

Efeitos de Misoprostol Sublingual Pré-operatório no Tônus Uterino durante Anestesia com Isoflurano para Cesariana

Mohamed R. El Tahan¹, Osama M. Warda², Amal Rashad³, Amr M. Yasseen³, Eiad A. Ramzy⁴,
Mona S. Ahmady⁴, Douaa G. Diab⁴, Mohamed K. Matter⁵

Resumo: El-Tahan MR, Warda OM, Rashad A, Yasseen AM, Ramzy EA, Ahmady MS, Diab DG, Matter MK – Efeitos de Misoprostol Sublingual Pré-operatório no Tônus Uterino durante Anestesia com Isoflurano para Cesariana.

Justificativa e objetivos: Misoprostol reduz o sangramento uterino após o parto cesáreo sem efeitos prejudiciais para a mãe ou o bebê. Nosso objetivo foi avaliar os efeitos de misoprostol pré-operatório no sangramento materno e no tônus uterino e a necessidade de ocitocina após cesariana sob anestesia com isoflurano.

Métodos: Depois da aprovação pelo Comitê de Ética, 366 pacientes programadas para cesariana eletiva foram randomicamente designadas para receber 400 µg de misoprostol sublingual (n = 179) ou um comprimido de placebo (n = 187) após intubação. A anestesia foi mantida com CAM de isoflurano a 0,5-0,7 e óxido nitroso. Todas as pacientes receberam infusão de ocitocina (10 UI) após expulsão da placenta. A estimativa de perda sanguínea, do tônus uterino, da necessidade de ocitocina complementar, da contagem de hematócrito, dos escores de Apgar no 1º e aos 5 minutos e os efeitos adversos foram registrados.

Resultados: Após a indução, as pacientes que receberam misoprostol sublingual tiveram perda sanguínea perioperatória (202 ± 383,1 vs 708 ± 204,3 mL, p < 0,001), necessidade de ocitocina (p < 0,001), níveis mais elevados de hematócrito (p < 0,001) e tônus uterino (p < 0,02) menos significativos. A incidência de tremores foi maior no grupo misoprostol (p = 0,04). Não houve diferenças entre os dois grupos quanto aos índices de Apgar, náusea e vômito, distúrbios gastrointestinais e febre.

Conclusão: A administração pré-operatória de misoprostol sublingual (400 µg) é segura e eficaz para atenuar o sangramento materno e o efeito no tônus uterino da anestesia com isoflurano em parto cesário.

Unitermos: ANESTESIA, Obstétrica; ANESTÉSICOS, Volatil, isoflurano; CIRURGIA, Cesárea; COMPLICAÇÕES, Hemorragia; DROGAS, misoprostol.

©2012 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

INTRODUÇÃO

Os anestésicos voláteis, como sevoflurano, desflurano e isoflurano são comumente usados em cesarianas. Isoflurano é amplamente usado para cesariana em muitos centros por causa do seu baixo custo, do coeficiente de partição san-

gue-gás e da eliminação rápida pelo feto¹. Anestesia geral é comumente usada em partos cesários nas instituições dos autores porque as parturientes recusam a anestesia regional. Uma revisão da Cochrane não demonstrou que a anestesia regional é superior à anestesia geral em termos de resultados maternos ou neonatais importantes².

Isoflurano, assim como outros anestésicos inalatórios, demonstrou induzir relaxamento do miométrio dependente da dose administrada, concentração alveolar mínima (CAM) de 0,5 a 2,35, em 25% das parturientes com risco aumentado de hemorragia pós-parto³⁻⁵. Isso pode ser medido pela inibição da contração induzida por oxitocina⁶, redução da concentração intracelular de cálcio livre⁷, inibição da atividade dos canais de cálcio dependentes de voltagem⁸ e ativação dos canais de potássio ATP sensível (K-ATP)⁹ do músculo uterino na gravidez.

Vários uterotônicos, como a oxitocina, reduzem a hemorragia pós-parto por meio da indução de contração uterina, mas com riscos aumentados de efeitos hemodinâmicos adversos¹⁰.

