

DANIELE SOFIA DE MORAES BARROS GATTÁS¹

ALEX SANDRO ROLLAND SOUZA²

CAROLINE GOMES FERNANDES DE SOUZA³

ANDRÉ VINÍCIUS DE ASSIS FLORENTINO⁴

BIANCA VIRGOLINO NÓBREGA⁵

VALÉRIA PASCOAL DE OLIVEIRA LIA FOOK⁶

MELANIA MARIA RAMOS AMORIM⁷

Baixa dose de misoprostol sublingual (12,5 µg) para indução do parto

Low dose of sublingual misoprostol (12.5 µg) for labor induction

Artigo Original

Palavras-chave

Trabalho de parto
Trabalho de parto induzido
Misoprostol/administração & dosagem
Administração sublingual
Estudo multicêntrico
Ensaio clínico

Keywords

Labor, obstetric
Labor, induced
Misoprostol/administration & dosage
Administration, sublingual
Multicenter study
Clinical trial

Resumo

OBJETIVO: Descrever os resultados maternos e perinatais utilizando 12,5 µg de misoprostol sublingual para indução do parto em gestantes com feto vivo a termo. **MÉTODOS:** Realizou-se um estudo multicêntrico, tipo ensaio clínico, aberto e não randomizado, no período de julho a dezembro de 2009. Foram incluídas 30 gestantes com indicação de indução do parto, a termo, feto vivo, escore de Bishop menor ou igual a seis, apresentação cefálica, peso fetal estimado menor que 4.000 g e índice de líquido amniótico maior que cinco. Foram excluídas mulheres com cicatriz uterina, alteração da vitalidade fetal, anomalias congênitas, gestação múltipla, restrição de crescimento intrauterino, hemorragia genital e contraindicações ao parto vaginal. O comprimido de misoprostol sublingual 12,5 µg foi administrado a cada seis horas, até o início do trabalho de parto, máximo de oito doses. **RESULTADOS:** O trabalho de parto foi induzido satisfatoriamente em 90% das gestantes. As médias dos intervalos entre a primeira dose e o início das contrações uterinas e o parto foram de 14,3±11,7 horas e 25,4±13 horas, respectivamente. A frequência de parto vaginal foi de 60%. A taquissístolia ocorreu em duas gestantes, sendo revertida em ambos os casos sem necessitar de cesariana. A eliminação de mecônio foi observada em quatro pacientes e o escore de Apgar foi menor que sete no quinto minuto em um recém-nascido. **CONCLUSÃO:** Os desfechos maternos e perinatais foram favoráveis depois da indução do parto com misoprostol sublingual na dose de 12,5 µg a cada seis horas. No entanto, são necessários ensaios clínicos controlados comparando esse esquema posológico com outras doses e vias de administração

Abstract

PURPOSE: To describe the maternal and perinatal outcomes after the use of 12.5 µg of sublingual misoprostol for labor induction in women with term pregnancy and a live fetus. **METHODS:** We conducted a multicenter, open and non-randomized clinical trial during the period from July to December 2009. We included 30 pregnant women with an indication for labor induction at term, carrying a live fetus, with a Bishop score of six or less, cephalic presentation, estimated fetal weight of less than 4,000 g and an amniotic fluid index greater than five. We excluded women with a previous uterine scar, non-reassuring fetal status, congenital anomalies, multiple pregnancy, intrauterine growth restriction, genital bleeding, and contraindications of vaginal delivery. A tablet of 12.5 µg sublingual misoprostol was administered every six hours, until the beginning of labor, with the maximum of eight doses. **RESULTS:** Labor was successfully induced in 90% of pregnant women. The mean interval between the first dose and the onset of uterine contractions and delivery was 14.3±11.7 hours and 25.4±13 hours, respectively. The frequency of vaginal delivery was 60%. Uterine tachysystole occurred in two pregnant women, being reversed in both cases without the need for cesarean section. Meconium-stained amniotic fluid was observed in four patients, and an Apgar score of less than 7 at five minutes in only one newborn. **CONCLUSION:** Maternal and perinatal outcomes were favorable after induction of labor with sublingual misoprostol at a dose of 12.5 µg every six hours. However, controlled trials are needed to compare this regimen with other doses and routes of administration.

