávida com mais de 22 semanas de gestação. O objetivo é resolver uma gravidez quando os benefícios de ter um recém nascido fora do útero são maiores do que a continuação da gestação, sempre e quando se faça um balanço cuidadoso dos riscos, tanto para o recém nascido como para a mãe. A indução do trabalho de parto se efetua nos Estados Unidos em um pouco mais de 15% de todas as gravidezes, aumentando cada vez mais, de acordo com o Centro Nacional de Estatística¹.

A indução do parto tem sido praticada desde a antigüidade, entretanto se transformou em uma prática mais habitual a partir de 1948, quando Theobald e colaboradores² descreveram a ocitocina, extraída da Hipófise posterior, como responsável pelo início natural do trabalho de parto. A molécula de ocitocina foi sintetizada, cinco anos mais tarde, por Du Vigneaud e colaboradores³. Desde então até a atualidade é usada como um indutor ou estimulador das contrações uterinas durante o trabalho de parto. Existem também outros métodos, como o desprendimento de membranas, amniotomia, antagonistas da progesterona como o Mifeprestone (RU 486) e a administração de Prostaglandinas E2 (PGE2) ou análogos E1, entre outros⁴.

O **misoprostol** é um análogo de Prostaglandina E1 indicado inicialmente para o tratamento de úlceras pépticas, entretanto, desde a primeira experiência na Argentina por Margulis e colaboradores⁵, o **misoprostol (Cytotec)** tem sido utilizado cada vez com mais freqüência para indução do trabalho de parto com feto vivo⁶⁻¹⁴. O **misoprostol** administrado por via oral, vaginal e, mais recentemente, sublingual, tem-se mostrado mais eficaz para a maturação do colo uterino do que o

dinoprostone, gel cervical PGE2 ou a ocitocina, e induz o trabalho de parto por si mesmo¹⁵⁻¹⁹.

Neste capítulo faremos as recomendações que nos parecem pertinentes, baseadas nas melhores evidências disponíveis até este momento (Setembro de 2006). Os leitores poderão verificar que estas recomendações podem parecer mais conservadoras do que as que se fazem em diversos artigos publicados na literatura internacional. Devemos recordar, entretanto, que, quando administramos uma droga não oficialmente aprovada com essa indicação, temos que ser duplamente cuidadosos. Tanto no Brasil como no Perú, os únicos países da região nos quais o **misoprostol** está aprovado para uso em indução de parto, as recomendações de uso são tão conservadoras quanto neste manual.

INDICAÇÕES:

As indicações para induzir um trabalho de parto com **misoprostol** são, em termos gerais, semelhantes às que existem para outros métodos de indução. Entretanto, o **misoprostol** é particularmente útil **quando o colo do útero está imaturo**, ou seja, com score de Bishop menor que 6. O estado de maturação cervical, segundo a tabela de Bishop, vai determinar a rapidez da resposta, e se haverá necessidade ou não de múltiplas doses na indução²⁰⁻²².

Estas são algumas indicações:

- Hipertensão induzida pela gravidez.
- Pré-eclâmpsia, eclâmpsia.
- Ruptura prematura de membranas.
- Corioamnionite.
- Gravidez prolongada ou pós-termo.
- Condições médicas maternas (*diabetes mellitus*, hipertensão crônica, enfermidade pulmonar ou renal crônica).

Quando as indicações são de tipo logístico, como, por exemplo, grande distância até os hospitais e outras causas, deve se saber com segurança a idade gestacional ou maturidade dos pulmões do feto^{22,23}.

CONTRA-INDICAÇÕES

É importante distinguir as contra-indicações para o uso de **misoprostol** na indução do parto, as do uso de **misoprostol** em geral, e as de um trabalho de parto espontâneo.

Contra-indicações para o uso de misoprostol para indução do parto

A principal contra-indicação é o **antecedente de cesárea(s)** ou de outra cicatriz uterina, devido a um risco maior de roturas uterinas^{22,24}.

PERGUNTA

O risco de uma rotura uterina quando se usa misoprostol é semelhante ao risco dessa complicação durante a indução com ocitocina?

RESPOSTA

*O risco de rotura em uma cicatriz de cesárea é quatro ou cinco vezes maior durante a indução com **misoprostol** do que com ocitocina²⁵⁻²⁷. Apesar de alguns autores defenderem seu uso em casos de cicatriz de cesárea²⁸, cremos este deve ser formalmente contra-indicado na presença de qualquer cicatriz uterina^{29,30}.*

Contra-indicações para uso de misoprostol

- Alergia às prostaglandinas ou antecedente de hipersensibilidade ao medicamento.
- Disfunções hepáticas severas.
- Coagulopatias ou tratamento com anticoagulantes.

Contra-indicações para um trabalho de parto espontâneo

Cada serviço deve ter suas próprias normas. Propomos considerar as seguintes contra-indicações:

Absolutas:

- Situação transversa.
- Prolapso de cordão.
- Placenta prévia central total.
- Vasa prévia.
- Cirurgia prévia do fundo uterino.
- Mais de uma cesárea prévia.
- Gravidez gemelar com primeiro feto em posição transversal.

Relativas:

- Gravidez gemelar com fetos em cefálica.
- Polihidrâmnios.
- Apresentação podálica.
- Hipertensão severa.
- Enfermidade cardíaca da mãe.

DOSES E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Em busca de doses mais efetivas e inócuas, têm se utilizado múltiplos esquemas para a indução de trabalho de parto, observando-se que a administração de 25µg de **misoprostol** por via vaginal é efetiva e tem menos riscos de complicações do que quando se usam doses maiores^{22,31,32}.

Quando se utiliza Cytotec®, que é um comprimido para uso oral, recomendamos umedecer o comprimido com água, antes ou depois de colocá-lo na vagina, porque um estudo farmacológico observou que a adição de água aumentava as concentrações sanguíneas da droga (ver capítulo 1). Entretanto, pelo menos um estudo clínico não verificou que a adição de água modificava os resultados³³. No

caso do produto especialmente preparado para uso vaginal, o Prostokos25®, isto não seria necessário³⁴.

Tem se usado também a via oral em diferentes esquemas, com efetividade variável. As doses de 50µg de **misoprostol** oral é muito similar, em termos de eficácia e segurança, à de 25µg inicial por via vaginal^{20, 21}. Ultimamente também se tem utilizado 25 ug por via sub-lingual com resultados semelhantes^{35,36}.

Entretanto, considerando que as concentrações sanguíneas do **misoprostol** são mais estáveis e não alcançam picos tão elevados quando se administra por via vaginal em comparação a quando se usa a via oral ou sublingual (Ver capítulo 1), recomendamos dar preferência à via vaginal até que existam evidências mais firmes sobre a segurança da administração oral e sublingual com esta indicação³⁵⁻³⁸.

No caso específico da rotura prematura de membranas, quando é recomendável evitar a manipulação vaginal, pode se optar pela via oral ou sub-lingual. No caso da via oral, a dose inicial deve ser de 50µg, e 25µg pela via sub-lingual³⁶. Em ambos os casos, o intervalo entre as doses deve ser de três a quatro horas.

Outras vias de administração, como a via bucal (entre a bochecha e a gengiva), e a retal, também têm sido utilizadas em ensaios clínicos. Entretanto, não existem ainda evidências suficientes que permitam recomendar seu uso³⁹⁻⁴¹.

PERGUNTA

As doses devem ser as mesmas nos casos de gravidez de final do segundo trimestre ou início do terceiro, por exemplo, com 26 ou com 28 semanas de gestação?

RESPOSTA

*Sabe-se que a sensibilidade do útero ao **misoprostol** aumenta com a idade gestacional (ver capítulo 1), e é possível que a dose de 25µg seja insuficiente para essas idades gestacionais. Nesses casos se justifica aumentar a dose para 50µg, mantendo o intervalo entre cada dose e tomando todas as outras precauções que se descrevem mais abaixo⁴².*

INTERVALO ENTRE DOSES E DOSES TOTAIS

Embora haja numerosos ensaios clínicos utilizando intervalos de três e quatro horas entre doses, **recomendamos manter intervalos não menores que seis horas**, considerando que, de acordo com a farmacodinâmica da droga, esta mantém níveis elevados no sangue até quatro horas depois da administração vaginal, razão pela qual sua administração em intervalos menores que seis horas pode provocar concentrações sanguíneas tão elevadas como se estivesse administrando uma dose unitária maior⁴³.

Por razões práticas, recomendamos limitar-se a três doses durante o dia (por exemplo, às 7, 13 e 19 horas). Se a paciente não entrar em trabalho de parto, descansar durante a noite e reavaliar na manhã seguinte. Não há motivos que impeçam de repetir a indução com o mesmo esquema durante um segundo dia, se as condições clínicas e psicológicas da paciente permitem essa conduta.

Os intervalos entre as doses podem ser menores, como por exemplo, a cada três ou quatro horas, quando se usa a via oral ou sub-lingual, porque os níveis sanguíneos caem mais rápido quando o **misoprostol** é administrado por essa via em vez da vagina, embora os intervalos de seis horas têm sido usados com eficácia³⁶. Da mesma forma que quando se usa a via vaginal, se recomenda administrar o **misoprostol** durante as horas do dia, descansando à noite se o trabalho de parto não tiver iniciado.

TEMPO ATÉ CONSEGUIR O EFEITO

O mais freqüente é que depois da primeira dose se tenha um trabalho de parto ativo em um prazo médio de 10 horas⁴⁴. O tempo até a resolução do parto pode variar, com médias entre 13 e 20 horas, levando em conta as doses e intervalos aqui recomendados^{34,45,46}. Além de depender das doses, das vias de administração ou do intervalo entre cada dose, a rapidez na resolução do parto depende também da paridade e das condições do colo uterino. Esse tempo é mais prolongado em uma mulher nulípara ou em grávidas com menor índice de Bishop⁴⁷.

EFEITOS SECUNDÁRIOS E COMPLICAÇÕES

Podem ocorrer os seguintes efeitos secundários, ainda que passageiros e pouco freqüentes (menos de 2%): náuseas, vômitos, diarreia, febre, calafrios, independentemente da via de administração que se eleja^{20,48,49}.

Algumas das complicações mais freqüentes são diferentes formas de hipercontratilidade uterina:

- Taquissistolia, definida como a presença de seis ou mais contrações em 10 minutos, em dois períodos sucessivos de 10 minutos.
- Hipertonia, definida como uma contração de dois ou mais minutos de duração.
- Síndrome de hiper-estimulação, definida como taquissistolia com a presença de alterações na freqüência cardíaca fetal.

Como consequência da **hipercontratilidade uterina** podem ocorrer complicações maternas e fetais mais sérias, tais como:

- Descolamento prematuro de placenta.
- Iminência de rotura uterina.
- Rotura uterina, particularmente em casos com cicatriz prévia.
- Embolia de líquido amniótico.
- Sofrimento fetal.

PERGUNTA

O risco de hipercontratilidade uterina é semelhante ao risco dessa complicação na indução com ocitocina?

RESPOSTA

A maioria dos estudos comparativos entre a indução de parto com ocitocina e com **misoprostol** mostra maior incidência de hipercontratilidade uterina com o uso desta última droga. Entretanto, não houve diferença nos efeitos sobre o feto em relação ao score de Apgar ou a admissões em cuidados intensivos neonatais^{27,50-52}. O que se encontrou aumentado é a presença de mecônio no líquido amniótico, que se acredita seja um efeito direto do **misoprostol** no trato gastrointestinal do feto⁵³.

Por outro lado, a maior parte desses estudos se realizou administrando 50µg de **misoprostol**, ou 25 ug em intervalos mais curtos que a cada seis horas. Por isso, nossa recomendação é não usar doses maiores que 25µg, nem intervalos menores que seis horas⁵⁴.

PRECAUÇÕES:

O mais importante é tomar as devidas precauções para evitar um estímulo excessivo de contratilidade uterina, com conseqüências que podem ser graves para o feto e para a mãe. É por isso que se recomenda:

1. Que a paciente esteja internada no hospital desde o início da indução de parto.
2. Monitorizar a freqüência e intensidade das contrações e a freqüência cardíaca fetal. Esta monitorização pode ser clínica, naqueles casos em que não se disponha de monitorização eletrônica. Não precisa ser permanente, a não ser quando a paciente relata ou a pessoa que atende percebe que há contrações uterinas.
3. Dispor de pessoal adequado e de tocolíticos para o tratamento de taquissistolia ou hipertonia (com ou sem síndrome de hiperestimulação).
4. Dispor de uma sala de operações para efetuar uma cesárea de urgência, em caso da paciente ter alguma dessas complicações e não responder ao tratamento médico.

5. **Não administrar uma nova dose de misoprostol se há atividade uterina igual ou maior a duas contrações em 10 minutos.**
6. **Lembrar que o misoprostol** não deve ser usado para aceleração do parto. Nesse caso deve se usar ocitocina.
7. Não administrar ocitocina antes de decorridas seis horas depois de administrada a última dose de **misoprostol**.

É preciso ter em mente que os problemas que podem surgir durante o uso do **misoprostol**, para a maturação do colo e indução do parto com feto vivo, são principalmente consequência de um otimismo exagerado e de crer que o misoprostol é capaz de “fazer milagres”.

Deve se avaliar adequadamente as condições do colo e da apresentação, e, com base nessa avaliação, fazer um prognóstico objetivo, não otimista, da duração esperada do parto. Compartilhar esse prognóstico com a mulher e sua família, informando-as sobre as precauções que se descrevem acima, assim como sobre as possíveis complicações que podem surgir.

Não é aceitável que, com o propósito de ter um parto rápido, se utilizem doses excessivas, para esperar o parto em poucas horas, ou que, sem considerar a evolução normal da maturação e dilatação do colo ou a farmacologia da droga, se repitam as doses em intervalos curtos (menos de seis horas, se usado por via vaginal, como recomendamos).

Entretanto, a principal precaução é respeitar as contra-indicações, principalmente a presença de cicatriz uterina, o uso de doses unitárias não maiores que $25\mu g$, em intervalos não menores que seis horas por via vaginal ou três a quatro horas por via oral, e não administrar **misoprostol** se a mulher já está em trabalho de parto (duas ou mais contrações/10 min).

Como o surgimento de hipercontratilidade é possível, mesmo tomando todas essas precauções, é necessário que cada vez que se usa **misoprostol** com essa indicação se tenha a disponibilidade de agentes tocolíticos, para usá-los de imediato, de acordo com as normas e a experiência de cada serviço^{20,55,56}.

SEGUIMENTO

Iniciada a aplicação de **misoprostol**, o caso deve ser seguido de perto pelo profissional responsável. A frequência cardíaca fetal e a atividade uterina, assim como as funções vitais da gestante, devem ser monitoradas a cada 30 minutos nas duas horas seguintes à administração do **misoprostol** via vaginal, ou depois de adicionar ocitocina, se for o caso, e a cada 30 minutos desde o início das contrações uterinas.

A monitorização clínica da mulher não deve terminar com a ocorrência do parto, já que pode haver inércia uterina pós-parto e/ou retenção de restos placentários, que podem provocar hemorragia pós-parto. Esses casos devem ser tratados com os procedimentos de rotina em cada hospital.