Misoprostol sublingual ou retal, um análogo da prostaglandina E1, em doses de 100 a 800 mg, é tão seguro e eficaz quanto a infusão intravenosa de oxitocina para reduzir a perda de sangue e a necessidade de oxitocina complementar após cesariana sob anestesia espinal ou geral, com a ocorrência de efeitos colaterais transientes, como náuseas, calafrios e febre¹¹⁻¹⁷. Misoprostol

Recebido dos Departamentos de Anestesia e UTI Cirúrgica, Obstetria e Ginecologia e Pediatria, Faculdade de Medicina da Universidade de Mansoura, Cidade de Mansoura, Egito.

1. Professor Associado, Anestesia e UTI Cirúrgica, Faculdade de Medicina da Universidade de Mansoura, Egito; Faculdade de Medicina da Universidade de Dammam, Arábia Saudita.

2. Professor Associado, Obstetria e Ginecologia, Faculdade de Medicina da Universidade de Mansoura, Egito.

3. Professor Associado, Anestesia e UTI Cirúrgica, Faculdade de Medicina da Universidade de Mansoura, Egito.

4. Professor, Anestesia e UTI Cirúrgica, Faculdade de Medicina da Universidade de Mansoura, Egito.

5. Professor Associado de Pediatria, Faculdade de Medicina da Universidade de Mansoura, Egito.

Submetido em 10 de novembro, 2011.

Aprovado para publicação em 5 de dezembro, 2011.

Correspondência para:

Dr. Mohamed R. El-Tahan

Anaesthesiology Department,

University of Dammam, Dammam, Saudi Arabia

Phone: +966 (56) 9371849; Fax +966 (3) 8651193

40289, Al Khubar 31952, Saudi Arabia

E-mail: mohamedrefaateltahan@yahoo.com

tem várias vantagens sobre a oxitocina, incluindo longa vida de armazenagem e estabilidade em temperatura ambiente, e a administração pode ser oral, retal e sublingual^{11,16}. Essa última tem muitas vantagens, tais como absorção rápida, efeito de longa duração e maior biodisponibilidade, em comparação com outras vias de administração¹⁸.

Pelo que sabemos, este estudo foi o primeiro a analisar os efeitos inibitórios de misoprostol sobre os efeitos dos anestésicos inalatórios no tônus uterino.

Nós postulamos que o uso de misoprostol sublingual durante anestesia com isoflurano para cesariana de rotina pode reduzir a hemorragia materna, a atonia uterina e a necessidade de uterotônicos adicionais, sem efeitos prejudiciais para a mãe ou o bebê. Portanto, o presente estudo foi planejado para avaliar os efeitos de misoprostol sublingual pré-operatório na perda de sangue materno, no tônus uterino, na necessidade de oxitocina adicional e nos resultados neonatais durante a anestesia com isoflurano para cesariana de rotina.

MÉTODOS

Após aprovação do Comitê de Ética local e assinatura do consentimento informado, todas as participantes que recusaram as técnicas anestésicas regionais e solicitaram anestesia geral foram incluídas neste estudo aleatório, duplo-cego e controlado por placebo (382 parturientes), com idades entre 18-35 anos, estado físico ASA I e II, com gestações únicas de no mínimo 36 semanas sem complicações, programadas para cesárea eletiva por incisão de Pfannenstiel sob anestesia geral. As indicações para cesariana incluíram apresentação pélvica, desproporção céfalo-pélvica ou cesariana anterior. Todas as operações foram feitas pelos mesmos cirurgiões. O protocolo foi registrado em www.clinicaltrials.gov, sob o número NCT01466530.

Com base em estudo anterior¹⁹, a perda média de sangue após a administração oral de misoprostol durante o parto cesário foi 970 ± 560 mL. Uma análise *a priori* para o cálculo do tamanho da amostra indicou que 174 pacientes em cada grupo seriam suficientes para detectar uma redução de 20% na perda de sangue pós-parto cesário, com erro tipo-I de 0,05 e potência de 90%. Nós adicionamos 10% a mais de pacientes para compensar possíveis abandonos durante o estudo.