Correspondência

Daniele Sofia de Moraes Barros Gattás
Rua Dom Sebastião Leme, 171 / Ap. 2702 – Graças
CEP: 52011-160
Recife (PE), Brasil

Recebido

10/02/2012

Aceito com modificações

08/03/2012

Trabalho realizado no Centro de Atenção à Mulher do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira – IMIP – Recife (PE), Brasil; Instituto de Saúde Elpidio de Almeida – ISEA – Campina Grande (PB), Brasil.

¹ Programa de Pós-graduação (Mestrado) em Saúde Materno Infantil e Médica Tocoginecologista do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira – IMIP – Recife (PE), Brasil.

² Setor em Medicina Fetal do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira – IMIP – Recife (PE), Brasil; Programa de Pós-graduação em Saúde Materno Infantil do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira – IMIP – Recife (PE), Brasil.

³ Setor de Ginecologia e Obstetria do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira – IMIP – Recife (PE), Brasil.

⁴ Curso Acadêmico de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas de Campina Grande – FCM – Campina Grande (PB), Brasil.

⁵ Programa de Residência Médica Tocoginecologia da Universidade Federal de Campina Grande – UFCG – Campina Grande (PB), Brasil.

⁶ Disciplina de Obstetria da Faculdade de Ciências Médicas de Campina Grande – FCM – Campina Grande (PB), Brasil.

⁷ Programa de Pós-graduação em Saúde Materno Infantil do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira – IMIP – Recife (PE), Brasil; Departamento de Ginecologia e Obstetria da Universidade Federal de Campina Grande – UFCG – Campina Grande (PB), Brasil.

Conflito de interesses: os comprimidos sublinguais foram preparados exclusivamente para a pesquisa, a pedido dos pesquisadores, pelo laboratório Hebron S/A Ind. Químicas e Farmacêuticas (Caruaru, Brasil). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01406392

Introdução

Indução do trabalho de parto é um termo utilizado para qualquer procedimento que estimule a contração uterina antes do seu desencadeamento espontâneo¹. Quando a continuação da gravidez representa um risco materno e/ou fetal maior que sua interrupção, a indução do trabalho de parto é uma alternativa, tendo como objetivo a ocorrência do parto vaginal².

O misoprostol é um análogo sintético da prostaglandina E1 (PGE1) que atua na cérvice e no músculo liso uterino, facilitando a dilatação e promovendo as contrações uterinas³. Foi utilizado pela primeira vez para indução do parto com feto vivo em 1991, por via vaginal⁴. Desde então, diversos outros estudos com esquemas posológicos diferentes e dosagens progressivamente menores foram publicados, comparando o misoprostol com outros métodos para indução do trabalho de parto e diferentes vias e dosagens entre si⁵⁻⁸.

Atualmente, as vias mais utilizadas e recomendadas para administração do misoprostol para indução do parto na prática diária são a vaginal e a oral^{6,7,9}; porém, a sublingual e a bucal também vêm sendo propostas^{5,8}. A via de administração sublingual do misoprostol foi proposta por diminuir o número de exames vaginais e, conseqüentemente, oferecer maior conforto para as pacientes e possivelmente reduzir as taxas de infecção materno e fetal¹⁰. Estudos avaliando a farmacocinética da droga encontraram maior pico de concentração plasmática entre as grávidas que a recebem por via sublingual do que a oral, vaginal e vaginal com adição de água. A biodisponibilidade foi também maior com o uso da via sublingual. No entanto, o nível plasmático foi mantido por um maior período de tempo quando a via vaginal foi utilizada³.