Referências bibliográficas

1. Kirby RS. Trends in labor induction in the United States: is it true that what goes up must come down? *Birth* 2004 Jun; 31(2):148-51
2. Theobald GW. Oxytocic agents. *Br Med J* 1960 Feb 6; 5170:413-5.
3. Theobald GW. Oxytocin reassessed. *Obstet Gynecol Surv* 1968 Feb; 23(2):109-31.
4. Peek MJ. Drugs in pregnancy. Drugs for obstetric conditions. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2001 Dec; 15(6):999-1011.
5. Margulis, M, Campos Perez G, Boto IF. Misoprostol to induce labor. *The lancet* 1992 jan 4; 339:992, pag 64.
6. Bugalho A, Bique C, Machungo F, Faúndes A. Low dose vaginal misoprostol for induction of labour with a live fetus. *Int J Gynecol Obstet*, 1995;49(2):149-155
7. Wing DA, Rahall A, Jones MM, Goodwin M, Paul RH. Misoprostol: an effective agent for cervical ripening and and labor induction. *Am J Obstet Gynecol*. 1995; 172:1811-1816
8. Adair CD, Weeks JW, Barrilleaux S, Edwards M, Burlison K, Lewis DF. Oral or vaginal misoprostol administration for induction of labor: a randomized, double-blind trial. *Obstet Gynecol*. 1998 Nov;92(5):810-3.
9. American College of Obstetrician and Gynecologists. ACOG Committee Opinion. Induction of labor with misoprostol. *Int J Gynecol Obstet*. 2000;69:77-78

10. Alfirevic Z, Howarth G, Gaussmann A. Oral misoprostol for induction of labour with a viable fetus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD001338
11. Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM. Misoprostol for cervical ripening and labor induction: a systematic review of literature. *Clin Obstet Gynecol.* 2000;43(3):475-488.
12. Alfirevic Z. Oral misoprostol for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(2): CD001338.
13. American College of Obstetrician and Gynecologists. ACOG Committee Opinion. Number 283, May 2003. New U.S. Food and Drug Administration labeling on Cytotec (misoprostol) use and pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2003 May;101(5 Pt 1):1049-50.
14. Hofmeyr GJ, Gulmezoglu AM. Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour.(Cochrane Review) *The Cochrane Library* 2005; 2. Oxford; Update software.
15. Rozenberg P, Chevret S, Goffinet F, Durand-Zaleski I, Ville Y, Vayssiere C, Roberto A, Lahna Z, Nisand I, Fisch C, Chaumet-Riffaud P, Chastang C. Induction of labour with a viable infant: a randomised clinical trial comparing intravaginal misoprostol and intravaginal dinoprostone. *BJOG* 2001 Dec;108(12):1255-62.
16. Papanikolaou EG, Plachouras N, Drougia A, Andronikou S, Vlachou C, Stefos T, Paraskevidis E, Zikopoulos K. Comparison of misoprostol and dinoprostone for elective induction of labour in nulliparous women at full term: a randomized prospective study. *Reprod Biol Endocrinol* 2004 Sep 27; 2(1):70.
17. Ramsey PS, Savage K, Lincoln T, Owen J, Related Articles. Vaginal misoprostol versus concentrated oxytocin and vaginal PGE2 for second-trimester labor induction. *Obstet Gynecol* 2004 Jul; 104(1):138-45.
18. Rozenberg P, Chevret S, Senat MV, Bretelle F, Paule Bonnal A, Ville Y. A randomized trial that compared intravaginal misoprostol and dinoprostone vaginal insert in pregnancies at high risk of fetal distress. *Am J Obstet Gynecol* 2004 Jul; 191(1):247-53.
19. Li Xiao-mao ,Wan Ping , Xu Cheng-fang, Zhang Yu, Fang Li , Shi Zhong-jie and Li Kai. misoprostol in labour induction of term pregnancy: a meta-analysis. *Chin Med J* 2004;117(3):449-52.
20. Hofmeyr GJ, Gulmezoglu AM. Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour.*Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(1):CD000941.
21. Hofmeyr GJ. Induction of labour with an unfavourable cervix. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2003 Oct;17(5):777-94.

22. Lokugamage AU, Refaey HE, Rodeck CH. Misoprostol and pregnancy: ever-increasing indications of effective usage. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2003 Dec;15(6):513-8.
23. Hofmeyr GJ. Induction of labour with misoprostol. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2001 Dec;13(6):577-81.
24. 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(6):1237-43.
25. Butt KD, Bennett KA, Crane JM, Hutchens D, Young DC. Randomized comparison of oral misoprostol and oxytocin for labor induction in term prelabor membrane rupture. *Obstet Gynecol*. 1999 Dec;94(6):994-9.
26. Abramovici D, Goldwasser S, Mabie BC, Mercer BM, Goldwasser R, Sibai BM. A randomized comparison of oral misoprostol versus Foley catheter and oxytocin for induction of labor at term. *Am J Obstet Gynecol*. 1999 Nov;181(5 Pt 1):1108-12.
27. Thulasimani M, Ramaswamy S. Comparison of oral misoprostol and oxytocin for labor induction. *Obstet Gynecol* 2000 May; 95(5):786.
28. Dickinson JE. Misoprostol for second-trimester pregnancy termination in women with a prior cesarean delivery. *Obstet Gynecol*. 2005 Feb;105(2):352-6.
29. American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee on Obstetric Practice. Committee opinion. Induction of labor for vaginal birth after cesarean delivery. *Obstet Gynecol*. 2002 Apr;99(4):679-80.
30. Martel MJ, MacKinnon CJ; Clinical Practice Obstetrics Committee of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Guidelines for vaginal birth after previous Caesarean birth. *J Obstet Gynaecol Can* 2004 Jul; 26(7):660-83.
31. Sanchez-Ramos L, Danner CJ, Delke I, Kaunitz AM. The effect of tablet moistening on labor induction with intravaginal misoprostol: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2002 Jun;99(6):1080-4.
32. Goldberg AB, Wing DA. Induction of labor: the misoprostol controversy. *J Midwifery Womens Health*. 2003 Jul-Aug;48(4):244-8
33. Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM, Delke I. Labor induction with 25 microg versus 50 microg intravaginal misoprostol: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2002 Jan; 99(1):145-51
34. Cecatti JG, Tedesco RP, Pires HM, Calderon IM, Faúndes A. Effectiveness and safety of a new vaginal misoprostol product specifically labeled for cervical ripening and labor induction. ***Acta Obstet Gynecol Scand***, 2006;85(6):706-11.

35. Shetty A, Livingstone I, Acharya S, Rice P, Danielian P, Templeton A. Oral misoprostol (100 microg) versus vaginal misoprostol (25 microg) in term labor induction: a randomized comparison. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003 Dec; 82(12):1103-6.
36. Feitosa FE, Sampaio ZS, Alencar CA Jr, Amorim MM, Passini R Jr. Sublingual vs. vaginal misoprostol for induction of labor. *Int J Gynaecol Obstet*. 2006 Aug;94(2):91-5.
37. Paungmora N, Herabutya Y, O-Prasertsawat P, Punyavachira P. Comparison of oral and vaginal misoprostol for induction of labor at term: a randomized controlled trial. *J Obstet Gynaecol Res* 2004 Oct; 30(5):358-62.
38. Pongsatha S, Vijitrawiwat A, Tongsong T. A comparison of labor induction by oral and vaginal misoprostol. *Int J Gynaecol Obstet* 2005 Feb; 88(2):140-1.
39. Shetty A, Mackie L, Danielian P, Rice P, Templeton A. Sublingual compared with oral misoprostol in term labour induction: a randomised controlled trial. *BJOG* 2002 Jun; 109(6):645-50.
40. Muzonzini G, Hofmeyr G. Buccal or sublingual misoprostol for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2004 Oct 18;(4):CD004221.
41. Wolf SB, Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM. Sublingual misoprostol for labor induction: a randomized clinical trial. *Obstet Gynecol*. 2005 Feb;105(2):365-71.
42. Meydanli MM, Caliskan E, Burak F, Narin MA, Atmaca R. Labor induction post-term with 25 micrograms vs. 50 micrograms of intravaginal misoprostol. *Int J Gynaecol Obstet* 2003 Jun; 81(3):249-55.
43. Heikinheimo O. Clinical pharmacokinetics of mifepristone. *Clin Pharmacokinet*. 1997 Jul;33(1):7-17.
44. Culver J, Strauss RA, Brody S, Dorman K, Timlin S, McMahan MJ. A Randomized Trial Comparing Vaginal misoprostol versus Foley Catheter With Concurrent Oxytocin for Labor Induction in Nulliparous Women. *Obstet Gynecol Surv*. 2004 Dec;59(12):811-3.
45. 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(1):25-30
46. 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(4):911-5.
47. Wing DA. A benefit-risk assessment of misoprostol for cervical ripening and labour induction. *Drug Saf* 2002; 25(9):665-76.

48. Fletcher H, Hutchinson S. A retrospective review of pregnancy outcome after misoprostol (prostaglandin E1) induction of labour. *West Indian Med J.* 2001 Mar;50(1):47-9.
49. Wagner M. Adverse events following misoprostol induction of labor. *Midwifery Today Int Midwife* 2004; (71):9-12
50. Wing DA, Fassett MJ, Guberman C, Tran S, Parrish A, Guinn D. A comparison of orally administered misoprostol to intravenous oxytocin for labor induction in women with favorable cervical examinations. *Am J Obstet Gynecol.* 2004 Jun; 190(6):1689-94
51. Mozurkewich E, Horrocks J, Daley S, Von Oeyen P, Halvorson M, Johnson M, Zaretsky M, Tehranifar M, Bayer-Zwirello L, Robichaux A 3rd, Droste S, Turner G; MisoPROM study. The MisoPROM study: a multicenter randomized comparison of oral misoprostol and oxytocin for premature rupture of membranes at term. *Am J Obstet Gynecol* 2003 Oct; 189(4):1026-30.
52. Ferguson JE 2nd, Head BH, Frank FH, Frank ML, Singer JS, Stefos T, Mari G. misoprostol versus low-dose oxytocin for cervical ripening: a prospective, randomized, double-masked trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2002 Aug;187(2):273-9.
53. Matonhodze BB, Katsoulis LC, Hofmeyr GJ. Labor induction and meconium: in vitro effects of oxytocin, dinoprostone and misoprostol on rat ileum relative to myometrium. *J Perinat Med* 2002; 30(5):405-10.
54. Gregson S, Waterstone M, Norman I, Murrells T. A randomised controlled trial comparing low dose vaginal misoprostol and dinoprostone vaginal gel for inducing labour at term. *BJOG.* 2005 Apr;112(4):438-44.
55. Langer BR, Peter C, Firtion C, David E, Haberstick R. Second and third medical termination of pregnancy with misoprostol without mifepristone. *Fetal Diagn Ther* 2004 May-Jun;19(3):266-70.
56. Dodd J, O'brien L, Coffey J. Misoprostol for second and third trimester termination of pregnancy: A review of practice at the Women's and Children's Hospital, Adelaide, Australia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2005 Feb;45(1):25-9.

INTERRUPÇÃO DA GRAVIDEZ COM FETO MORTO E RETIDO

Dr. Luis Távora Orozco

INTRODUÇÃO E DEFINIÇÃO

A OMS considera como óbito fetal aquele ocorrido em qualquer momento da gravidez, independentemente de sua localização, e, portanto, isto inclui abortos e gestações extra-uterinas, ovo morto e retido, aborto retido de primeiro ou segundo trimestre e também o feto morto no terceiro trimestre, até o término da gestação. Entretanto, é conveniente dizer que na rotina da prática médica, o problema mais difícil de resolver é o da *morte fetal*, que ocorre depois das 13 semanas, e, mais ainda, a partir das 22 semanas de gravidez, para diferenciá-la claramente da definição de aborto. Morte fetal ocorre aproximadamente em seis casos de cada 1000 nascidos vivos, e é responsável por metade das mortes perinatais¹. Morte fetal com feto retido é menos freqüente e muito variável, entretanto, pode chegar até 1% das gravidezes^{2,3}. Neste capítulo vamos nos limitar à morte fetal de segundo e terceiro trimestre. O ovo morto retido até o final do primeiro trimestre será tratado junto com o aborto incompleto.

Dentro das causas identificadas que ocasionam morte fetal intra-uterina e feto retido podemos citar: quadros hipertensivos na gravidez, gestação prolongada, *diabetes mellitus*, sífilis, outras infecções agudas e crônicas, corioamnionite, enfermidade hemolítica, anemia falciforme, desnutrição materna, uso de medicamentos (como anticoagulantes orais, antineoplásicos), síndrome de anticorpos antifosfolipídicos, fatores uterinos (hipoplasia uterina, útero bicorno ou septado, miomatose extensa, torção de útero grávido), tabagismo, malformações congênitas fetais, anomalias cromossomiais, insuficiência placentária^{2,3}.

Em qualquer das causas de morte fetal intra-útero, quando a expulsão do feto não ocorre espontaneamente, está indicada a indução do parto ou aborto, de acordo com a idade gestacional no momento do óbito fetal⁴.

A indução do parto é um aspecto comum na prática obstétrica e representa uma frequência de quase 15%⁵. Nos casos de morte fetal com feto retido, a indução do trabalho de parto com colo uterino maduro não é difícil, mas as dificuldades aumentam significativamente quando o colo não está maduro (um *score* de Bishop menor de 6)⁶. Induzir o trabalho de parto em uma gestante com colo não maduro se associa a uma maior possibilidade de falha de indução, e ao maior índice de cesárea^{7,8}. Com o surgimento das prostaglandinas este problema diminuiu⁹. As prostaglandinas, principalmente quando são aplicadas localmente, são mais efetivas que a ocitocina ou a amniotomia para superar os obstáculos de um colo desfavorável e alcançar o parto vaginal¹⁰⁻¹⁴. Entende-se, portanto, que o uso de misoprostol seja cada vez mais freqüente, porque, por um lado se facilita o início do trabalho de parto, e por outro se reduzem as taxas de cesárea¹⁵⁻²⁰.

O propósito deste capítulo é sintetizar o que se sabe até agora sobre o uso de **misoprostol** para a indução do trabalho de parto, aborto tardio, em casos de feto morto e retido, e com colo uterino não maduro.

INDICAÇÕES

O **misoprostol** é indicado em todos os casos de óbito fetal, com feto morto e retido em qualquer idade gestacional, sempre que não haja nenhuma contra indicação de parto vaginal ou de uso de **misoprostol**^{1,9,21-24}.

Apesar de ser indicado em qualquer idade gestacional, é particularmente útil no segundo trimestre de gravidez, quando a estimulação do útero oferece mais problemas, pela baixa sensibilidade do miométrio à ocitocina, pela dificuldade técnica e o alto risco com o uso de métodos cirúrgicos.

Considerando que, em uma alta porcentagem de casos, o parto ou o aborto ocorrem espontaneamente dentro das três semanas seguintes ao óbito fetal, a opção de esperar esse prazo deve ser oferecido às mulheres e utilizar **misoprostol** somente entre aquelas que solicitam uma conduta ativa.

CONTRA-INDICAÇÕES

É necessário distinguir entre as contra-indicações da indução do parto ou aborto e aquelas próprias do **misoprostol**.

Entre as contra-indicações para induzir o parto, em caso de morte fetal com feto retido, estão as seguintes:

- Desproporção céfalo-pélvica.
- Placenta prévia central, total ou parcial.
- Apresentação anormal.
- Carcinoma cérvico-uterino.

As contra-indicações para o uso de **misoprostol** no segundo ou terceiro trimestre são as seguintes:

- Cicatriz uterina prévia.
- Cesárea anterior.
- Enfermidade vascular cerebral.

Apesar de alguns autores discordarem²⁵, a contra-indicação mais importante para o uso dessa droga é a cesárea anterior, devido ao perigo iminente de causar rotura do útero, que ocorre aproximadamente em 5% das mulheres com gravidez a termo e cicatriz de cesárea^{1,20,22,26-28}, como se explica mais extensamente no capítulo sobre indução de parto com feto vivo.

PERGUNTA:

Pode se usar misoprostol para evacuação uterina em caso de óbito fetal às 16-17 semanas de gravidez, em uma paciente que já teve uma cesárea?

RESPOSTA:

*A contra-indicação no uso de **misoprostol** para a indução de parto/aborto com feto morto retido passa a ser relativa ,no caso de esvaziamento uterino de óbito fetal, na primeira metade da gravidez. Ainda que haja relatos de rotura uterina ao tentar induzir o aborto com feto vivo às 15 ou 16 semanas, se trata do uso de doses mais elevadas que as que estamos recomendando aqui. Além disso, o feto morto oferece menos resistência a compressão e o risco de rotura deveria ser menor^{22,25,29-32}.*

*Em outras palavras, em caso de feto morto na primeira metade da gravidez, em uma paciente com cicatriz de cesárea em que a indução com ocitocina não deu resultado, vale a pena tentar a indução com as menores doses de **misoprostol** com as quais se consiga provocar contrações uterinas e maturação do colo, com vigilância contínua do processo de indução*

PROCEDIMENTOS PARA A INDUÇÃO

- Confirmar a morte fetal.
- Explicar o problema à paciente e à família, e valorizar sua decisão.
- Verificar a contagem de plaquetas e as constantes de coagulação.
- Avaliar as características do colo do útero.