Os critérios de exclusão foram mulheres com história de alergia a prostaglandinas, asma brônquica, anemia, distúrbios hemorrágicos, doenças cardíacas ou intestinais inflamatórias e mulheres com gravidez múltipla, pré-eclâmpsia, placenta prévia, descolamento prematuro da placenta, hemorragia pós-parto anterior, hemorragia pré-parto e presença de condições que requerem infusão de oxitocina profilática pós-parto, bem como multiparidade (paridade ≥ 4) ou presença de miomas uterinos ou evidência de restrição de crescimento intrauterino ou outra anormalidade fetal.

As pacientes foram randomicamente designadas para receber 400 μg de misoprostol ou dois comprimidos idênticos de placebo depois da intubação traqueal, antes da cirurgia.

O resultado primário incluiu a estimativa de perda sanguínea pós-parto cesário. O resultado secundário incluiu as seguintes variáveis: alterações do tônus uterino, contagem de hematócrito pré e pós-parto, necessidade de oxitocina complementar ou transfusão de sangue, resultado neonatal e efeitos adversos depois do uso de misoprostol durante a anestesia com isoflurano.

A conduta anestésica foi padronizada em todas as pacientes do estudo da seguinte forma: administração de 150 mg de ranitidina oral na noite anterior e na manhã do dia da cirurgia e 0,3 mol.L⁻¹ de citrato de sódio (30 mL) administrado 15 minutos antes da indução. No centro cirúrgico, as pacientes foram posicionadas em decúbito dorsal na mesa de operação com cunha de borracha com 15 graus sob o quadril direito para deslocamento uterino para a esquerda. Infusão IV lenta de 500 mL de solução de Ringer com lactato foi administrada em todas as pacientes durante 20 minutos.

As participantes do estudo foram monitoradas com eletrocardiografia, pressão arterial não invasiva, oximetria de pulso (SpO₂), concentração expirada final de dióxido de carbono (EtCO₂) e concentrações de isoflurano. Após pré-oxigenação durante 5 min, a indução em sequência rápida foi feita com propofol 1,5-2 mg.kg⁻¹, seguido por suxametônio 1,5 mg.kg⁻¹ após perda de resposta verbal. Pressão cricoide foi aplicada após a perda da consciência e liberada após a colocação correta da sonda traqueal ser confirmada pela presença de EtCO₂ e murmúrios bilaterais à ausculta.

Após a intubação traqueal, as pacientes foram randomicamente alocadas em dois grupos por meio de sorteio de envelopes opacos, sequencialmente numerados e fechados contendo um código randômico gerado por um programa eletrônico (Random Allocation Software, version 1.0.0, *Isfahan University of Medical Sciences*, Isfahan, Irã). As parturientes do grupo placebo (n = 183) receberam por via sublingual dois comprimidos brancos, umedecidos e revestidos, que pareciam idênticos em tamanho, cor e embalagem ao comprimido de misoprostol. No grupo misoprostol (n = 183), dois comprimidos de misoprostol (400 μg), também umedecidos, foram colocados sob a língua das parturientes (Misotac®, Sigma Pharmaceutical Industries, Egito) (200 μg .comp⁻¹) e aguardada a sua dissolução. Os anestesiológicos que administraram os anestésicos e comprimidos desconheciam a randomização do estudo e não participaram da coleta de dados das pacientes. Todos os membros da equipe cirúrgica também desconheciam os códigos randômicos.

A anestesia foi mantida com a CAM de isoflurano (0,5-0,7) com 50% de óxido nítrico em oxigênio para manter a frequência cardíaca e pressão sanguínea dentro de 20% dos valores basais. O bloqueio neuromuscular foi mantido com vecurônio 0,06 mg.kg⁻¹. Os pulmões foram ventilados com o uso de um volume corrente de 8 mL.kg⁻¹, uma razão de inspiração-expiração de 1:2 e uma taxa respiratória necessária para manter uma EtCO₂ de 30-35 mm Hg. Os tempos da indução até o parto (I-D) foram registrados por um cronômetro.

Depois do pinçamento do cordão umbilical, uma infusão de 10 UI de oxitocina em 500 mL de solução de Ringer com lactato foi iniciada. Midazolam 0,05 mg.kg⁻¹ e fentanil 2,0 μg .kg⁻¹

foram administrados intravenosamente e a concentração do óxido nítrico no fim da expiração foi aumentada para 70%.