Em uma revisão sistemática incluindo cinco ensaios clínicos comparando misoprostol sublingual e vaginal, não se encontrou diferença significativa entre os dois grupos em relação à taxa de parto vaginal nas primeiras 24 horas, síndrome de hiperestimulação uterina e taxa de cesariana. Houve, porém, um risco maior de taquissístolia no grupo do misoprostol sublingual. Quanto maior a dose do medicamento, maior foi o risco de ocorrer esse efeito adverso. No entanto, a menor dose utilizada foi a de 25 µg. Os autores concluíram que novos estudos são necessários visando encontrar a menor dose efetiva possível e minimizar os efeitos colaterais¹⁰.

Este estudo foi proposto com o objetivo de descrever os resultados maternos e perinatais da utilização do

misoprostol sublingual na dose de 12,5 µg para indução do trabalho de parto com feto vivo e a termo.

Métodos

Realizou-se um estudo do tipo ensaio clínico, aberto, envolvendo 30 gestantes com indicação de indução do trabalho de parto, atendidas no Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP), Recife (PE), e no Instituto de Saúde Elpídio de Almeida (ISEA), Campina Grande (PB), localizados no Nordeste do Brasil, no período de julho a dezembro de 2009. O misoprostol sublingual 12,5 µg foi preparado exclusivamente para esta pesquisa pelo Laboratório Hebron S/A Ind. Químicas e Farmacêuticas (Caruaru, Brasil) a pedido dos investigadores.

O cálculo do tamanho da amostra foi realizado no programa StatCalc do EpiInfo™ versão 3.5.3, prevendo-se um percentual de partos vaginais de 65% com a via sublingual do misoprostol¹, com precisão de 30% e um nível de confiança de 95%. De acordo com esse cálculo, seriam necessárias 23 pacientes, número que foi aumentado para 30, prevendo-se eventuais perdas ou diferenças nessa frequência.

O estudo foi submetido ao Comitê de Ética do IMIP, tendo sido iniciado somente depois de sua aprovação (nº 1.460-09 de 08/07/2009). Todas as pacientes foram devidamente informadas sobre os objetivos da pesquisa e somente foram incluídas caso concordassem em participar, assinando o termo de consentimento livre e esclarecido.

Os critérios de inclusão foram indicação de indução do trabalho de parto, gestação única, idade gestacional maior ou igual a 37ª semana, feto vivo, apresentação cefálica, cérvice uterina desfavorável com escore de Bishop modificado igual ou menor a seis¹¹, peso fetal estimado por ultrassonografia menor que 4.000 g e índice de líquido amniótico (ILA) maior que cinco. Foram excluídas as gestantes com qualquer cicatriz uterina prévia, alteração da vitalidade fetal, restrição de crescimento fetal, malformação congênita, hemorragia vaginal e contraindicações para o parto vaginal.

Todas as pacientes foram submetidas a uma ultrassonografia obstétrica para avaliação dos critérios de elegibilidade. O bem-estar fetal foi avaliado, de acordo com a disponibilidade da instituição, por pelo menos um dos seguintes métodos: dopplervelocimetria; cardiotocografia; perfil biofísico fetal; e teste de estímulo sonoro^{11,12}.

Foram analisadas as seguintes características maternas: idade, paridade, idade gestacional, escore de Bishop inicial e indicações para indução do trabalho de parto. Os desfechos estudados foram o intervalo transcorrido entre o início da indução (administração da primeira dose) e o

início das contrações uterinas e do parto, taxa de indução do parto satisfatória, tipo de parto (vaginal, cesariana ou fórceps), indicações da cesariana, presença de taquissístolia, hipertonia ou síndrome de hiperestimulação uterina, frequência cardíaca fetal não tranquilizadora durante o trabalho de parto, presença de qualquer complicação materna, necessidade de internamento na unidade de terapia intensiva (UTI) e morte materna.