Feito isso, proceder à aplicação de **misoprostol** nas doses e pelas vias que se indicam.

DOSES E VIAS ADMINISTRAÇÃO

Antes de abordar este item é necessário recordar a farmacocinética desse medicamento, para compreender melhor sua administração. Recomendamos a leitura do capítulo sobre esse tema, neste mesmo manual ou na bibliografia anexa^{20,33-36}.

A informação disponível sobre o uso de **misoprostol** para madurar e iniciar a indução de um trabalho de parto, com feto morto e retido, mostra diferentes esquemas de manejo quanto a doses e vias de administração. O uso oral, sublingual ou bucal do **misoprostol** pode ser especialmente atrativo devido a ser mais fácil de administrar, não ser invasivo e poder ser realizado em ambulatório, mas hoje em dia já não existem dúvidas de que a forma de aplicação mais recomendada é por via vaginal³⁷⁻³⁹.

Por outro lado, é fundamental recordar que **a sensibilidade do útero ao misoprostol aumenta com a idade gestacional**, e, portanto, a dose deve ser menor quanto mais avançada esteja a gravidez⁴⁰.

Doses para o segundo trimestre de gravidez

Em gestantes com feto morto e retido durante o segundo trimestre, a conduta sugerida é a seguinte⁴¹⁻⁴⁶:

Começar com doses de:

- 200µg se o óbito fetal ocorreu quando a gravidez estava entre 13 e 17 semanas.
- 100µg se o óbito fetal ocorreu quando a gravidez estava entre 18 e 26 semanas.
- Sempre colocando o comprimido no fundo do saco vaginal.
- Repetir a dose cada 12 horas até completar quatro doses (às horas 0, 12, 24 e 36 de indução).

- Não utilizar uma nova dose de **misoprostol** se houve início da atividade uterina, ainda que seja leve.

Doses para o terceiro trimestre de gravidez

Devemos assumir a seguinte conduta para madurar o colo e iniciar o trabalho de parto com feto morto e retido no terceiro trimestre de gravidez^{17,20,47-55}:

- Se o colo não está maduro, coloque **misoprostol** 25µg no **fundo vaginal**. Repita na sexta hora, se for preciso.
- Se não houver resposta depois de duas doses de 25µg, aumente para 50µg a cada seis horas.
- Não use mais de 50µg por vez, e não exceda quatro doses diárias (200µg).
- Não use ocitocina dentro das seis horas seguintes ao uso del **misoprostol**.
- Não administre uma nova dose se já houver alguma atividade uterina.

Recordar que doses altas podem provocar rotura uterina, especialmente em multíparas.

PERGUNTA:

Em todos os casos devem ser dadas todas as doses até conseguir o efeito?

RESPOSTA:

NÃO. Antes de dar uma nova dose é necessário verificar se já há atividade uterina. Se a mulher apresenta duas ou mais contrações durante 10 minutos não se deve repetir a dose, porque significa que já se desencadeou o trabalho de parto ou aborto, e o **misoprostol** não deve ser usado para aceleração do parto. Nesse cã, pode se usar ocitocina, em infusão contínua endovenosa, mas recordamos que não se deve iniciar a ocitocina antes das seis horas depois da administração de **misoprostol**.

TEMPO ATÉ CONSEGUIR O EFEITO

Na maior parte dos casos, a expulsão do feto ocorre dentro das primeiras 24 horas, mas pode demorar 48 e até 72 horas em um menor número de casos⁴⁰.

Se, passado esse período, não tiver ocorrido o parto ou aborto, a conduta em raros casos em que isto ocorre depende da urgência em completar a evacuação uterina e da decisão da mulher. Se não houver urgência e a mulher está disposta a aceitar, pode se repetir o mesmo procedimento 24 a 48 horas depois de ter fracassado a primeira tentativa. Nesses casos, e se for factível, recomenda-se uma nova contagem plaquetária e coagulograma antes da segunda tentativa.

Se houver urgência em completar a evacuação do útero, ou a mulher não está disposta a aceitar uma nova tentativa de tratamento com **misoprostol**, pode se utilizar a técnica alternativa na qual o serviço tenha maior experiência, ou simplesmente proceder à cesárea.

PERGUNTA:

Qual é a porcentagem de casos nos quais com a administração de misoprostol, na dose e pela via proposta, se consegue a evacuação uterina no tempo previsto?

RESPOSTA:

A maior parte dos estudos mostra uma taxa de sucesso muito próxima a 100%⁴⁰.

EFEITOS SECUNDÁRIOS E COMPLICAÇÕES

Já foi mencionado que a complicação mais grave nesses casos é a hipercontratilidade e rotura uterina. Se ocorrer hiperestimulação uterina, pode se manejar o caso com tocólise^{40,56}, de acordo com as normas e experiência de cada serviço.

Por outro lado, se sabe também que o uso de **misoprostol** pode estar acompanhado de alguns efeitos colaterais, como náuseas, vômitos, diarréias, dor abdominal, febre, calafrios. No caso específico da indução do parto ou aborto com feto morto, pode haver maior risco de complicações mais graves, como embolia de líquido amniótico, desprendimento prematuro de placenta e hemorragia pós-parto; daí a necessidade de uma estreita vigilância em caso de uso de **misoprostol**, mantendo-se em alerta frente à possibilidade de que ocorram essas complicações.

PRECAUÇÕES

Devido à ocorrência rara, mas possível, das complicações relatadas ao final do parágrafo anterior, que são próprias da condição clínica e não propriamente do uso de **misoprostol**, se recomenda uma estreita vigilância; para isso se requer que a gestante esteja internada e monitorizada, assim como dispor de agentes tocolíticos ^{9,14,20,26,28,37}.

SEGUIMENTO

Iniciada a aplicação de **misoprostol**, o caso deve ser seguido de perto pelo médico gineco-obstetra. Deve se monitorizar as contrações uterinas a cada 30 minutos, assim como as funções vitais da gestante.

A monitorização clínica da mulher não deve terminar com a ocorrência do parto ou aborto, já que pode haver inércia uterina pós-parto e/ou retenção de restos placentários, que podem provocar hemorragia pós-parto ou pós-aborto. Esses casos devem ser tratados com os procedimentos de rotina em cada hospital, dando preferência à aspiração endouterina⁵⁷. Se não houver hemorragia, a mulher está em boas condições clínicas e aceita esta alternativa de tratamento, pode se tentar o tratamento médico dos restos do aborto com **misoprostol**, como se descreve no capítulo correspondente deste manual.

No caso de aparecer febre, deve se descartar que haja infecção, recordando que uma febre transitória, com ou sem calafrios, pode ser um efeito secundário do **misoprostol**. Se há suspeita de provável metrite, deve se iniciar a terapia com antibióticos, e, em caso de encontrar alterações de coagulação, proceder de maneira imediata com o tratamento de coagulopatia, seguindo os protocolos de cada instituição ⁵⁴.

PERGUNTA:

A conduta médica frente ao feto morto se limita somente a facilitar a evacuação uterina?

RESPOSTA:

O diagnóstico de um feto morto pode ser muito traumático para a mulher e sua família. Por isso necessita de seguimento e aconselhamento muito especial, tanto para a mulher quanto para seu parceiro, o que não faz parte deste manual. Sugerimos consultar: Catanzarite et al., 1993⁵⁸; Germain A, 1997⁵⁹).

Referências Bibliográficas

1. ACOG Technical Bulletin N 176 January 1993: Diagnosis and management of fetal death. Int J Gynecol Obstet 1993;42:291-9.
2. Santos LC, Feitosa AM, Amorim M, Aimaraes V. Obstetricia, Diagnóstico e tratamento. Rio de Janeiro: MEDSI, Editora Médica e Científica Ltda. 1998, pag 553-58.
3. Bell R, Parker L, MacPhail S, Wright C. Trends in the cause of late fetal death, 1982-2000. BJOG, 2004 Dec;111(12):1400-7.
4. Neilson JP. Mifepristone for induction of labour. Cochrane Database Syst Rev. 2000;(4):CD002865.
5. Choi-Hee L, Raynor BD. Misoprostol induction of labour among women with a history of cesarean delivery. Am J Obstet Gynecol 2001;184:1115-17.

6. Belfrage P, Smedvig e, Gjessing L, Eggbo T, Okland I. A randomized study of misoprostol and dinoproston for induction of labor. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2000;79:1065-8.
7. Has R, Batukan C, Ermis H, Cevher E, Araman A, Kilic G, Ibrahimoglu L. Comparison of 25 and 50 ug vaginally administered misoprostol for preinduction of cervical ripening and labor induction. *Gynecol Obstet Invest* 2002;53:16-21.
8. Gregory KD. Monitoring, risk adjustment and strategies to decrease cesarean rates. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2000;12:481-86.
9. Keirse MJ. Prostaglandins in preinduction cervical ripening: Meta-analysis of worldwide clinical experience. *J Reprod Med* 1993;38:89-100.
10. MMacKenzie IZ. Labour induction including pregnancy termination for fetal anomaly. In: James D, Steer P, Weiner C, Gonik B eds. *High risk pregnancy*, 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders 1999; pag 1079-81.
11. Sanchez-Ramos L, Kaunitz A, Wears R, Delke I, Gaudier F. Misoprostol for cervical ripening and labour induction: A meta-analysis. *Obstet Gynecol*, 1997;89:633-42.
12. Farah L, Sánchez-Ramos L, Rosa C, Del Valle G, Gaudier F, Delke I, Kaunitz A. Randomized trial of two doses of prostaglandin E1 analog misoprostol for labour induction. *Am J Obstet Gynecol*, 1997;177:364-71.
13. Garris RE, Kirkwood CF. Misoprostol: a prostaglandin E1 analogue. *Clin Pharmacokinet* 1989;8:627-44.
14. Bauer T, Brown D, Chai L. Vaginal misoprostol for term labor induction. *Ann Pharmacother* 1997;31:1391-3.

15. Wing D, Ham D, Paul R. A comparison of orally administered misoprostol with vaginally administered misoprostol for cervical ripening and labor induction. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:1155-60.
16. Wing D, Park MR, Paul R. A randomized comparison of oral and intra-vaginal misoprostol for labor induction. *Obstet Gynecol*, 2000;95:905-8.
17. Bique C, Bugalho A, Bergstrom S. Labor induction by vaginal misoprostol in grand multiparous women. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 1999;78:198-201.
18. Perry KG, Larmon JE, May WL, Robinette LG, Martin RW. Cervical ripening: a randomized comparison between intravaginal misoprostol and an intracervical balloon catheter combined with intravaginal dinoprostone. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:1333-40.
19. Diro M, Adra A, Gilles JM, Nassar A, Rodriguez A, Salamat S, Beydoun S, O'Sullivan M, Yasin S, Burkett G. A double-blind randomized trial of two dose regimen of misoprostol for cervical ripening and labor induction. *J Matern Fetal Med*, 1999;8: 114-18.
20. Golberg AB, Greenberg MB, Darney PD. Misoprostol and pregnancy. *N Engl J Med* 2001;344:38-47.
21. Wing D, Paul R. A comparison of differing dosing regimens of vaginally administered misoprostol for preinduction cervical ripening and labor induction. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:158-64.
22. Wing D, Paul R. Induction of labor with misoprostol for premature of membranes beyond thirty six weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol*, 1998;179:94-9.
23. Wing D, Ortiz G, Paul R. A comparison of intermittent vaginal administration of misoprostol with continuous dinoprostone for cervical ripening and labor induction. *Am J Obstet Gynecol*, 1997;177:612-8.

24. Pongsatha S, Tongsong T. Therapeutic termination of second trimester pregnancies with intrauterine fetal death with 400 micrograms of oral misoprostol. *J Obstet Gynaecol Res*, 2004;30:217-20.
25. Dickinson J. Misoprostol for second-trimester pregnancy termination in women with a prior cesarean delivery. *Obstet Gynecol*, 2005;105:352-6.
26. Lydon-Rochelle M, Holt V, Easterling TR, Martin DP. Risk of rupture during labor among women with a prior cesarean delivery. *N Engl J Med*, 2001;345:3-8.
27. American College of Obstetricians and Gynecologists. Induction of labor with misoprostol. Committee Opinion N° 228. Washington DC: The American College of Obstetricians and Gynecologists, November 1999; pag 1-2.
28. Plaut M, Schwartz ML, Lubarsky SL. Uterine rupture associated with the use of misoprostol in the gravid patient with a previous cesarean section. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:1535-42.
29. Pongsatha S, Tongsong T. Misoprostol for second-trimester termination of pregnancies with prior low transverse cesarean section. *Int J Gynaecol Obstet*, 2003;80:61–2.
30. Rouzi AA. Second-trimester pregnancy termination with misoprostol in women with previous cesarean sections. *Int J Gynaecol Obstet*, 2003;80:317–
31. Herabutya Y, Chanarachakul B, Punyavachira P. Induction of labor with vaginal misoprostol for second trimester termination of pregnancy in the scarred uterus. *Int J Gynaecol Obstet*, 2003;83:293–7.
32. Ngai SW, Tang OS, Ho PC. Prostaglandins for induction of second-trimester termination and intrauterine death. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2003 Oct;17(5):765-75.

33. Ziemann M, Fong SK, Benowitz NL, Banskter D, Darney PD. Absorption kinetics of misoprostol with oral or vaginal administration. *Obstet Gynecol*, 1997; 90:88-92.
34. Foote EF, Lee DR, Karim A, Keane WF, Halstenson CE. Disposition of misoprostol and its active metabolite in patients with normal and impaired renal function. *J Clin Pharmacol*, 1995;35:384-89.
35. Tang OS, Schweer H, Seyberth HW, Lee SW, Chung Ho P. Pharmacokinetics of different routes of administration of misoprostol. *Hum Reprod*, 2002;17(2):332-6.
36. Schaff EA, DiCenzo R, Fielding SL. Comparison of misoprostol plasma concentration following buccal and sublingual administration. *Contraception*, 2004; 71:22-5.
37. Hofmeyr GJ, Gülmezoglu AM. Intravaginal misoprostol for ripening cervical and induction of labor. In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2003. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd., Issue 4, 2003.
38. Alfirevic Z. Oral misoprostol for labor induction. In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2003. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
39. Abdel-Aleem H. Misoprostol for labour induction. *Reproductive Health Library' commentary*. Oxford: Reproductive Health Library, WHO, n° 7, 2004.
40. Hofmeyr GJ, Gulmezoglu AM. Vaginal misoprostol for cervical ripening and labour induction in late pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD000941. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(1):CD000941. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(3):CD000941.

41. El-Rafaey H, Templeton A. Induction of abortion in the second trimester by a combination of misoprostol and mifepristone: a randomized comparison between two misoprostol regimen. *Human Reprod*, 1995;10:475-8.
42. Mariani Neto C, Leao EJ, Baret EM, Kenj G, De Aquino MM. Use of misoprostol for labour induction in stillbirths. *Revista Paulista de Medicina* 1988;105:325-8.
43. le Roux PA, Pahal G, Hoffman L, Randa N, El-Refaey H, Rodeck CH. Second trimester of pregnancy for fetal anomaly or death: comparing mifepristone/misoprostol to gemeprost. *Eur J Obstet Gynecol Rep Biol*, 2001;95:52-4.
44. Yapar EG, Senöz S, Urkutur M, Batioglu S, Gökmen O. Second trimester pregnancy termination including fetal death: comparison of five different methods. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 1996;69:97-102.
45. de Heus R, Graziosi G, Christiaens G, Bruinse H, Mol B. Medical management for termination of second and third trimester pregnancies: a comparison strategies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2004;116:16-21.
46. Dickinson J, Evans S. A comparison of oral misoprostol with vaginal misoprostol administration in second-trimester pregnancy termination for fetal abnormality. *Obstet Gynecol*, 2003 Jun;101(6):1294-9.
47. Theyry M. Preinduction cervical ripening. *Obstet Gynecol Ann*, 1983;12:103-6.
48. Wagaarachchi PT, Ashok PW, Smith NC, Templeton A. Medical management of early demise using sublingual misoprostol. *BJOG*, 2002; 109:462-65.
49. PonPongsatha S, Tongsong T. Therapeutic termination of second trimester pregnancies with intrauterine fetal death with 400 micrograms of oral misoprostol. *J Obstet Gynaecol Res*, 2004;30:217-20.