O obstetra, que desconhecia o grupo de estudo, avaliou o tônus uterino por meio de palpação a cada três minutos após a expulsão da placenta e classificou o grau de contração uterina com uma escala analógica visual (EAV) de 10 cm (zero = bem contraído; 10 = completamente relaxado). Se o tônus uterino permanecesse insatisfatório após três minutos, um *bolus* adicional de 5 UI de oxitocina seria administrado.

Todos os recém-nascidos foram avaliados por um pediatra que desconhecia os códigos randômicos quanto aos escores de Apgar no 1º e aos 5 minutos, pressão arterial, frequência cardíaca, temperatura e saturação de oxigênio arterial.

No fim da cirurgia, óxido nítrico e isoflurano foram descontinuados, o bloqueio neuromuscular residual foi antagonizado e as pacientes foram extubadas. Analgesia pós-operatória foi obtida com morfina, tramadol e paracetamol.

O tônus uterino foi avaliado após a expulsão da placenta, depois da infusão de oxitocina, durante a sutura da incisão e duas horas após o parto. A perda de sangue no período intraoperatório foi estimada pela medida de sangue no frasco de sucção menos o volume de líquido amniótico estimado ultrassonograficamente, estimativa visual do sangue no chão e pesagem das toalhas, compressas e dos lençóis usados em uma balança eletrônica com a subtração de seu peso seco previamente conhecido. Assumindo que 1 mL de sangue pesa cerca de 1 g, o balanço em gramas foi presumido como a perda de sangue total em mL²⁰. A perda de sangue no período pós-operatório foi estimada como descrito anteriormente, pela pesagem das roupas de cama, do vestuário e dos absorventes perineais. O obstetra, que desconhecia os grupos de pacientes, fez a avaliação do tônus uterino e a medida subjetiva de perda sanguínea no período perioperatório. Outro investigador que também desconhecia os grupos calculou a perda de sangue estimada (PSE) da seguinte forma: volume de sangue (mL) estimado (VSE) na gravidez x [hematócrito pré-operatório – hematócrito pós-operatório]/ hematócrito pré-operatório, onde o VSE foi medido usando a seguinte fórmula: $(0,75 \times \{[altura\ materna\ (polegadas) \times 50] + [peso\ materno\ em\ libras \times 25]\})$ ²¹. O número de pacientes que recebeu oxitocina, níveis de hematócrito antes e 48 horas pós-cirurgia, estimativa subjetiva da perda total de sangue, necessidade de transfusão, escores de Apgar no 1º e aos 5 minutos e a presença de efeitos colaterais no período pós-operatório, como náusea e vômito, diarreia, dor abdominal, febre e tremores, foram anotados.

Análise estatística

Os dados foram avaliados quanto à normalidade usando-se o teste de Kolmogorov-Smirnov. Análise de variância das medidas repetidas foi feita. O teste *t* de Student não pareado foi usado para comparar os valores paramétricos nos dois grupos. O teste-U de Mann-Whitney foi feito para comparar os valores não paramétricos dos dois grupos. O teste do qui-quadrado foi usado para dados categóricos. Regressão linear

serviu para analisar a correlação entre a perda de sangue estimada (PSE) (variável independente) e o desfecho secundário, ou seja, EAV para relaxamento uterino (variáveis dependentes). Os dados foram expressos como frequência, média \pm DP, porcentagem ou mediana (variação). Um valor $p < 0,05$ foi considerado para representar significância estatística.

RESULTADOS

Foram selecionadas para elegibilidade 382 pacientes; dessas, 366 completaram o estudo; 187 pacientes no grupo placebo e 179 no grupo misoprostol. Quatro pacientes do grupo placebo e 12 do grupo misoprostol foram excluídas do estudo por perderem o acompanhamento ou os dados de hematócrito no período pré-operatório. Idade materna, peso, altura, idade gestacional, tempo de I-D, duração da anestesia e peso ao nascimento foram semelhantes em ambos os grupos (Tabela I).