Os desfechos perinatais avaliados foram presença de mecônio no líquido amniótico, escores de Apgar menores que sete no primeiro e no quinto minutos, frequência de necessidade de internamento na UTI neonatal e óbito perinatal. Em relação aos efeitos colaterais do misoprostol, pesquisou-se a ocorrência de pelo menos um dos seguintes sinais ou sintomas: náuseas, vômitos, diarreia e hipertermia (temperatura axilar maior ou igual a 38°C).

A administração do misoprostol foi realizada na enfermaria de pré-parto pelo médico plantonista e/ou residente, na dose de 12,5 µg por via sublingual a cada seis horas, até o início do trabalho de parto ou até no máximo 48 horas (oito doses).

As pacientes foram acompanhadas, monitorizando-se a presença de contrações uterinas a cada uma ou duas horas, até o parto. A indução do parto foi considerada satisfatória quando as pacientes iniciaram o padrão de contrações uterinas adequadas (presença de pelo menos três contrações de 40 ou mais segundos de duração, em 10 minutos) com modificações do colo uterino (escore de Bishop modificado maior que o valor inicial). Após seis horas da administração da última dose do medicamento e na ausência de trabalho de parto, o tratamento foi suspenso, sendo considerado como falha de indução e a cesariana indicada.

Depois do início do trabalho de parto, a ausculta fetal foi realizada de forma intermitente, a cada 15 a 30 minutos, antes, durante e depois das contrações uterinas. Foram consideradas como frequência cardíaca fetal (FCF) não tranquilizadora tanto a bradicardia (FCF menor que 110 bpm) como a taquicardia (FCF superior a 160 bpm) e a presença de desacelerações tardias^{11,13}.

Os distúrbios da contratilidade uterina foram definidos considerando-se taquissístolia como a presença de pelo menos cinco contrações uterinas por dois períodos consecutivos de dez minutos e hipertonia quando houve uma contração única de pelo menos dois minutos de duração. A síndrome de hiperestimulação uterina foi definida como a presença de taquissístolia ou hipertonia uterina associada à frequência cardíaca fetal não tranquilizadora¹².

O tratamento da taquissístolia foi realizado com nifedipina na dosagem de 20mg por via sublingual,

repetindo-se a cada 30 minutos, se necessário. Além disso, preconizava-se a adoção de decúbito lateral esquerdo e oxigenioterapia materna sob cateter a 5L/minuto⁹. O atendimento aos recém-nascidos seguiu as normas recomendadas em cada instituição.

A análise estatística foi realizada no programa Epi-Info™ versão 3.5.3. Para as variáveis categóricas obtiveram-se tabelas de distribuição de frequência, enquanto para as variáveis numéricas foram calculadas medidas de tendência central e de dispersão.

Resultados

Foram incluídas 30 gestantes com indicação de indução do parto. A idade materna variou entre 17 e 40 anos, média de 23,8±5,5 anos. A mediana da paridade foi zero, variando de zero a três. A média da idade gestacional foi de 39±1,7 semanas. No momento da inclusão no estudo, o escore de Bishop variou de zero a seis, com mediana de 3,5 (Tabela 1). As principais indicações de indução do parto foram síndromes hipertensivas da gestação (70%), idade gestacional maior ou igual a 41 semanas (16,7%) e ruptura prematura das membranas (10%).

A indução do parto foi considerada satisfatória em 27 pacientes (90%). Dessas, 18 mulheres (80%) evoluíram para parto vaginal e nove (20%) tiveram cesariana, com uma frequência de 46,7% de partos vaginais ocorridos dentro de 24 horas (Tabela 2). As principais indicações de cesarianas foram por fase ativa prolongada (cinco casos) e picos hipertensivos (quatro casos). Em apenas três casos de indicações de cesarianas não houve evolução satisfatória da indução do parto, sendo diagnosticada falha de indução. O intervalo médio entre a primeira dose do misoprostol e o início do trabalho de parto foi de 14,3 horas. O intervalo médio entre a primeira dose do misoprostol e o parto foi de 25,4 horas.