50. Nakintu N. A comparative study of vaginal misoprostol and intravenous oxytocin for induction of labour in women with intrauterine fetal death in Mulago Hospital, Uganda. *Afr Health Sci*, 2001 Dec;1(2):55-9.
51. Fairley TE, Mackenzie M, Owen P, Mackenzie F. Management of late intrauterine death using a combination of mifepristone and misoprostol; experience of two regimens. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2005;118:28
52. Chittacharoen A, Herabutya y, Punyavachira P. A randomized trial of oral and vaginal misoprostol to manage delivery in cases of fetal death. *Obstet Gynecol* 2003;101:70-3.
53. Bugalho A, Bique C, Machungo F, Faúndes A. Induction of labor with intra-vaginal misoprostol in intrauterine fetal death. *Am J Obstet Gynecol*, 1994;171:538-41.
54. WHO. Managing complications in pregnancy and childbirth: a guide for midwives and doctors. Geneva: WHO, 2000:S147-148.
55. Ministerio de Salud. Obito Fetal. Guías Nacionales de atención integral de la salud sexual y reproductiva. Lima (Perú): Ministerio de Salud 2004; tercer módulo pag 31-2.
56. Egarter CH, Husslein PW, Rayburn WF. Uterine hyperstimulation after low dose prostaglandin E2 therapy: tocolytic treatment in 181 cases. *Am J Obstet Gynecol*, 1990;163:794-6.
57. World Health Organization. Safe abortion: Technical and Policy Guidelines for Health Systems. First Edition, Geneva, 2003.
58. Catanzarite, V.A., et al. Diagnosis and management of fetal death. *Int J Gynecol Obstet*, 1993;42:291-9.

59. Germain A. Muerte fetal intrauterina. En: Enrique Oyarzún Ebersperger (ed.). Alto riesgo obstétrico. Santiago, Chile: Pontificia Universidad Católica de Chile. Escuela de Medicina, 1997:433. Edición HTML Badía Arnaiz J. Disponible en: <http://escuela.med.puc.cl/paginas/Departamentos/Obstetricia/AltoRiesgo/Indice>.

ABORTO TERAPÊUTICO

Dr. Alejandro Jesús Velasco Boza

Dr. Rodolfo Gómez

INTRODUÇÃO E DEFINIÇÃO

A Organização Mundial da Saúde estima que, em escala mundial, uma de cada oito mortes maternas se deve a complicações relacionadas com o aborto, e isto evidencia a grande importância dessa prática como um problema de saúde¹. Em países desenvolvidos, onde o aborto é legal e praticado dentro do sistema de saúde, a mortalidade materna é menor que um óbito para cada 100 mil abortos realizados². Ao contrário, em países em desenvolvimento, onde o aborto é legalmente restringido, estima-se que a mortalidade oscila entre 100 e 1000 mortes a cada 100 mil procedimentos, devido às condições inadequadas e à capacitação insuficiente das pessoas que, obrigadas pela ilegalidade do aborto, os realizam na clandestinidade²⁻⁵.

A Conferência do Cairo sobre População e Desenvolvimento reconheceu o aborto inseguro como um grande problema de saúde pública, e os países participantes se comprometeram a reduzir sua necessidade *“mediante a expansão e melhora dos serviços de planejamento familiar”*⁶.

Com o objetivo de reduzir as mortes por aborto tem-se tratado de provocar mudanças sociais e legais, e buscar métodos ou técnicas de interrupção da gravidez que resultem mais seguras⁷. Atualmente, em muitos países da Europa, América do Norte, e em um crescente número de países do mundo em desenvolvimento, se utilizam medicamentos para interromper uma gravidez como método alternativo à evacuação uterina por meios físicos (curetagem ou aspiração)⁸⁻¹⁰.

O aborto é a interrupção da gestação antes do início do período perinatal, definido pela OMS (CIE 10) a partir das 22 semanas completas (154 dias) de gestação quando o peso ao nascer é normalmente de 500grs. Costuma-se classificar o aborto

como precoce quando ocorre antes das 13 semanas de gravidez, e como tardio quando se dá entre as 13 e as 22 semanas.

O aborto terapêutico é aquele que se realiza quando se considera que a gravidez afeta a saúde da mulher, e é aceito universalmente como uma função do pessoal que atende à saúde da população.

Até a década de 1980 o aborto era sempre cirúrgico; um método invasivo realizado mediante instrumentos que podem favorecer a subida de germens, desde a vagina ou do colo até a cavidade uterina¹¹. Os mais utilizados são a dilatação e curetagem, e a dilatação com aspiração a vácuo. Tanto a aspiração manual (AMIU), como a elétrica são métodos de eleição recomendados pela OMS¹².

Mais recentemente está sendo utilizado, com ampla aceitação, o aborto médico, medicamentoso ou farmacológico. Nesse caso, a interrupção da gestação é feita mediante a administração de medicamentos. O mais acessível na América Latina é o **misoprostol**, por ter um baixo custo, não necessitar refrigeração e ser de fácil administração, o que facilita sua utilização. Existem algumas evidências de que a população em alguns países da América Latina está usando o **misoprostol** sem receita médica, o que, paradoxalmente, tem resultado em que se observem menos complicações do aborto clandestino¹³⁻¹⁶.

INDICAÇÕES

O misoprostol está indicado:

- Em todos os casos em que se requer **a interrupção segura da gravidez**, seja no **primeiro ou no segundo trimestre** da gestação.
- Para a **preparação e dilatação do colo antes de um aborto cirúrgico**^{17,18}.

CONTRA-INDICAÇÕES

Não se recomenda o uso desse medicamento para a interrupção da gravidez em mulheres com as seguintes condições¹⁹:

1. Disfunções hepáticas severas, dado que o **misoprostol** se metaboliza principalmente no fígado²⁰.
2. Suspeita de gravidez ectópica ou massa anexial não diagnosticada.
3. Coagulopatias ou tratamento atual com anticoagulantes.
4. Alergia às prostaglandinas.

CONDIÇÕES NECESSÁRIAS PARA O ABORTO MEDICAMENTOSO:

1. Solicitação e autorização formal da mulher ou de seu representante legal para poder praticar o aborto (consentimento legal).
2. Estabelecer boa comunicação entre a mulher e a equipe de saúde, a fim de garantir um adequado contato de seguimento e que haja total compreensão sobre o procedimento, em relação à eficácia, segurança, opções analgésicas, efeitos colaterais e possíveis complicações.
3. Deve estar disponível um serviço de aborto cirúrgico em uma unidade de emergência, em caso de complicação ou falha do método. Estabelecer com a paciente critérios claros de alarme, preferencialmente por escrito, para que saiba onde e quando recorrer a esses serviços, em casos de emergência.

PROCEDIMENTOS PARA O ABORTO MEDICAMENTOSO.

Recomenda-se o seguinte:

1. Exame físico geral e ginecológico, para precisar a idade gestacional. Naqueles lugares onde exista a possibilidade, deve se fazer ecografia abdominal ou transvaginal, para descartar gravidez ectópica. Ainda que a ecografia seja

conveniente, se há condições para realizá-la, sua disponibilidade não é condição necessária para usar **misoprostol**.

2. Grupo sanguíneo e fator Rh. Naqueles casos em que a mulher seja Rh negativo, aplicar uma dose de soro anti D, prévio ao tratamento, de acordo com as normas de cada país.
3. As mulheres devem receber claras instruções sobre como utilizar adequadamente o **misoprostol**, porque desta maneira se obtém maior sucesso, especialmente quando recebem essa informação diretamente de seu médico^{21,22}.

Onde os recursos o permitam, é aconselhável realizar também:

4. Hemoglobina e hematócrito; sorologia para o diagnóstico de sífilis, HIV e antígeno de superfície para Hepatite B e C, cultura de fluxo genital e identificação de doenças de transmissão sexual? em casos de suspeita. A realização desses exames não é considerada imprescindível, razão pela qual não deve condicionar ou atrasar o atendimento.

DOSES E VIAS DE ADMINISTRAÇÃO

Vias de administração

Recomendamos a via vaginal, por ser mais efetiva que a via oral e provocar menos efeitos secundários que a via sublingual²³⁻²⁷. Há algumas evidências de que muitas mulheres preferem vias diferentes à vaginal^{28,29}. Nesses casos pode-se usar a via sublingual como alternativa de eficácia equivalente à via vaginal, apesar de ter mais riscos de efeitos secundários³⁰.

Recordemos que a absorção do **misoprostol** é mais rápida pela via sublingual e oral do que pela via vaginal, o que faz com que as concentrações sanguíneas sejam mais elevadas quando é administrado por essas vias; porém, a vida média é mais prolongada se a administração é por via vaginal, o que permite concentrações sanguíneas mais estáveis (ver capítulo 1, Farmacologia). O maior inconveniente da via sublingual é que pode provocar mais reações gastrintestinais, tais como náuseas

e vômitos, assim como calafrios e hipertermia com mais frequência do que na administração vaginal. Esses efeitos são, em geral, de curta duração e bem tolerados pelas pacientes.

Doses

Recordemos que a sensibilidade do útero ao **misoprostol** aumenta à medida que a idade gestacional é maior (ver capítulo 1, Farmacologia). Portanto, a dose a utilizar depende da idade gestacional.

Durante o primeiro trimestre: nas gravidezes de até 12 semanas recomendamos o seguinte esquema de tratamento.

1. **Misoprostol** vaginal, 800µg, a cada seis ou 12 horas, até completar três doses.
2. **Misoprostol** sublingual, 800µg, a cada três ou quatro horas, até completar três doses (em gravidezes de até nove semanas).

A via vaginal seria a primeira eleição, porém pode ser usada a via sublingual, se esta for a preferência da mulher.

PERGUNTA

Pode se usar misoprostol em mulheres adolescentes?

RESPOSTA

Não há limite de idade para usar **misoprostol** com essa indicação. Tanto as mulheres jovens quanto os médicos podem dar preferência ao **misoprostol** nestes casos, porque, mesmo se mais tarde se decidir pela terminação instrumental por aspiração, a OMS recomenda utilizar **misoprostol** em adolescentes como preparação cervical, dado que reduz a taxa de complicações¹².

Deve se incluir o adequado controle da dor no aconselhamento, ajudando as adolescentes a escolher o método mais apropriado para cada uma de elas, tanto farmacológico como de outro tipo.

Durante o segundo trimestre (13 a 20 semanas)

Apesar de se considerar aborto até 22 semanas, preferimos utilizar 20 semanas como limite para evitar que, por erro de estimativa na idade gestacional ou por prolongação na duração do tratamento, possa se interromper uma gravidez de feto viável. Nossa recomendação é a seguinte:

1. Dose inicial de 400µg, por via vaginal, se a gestação for de 13 a 15 semanas, e de 200µg se for de 16 a 20 semanas.
2. Repetir igual dose se não houver resposta até seis ou 12 horas³¹.
3. Se não houver resposta até 24 horas, duplicar a dose inicial (800µg até 15 semanas, e 400µg entre 16 e 20 semanas), e repeti-la 12 horas depois, se não houver evidências de início do processo de aborto, até um máximo de quatro doses.

PERGUNTA

É conveniente adicionar água para dissolver o comprimido?

RESPOSTA

Quando se usa pela via vaginal um produto como **misoprostol**, preparado para uso oral, recomendamos umedecer as pílulas com 0,5 a 1,0 ml de água ou soro fisiológico para facilitar a dissolução. Estudos de farmacocinética mostram um pequeno acréscimo na concentração sanguínea da droga quando se agrega água (ver capítulo 1, Farmacologia). Além disso, é evidente que a água favorece a dissolução da pílula.

Porcentagem de sucesso na interrupção da gravidez com misoprostol

Apesar de haver grande variedade de resultados nos diferentes estudos, assim como utilizando distintos esquemas, em geral, a taxa de sucesso, definida como aborto

completo que não requer outra manobra, está ao redor de 90%, tanto no primeiro como no segundo trimestre da gravidez. Se for definida como a expulsão do produto da concepção, a taxa de êxito é superior a 90%. Entretanto, isto depende do tempo de espera para obter o efeito. Por exemplo, a taxa de abortos nas primeiras 24 horas é um pouco superior a 80%, e vai aumentando pelo menos até 72 horas depois da administração do **misoprostol**^{32,33}. Os resultados finais parecem não estar relacionados com o número de gestações ou de abortos prévios, paridade, raça ou idade.

Alguns pesquisadores descrevem uma redução da eficácia de **misoprostol** na presença de infecções como vaginites, vaginoses ou cervicites, contudo, outros autores não têm encontrado esse mesmo efeito^{34,35}.

PERGUNTA

Pode se aumentar a eficácia do misoprostol usando-o em combinação com outras drogas?

RESPOSTA:

*A eficácia pode aumentar usando uma combinação de Mifepristone, 200 mg por via oral, seguido de **misoprostol**, 800µg por via vaginal. O único estudo comparativo, aleatório, duplo cego, comparando essa combinação com **misoprostol isolado**, 800µg por via vaginal, mostrou uma eficácia de 88% para misoprostol isolado e de 96% para a combinação, porém a frequência de vômitos foi de 13% com **misoprostol isolado** e 33% com ambas drogas³⁶.*

*Também se tem usado Metotrexate, 50 mg por via oral, junto a **Misoprostol**, 800µg por via vaginal, ao terceiro, quarto e quinto dia depois de ter sido administrado o Metotrexate³⁷, contudo a taxa de êxito é similar a quando é utilizado o **Misoprostol isolado**. Por se tratar de uma droga citotóxica e não haver evidência de que não existe risco, e pela preocupação de que o medicamento é teratogênico, **não recomendamos seu uso**¹².*

Tempo até conseguir o efeito

Na maior parte dos casos a expulsão do produto da concepção ocorre dentro das primeiras 24 horas, porém pode demorar entre 48 e 72 horas, em um menor número de casos^{32,38-40}.

Se após esse prazo o aborto não tiver ocorrido, a conduta dependerá da urgência que exista para finalizar o processo de aborto, e da decisão da mulher. Se não houver urgência e a mulher estiver disposta a aceitá-lo, pode se repetir o mesmo procedimento por até uma semana depois do início do primeiro tratamento³².

Se houver urgência em esvaziar o útero ou a mulher não estiver disposta a aceitar um novo tratamento com **misoprostol**, deve se utilizar a técnica alternativa na qual o médico tenha melhor experiência, lembrando que, mesmo nos casos em que não se obtém o aborto, a administração do **misoprostol** ajuda a preparar o colo do útero. A experiência científica disponível recomenda o uso de aspiração endouterina para gravidezes inferiores a 12 semanas¹².

PERGUNTA:

Esses são os únicos esquemas que podem ser utilizados no primeiro e segundo trimestre?

RESPOSTA

Não. A literatura mostra uma enorme variedade de esquemas sem que existam estudos que permitam identificar vantagens evidentes de um ou outro. Os esquemas que recomendamos têm se mostrado tão efetivos quanto outros, mas nos parece que, quando se utiliza a via vaginal, o intervalo de seis a 12 horas é mais prático, e eliminaria a possibilidade de soma dos efeitos de uma dose com a seguinte, o que poderia ser perigoso nos casos de abortos tardios, em que a hipercontratilidade pode levar a ruptura uterina⁴¹. Quando se prefere a via sublingual, os intervalos curtos não devem ser menores que três a quatro horas, pelo mesmo motivo^{30,42,43}.

Preparação da cérvix antes do aborto cirúrgico

Utilizar **misoprostol** vaginal ou sublingual, 400µg, três ou quatro horas antes do procedimento cirúrgico. Com isso se assegura a maturação e dilatação do colo, o que facilita a manobra cirúrgica, diminuindo o risco de laceração do colo e de perfuração uterina^{24,44-46}. Esta manobra é especialmente conveniente em mulheres nulíparas, adolescentes, com mais de 12 semanas de gravidez, ou com anomalias cervicais ou cirurgias prévias¹².