Tabela I – Dados das Pacientes

	Grupo placebo (n = 187)	Grupo misoprostol (n = 179)
Idade (anos)	26,5 (16,5)	27 (19)
Peso (kg)	77,8 \pm 12,22	79,1 \pm 13,56
Altura (cm)	160,9 \pm 9,17	162,3 \pm 7,24
Idade gestacional (semanas)	38,0 \pm 1,33	37,3 \pm 1,65
Tempo de indução até o parto (min)	8,7 \pm 2,54	9,1 \pm 2,13
Duração da anestesia (min)	60,1 \pm 14,79	53,6 \pm 11,82
Peso ao nascimento (kg)	3,2 \pm 0,45	3,5 \pm 0,30

Os dados são apresentados como mediana (variação) e média \pm SD.

No período perioperatório não houve mudança na frequência cardíaca e nos valores da pressão arterial nos dois grupos (dados não apresentados).

As pacientes que receberam misoprostol tiveram escores mais baixos na EAV para relaxamento uterino após expulsão da placenta ($p < 0,001$) e após a infusão de oxitocina ($p < 0,02$) (Tabela II).

O grupo misoprostol teve um número significativamente menor de pacientes que receberam oxitocina complementar, uso menos cumulativo de oxitocina, níveis maiores de hematócrito em 48 horas pós-cirurgia e menos perda subjetiva de sangue total intraoperatória e pós-operatória que o grupo placebo ($p < 0,001$) (Tabela II). Além disso, a perda de sangue estimada e a necessidade de transfusão de sangue foram ambas significativamente menores no grupo misoprostol do que no grupo placebo (Tabela II).

A análise de regressão linear mostrou correlações positivas e significativas entre a perda estimada de sangue após o parto cesário e os escores na EAV para relaxamento uterino (coeficiente de correlação de 0,507) ($p < 0,001$).

Tabela II – Dados dos Resultados

	Grupo placebo (n = 187)	Grupo misoprostol (n = 179)
Avaliação do relaxamento uterino: EAV		
Após expulsão da placenta	6 (4 – 9)	0 (0 – 4) *
Após infusão de ocitocina	1 (0 – 6)	0 (0 – 7) †
Durante sutura	0 (0 – 5)	1 (0 – 4)
Pós-operatório	1 (0 – 5)	1 (0 – 5)
Pacientes precisando de ocitocina complementar <i>n.</i> (%)	52 (27,8%)	12 (6,7%) *
Ocitocina complementar cumulativa (UI)	20 (5 – 60)	5 (5 – 10) *
Hematócrito (%):		
Pré-operatório	33,5 ± 3,88	34,2 ± 4,16
48h pós-operatório	30,0 ± 3,47	33,2 ± 3,79 *
Perda sanguínea no intraoperatório (mL)	524 ± 119,96	222 ± 89,50 *
Perda sanguínea no pós-operatório (mL)	372 ± 107,41	107 ± 49,62 *
Perda sanguínea total no perioperatório (mL)	894 ± 160,91	324 ± 97,44 *
Perda sanguínea estimada (mL)	708 ± 204,32	201 ± 383,14 *
Pacientes que receberam transfusão de sangue <i>n.</i> (%)	11 (5,9%)	0 (0%) *
Escore Apgar		
1 min.	8 (6 – 9)	8 (6 – 10)
5 min.	9 (8 – 10)	10 (8 – 10)

Os dados são apresentados como mediana (mínimo-máximo), *n* (%) ou média ± DP. * *p* < 0,001 e † *p* < 0,02 comparado com grupo placebo.

Tabela III – Complicações no Período Pós-operatório

	Grupo placebo (n = 187)	Grupo misoprostol (n = 179)
Náusea e vômito	12 (6,4%)	16 (8,9%)
Diarreia	0 (0%)	2 (1,1%)
Dor abdominal	13 (6,9%)	24 (13,4%)
Febre	8 (4,3%)	16 (8,9%)
Tremores	6 (3,2%)	17 (9,5%) *

Dados apresentados como *n* (%).

* *p* < 0,05 comparado com o grupo placebo.

Os escores de Apgar no 1º e aos 5 minutos (Tabela II) e o estado cardiovascular neonatal foram semelhantes nos dois grupos.

A Tabela II apresenta a frequência da náusea e vômito, diarreia, dor abdominal, febre e tremores. O número de pacientes que desenvolveram tremores foi significativamente maior no grupo misoprostol do que no grupo placebo (*p* < 0,05) (Tabela II).