A taquissístolia ocorreu em dois casos que foram revertidos sem resultar em indicação de cesariana. Não houve casos de hipertonia e síndrome de hiperestimulação uterina durante o trabalho de parto. Houve um caso de infecção puerperal materna com necessidade de internamento em UTI obstétrica. Nenhum caso de morte materna foi visto. Efeitos colaterais (náusea, vômito, diarreia e hipertermia) foram observados em seis pacientes (Tabela 2).

Em relação aos desfechos perinatais, a eliminação de mecônio foi observada em quatro pacientes, escores de Apgar menores que sete no primeiro minuto foram constatados em três recém-nascidos e escores de Apgar menores que sete no quinto minuto, em apenas um caso. Ocorreu um caso de óbito perinatal por infecção intrauterina, não estando relacionado ao uso do misoprostol (Tabela 3). A gestante desse caso foi internada

com diagnóstico de gestação prolongada e hipertensão gestacional. Evoluiu para parto normal de feto morto banhado em líquido amniótico purulento após 20 horas do início da indução. Nenhum recém-nascido necessitou de internamento na UTI neonatal (Tabela 3).

Discussão

O presente estudo foi um ensaio clínico não randomizado, aberto, com o objetivo de descrever os resultados maternos e perinatais utilizando o misoprostol sublingual

Tabela 1. Características das gestantes submetidas à indução do parto com misoprostol sublingual 12,5 µg

Característica (n=30)	Valores
Idade materna (variação)	17–40 anos
Idade materna (média±DP)	23,8–5,5 anos
Paridade (variação)	0–3
Paridade (mediana)	0
Idade gestacional (variação)	37–42 semanas
Idade gestacional (média±DP)	39–1,67 semanas
Índice de Bishop (variação)	0–6
Índice de Bishop (mediana)	3,5

DP: desvio padrão.

Tabela 2. Desfechos maternos das pacientes submetidas à indução do parto com misoprostol sublingual 12,5 µg

Desfechos (n=30)	Valores
Intervalo da 1ª dose e início do trabalho de parto em horas (variação)	(2–44)
Intervalo da 1ª dose e início do trabalho de parto em horas (média±DP)	(14,3–11,7)
Intervalo da 1ª dose e parto em horas (variação)	(8–51)
Intervalo da 1ª dose e o parto em horas (média±DP)	(25,4–13)
Indução do parto satisfatória – n (%)	27 (90)
Parto vaginal – n (%)	18 (60)
Parto vaginal dentro de 24 horas – n (%)	14 (46,7)
Cesariana* – n (%)	12 (40)
Frequência cardíaca fetal não tranquilizadora – n (%)	1 (3,3)
Taquisistolia – n (%)	2 (6,9)
Efeitos colaterais (náusea, vômito, diarreia e hipertermia) – n (%)	6 (20)
Corioamnionite – n (%)	1 (3,3)

Indicações: três por falha de indução; quatro por picos hipertensivos; cinco por parada da fase ativa do trabalho de parto.

Tabela 3. Desfechos neonatais das pacientes submetidas à indução do parto com misoprostol sublingual 12,5 µg

Desfechos (n=30)	Valores
Corioamnionite – n (%)	1 (3,3)
Mecônio – n (%)	4 (13,3)
Escore de Apgar<7 no primeiro minuto – n (%)	3 (10)
Escore de Apgar<7 no quinto minuto – n (%)	1 (3,3)
Óbito perinatal – n (%)	1 (3,3)
Admissão em UTI neonatal	-

na dose de 12,5 µg para indução do trabalho de parto de fetos vivos a termo. Encontramos sucesso em termos de desencadeamento do trabalho de parto em 90% dos casos, resultando em 60% de partos vaginais e 47% de partos vaginais dentro das primeiras 24 horas.