EFEITOS SECUNDÁRIOS E COMPLICAÇÕES

Os efeitos adversos, em sua maioria, não chegam a gerar complicações médicas ou cirúrgicas maiores, e em grande medida desaparecem nas primeiras 24 horas posteriores à administração do medicamento.

O sangramento vaginal e as cólicas são efeitos que estão presentes na maioria dos casos de aborto com **misoprostol**, sem dúvida como resultado de que o medicamento está produzindo contrações uterinas efetivas, tal como ocorre no aborto espontâneo. Este fato deve ser de conhecimento da paciente, para que não gere preocupação e ansiedade por considerar isto como uma complicação. Existem relatos de que a dor abdominal de tipo cólica está presente em 85% das pacientes. Recomenda-se o uso de analgésicos não opiáceos, reservando os opiáceos se a dor for de maior intensidade. Não existe inconveniente em usar antiinflamatórios não esteróides para controlar a dor, dado que não interferem com o efeito do **misoprostol**^{47,48}.

Outros efeitos secundários comuns, em ordem de freqüência, são: náuseas, vômitos e diarreias^{40,49-52}. Estas manifestações gastrintestinais, que ocorrem entre menos de 10% até pouco mais de 30% dos casos, segundo os diversos autores, são mais freqüentes quando utilizadas doses mais altas, intervalos mais curtos entre as doses, e se administra pela via oral ou sublingual^{23,54,55}. Em geral, desaparecem espontaneamente depois de algumas horas.

Outro efeito secundário característico é a febre, com ou sem calafrios⁵⁴. Algumas mulheres também padecem de cefaléia ou enjôos, mas é difícil saber se esses sintomas são atribuíveis ao medicamento^{56,57}.

A complicação mais frequente é o sangramento excessivo. O sangramento transvaginal, que ocorre durante um aborto induzido com **misoprostol**, costuma ser mais intenso que o da menstruação regular, e, em geral, não se diferencia do sangramento que ocorre no caso de um aborto espontâneo^{53,58}.

Considera-se sangramento excessivo quando a paciente refere que trocou dois absorventes completamente saturados de sangue em um tempo menor que uma hora, e durante um período de duas horas consecutivas. O sangramento prolongado ou intenso ocorre entre uma e dez de cada 100 mulheres.

A falha do método pode ser considerada também como uma complicação, porque se tem documentado um maior risco de malformações congênitas em recém nascidos de mães que receberam **misoprostol** no primeiro trimestre da gravidez⁵⁹. Entretanto, o risco absoluto de teratogenicidade por exposição ao **misoprostol** é relativamente baixo, da ordem de 10 entre 1000 dos fetos expostos.

Nos registros populacionais, a incidência de alterações não parece ser alta, principalmente considerando que a exposição ao **misoprostol** é relativamente freqüente na população⁶⁰. A mulher deve ser informada desse risco e deve se aceitar sua decisão de continuar ou interromper a gravidez. Por esse motivo, os serviços ou os médicos que utilizam protocolo farmacológico devem também facilitar e prover às pacientes o serviço de evacuação endouterina por outros meios, se o **misoprostol** não tiver o efeito esperado¹².

Uma complicação excepcional, mas cuja menção é necessária devido a sua gravidade, é a ruptura uterina em casos de abortos tardios e ainda iniciais, principalmente se existe o antecedente de cesárea em um parto anterior^{41,61}.

PRECAUÇÕES

Apesar do uso de **misoprostol** para a interrupção da gestação ter se generalizado, na grande maioria dos países, pouco se fala das precauções que o médico deve tomar para sua utilização.

- a) Até nove semanas de gestação esse tratamento pode ser usado sem requerer a hospitalização da mulher, já que o sangramento que se produz é apenas um pouco maior que o de uma menstruação normal.

- b) Na interrupção da gestação de 10 semanas ou mais, seja qual for a indicação, é imprescindível que a paciente permaneça no hospital, até que o feto e a placenta tenham sido eliminados, dado o maior risco de complicações que podem ocorrer durante o procedimento.
- c) Em pacientes que apresentem más condições de saúde em geral: enfermidades cerebrovasculares ou cardiovasculares, neuropatias, *diabetes mellitus* e hipertensão arterial descompensada. Nesses casos as mulheres devem estar internadas sob estrita vigilância médica.
- d) Gravidez molar, em cujo caso deve se dar preferência à aspiração intra-uterina e curetagem⁶².
- e) Dispositivo intra-uterino (DIU) *in situ*, que deve ser retirado antes de administrar o **misoprostol**.
- f) Uso em lactantes. Sabe-se que os metabólitos ativos (ácido do misoprostol ou misoprostol) são excretados no leite materno^{63,64}. É prudente remover e desprezar o leite materno durante as seis horas que seguem à administração oral ou vaginal do **misoprostol**, para prevenir a possibilidade de cólicas ou diarreias no lactente (ver capítulo 1, Farmacocinética).

SEGUIMENTO

As mulheres que se submetem a um aborto com **misoprostol** devem receber instruções claras e simples, oralmente e por escrito, sobre como se cuidar depois de deixar o centro de saúde. Esta orientação deve incluir como reconhecer as complicações que podem requerer assistência médica, depois de iniciada a aplicação de **misoprostol**. Isto implica que as mulheres devem ter a possibilidade de entrar em contato com um médico ou um profissional de saúde que possa responder suas perguntas e dar-lhes apoio. Se a gravidez for de segundo trimestre, a mulher deve permanecer internada durante todo o processo.

As mulheres devem ser informadas que o mais provável é que tenham um sangramento similar ou maior que o de uma menstruação abundante. Os sintomas que requerem atenção clínica incluem sangramento excessivo, febre que dura mais de um dia e dor abdominal. Lembrar que uma febre transitória, com ou sem calafrios, pode ser um efeito secundário do **misoprostol**, mas se houver suspeita de infecção deve se iniciar de imediato um tratamento com antibióticos.

A informação para reconhecer as complicações e como buscar ajuda deve estar disponível de forma iconográfica para as mulheres que não saibam ler.

Todas as mulheres que recebem esse tratamento devem ser encaminhadas para controle entre sete e 14 dias depois da primeira dose de **misoprostol**. Mais importante ainda é aconselhá-las a regressar no quarto dia da administração desse medicamento, no caso de tratamento ambulatorial (até nove semanas de gestação), caso não tenha se iniciado o processo de aborto. Nessa consulta as mulheres devem ser informadas sobre a possibilidade de escolher entre repetir o tratamento médico ou um aborto cirúrgico.

Depois de um aborto de primeiro trimestre, a maioria das mulheres pode retomar suas atividades e responsabilidades habituais algumas horas ou poucos dias depois do aborto.

Depois, na visita de controle, o médico terá a oportunidade de falar com as pacientes sobre suas experiências e, se for necessário, dar-lhes maior informação.

Por exemplo, as mulheres que têm um aborto por razões médicas ou em consequência de uma violação podem sentir necessidade de falar sobre a sensação de perda ou ambivalência, ou solicitar um assessoramento adicional.

O sucesso do método em obter um aborto completo deve ser confirmado por anamnese e exame ginecológico. Se estiver disponível, pode se usar a ecografia para confirmar que não ficaram restos. Nos casos em que restem fragmentos placentários ou de membranas ovulares, devem ser extraídos, preferivelmente pelo método de aspiração intra-uterina manual (AMEU) ou elétrica¹².

Se não houver hemorragia, a mulher estiver em boas condições clínicas e aceitar esta alternativa, pode se tentar o tratamento medicamentoso com misoprostol para os restos de aborto, como se descreve no capítulo 5 deste manual.

ANTICONCEPÇÃO PÓS ABORTO COM MISOPROSTOL

É bem conhecido que 80% das mulheres ovulam antes da próxima menstruação, cerca de 10 dias depois de um aborto de primeiro trimestre⁶⁵. Por isto é imperativo incluir um adequado aconselhamento e iniciar de imediato um método anticoncepcional seguro, especialmente para mulheres com maior risco de gravidez indesejada⁶⁶.

A administração de anticoncepção hormonal oral não interfere no processo de aborto^{67,68}. Não há inconveniente em iniciar a anticoncepção hormonal junto com a primeira dose de **misoprostol**, entretanto, considerando que, geralmente, provoca náuseas e vômitos, é aconselhável iniciar o uso do método imediatamente depois do aborto.

A Medroxiprogesterona de depósito e os implantes deverão ser indicados uma vez confirmado que o processo de aborto se completou, dado que podem originar amenorréia e confusão.

O DIU pode ser colocado imediatamente depois de completado o aborto. Não é apropriado que a mulher decida sobre a esterilização cirúrgica em um momento de *stress* como é a indução de um aborto. Recomenda-se esperar até o ciclo seguinte⁶⁹.

Os preservativos são uma opção universal, independentemente de que as pacientes usem ou não outros métodos anticoncepcionais.

Referências bibliográficas

1. WHO – World Health Organization. Maternal mortality in 2000: estimates developed by WHO, UNICEF and UNFPA. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, 2000, 38pp. Disponível online em www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_mortality_2000/mme.pdf
2. WHO – World Health Organization. Unsafe abortion - Global and regional estimates of the incidence of unsafe abortion and associated mortality in 2000 - 4th edition, WHO 2004, 82pp. Disponível online em: http://www.who.int/reproductivehealth/publications/unsafe_abortion_estimates_04/estimates.pdf
3. Grimes D, Benson J, Singh S, Romero M, Ganatra B, Okonofua F, Shah I. Unsafe abortion: the preventable pandemic. *Lancet* 2006; 368:1908–19.
4. Berer M. National laws and unsafe abortion: the parameters of change. *Reprod Health Matters* 2004; 12: 1–8.
5. Boonstra H, Gold R, Richard C, Finer L. Abortion in women's lives. <http://www.guttmacher.org/pubs/2006/05/04/AiWL.pdf> (visitado em Enero, 2007).
6. United Nations. 1995. Report of the International Conference on Population and Development. Cairo, September 5–13. New York, March, 100p.
7. Cabezas E. Salud reproductiva; aborto provocado. En Rodríguez Armas O. Santiso Gálvez R. Calventi V. *Ginecología Fertilidad Salud Reproductiva (Flasog)* Caracas: Ateproca 1996; (1):691–724.
8. Nothnagle M, Taylor JS. Medical methods for first-trimester abortion. *Am Fam Physician* 2004 Jul 1;70(1):81-3.
9. Stubblefield PG, Carr-Ellis S, Borgatta L. Methods for induced abortion. *Obstet Gynecol* 2004 Jul;104(1):174-85.
10. Kulier R, Gulmezoglu AM, Hofmeyr GJ, Cheng LN, Campana A. Medical methods for first trimester abortion. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004; (2):CD002855.
11. Levallois P, Rioux JE. Prophylactic antibiotics for suction curettage abortion: results of a clinical controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 1988 Jan;158(1):100-5.
12. WHO – World Health Organization. Safe abortion: technical and policy guidance for health systems. 1st edition, Geneva: WHO, 2003, 112pp.
13. Viggiano M, Faúndes A, Borges AL, Viggiano ABF, Souza GR, Rebello I. Disponibilidade de misoprostol e complicações de aborto provocado em Goiânia. *Jornal Brasileiro de Ginecologia*, 1996;106(3):55-61.
14. Faúndes A, Santos LC, Carvalho M, Gras C. Post-abortion complications after interruption of pregnancy with misoprostol". *Advances in Contraception* 1996;12(1):1-9.

15. Miller S, Lehman T, Campbell M, Hemmerling A, Anderson SB, Rodriguez HGonzalez WV, Cordero M, Calderon V. Misoprostol and declining abortion-related morbidity in Santo Domingo, Dominican Republic: a temporal association. *BJOG*. 2005;112(9):1291-6
16. Briozzo L, Vidiella G, Rodriguez F, Gorgoroso M, Faúndes A, Pons JE. A risk reduction strategy to prevent maternal deaths associated with unsafe abortion. *Int J Gynaecol Obstet*, 2006 Nov;95(2):221-6
17. Rogo K. Improving technologies to reduce abortion-related morbidity and mortality. *Int J Gynaecol Obstet*. 2004 Jun; 85 Suppl 1:S73-82
18. Newhall EP, Winikoff B. Abortion with mifepristone and misoprostol: regimens, efficacy, acceptability and future directions. *Am J Obstet Gynecol* 2000 Aug; 183(2 Suppl):S44-53.
19. Lokugamage AU, Refaey HE, Rodeck CH. Misoprostol and pregnancy: ever-increasing indications of effective usage. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2003 Dec;15(6):513-8.
20. Foote E, Lee D, Karim A. et al. Disposition of misoprostol and its active metabolite in patient with normal and impaired renal function. *J Clin Pharmacol* 1995; 35:384-9.
21. Cohen J, Ortiz O, Llaguno S, Goodyear L, Billings D. Reaching Women with Instructions on Misoprostol Use in a Latin American Country. *Reproductive Health Matters*, Vol. 13, No. 26, pp. 84-92, 2005
22. Lafaurie M, Grossman D, Troncoso E, Billings D, Chavez S .Women's Perspectives on Medical Abortion in Mexico, Colombia, Ecuador and Peru: A Qualitative Study. *Reproductive Health Matters* 2005;13(26):75–83
23. Wiebe ER, Trouton K. Comparing vaginal and buccal misoprostol when used after methotrexate for early abortion. *Contraception* 2004 Dec; 70(6):463-6.
24. Tang OS, Mok KH, Ho PC . A randomized study comparing the use of sublingual to vaginal misoprostol for pre-operative cervical priming prior to surgical termination of pregnancy in the first trimester. *Hum Reprod* 2004^a May; 19(5):1101-4.
25. Hausknecht R. Mifepristone and misoprostol for early medical abortion: 18 months experience in the United States. *Contraception* 2003 Jun; 67(6):463-5.
26. el-Refaey H, Templeton A. Early induction of abortion by a combination of oral mifepristone and misoprostol administered by the vaginal route. *Contraception* 1994 Feb; 49(2):111-4.
27. Blanchard K, Shochet T, Coyaji K, Thi Nhu Ngoc N, Winikoff B. Misoprostol alone for early abortion: an evaluation of seven potential regimens. *Contraception*. 2005;72(2):91-7

28. Tang OS, Miao BY, Lee SWH, Ho PC. Pilot Study on the use of repeated doses of sub-lingual misoprostol in termination of pregnancy up to 12 weeks gestation: efficacy and acceptability. *Hum Reproduction* 2002a; 17:654-658
29. Arvidsson C, Hellborg M, Gemzell-Danielsson K. Preference and acceptability of oral versus vaginal administration of misoprostol in medical abortion with mifepristone. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2005 Nov 1;123(1):87-91
30. von Hertzen H, Piaggio G, Huong NTM, Arustamyan K, Cabezas E, Gomez M, Khomassuridze A, Shah R, Mittal S, Nair R, Erdenetungalag R, Huong TM, Vy ND, Phuong NTN, Tuyet HTD, Peregoudov A for the WHO Research Group on-Post-ovulatory methods of fertility regulation. Misoprostol for termination of early pregnancy – a randomized multicentre equivalence trial on two routes and two intervals. Geneva: WHO, 2007.
31. Herabutya Y, Chanrachakul B, Punyavachira P. A randomized controlled trial of 6 and 12 hourly administration of vaginal misoprostol for second trimester pregnancy termination . *BJOG* 2005; 112(9): 1297-301.
32. Bugalho A, Mocumbi S, Faundes A, David E. Termination of pregnancies of <6 weeks gestation with a single dose of 800 microg of vaginal misoprostol. *Contraception* 2000 Jan; 61(1):47-50.
33. Carbonell JL, Velazco A, Varela L, Fernández C. The use de misoprostol for termination de early pregnancy. *Contraception* 1997; 55:165-8.
34. Phupong V, Taneepanichskul S, Kriengsinyot R, Sriyirojana N, Blanchard K, Winikoff B. Comparative study between single dose 600 microg and repeated dose of oral misoprostol for treatment of incomplete abortion. *Contraception* 2004 Oct; 70(4):307-11
35. Liao AH, Han XJ, Wu SY, Xiao DZh, Xiong CL, Wu XR. Randomized, double-blind, controlled trial of mifepristone in capsule versus tablet form followed by misoprostol for early medical abortion. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004 Oct 15;116(2):211-6.
36. Jain JK, Dutton C, Harwood B, Meckstroth KR, Mishell DR Jr. A prospective randomized, double-blinded, placebo-controlled trial comparing mifepristone and vaginal misoprostol to vaginal misoprostol alone for elective termination of early pregnancy. *Hum Reprod* 2002 Jun;17(6):1477-82.
37. Creinin MD, Potter C, Holovanisin M, Janczukiewicz L, Pymar HC, Schwartz JL, Meyn L. Mifepristone and misoprostol and methotrexate/misoprostol in clinical practice for abortion. *Am J Obstet Gynecol* 2003 Mar;188(3):664-9.
38. Ngai SW, Tang OS, Ho PC. Prostaglandins for induction of second-trimester termination and intrauterine death. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003 Oct;17(5):765-75
39. Tang OS, Ho PC. Medical abortion in the second trimester. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2002 Apr;16(2):237-46.