DISCUSSÃO

Há vários fatores de risco para ocorrência de hemorragia no pós-parto cesário²². Os anestésicos voláteis em concentrações clinicamente relevantes superiores à CAM de 0,8-1,0, o que proporcionaria profundidade anestésica adequada, reduzem significativamente a contração do músculo liso uterino induzida pela ocitocina²³.

Há fortes evidências que apoiam a eficácia de misoprostol na redução da perda sanguínea pós-cesariana¹¹⁻¹⁷.

O presente estudo demonstrou que o uso pré-operatório de 400 µg de misoprostol sublingual durante a anestesia com isoflurano para cesariana foi associado a uma perda de sangue significativamente menor no período perioperatório, inibiu o relaxamento da musculatura lisa uterina induzida por isoflurano e apresentou níveis mais elevados de hematócrito, desfecho neonatal comparativo e maior incidência de tremores.

Com base na evidência existente, optamos pela via de administração sublingual do misoprostol, pois está associada a tempos mais curtos para o aumento do tônus uterino (10,7-11,5 min)²⁴, ao pico plasmático (26 min)¹⁸ e a uma maior biodisponibilidade²⁵, em comparação com outras vias de administração. Além disso, usamos uma dose única de misoprostol sublingual (400 µg), pois essa é uma dose eficaz para aumentar o tônus uterino^{18,24} e reduzir a perda de sangue após cesariana, em comparação com doses ineficazes menores (100-200 µg)^{14,16,26}, enquanto a segurança de doses superiores a 600 µg desperta preocupações sobre eventos prejudiciais²⁷.

O presente estudo, semelhante a outros¹¹⁻¹⁷, mostrou uma redução significativa de 71,6% na perda de sangue estimada após cesariana com o uso pré-operatório de misoprostol sublingual (400 µg). Essa redução está parcialmente relacionada à correlação positiva observada entre o relaxamento uterino através da antagonização dos efeitos inibitórios de isoflurano na musculatura lisa uterina e o aumento de cálcio livre. Portanto, relatamos, em conformidade com outros pesquisadores, o aumento significativo no tônus uterino após o uso de misoprostol sublingual^{18,24}.

A estimativa de perda sanguínea após cesariana é uma questão difícil, pois a estimativa visual dessa perda não é confiável²⁸⁻²⁹ e a média de perda sanguínea é subestimada pelos anestesiológicos em comparação com os obstetras³⁰. No presente estudo, usamos uma versão modificada da fórmula para aumentar a confiabilidade do cálculo da perda de sangue estimada²¹; mesmo assim, essa versão não tem uma relação significativa com os parâmetros de coagulação medidos por tromboelastografia³¹.

Não encontramos efeitos adversos nos desfechos neonatais, avaliados pelos escores de Apgar e sinais vitais após o uso pré-operatório de misoprostol sublingual para cesariana, e nenhuma das mães apresentou instabilidade hemodinâmica no período perioperatório.

Distúrbios gastrointestinais, tremores e febre são os efeitos secundários mais comuns do tratamento com misoprostol. No presente estudo, não houve diferença entre os grupos estudados, exceto na ocorrência de tremores após o uso de

misoprostol sublingual durante o parto cesário sob anestesia com isoflurano. Outros estudos relataram que a febre alta pode ser causada por dosagem mais elevada e frequente de misoprostol^{11,32}.

Acreditamos que este estudo tem validade interna por causa da distribuição aleatória da população estudada e o tamanho da amostra ter sido calculado de acordo com o resultado primário de nossa hipótese.

O presente estudo tem algumas limitações. Primeiro, pode-se argumentar que o uso de uma CAM superior a 0,5 de isoflurano em 50% de N₂O durante o parto eletivo por cesariana pode induzir um relaxamento adicional do útero e aumentar o sangramento pós-operatório. De fato, usamos uma CAM de isoflurano (0,5-0,7) com probabilidade de fornecer a profundidade adequada de anestesia para a cesariana³³. Além disso, a perda de sangue estimada pós-cesariana no presente estudo é comparável àquela relatada por outros¹²⁻¹³. Segundo, não monitoramos a profundidade da anestesia por causa da falta de índice bispectral e monitores de entropia em nosso centro no momento do recrutamento da população estudada. O uso de tais monitores reduziria a CAM necessária de isoflurano com menos efeitos vantajosos inibitórios sobre a musculatura lisa uterina. Terceiro, não usamos gravimetria ou fotometria para medir a perda de sangue pós-parto. Porém, combinamos métodos subjetivos e objetivos para aumentar a confiabilidade da perda de sangue medida.