A via de administração sublingual do misoprostol vem sendo muito estudada por diminuir o número de exames vaginais e, conseqüentemente, proporcionar maior conforto para as pacientes¹⁰, bem como reduzir as taxas de infecção materna e fetal. Isto pode ser, particularmente, desejável em situações como a ruptura prematura de membranas ovulares. No entanto, a posologia ideal da droga por esta via ainda necessita ser estabelecida¹⁰. Nossa intenção foi realizar um estudo preliminar para embasar um futuro ensaio clínico randomizado, visando determinar tanto a efetividade como a segurança desse esquema posológico de baixa dose, comparando-o com a dose de 25 µg por via de administração vaginal, habitualmente utilizada na prática clínica diária em nosso país.

Destacam-se algumas limitações em nosso estudo, como a ausência de um grupo controle, o pequeno tamanho da amostra e a não randomização. A falta de um grupo controle, utilizando outros métodos de indução, ou misoprostol vaginal e mesmo o misoprostol sublingual em diferentes doses, impede comprovar se existem diferenças entre o misoprostol sublingual 12,5 µg e outros esquemas de indução do trabalho de parto usando a mesma droga em vias e dosagens diferentes. Além disso, o pequeno tamanho da amostra pode ter determinado erro do tipo II e assim, efeitos potencialmente deletérios podem não ter sido detectados, e a não randomização pode ter acarretado viés de seleção¹⁴.

Apesar das limitações do estudo, é importante publicar os dados encontrados, visto que, até onde chega o nosso conhecimento, esta é a primeira pesquisa avaliando o misoprostol sublingual na dose de 12,5 µg a cada seis horas. Foram revisados os bancos de dados MedLine/PubMed, LILACS/SciELO e biblioteca Cochrane nos últimos 10 anos utilizando os descritores “Administration, Sublingual”, “Misoprostol” e “Labor, Induced/methods”, não sendo encontradas publicações referindo o uso deste esquema da droga por via sublingual.

Considerou-se indução satisfatória quando as pacientes entraram em trabalho de parto, independentemente da via do parto. Em nosso estudo a indução do parto foi adequada em 90% das pacientes. A falha de indução ocorreu em apenas três pacientes (10%), sendo indicada a cesariana. Este resultado foi semelhante àqueles descritos em outros estudos, utilizando doses maiores do misoprostol sublingual, que encontraram uma frequência de falha de indução variando entre 8,7% e 13,3%^{5,10,15}.

O parto vaginal ocorreu em 60% das nossas pacientes, semelhante a dois estudos em que se utilizou o misoprostol

sublingual na dose de 25 µg que observaram uma frequência de 57% e 65%^{5,15}, podendo chegar a 75%⁵. Porém, é importante destacar que a taxa de parto vaginal ocorrido dentro de 24 horas foi de 43,2%, diferente daquela encontrada na revisão sistemática (56,8%)¹⁰, a qual incluiu cinco ensaios clínicos randomizados com diferentes dosagens. Também diferiu do nosso estudo a taxa de 81% de partos vaginais em 24 horas encontrada em outro ensaio clínico randomizado utilizando misoprostol sublingual na dose de 25µg⁵. É possível que essa diferença possa ser atribuída à menor dose de misoprostol que utilizamos. Entretanto, apenas com um grupo controle poderemos testar a hipótese de que o efeito da baixa dose de misoprostol (12,5 µg) pode ser mais demorado, embora, ao final, um expressivo número de pacientes acabem por desencadear o trabalho de parto e ter parto vaginal.