40. Carbonell JL, Rodriguez J, Velazco A, Tanda R, Sanchez C, Barambio S, Chami S, Valero F, Mari J, de Vargas F, Salvador I. Oral and vaginal misoprostol 800 microg every 8 h for early abortion. *Contraception* 2003 Jun; 67(6):457-62.
41. Dickinson JE. Misoprostol for second-trimester pregnancy termination in women with a prior cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 2005 Feb;105(2):352-6.
42. Tang O, Ho P, Pilot study in the use of sublingual misoprostol for medical abortion. *Contraception* 2001; 64:315-17.
43. Chong Y, Chua S, Arulkumaran S. Sublingual Misoprostol for first trimester termination of pregnancy: safety concerns. *Human Reprod* 2002;17:2777-8.
44. Saxena P, Salhan S, Sarda N. Comparison between the sub-lingual and oral route of misoprostol for pre-abortion cervical priming bin first trimester abortion. *Hum. Reprod* 2004;19(1):77-80
45. Aronsson A, Helstrom L, Gemzell-Danielsson K. Sub-lingual compared with oral misoprostol for cervical dilatation prior to vacuum aspiration: A randomized comparison. *Contraception*. 2004; 69(2):165-9
46. Hofmeyr GJ, Gulmezoglu AM. Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003; (1):CD000941
47. Jain JK, Harwood B, Meckstroth, KR, MishellJr DR. Early pregnancy termination with vaginal Misoprostol combined with loperamide and acetaminofen prophylaxis *Contraception*, 2001;63:217-21.
48. Fiala C, Swahn ML, Stephansson O, Gemzell-Danielson K. The effect of non-steroidal anti-inflanatory drugs on medical abortion with mifepristone and misoprostol at 13-22 weeks gestation. *Hum Reprod*, 2005;20:3072-77.
49. Bentov Y, Sheiner E, Katz M. Misoprostol overdose during the first trimester of pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004 Jul 15;115(1):108-9.
50. Honkanen H, Piaggio G, Herten H, Bartfai G, Erdenetungalag R, Gemzell-Danielsson K, Gopalan S, Horga M, Jerve F, Mittal S, Thi Nhu Ngoc N, Peregoudov A, Prasad RN, Pretnar-Darovec A, Shah RS, Song S, Tang OS, Wu SC; WHO Research Group on Post-Ovulatory Methods for Fertility Regulation. WHO multinational study of three misoprostol regimens after mifepristone for early medical abortion. *BJOG* 2004 Jul; 111(7):715-25.
51. Blanchard K, Taneepanichskul S, Kiriwat O, Sirimai K, Svirirojana N, Mavimbela N, Winikoff B. Two regimens of misoprostol for treatment of incomplete abortion. *Obstet Gynecol* 2004 May; 103(5 Pt 1):860-5.
52. Grimes DA Creinin MD. Induced abortion: an overview for internists. *Ann Intern Med* 2004 Apr 20; 140(8):620-6.
53. Kruse B, Poppema S, Creinin MD, Paul M. Management of side effects and complications in medical abortion. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:S65-75.

54. Tang OS, Lau WN, Chan CC, Ho PC. A prospective randomised comparison of sublingual and vaginal misoprostol in second trimester termination of pregnancy. *BJOG* 2004^b Sep; 111(9):1001-5.
55. Wagner M. Adverse events following misoprostol induction of labor. *Midwifery Today Int Midwife* 2004; (71):9-12
56. Shannon C, Brothers LP, Philip NM, Winikoff B. Infection after medical abortion: a review of the literature. *Contraception* 2004 Sep; 70(3):183-90.
57. Inal MM, Ertopcu K, Arici A, Ozelmas I. The effect of oral versus vaginal misoprostol on cervical dilatation in first-trimester abortion: a double-blind, randomized study. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2003 Dec; 8(4):197-202.
58. Hakim-Elahi E, Tovell HM, Burnhill MS. Complications of first-trimester abortion: a report of 170,000 cases. *Obstet Gynecol* 1990; 76:129-35.
59. Song J. Use of misoprostol in obstetrics and gynecology. *Obstet Gynecol Surv* 2000 Aug; 55(8):503-10.
60. Orioli IM, Castilla EE. Epidemiological assessment of misoprostol teratogenicity. *BJOG*. 2000 Apr; 107(4):519-23.
61. Kim JO, Han JY, Choi JS, Ahn HK, Yang JH, Kang IS, Song MJ, Nava-Ocampo AA. Oral misoprostol and uterine rupture in the first trimester of pregnancy. A case report. *Reprod Toxicol*, 2005; 20:575-77.
62. Lichtenberg ES, Grimes DA, Paul M. Abortion complications: Prevention and management. In: Paul M, Lichtenberg ES, Borgatta L, Grimes DA, Stubblefield PG, eds. *A clinician's guide to medical and surgical abortion*. Philadelphia (PA): Churchill Livingstone; 1999; 197-216.
63. Andel-Aleem H, Villar J, Gumezoglu MA, Mostafa SA, Youssef AA, Shokry M et al. The pharmacokinetics of the prostaglandin E1 analogue misoprostol in plasma and colostrum after postpartum oral administration. *Eur J. Obstet Gynecol* 2003; 108:25-28.
64. Vogel D, Burkhardt T, Rentsch K, Schweer H, Watzer B, Zimmermann R, von Mandach U. Misoprostol versus Methyleergometrine: Pharmacokinetics in human milk. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191: 2168-73
65. Lahteenmaki P, Ylostalo P, Sipinen S, et al. Return of ovulation after abortion and after discontinuation of oral contraceptives. *Fertil Steril* . 1980;34:246–9.
66. Von Hertzen H, Baird D. Frequently asked questions about medical abortion. *Contraception* 74, 2006: 3–10
67. Martin CW, Brown AH, Baird DT. A pilot study of the effect of methotrexate or combined oral contraceptive on bleeding patterns after induction of abortion with mifepristone and a prostaglandin pessary. *Contraception* 1998;58:99 – 103.

68. Tang, Oi Shan; Pei Pei Gao; Linan Cheng; Sharon W.H. Lee and Pak Chung Ho. A randomized double-blind placebo-controlled study to assess the effect of oral contraceptive pills on the outcome of medical abortion with mifepristone and Misoprostol. *Human Reproduction* 1999,14(3):722–725.
69. Mittal S. Contraception after medical abortion. *Contraception*. 2006, 74(1):56-60.

TRATAMENTO DO ABORTO INCOMPLETO

Ricardo G. Rizzi*

INTRODUÇÃO E DEFINIÇÃO

Chama-se **aborto** a separação do produto da concepção antes de atingir o nível de maturação, que permite a viabilidade. Este tempo corresponde a 22 semanas completas (154 dias completos), ou quando o feto não supera 500 gramas de peso¹.

O aborto pode ser espontâneo ou provocado. Estima-se que o aborto espontâneo ocorre entre 15% a 20% de todas as gravidezes humanas².

Tanto o **aborto espontâneo** como o provocado pode ser completo ou incompleto. O aborto é **completo** quando a evacuação do conteúdo uterino é total, e é **incompleto** se a evacuação é parcial, ficando no interior do útero restos ovulares e/ou membranas.

O diagnóstico clínico do aborto incompleto se estabelece quando logo após a expulsão do material ovular se observa a persistência de metrorragia, canal cervical permeável e dor³. O exame ecográfico permite confirmar o diagnóstico.

O aborto incompleto é uma grave preocupação de saúde pública e a falta de tratamento adequado pode provocar alta morbidade, inclusive morte. O principal perigo do aborto incompleto não infectado é o choque hipovolêmico, seguido de morte em casos de hemorragias profusas. Em alguns países menos desenvolvidos as mortes atribuíveis ao aborto podem chegar a constituir entre 22 e 56% de todas as mortes maternas diretas^{4,5}.

* Professor de Obstetricia e Perinatologia. Faculdade de Ciências Médicas- Universidad Nacional de Córdoba- Argentina – E-mail: ricardorizzi@ciudad.com.ar

O tratamento do aborto incompleto, recomendado pela melhor evidência científica até a data, é a evacuação uterina, utilizando a aspiração endouterina: manual (AMIU) ou elétrica. Caso a aspiração não esteja disponível, ou se não houver profissionais treinados em seu uso, também se pode utilizar a curetagem uterina, que é realizada com cureta sob anestesia⁶. Em alguns casos, se a perda sanguínea tiver provocado uma anemia aguda, é preciso repor o volume de sangue.

A curetagem tem como complicação a perfuração uterina e lesões pós operatórias cervicais⁶, assim como a possibilidade de sinéquias uterinas ou síndrome de Asherman, sobretudo se for preciso repetir o procedimento por evacuação insuficiente⁷. A AMIU, como tratamento do aborto incompleto, é um procedimento rápido e menos doloroso, tanto que analgesia e sedação nem sempre são necessárias, e as complicações são menores do que as que ocorrem com a curetagem⁸.

O método cirúrgico de evacuação uterina logo após um aborto incompleto, especialmente usando curetagem e anestesia geral, não está isento de complicações e fracassos; além disso, consome importantes insumos hospitalares, com um alto custo econômico para o setor público.

Faz-se necessário, portanto, que os serviços busquem as formas de oferecer maiores opções de tratamentos com menores riscos e custos reduzidos, mantendo a mesma eficiência e dando maior conforto à mulher⁹, em um contexto de serviços de qualidade. O atrativo dos métodos clínicos para a evacuação do aborto incompleto é justamente que oferecem a possibilidade de cumprir esses requisitos¹⁰. Estima-se que o custo do tratamento cirúrgico, com curetagem e anestesia geral, é mais que o dobro do que utilizando **misoprostol**, sem contar o custo indireto, social, familiar e laboral das pacientes^{9,11}.

Em antigos livros de Obstetrícia já se falava de um tratamento clínico para o aborto incompleto. Iffy y Kaminetzky postulavam que a infusão intravenosa de substâncias oxitócicas facilitava a evacuação espontânea do conteúdo uterino, em franca discrepância com Williams, que refere que raras vezes a oxitocina é eficaz no

tratamento do aborto incompleto¹². Sabemos, além disso, que muitos desses casos se resolveriam com uma conduta expectante, sem nenhuma intervenção médica¹³⁻¹⁶.

O uso de **misoprostol** no tratamento de aborto incompleto está sendo adotado cada vez mais amplamente por sua facilidade, baixo custo e conveniência. A ampla disponibilidade atual de **misoprostol**, que atua sobre o miométrio em qualquer idade gestacional, oferece a possibilidade de conseguir a evacuação do aborto incompleto mediante um tratamento exclusivamente farmacológico.

O **misoprostol** tem a potencialidade de facilitar amplamente o acesso ao tratamento e pode ser um enorme alívio para serviços terciários, hoje sobrecarregados com a atenção de numerosos casos de aborto incompleto, que poderiam ser tratados com **misoprostol** em serviços primários de saúde.

Desta forma, seria possível reduzir enormemente os custos para os serviços e permitir que a mulher não se separe de sua família, além de evitar as complicações que se observam com o tratamento cirúrgico.

Numerosos estudos sobre esse tema têm sido publicados desde a primeira edição deste Manual, o que permite chegar a novas recomendações. Desde o primeiro estudo publicado sobre o uso do **Misoprostol** no tratamento do aborto incompleto, publicado em 1993¹⁷, várias pesquisas foram publicadas, utilizando grande variedade de doses, vias de administração e períodos de espera para definir o êxito do tratamento^{18,19}. Investigações mais recentes permitem concluir que uma dose de 600µg de **misoprostol** via oral tem resultados quase tão eficientes como uma aspiração uterina manual com essa mesma indicação²⁰⁻²³.

Apesar que a longo prazo (8 semanas) a conduta expectante mostra resultados parecidos aos obtidos com o uso de **misoprostol**, o sangramento é mais breve e o período de espera é mais curto com o tratamento farmacológico^{14,24}.

INDICAÇÕES

O tratamento do aborto incompleto com **misoprostol** é recomendado para pacientes com:

- **tamanho uterino que corresponda a uma gestação menor ou igual a 12 semanas.** Pode se utilizar com precaução em pacientes com um tamanho uterino maior, porém com uma idade gestacional confirmada igual ou menor a 12 semanas (Por exemplo: aumento do tamanho uterino por miomas);
- sem infecção;
- em bom estado geral e hemodinamicamente compensadas;
- que aceitem voluntariamente utilizar essa opção, com consentimento informado, entendendo que poderia ser necessária a evacuação cirúrgica ante o fracasso desse tratamento;
- possibilidades de regressar de imediato ao centro assistencial em caso de se apresentar qualquer complicação.

CONTRA-INDICAÇÕES:

- Sangramento abundante.
- Sintomas ou sinais de infecção genital e/ou sepse.
- Mal estado geral, com sintomas de instabilidade hemodinâmica ou choque.
- Alergia a prostaglandinas.
- Suspeita de gravidez ectópica.
- Antecedentes de transtornos de coagulação, ou que estejam tomando anti-coagulantes.

PROCEDIMENTOS PARA O TRATAMENTO MÉDICO EM CASO DE ABORTO INCOMPLETO.

Recomenda-se o seguinte:

1. O protocolo de tratamento é simples e requer apenas uma consulta externa. Nessa consulta deve se realizar um exame físico geral e ginecológico, para

precisar o diagnóstico de aborto incompleto e que o tamanho do útero não seja maior ao correspondente a 12 semanas de idade gestacional. Naqueles lugares onde exista a possibilidade de fazer ecografia abdominal ou transvaginal, isto deve ser realizado para assegurar o diagnóstico. Ainda que a ecografia seja conveniente quando está disponível, sua disponibilidade não é condição necessária para usar **misoprostol**.

2. Dar informação sobre a via de administração do **misoprostol**, os possíveis efeitos secundários ou o pequeno risco de que fiquem restos, em cujo caso será necessário realizar aspiração a vácuo, ou curetagem uterina. É importante explicar que a expulsão dos restos pode ocorrer em horas ou dias subseqüentes, e que pode sangrar mais que uma menstruação normal, por três ou quatro dias, e continuar com manchas por duas semanas ou mais.
3. Programar uma visita de controle uma semana depois da administração de **misoprostol**, para confirmar o sucesso ou não do tratamento.
4. Garantir que a mulher será atendida de imediato caso se apresente qualquer emergência, ou se ela tiver qualquer dúvida durante o período entre o tratamento e a consulta de controle.

VIAS E DOSES RECOMENDADAS

A conclusão de um grupo de especialistas, convocados pela OMS, foi que uma dose única de 600µg de **misoprostol** oral está indicada para o tratamento do aborto incompleto em mulheres com tamanho uterino igual ou menor ao correspondente a 12 semanas de gravidez. Essa proposta baseia-se em uma cuidadosa revisão da literatura, que indica que essa dose oral consegue completar a evacuação do útero com segurança e eficácia.