Mais estudos multicêntricos são necessários para avaliar a eficácia e a segurança das diferentes vias de administração de doses de misoprostol no tônus uterino e a perda de sangue no período pós-operatório de cesariana sob anestesia com sevoflurano, desflurano e isoflurano.

Em conclusão, a administração de 400 µg de misoprostol sublingual no período pré-operatório é segura e eficaz para atenuar o sangramento materno e o efeito no tônus uterino da anestesia com isoflurano para cesariana.

REFERÊNCIAS/REFERENCES

- Gambling DR, Sharma SK, White PF et al. – Use of sevoflurane during elective cesarean birth: a comparison with isoflurane and spinal Anaesthesia. *Anesth Analg*, 1995;81:90-95.
- Afolabi BB, Lesi FE, Merah NA – Regional versus general anaesthesia for caesarean section. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006;18:CD004350.
- Tsai PS, Huang CJ, Hung YC et al. – Effects on the bispectral index during elective caesarean section: a comparison of propofol and isoflurane. *Acta Anaesthesiol Sin*, 2001;39:17-22.
- Navarro EM – Desflurane-general Anaesthesia for caesarean section compared with isoflurane and epidural Anaesthesia. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 2000;35:232-238.
- Ohashi Y, Sumikura H, Tateda T – Inhibitory effect of alprostadil against sevoflurane-induced myometrial relaxation in rats. *J Anesth*, 2007;21:361-367.
- Yamakage M, Tsujiguchi N, Chen X et al. – Sevoflurane inhibits contraction of uterine smooth muscle from pregnant rats similarly to halothane and isoflurane. *Can J Anesth*, 2002;49:62-66.
- Dogru K, Yildiz K, Dalgic H et al. – Inhibitory effects of desflurane and sevoflurane on contractions of isolated gravid rat myometrium under oxytocin stimulation. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2003;47:472-476.
- Yildiz K, Dogru K, Dalgic H et al. – Inhibitory effects of desflurane and sevoflurane on oxytocin-induced contractions of isolated pregnant human myometrium. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2005;49:1355-1364.
- Yoo KY, Lee JC, Yoon MH et al. – The effects of volatile anesthetics on spontaneous contractility of isolated human pregnant uterine muscle: a comparison among sevoflurane, desflurane, isoflurane, and halothane. *Anesth Analg*, 2006;103:443-450.
- Dyer RA, Butwick AJ, Carvalho B – Oxytocin for labour and caesarean delivery: implications for the anaesthesiologist. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2011;24:255-261.
- Owonikoko KM, Arowojolu AO, Okunlola MA – Effect of sublingual misoprostol versus intravenous oxytocin on reducing blood loss at cesarean section in Nigeria: a randomized controlled trial. *J Obstet Gynaecol Res*, 2011;37:715-721.
- Chaudhuri P, Banerjee GB, Mandal A – Rectally administered misoprostol versus intravenous oxytocin infusion during caesarean delivery to reduce intraoperative and postoperative blood loss. *Int J Gynaecol Obstet*, 2010;109:25-34.
- Fekih M, Jnifene A, Fathallah K et al. – Benefit of misoprostol for prevention of postpartum hemorrhage in caesarean section: a randomized controlled trial. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*, 2009;38:588-593.
- Eftekhari N, Doroodian M, Lashkarizadeh R – The effect of sublingual misoprostol versus intravenous oxytocin in reducing bleeding after caesarean section. *J Obstet Gynaecol*, 2009;29:633-639.
- Vimala N, Mittal S, Kumar S – Sublingual misoprostol versus oxytocin infusion to reduce blood loss at caesarean section. *Int J Gynaecol Obstet*, 2006;92:106-110.
- Hamm J, Russell Z, Botha T et al. – Buccal misoprostol to prevent hemorrhage at caesarean delivery: a randomized study. *Am J Obstet Gynecol*, 2005;192:1404-1410.
- Acharya G, Al-Sammarai MT, Patel N et al. – A randomized, controlled trial comparing effect of oral misoprostol and intravenous syntocinon on intra-operative blood loss during caesarean section. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2001;80:245-250.
- Tang OS, Schweer H, Seyberth HW et al. – Pharmacokinetics of different routes of administration of misoprostol. *Hum Reprod*, 2002;17:332-338.
- Lapaire O, Schneider MC, Stotz M et al. – Oral misoprostol vs. intravenous oxytocin in reducing blood loss after emergency caesarean delivery. *Int J Gynaecol Obstet*, 2006;95:2-7.
- Fraser IS, Warner P, Marantos PA – Estimating menstrual blood loss in women with normal and excessive menstrual fluid volume. *Obstet Gynecol*, 2001;98:806-814.
- Stafford I, Dildy GA, Clark SL et al. – Visually estimated and calculated blood loss in vaginal and caesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol*, 2008;199:519.e1-7.
- Magann EF, Evans S, Hutchinson M et al. – Postpartum hemorrhage after caesarean delivery: an analysis of risk factors. *South Med J*, 2005;98:681-686.
- Chin KJ, Yeo SW – Bispectral index values at sevoflurane concentrations of 1% and 1.5% in lower segment caesarean delivery. *Anesth Analg*, 2004;98:1140-1144.
- Aronsson A, Bygdeman M, Gemzell-Danielsson K – Effects of misoprostol on uterine contractility following different routes of administration. *Hum Reprod*, 2004;19:81-85.
- Tang OS, Schweer H, Lee SW et al. – Pharmacokinetics of repeated doses of misoprostol. *Hum Reprod*, 2009;24:1862-1871.
- De la Torre S, Gilson GJ, Flores S et al. – Is high-dose misoprostol able to lower the incidence of caesarean section? A randomized controlled trial. *J Matern Fetal Med*, 2001;10:85-90.
- Krause E, Malorgio S, Kuhn A et al. – Off-label use of misoprostol for labor induction: a nation-wide survey in Switzerland. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, Sep 2011 [Epub ahead of print].
- Shook PR, Schultz JR, Reynolds JD et al. – Estimating blood loss for caesarean section: how accurate are we? *Anesthesiology*, 2003;98(suppl 1):SOAP A2.
- Bose P, Regan F, Paterson-Brown S – Improving the accuracy of estimated blood loss at obstetric haemorrhage using clinical reconstructions. *BJOG*, 2006;113:919-924.