A taxa de cesariana em nosso estudo foi de 40%, semelhante à descrita em outros estudos^{5,10,15}. As principais indicações de cesariana em nosso estudo foram parada da fase ativa do trabalho de parto, picos hipertensivos frequentes em pacientes com síndromes hipertensivas e falha de indução, semelhante à maioria dos estudos sobre indução do parto^{5,10,15}. É importante destacar que as taxas de cesárea encontradas nos estudos brasileiros usando misoprostol habitualmente são mais elevadas que as de estudos em outros países, mesmo quando o trabalho de parto é desencadeado de forma efetiva. Esse achado pode refletir uma baixa tolerância dos profissionais em nosso meio para aguardar o parto por via baixa quando se está realizando indução do parto.

A média do intervalo entre a primeira dose e o início do trabalho de parto foi consideravelmente maior que o descrito em outro estudo que utilizou o misoprostol via sublingual na dose de 25 µg a cada seis horas⁵. Enquanto em nosso estudo encontrou-se um intervalo médio de 14,3 horas para desencadear o trabalho de parto, outros autores observaram um intervalo de 4,8 horas⁵. No entanto, um ensaio clínico randomizado encontrou que a média do intervalo de tempo foi de aproximadamente 17 horas, semelhante ao nosso estudo¹⁵. Da mesma forma, a média do intervalo entre a primeira dose e o parto também foi diferente, encontrando-se uma média de aproximadamente 25,4 horas neste estudo, contra 12,2 horas em estudo de metodologia semelhante ao nosso⁵, e de aproximadamente 24 horas em um ensaio clínico randomizado comparando via sublingual a vaginal na dose de 25 µg¹⁵. Como sugerido anteriormente, talvez essa diferença de tempo se deva à dosagem e/ou aos métodos diferentes de cada estudo, uma vez que os outros estudos utilizaram o dobro da dose a cada seis horas^{5,15}.

A ideia para realização desse estudo partiu dos resultados de uma metanálise, na qual se observou uma incidência de taquissístolia de 11,4% no grupo do misoprostol

sublingual, significativamente maior do que a observada quando se utiliza misoprostol por via vaginal. No entanto, não houve diferença entre os grupos em relação à hipertonia e à síndrome de hiperestimulação uterina. Essa revisão sistemática sugeriu ainda que as alterações da contratilidade uterina, particularmente a taquissístolia, poderiam ser dose-dependentes, o que nos estimulou a pesquisar esquemas alternativos com dosagem mais baixa do misoprostol sublingual¹⁰.

Assim, em relação às alterações da contratilidade uterina, a frequência de taquissístolia encontrada no presente estudo foi de 6,7%, inferior àquela descrita em duas revisões sistemáticas¹⁰ e à descrita em um ensaio clínico aberto e não randomizado⁵. Por outro lado, a hipertonia e/ou a síndrome de hiperestimulação uterina não foram diagnosticadas em nenhuma paciente de nosso estudo, provavelmente devido ao pequeno tamanho da amostra.

Quando comparamos a frequência de taquissístolia em nosso estudo aos estudos que utilizaram o misoprostol vaginal na dose de 25µg, observamos uma frequência semelhante, variando de 4,3 a 6,6%¹⁰. A revisão sistemática disponibilizada na biblioteca Cochrane sugere uma taxa global de hiperestimulação uterina sem alterações da FCF de 11% com o misoprostol vaginal na dose de 25µg⁷. Embora se deva ressaltar a dificuldade de realizar essas comparações, em se tratando de um ensaio clínico sem grupo controle, é possível que com esta baixa dosagem de misoprostol sublingual realmente se observe menor frequência de taquissístolia que com dosagem mais alta, e que esta frequência seja semelhante àquela observada para a dose habitual de misoprostol vaginal.

Em relação aos efeitos colaterais maternos, a literatura é heterogênea. Em nosso estudo observamos uma frequência de 20% de náuseas, vômitos ou diarreia, superior à literatura que descreve uma frequência de aproximadamente 6% para náuseas, 4% de vômitos e 2% de hipertermia^{5,10}. No nosso estudo não foi observado nenhum caso de hipertermia. Mais uma vez, o pequeno tamanho da amostra e a falta de um grupo controle não permitem a determinação dos reais efeitos colaterais atribuídos ao uso sublingual do misoprostol nessa posologia.