Esse mesmo grupo de especialistas propôs que uma alternativa possível é usar doses únicas de 400µg pela via sublingual, embora, até agora, as evidências nesse sentido são mais escassas do que as que permitem recomendar a via oral. A via oral tem também a vantagem de melhor aceitação do que a via vaginal²⁵, ainda que pareça que os efeitos secundários sejam menores quando se usa essa última via²⁶⁻

²⁸

TEMPO ATÉ CONSEGUIR O EFEITO

Como se pode verificar na Tabela 1, a taxa de êxito, definida como esvaziamento uterino completo, dispensando a curetagem ou aspiração, parece depender mais do tempo de espera para obter o efeito do que da dose ou via de administração.

Tabela 1. Eficácia do misoprostol para o tratamento do aborto incompleto, segundo via de administração, doses e tempo de espera.

Autor	Via	Doses	Vezes	T' obser.	Êxito	n
1. de Jonge 1995 ²⁹	Oral	400	1	12 hrs	13%	50
2. Chung 1999 ³⁰	Oral	400	4	24 hrs	51%	635
3. Pang 2001 ³¹	Oral	800	2	24 hrs	64%	95
4. Demetrioulis 2001 ²⁵	Vag	800	1	8-10 hrs	61%	113
	Vag				93%	
5. Blohm 2005 ³²	Vag	400	1	7 días	81%	126
6. Gronlund 2002 ³³	Vag	400	1	8 días	90%	78
7. Bagratee 2004 ²⁴	Vag	600	2	7 días	100%	104
8. Moodliar 2005 ³⁴	Vag	600	1	7 días	91.5%	94
9. Zhang 2005 ²¹	Vag	800	2	8 días	84%	491
10. Tang 2003 ³⁵	SL	600	1	7 días	85.7%	80
11. Tang 2006 ²⁸	SL	600	3	7 días	92%	180
12. Ngoc 2005 ²⁶	Oral	600	1	7 días	94.6%	300
13. Phupong 2004 ³⁶	Oral	600	1	7 días	86%	100
14. Ngoc 2004 ³⁷	Oral	800	2	10 días	94.6%	300
15. Blanchard 2004 ³⁸	Vag	600	1	14 días	66%	169
			2		70%	
16. Shelly 2005 ¹⁶	Vag	400	1	14 días	80%	40
17. Ngai 2001 ¹⁵	Vag	400	3	15 días	100%	59
18. Week 2005 ²⁰	Oral	600	1	14 días	93%	317

As taxas de sucesso aumentam quando o tempo de espera é de até sete a 10 dias, e parecem não melhorar ainda que se continue esperando por 14 ou 15 dias. Portanto, recomenda-se uma espera de sete a 10 dias antes de avaliar o êxito do tratamento médico e considerar a opção de evacuação cirúrgica, se ainda se encontrarem restos de aborto^{39,40}.

Os autores com maior experiência no uso de **misoprostol** para o aborto incompleto sugerem que a taxa de êxito aumenta quando a equipe de saúde tem confiança e experiência no uso do **misoprostol** com esta indicação, entendendo o mecanismo de ação e orientando adequadamente a suas pacientes²⁸.

COMPLICAÇÕES E EFEITOS SECUNDÁRIOS

A principal complicação, ainda que pouco freqüente, é a hemorragia grave durante o período de tratamento. Selecionando adequadamente as mulheres que cumprem os requisitos para optar pelo tratamento farmacológico do aborto incompleto, essa complicação é bem pouco freqüente. Contudo, os estudos têm encontrado que a perda total de sangue parece ser um pouco maior com o uso do tratamento médico do que quando se pratica a evacuação imediata do útero^{17,19}.

Em compensação, elimina-se a possibilidade de lesões traumáticas e anestésicas próprias dos métodos cirúrgicos, especialmente a curetagem. O total de complicações parece ser menor com **misoprostol** do que com o tratamento cirúrgico^{39,42}. Uma complicação rara, porém já descrita, é a hipertermia severa com ou sem calafrios⁴³. Autores com experiência têm advertido sobre este risco aumentar quando se usa a via oral ou sublingual, em doses excessivas ou a intervalos muito curtos⁴⁴.

Os efeitos indesejados mais comuns são náuseas, vômitos e diarréia. Menos freqüentemente, o misoprostol pode provocar hipotensão, febre, calafrios e tremor. Devido à ausência de estudos comparativos randomizados, não é possível afirmar se a aparição desses sintomas ocorrem com mais freqüência quando se utiliza a via sublingual do que quando se usa a via oral ou vaginal, como se poderia sugerir a partir dos dados da Tabela 2^{19,20,24,26-28, 35,45}.

Tabela 2. Efeitos secundários do tratamento com misoprostol de aborto incompleto, segundo via de administração, doses e tempo de espera.

Autor	Via	Dose unitária	Dose Em 24h	Náusea %	Vômito %	Diarréia %	Febre %	Hemorragia %
Ngai 2001 ¹⁹	Vag	400	400	45,5	23,3	13,3		3,3
Bagratee 2004 ²⁴	Vag	600	600	34,6	15,4	21,2		-
Demetroulis2001 ²⁶	Vag	800	800	15,0	7,5	-		10
Crenin 1997 ⁴⁵	Vag	800	800	-	13	38		-
Tang 2003 ³⁵	Vag	600	1800	50	22,5	27,5	47,5	
Crenin 1997 ⁴⁵	Oral	400	400	-	30	50	-	-
Weeks 2005 ²⁰	Oral	600	600	-	-	3	3,8	3,1
Ngoc 2005 ²⁷	Oral	600	600	22,1	12,8	34,3	10,1	-
Ngoc 2005 ²⁷	Oral	600	1200	13,1	11,7	46,7	8,3	
Tang 2003 ³⁵	SL	600	1800	60	17,5	70	57,5	
Tang 2006 ²⁸	SL	600	1800	50	15	68	60	-

A grande maioria das mulheres assistidas com essa modalidade de tratamento considera os efeitos secundários como toleráveis, até nos casos em que receberam doses altas de **misoprostol**²⁷. Também, a maioria refere que o elegeria novamente, em caso de necessidade, e que o recomendaria a uma amiga^{27,35}.

PRECAUÇÕES

É importante mencionar que até agora o uso de **Misoprostol** para tratamento do aborto incompleto não está aprovado em nenhum país. As evidências existentes são suficientes, entretanto, para recomendar seu uso nos casos apropriados.

Como em qualquer outro procedimento médico, a decisão de usar o **misoprostol** para o aborto incompleto necessita adequado aconselhamento, consentimento informado e uma tomada de decisão baseada na elegibilidade clínica e no desejo de cada uma das pacientes tratadas.

Uma vez que parece haver maior perda de sangue do que quando se realiza a evacuação imediata, deve se verificar que a mulher não apresente anemia, e oferecer-lhe a possibilidade dessa evacuação por AMIU ou curetagem em qualquer momento em que a paciente necessite ou solicite.

Recomenda-se estabelecer localmente critérios para aceitar o fracasso do tratamento, dentro de um prazo prudente depois de seu início, recomendando-se que não seja menor que sete dias. Também deve se recorrer ao tratamento cirúrgico em qualquer momento se houver uma hemorragia importante ou infecção, ou quando se avaliar que a medicação não tem alcançado o resultado esperado, ou quando a paciente assim o decidir.

SEGUIMENTO

Devem se respeitar os parâmetros clínicos que têm guiado através dos tempos o resultado da evacuação uterina com os métodos convencionais: desaparecimento da hemorragia, ausência de sinais de infecção, dissipação da dor. Nos lugares onde esteja disponível, realizar uma ecografia sete a 14 dias depois do início do tratamento permitirá a comprovação segura da total evacuação do conteúdo uterino. Entretanto, há evidência crescente que sugere que a ecografia não é indispensável^{46,47}.

PERGUNTA

Pode se usar também o misoprostol em casos de feto morto retido? E em casos de ovo cego (anembrionado) de primeiro trimestre?

RESPOSTA:

A maior parte das publicações coloca juntos o aborto incompleto e o aborto retido de primeiro trimestre, incluindo “ovo anembrionado”. Quando os trabalhos separam os dois grupos, a diferença nos resultados é pequena, portanto, por enquanto, podemos dizer que o que está neste capítulo se aplicaria também a aborto retido de primeiro trimestre, e que somente a dose recomendada é maior. Nesse caso, recomenda-se utilizar 800µg por via vaginal em única dose, obtendo razoável taxa de sucesso^{21,35,48}.

Referências bibliográficas

1. WHO – World Health Organization – Glossary of Terms. World Health Organization, 2003a. 3pp – disponível online: http://www.who.int/reproductive-health/publications/interagency_manual_on_RH_in_refugee_situations/a3.pdf
2. Blumenthal PD. Abortion: epidemiology, safety, and technique. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1992 Aug; 4(4):506-12.
3. Otaño L. En: Gadow y Fiorillo “Obstetricia en Esquemas” Ed. El Ateneo. Buenos Aires 2004. pag. 206.
4. Rees H, Katzenellenbogen J, Shabodien R et al. The epidemiology of incomplete abortion in South Africa. An incomplete Abortion Reference Group. *S Afr Med J* 1997 Apr; 87(4):417-8.
5. Briozzo L, Rodriguez F, Leon I, Vidiella G, Ferreiro G, Pons JE. Unsafe abortion in Uruguay. *Int J Gynaecol Obstet* 2004;85(1):70-73
6. Forna F, Gulmezoglu AM. Surgical procedures to evacuate incomplete abortion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; (1):CD001993.
7. Westendorp IC, Ankum WM, Mol BW, Vonk J. Prevalence of Asherman's syndrome after secondary removal of placental remnants or a repeat curettage for incomplete abortion. *Hum Reprod* 1998 Dec; 13(12):3347-50.
8. OMS. El aborto sin riesgos: Guía técnica y de políticas para sistemas de salud. 2003b Disponível em: http://www.who.int/reproductive-health/publications/es/safe_abortion/text_es.pdf
- 9.. Kay BJ, Katzenellenbogen J, Fawcus S, Abdool Karim S. An analysis of the cost of incomplete abortion to the public health sector in South Africa--1994. *S Afr Med J*. 1997 Apr; 87(4):442-7.
10. Coughlin LB, Roberts D, Haddad NG, Long A. Medical management of first trimester incomplete miscarriage using Misoprostol. *J Obstet Gynaecol*. 2004 Jan; 24(1):67-8.

11. You J and Chung T. Expectant, medical or surgical treatment for spontaneous abortion in first trimester of pregnancy: a cost analysis. *Human Reproduction*, 2005; 20(10):2873–78
12. Iffy L, Kaminetzky HA. “Obstetricia y Perinatología”. Principios y práctica. Editorial Panamericana, 1985, 595p.
13. Ballagh SA, Harris HA, Demasio K. Is curettage needed for uncomplicated incomplete spontaneous abortion? *Am J Obstet Gynecol* 1998 Nov; 179(5):1279-82.
14. Shelley JM, Healy D, Grover S. A randomized trial of surgical, medical and expectant management of first trimester spontaneous miscarriage. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2005 Apr;45(2):122-7.
15. Griebel CP, Halvoren J, Golemon T, Day AA. Management of spontaneous abortion. *American Family Physician* 2005; 72(7):1243-9.
16. Sotiriadis A, Makrydimas G, Papatheodorou S, Ioannidis JPA. Expectant, medical, or surgical management of first trimester miscarriage: a meta-analysis. *Obstetrics & Gynecology* 2005; 105:1104-13.
17. Henshaw RC, Cooper K, el –Refaey H, et al. Medical management of miscarriage: non-surgical uterine evacuation of incomplete and inevitable spontaneous abortion. *BMJ* 1993; 306:894-5.
18. Chung TK, Cheung LP, Lau WC, Haines CJ, Chang AM. Spontaneous abortion: a medical approach to management. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 1994 Aug; 34(4):432-6.
19. Ngai SW, Chan YM, Tang OS, Ho PC. Vaginal misoprostol as medical treatment for first trimester spontaneous miscarriage. *Hum Reprod*. 2001 Jul;16(7):1493-6.
20. Weeks A, Alia G, Blum J, Winikoff B, Ekwaru P, Durocher J, Mirembe F. A randomized trial of misoprostol compared with manual vacuum aspiration for incomplete abortion. *Obstet Gynecol* 2005 Sep;106(3):540-7.

21. Zhang Jun, Gilles Jerry, Barnhart Kurt, Creinin Mitchell, Westhoff Carolyn, and Frederick Margaret A Comparison of Medical Management with Misoprostol and Surgical Management for Early Pregnancy Failure. *The New England Journal of Medicine* 2005 Aug; 353(8):761-9.
- 22 Weeks A, Alia G, Blum J, Ekwaru P, Durocher J, Winikoff B, Mirembe F. A randomised trial of oral misoprostol versus manual vacuum aspiration for the treatment of incomplete abortion in Kampala, Uganda. *Obstetrics and Gynecology* 2005 Sep;106(3):540-7.
- 23 Trinder et al Management of miscarriage: expectant, medical or surgical? Results of randomized control studies (Miscarriage treatment MST) trial. *BMJ*, 2006; 332:1236-1240
24. Bagratee JS, Khullar V, Regan L, Moodley J, Kagoro H. A randomized controlled trial comparing medical and expectant management of first trimester miscarriage. *Hum Reprod* 2004 Feb;19(2):266-71.
25. Arvidsson C, Hellborg M, Gemzell-Danielsson K. Preference and acceptability of oral versus vaginal administration of misoprostol in medical abortion with mifepristone. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2005 Nov 1;123(1):87-91
26. Demetroulis C, Saridogan E, Kunde D, Naftalin AA. A prospective randomized control trial comparing medical and surgical treatment for early pregnancy failure. *Hum Reprod* 2001 Feb;16(2):365-9.
27. Ngoc NTN, Blue J, Durocher J, Quan TTV, Winikoff B. A randomized controlled study comparing 600 versus 1200 mg oral misoprostol for medical management of incomplete abortion. *Contraception*, 2005;72:438-42.
- 28, Tang O, Ong C, Yu Tse K, Ng E, Lee S and Ho P C. A randomized trial to compare the use of sublingual misoprostol with or without an additional 1 week course for the management of first trimester silent miscarriage. *Human Reprod* 2006; 21(1):189–92.

29. de Jonge ET, Makin JD, Manefeldt E, De Wet GH, Pattinson RC. Randomised clinical trial of medical evacuation and surgical curettage for incomplete miscarriage. *British Medical Journal* 1995 Sep 9; 311(7006):662.
30. Chung TK, Lee DT, Cheung LP, Haines CJ, Chang AM. Spontaneous abortion: a randomized, controlled trial comparing surgical evacuation with conservative management using misoprostol. *Fertil Steril* 1999 Jun;71(6):1054-9.
31. Pang MW, Lee TS, and Chung TK. Incomplete miscarriage: a randomized controlled trial comparing oral with vaginal Misoprostol for medical evacuation. *Hum Reprod.* 2001 Nov; 16(11):2283-7.
32. Blohm F, Fridén BE, Milsom I, Platz-Christensen JJ, Nielsen S. A randomised double blind trial comparing misoprostol or placebo in the management of early miscarriage. *BJOG* 2005 Aug;112:1090-5.
33. Gronlund A, Gronlund L, Clevin L, Andersen B, Palmgren N, Lidegaard O. Management of missed abortion: comparison of medical treatment with either mifepristone + misoprostol or misoprostol alone with surgical evacuation. A multi-center trial in Copenhagen county, Denmark. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2002 Nov; 81(11):1060-5.
34. Moodliar S, Bagratee JS, Moodley J. Medical vs. surgical evacuation of first-trimester spontaneous abortion. *Int J Gyn Obstet* 2005;91:21-6.
35. Tang OS, Lau WNT, Ng EHY, Lee SWH, Ho PC. A prospective randomized study to compare the use of repeated doses of vaginal and sublingual misoprostol in the management of first trimester silent miscarriages. *Human Reprod* 2003;18:176-81.
36. Phupong V, Taneepanichskul S, Kriengsinyot R, Sriyirojana N, Blanchard K, Winikoff B. Comparative study between single dose 600 microg and repeated dose of oral Misoprostol for treatment of incomplete abortion. *Contraception.* 2004 Oct; 70(4):307-11.
37. Ngoc NTN, Blue J, Westheimer E, Quan TTV, Winikoff B. Medical treatment of missed abortion using misoprostol. *Int J Gyn Obstet* 2004;87:138-42.