Quanto aos desfechos perinatais, a presença de mecônio no líquido amniótico foi de 13,3%. Outros estudos encontraram uma frequência de mecônio de 15,2% com a via sublingual¹⁰. Os escores de Apgar menores que sete no primeiro e quinto minutos observados em nosso estudo foram de 10 e 3,3% das pacientes, respectivamente. A literatura sugere uma frequência que varia entre 13 e 17% para o escore de Apgar no primeiro minuto^{5,15} e de zero a 3,4% no quinto minuto^{5,10,15}. Desta forma, supomos que não existem diferenças em relação aos desfechos neonatais com a utilização de baixa ou alta dosagem de

misoprostol sublingual, porém, estudos controlados são necessários para averiguar a segurança deste esquema para os recém-nascidos.

Diante desses resultados, sugere-se que o misoprostol sublingual em baixa dose (12,5 µg) parece resultar em um maior período de tempo para desencadear o trabalho de parto, porém associa-se com menor incidência de alterações

da contratilidade uterina, com taxa global de partos vaginais semelhante à encontrada na literatura. No entanto, a comprovação dessa hipótese depende da realização de ensaios clínicos randomizados comparando o misoprostol sublingual nessa baixa dose tanto com outros esquemas posológicos como com as vias oral e vaginal (atualmente recomendadas) ou outros métodos de indução do trabalho de parto.

Referências

1. Moraes Filho OB, Cecatti JG, Feitosa FEL. Métodos para indução do parto. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2005;27(8):493-500.
2. Guerra GV, Cecatti JG, Souza JP, Faúndes A, Morais SS, Gülmezoglu AM, et al. Factors and outcomes associated with the induction of labour in Latin America. *BJOG.* 2009;116(13):1762-72.
3. Tang OS, Schweer H, Seyberth HW, Lee SW, Ho PC. Pharmacokinetics of different routes of administration of misoprostol. *Hum Reprod.* 2002;17(2):332-6.
4. Margulies M, Catuzzi P, Voto LS, Imaz FU. Inducción del trabajo de parto con un análogo de la PgE1. *Prensa Med Arg.* 1991;78(1): 9-13.
5. 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;94(2):91-5.
6. Alfirevic Z, Weeks A. Oral misoprostol for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(2):CD001338.
7. Hofmeyr GJ, Gülmezoglu AM. Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(1):CD000941.
8. Muzonzini G, Hofmeyr GJ. Buccal or sublingual misoprostol for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(4):CD004221.
9. World Health Organization. WHO recommendations for induction of labour: evidence base. Geneva: WHO; 2011.
10. Souza AS, Amorim MM, Feitosa FE. Comparison of sublingual versus vaginal misoprostol for the induction of labour: a systematic review. *BJOG.* 2008;115(11):1340-9.
11. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 106: intrapartum fetal heart rate monitoring: nomenclature, interpretation, and general management principles. *Obstet Gynecol.* 2009;114(1):192-202.
12. Melo ASO, Souza ASR, Amorim MMR. Avaliação biofísica complementar da vitalidade fetal. *Femina.* 2011;39(6):303-12.
13. Souza AR, Amorim MR. Avaliação da vitalidade fetal intraparto. *Acta Med Port.* 2008;21(3):229-40.
14. Friedman LM, Furberg CD, DeMets DL. *Fundamentals of clinical trials.* Berlin: Springer; 2010.
15. Moraes Filho OB, Albuquerque RM, Pacheco AJC, Ribeiro RH, Cecatti JG, Welkovic S. Misoprostol sublingual versus vaginal para indução do parto a termo. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2005;27(1):24-31.