38. Blanchard K, Tancepanichskul S, Kiriwat O, Sirimai K, Svirorojana N, Mavimbela N, Winikoff B. Two regimens of misoprostol for treatment of incomplete abortion. *Obstet Gynecol* 2004;103(5):860-5.
39. Declaración de Consenso: Instrucciones para empleo – Misoprostol para el tratamiento de abortos incompletos y espontáneos. Reunión de expertos sobre misoprostol apoyada por Reproductive Health Technologies Project y Gynuity Health Projects. Junio 9, 2004, New York, NY. Disponible en: http://www.gynuity.org/documents/ifu_txincom_sp.pdf.
40. Ipas. Tratamiento con misoprostol en el primer trimestre para el huevo muerto y retenido o aborto diferido. Notas para la practica clínica. 2004. Disponible en: [http://www.ipas.org/publications/es/Medical Abortion/miso first tri missed es.pdf](http://www.ipas.org/publications/es/Medical%20Abortion/miso_first_tri_missed_es.pdf).
41. Graziosi GC, Mol BW, Ankum WM, Bruinse HW. Management of early pregnancy loss. *Int J Gynaecol Obstet* 2004 Sep; 86(3):337-46.
42. Stubblefield PG, Carr-Ellis S, Borgatta L. Methods for induced abortion. *Obstet Gynecol*. 2004 Jul;104(1):174-85.
43. Chong Y-S, Chua S, Arulkumaran S. Severe hyperthermia following oral misoprostol in the immediate post-partum period. *Obstet Gynecol*, 1997;90:703-4.
44. Chong YS, Chua S, Arulkumaran S. Sublingual misoprostol for first trimester termination of pregnancy: safety concerns. *Hum Reprod* 2002;17(10):2777.
45. Creinin MD, Moyer R, Guido R. Misoprostol for medical evacuation of early pregnancy failure. *Obstet Gynecol* 1997;89:768-72.
46. Fielding SL, Schaff EA, Nam N. Clinicians' perception of sonogram indication for mifepristone abortion up to 63 days. *Contraception* 2002;66:27-31.
47. Markovitch O, Tepper R, Klein Z, Fishman A, Aviram R. Sonographic appearance of the uterine cavity following administration of mifepristone and misoprostol for termination of pregnancy. *Journal of Clinical Ultrasound* 2006;34:278-82.

48. Neilson JP, Hickey M, Vazquez J. Medical treatment for early fetal death (less than 24 weeks). Review. The Cochrane Library-2006, Issue 3.

Capítulo 6

HEMORRAGIA PÓS- PARTO

Dr. Agustín Conde-Agudelo

1. PREVENÇÃO DA HEMORRAGIA PÓS-PARTO

A hemorragia pós-parto é uma das principais causas de morbimortalidade materna, tanto em países desenvolvidos como em vias de desenvolvimento, e é responsável por uma quarta parte de todas as mortes maternas no mundo¹.

A evidência atual sugere que o manejo ativo do terceiro período do parto diminui a incidência da hemorragia pós-parto, terceiro período prolongado, necessidade de transfusão sanguínea e anemia materna, quando se compara com a conduta expectante, definida como uma política de “não intervenção”, que permite a expulsão espontânea da placenta². O manejo ativo do terceiro período consiste na administração de um oxicótico imediatamente depois do parto, realização de massagem uterina e tração controlada do cordão umbilical para a expulsão da placenta. O manejo ativo incluía originalmente a ligadura e corte precoce do cordão umbilical, contudo, esta prática está sendo abandonada, porque a evidência atual mostra que ela se associa com anemia neonatal³, diminuição no volume corpuscular médio, ferro corporal total e ferritina aos seis meses de idade, em recém-nascidos de termo⁴; também se associa ao incremento na necessidade de transfusão neonatal e de hemorragia intraventricular em recém-nascidos prematuros⁵. Adicionalmente, a evidência com respeito aos benefícios potenciais e segurança da tração controlada do cordão não é conclusiva⁶.

A proposta de usar o misoprostol como alternativa à oxitocina baseia-se em que estimula uma forte contração uterina em forma rápida. Além disso, tem um excelente perfil de segurança, é estável em climas quentes e é de baixo custo⁷.

A partir do estudo de El-Refaey⁸, realizaram-se várias investigações clínicas, destacando-se o estudo aleatório multicêntrico em grande escala, mascarado duplo cego, que incluiu 18.530 mulheres, coordenado pela Organização Mundial da

Saúde⁹. A análise de todos esses estudos revela que o misoprostol, comparado com a injeção intramuscular de 10 unidades de oxitocina, associa-se com incremento no risco de hemorragia pós-parto >500 ou >1000 ml¹⁰.

Entretanto, em muitos lugares do mundo, especialmente em países menos desenvolvidos, onde os oxitócicos não são facilmente disponíveis e muitos dos partos ocorrem em casa, o misoprostol, que não requer refrigeração e se administra oralmente, representa uma intervenção profilática razoável para a prevenção da hemorragia pós-parto. Uma investigação clínica aleatória publicada recentemente¹¹, na qual se comparou a administração oral de 600µg de misoprostol versus placebo no manejo ativo do terceiro período, em 1620 mulheres de uma zona rural da Índia, onde a maioria dos partos são atendidos em casa, encontrou que o uso do misoprostol se associava com uma redução estatisticamente significativa na incidência de hemorragia pós-parto aguda (≥500 ml) e hemorragia pós-parto severa (≥1000 ml), menor perda média de sangue pós-parto e menor necessidade de transfusão sanguínea, de intervenções cirúrgicas ou transferência a centros hospitalares de níveis mais altos de atenção. Os autores calcularam que, com a administração do misoprostol oral, um caso de hemorragia pós-parto poderia ser evitado em cada 18 mulheres.

Uma redução significativa no risco de hemorragia pós-parto severa (≥1000 ml ou ≥1500) foi relatada em um estudo similar, que comparou a administração sublingual de 600µg de misoprostol versus placebo imediatamente depois do parto, em 661 mulheres em Guiné-Bissau¹². Portanto, o misoprostol está indicado como parte do manejo ativo do terceiro período, para a prevenção da hemorragia pós-parto, em todos os lugares onde não haja disponibilidade de uterotônicos injetáveis, ou onde existam problemas para seu armazenamento e administração.

Entretanto, os provedores de cuidado intraparto, tanto tradicionais como treinados, localizados em áreas distantes de hospitais, devem ser capacitados para a administração correta e acerca dos efeitos colaterais do misoprostol. Não existe evidência para recomendar a auto-administração de misoprostol por parte de mulheres cujo parto ocorre em casa, na ausência de um provedor de cuidado intraparto. Na atualidade, está se realizando no Afeganistão um estudo que avalia essa conduta.

INDICAÇÕES

O misoprostol não deve substituir os uterotônicos injetáveis em hospitais e clínicas que utilizem de forma rotineira o manejo ativo do terceiro período. O uso de uterotônicos injetáveis (oxitocina intravenosa e intramuscular, ou preparações de ergometrina), como parte do manejo ativo do terceiro período do parto, é mais efetivo que o misoprostol para a prevenção da hemorragia pós- parto. O misoprostol se associa com maior risco de efeitos colaterais relacionados às prostaglandinas.

Em lugares onde não há disponibilidade de uterotônicos injetáveis ou onde existem problemas para seu armazenamento e administração, o misoprostol está indicado como parte do manejo ativo do terceiro período, para a prevenção da hemorragia pós-parto.

CONTRA-INDICAÇÕES

Não deve ser utilizado em mulheres com hipersensibilidade conhecida ao medicamento ou a outras prostaglandinas.

DOSES E VIAS DE ADMINISTRAÇÃO

Deve ser usado pela via oral ou sublingual, em uma única dose de 600µg. O uso retal leva mais tempo para agir, o que é crítico nessa indicação, e parece ser menos efetivo do que a administração por via oral ou sublingual¹³. Não há informação suficiente para recomendar mais uma destas últimas vias do que a outra.

COMPLICAÇÕES E EFEITOS SECUNDÁRIOS

Os efeitos adversos mais comuns são: tremor, temperatura corporal ≥ 38 °C, diarreia, dor abdominal, náusea, vômito, cefaléia, prisão de ventre e vertigem. O tremor e a febre são transitórios e geralmente se resolvem em duas horas. Há um caso descrito na literatura de hipertermia maligna depois da administração de 800µg por via oral¹⁴. Não se têm reportado mortes maternas associadas a efeitos colaterais do misoprostol¹⁵.

PRECAUÇÕES

Onde seja possível, devem existir condições de oferecer tratamentos alternativos e transfusão sanguínea, no caso de não se obter o efeito esperado. Sempre deve se

considerar a possibilidade de hipertermia, que deve ser tratada com os fármacos antipiréticos convencionais.

2. TRATAMENTO DA HEMORRAGIA PÓS- PARTO PRIMÁRIA

ANTECEDENTES

A hemorragia pós-parto primária pode ocorrer com ou sem o uso do manejo ativo do terceiro período. Nesses casos, uma das principais medidas para controlar a hemorragia é a terapia uterotônica, utilizando oxitocina e/ou ergometrina.

Em 1998, se relatou que a administração de 1000µg de misoprostol retal controlou a hemorragia pós-parto refratária ao tratamento com oxitocina, com ergometrina ou ambas, em 14 mulheres¹⁶.

Desde então se tem publicado vários estudos observacionais não controlados, utilizando entre 200 e 1.000µg, por via retal, oral ou intra-uterina, que, em sua maioria, relataram resultados favoráveis¹⁷⁻²². Não obstante, uma revisão Cochrane, publicada recentemente²³, incluiu duas pesquisas clínicas aleatórias^{24,25} com um total de 398 mulheres, que compararam a eficácia do misoprostol (600 a 1000µg) versus placebo no tratamento da hemorragia pós- parto primária.

Globalmente, o uso de misoprostol não se associou com nenhuma redução significativa no risco de mortalidade materna, histerectomia, uso adicional de uterotônicos ou transfusão sanguínea. Um ensaio clínico controlado (N=64), que comparou a eficácia da administração retal de 800µg de misoprostol versus uma combinação de sintometrina e oxitocina, no controle da hemorragia pós-parto primária dentro dos 20 minutos seguintes à sua administração, encontrou uma redução significativa no número de mulheres que continuaram sangrando depois da intervenção e nas co-intervenções médicas para controlar o sangramento. Não houve diferenças no resultado de intervenções cirúrgicas para controlar a hemorragia intratável²⁶.

INDICAÇÕES

Na atualidade, não existe evidência suficiente que permita recomendar o uso de misoprostol no tratamento da hemorragia pós-parto. Uma vez que o misoprostol tem um potencial considerável de diminuir a mortalidade materna por hemorragia pós-parto, principalmente em países menos desenvolvidos, existe uma necessidade urgente de realizar pesquisas clínicas aleatorizadas que avaliem sua eficácia e segurança, antes de recomendar seu uso rotineiro no tratamento da hemorragia pós-parto. Os futuros estudos devem ter um tamanho de amostra adequado, duplo mascaramento, incluir mulheres com hemorragia pós-parto severa e avaliar as vias de administração e doses apropriadas.

Referências Bibliográficas

1. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gulmezoglu AM, Van Look PFA. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet* 2006;367:1066-74.
2. Prendiville WJ, Elbourne D, McDonald S. Active versus expectant management in the third stage of labour (Cochrane Review). In: *The Reproductive Health Library*, Issue 9, 2006. Oxford: Update Software Ltd.
3. Ceriani Cernadas JM, Carroli G, Pellegrini L, Otano L, Ferreira M, Ricci C, et al. The effect of timing of cord clamping on neonatal venous hematocrit values and clinical outcome at term: a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2006;117:779-86.
4. Chaparro CM, Neufeld LM, Tena Alavez G, Eguia-Liz Cedillo R, Dewey KG. Effect of timing of umbilical cord clamping on iron status in Mexican infants: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1997-2004.
5. Rabe H, Reynolds G, Diaz-Rossello J. Early versus delayed umbilical cord clamping in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(4): CD003248.

6. Althabe F, Bergel E, Buekens P, Sosa C, Belizan JM. Controlled cord traction in the third stage of labor. Systematic review. *Int J Gynecol Obstet* 2006;94:S126-S127.
7. Goldberg AB, Greenberg MB, Darney PD. misoprostol and pregnancy. *N Engl J Med* 2001; 344:38-47.
8. el-Refaey H, O'Brien P, Morafa W, Walder J, Rodeck C. misoprostol for third stage of labour. *Lancet*. 1996;347:1257.
9. Gülmezoglu AM, Villar J, Ngoc NT, et al. WHO multicentre randomised trial of misoprostol in the management of the third stage of labour. *Lancet* 2001; 358: 689-95.
10. Gülmezoglu AM, Forna F, Villar J, Hofmeyr GJ. Prostaglandins for prevention of postpartum Haemorrhage. (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2005. Chichester , UK: John Wiley & Sons , Ltd.
11. Derman RJ, Kodkany BS, Goudar S, Geller SE, Naik VA, Bellad MB, y col. Oral misoprostol in preventing postpartum haemorrhage in resource-poor communities: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368:1248-53.
12. 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;331:723.
13. Langenbach C. Misoprostol in preventing postpartum hemorrhage: a meta-analysis. *Int J Gynecol Obstet* 2006; 92:10-8.
14. Chong, YS, Chua S, Arulkumaran S. Severe hyperthermia following oral misoprostol in the immediate postpartum period. *Obstet Gynecol*, 1997; 90(4):703-4.
15. Hemmerling A. The safety of misoprostol. *Int J Gynecol Obstet* 2006;94:S149-S150.

16. O'Brien P, El-Refaey H, Gordon A, Geary M, Rodeck CH: Rectally administered misoprostol for the treatment of postpartum hemorrhage unresponsive to oxytocin and ergometrine: a descriptive study. *Obstet Gynecol* 1998;92:212-4.
17. Ozan H, Bilgin T, Ozsarac N, Ozerkan RK, Cengiz C: misoprostol in uterine atony: a report of 2 cases. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2000;27:221-2.
18. Adekanmi OA, Purmessur S, Edwards G, Barrington JW. Intrauterine misoprostol for the treatment of severe recurrent atonic secondary postpartum haemorrhage. *BJOG* 2001;108:541-2.
19. Abdel-Aleem H, El-Nashar I, Abdel-Aleem A: Management of severe postpartum hemorrhage with misoprostol. *Int J Gynecol Obstet* 2001; 72:75-6.
20. Shojai R, Piechon L, d'Ercole C, Boubli L, Ponties JE. Rectal administration of misoprostol for delivery induced hemorrhage. Preliminary study. *J Gynecol Obstet Reprod Biol* 2001; 30:572-5.
21. Oboro VO, Tabowei TO, Bosah JO: Intrauterine misoprostol for refractory postpartum hemorrhage. *Int J Gynecol Obstet* 2003;80:67-8.
22. Prata N, Mbaruku G, Campbell M, Potts M, Vahidnia F. Controlling postpartum hemorrhage after home births in Tanzania. *Int J Gynecol Obstet* 2005;90:51-5
23. Mousa H, Alfirevic Z. Treatment for primary postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Jan 24;(1):CD003249.
24. Walraven G, Dampha Y, Bittaye B, Sowe M, Hofmeyr J. Misoprostol in the treatment of postpartum haemorrhage in addition to routine management: a placebo randomised controlled trial. *BJOG* 2004;111:1014-7.
25. Hofmeyr GJ, Ferreira S, Nikodem VC, Mangesi L, Singata M, Jafta Z, et al. Misoprostol for treating postpartum haemorrhage: a randomized controlled trial [ISRCTN72263357]. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2004;4:16.
26. Lokugamage AU, Sullivan KR, Niculescu I, Tigere P, Onyangunga F, El Refaey H, et al. A randomized study comparing rectally administered misoprostol

versus Syntometrine combined with an oxytocin infusion for the cessation of primary post partum hemorrhage. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80:835-9.