30. Khan FA, Khan M, Ali A et al. – Estimation of blood loss during Caesarean section: an audit. *J Pak Med Assoc*, 2006;56:572-577.
31. Butwick A, Ting V, Ralls LA et al. – The association between thromboelastographic parameters and total estimated blood loss in patients undergoing elective cesarean delivery. *Anesth Analg*, 2011;112:1041-1048.
32. Durocher J, Bynum J, León W et al. – High fever following postpartum administration of sublingual misoprostol. *BJOG*, 2010;117:845-852.
33. Lyons G, MacDonald R – Awareness during caesarean section. *Anaesthesia*, 1991;46:62-66.

Resumen: El-Tahan MR, Warda OM, Rashad A, Yasseen AM, Ramzy EA, Ahmady MS, Diab DG, Matter MK – Efectos del Misoprostol Sublingual Preoperatorio en el Tono Uterino durante la Anestesia con Isoflurano para Cesárea.

Justificativa y objetivos: El Misoprostol reduce el sangramiento uterino después del parto por cesárea sin efectos perjudiciales para la madre o el bebé. Nuestro objetivo fue evaluar los efectos del misoprostol preoperatorio en el sangramiento materno y en el tono uterino, y la necesidad de ocitocina después de la cesárea bajo anestesia con isoflurano.

Métodos: Después de la aprobación por el Comité de Ética, 366 pacientes programadas para la cesárea electiva, fueron randómicamen-

te designadas para recibir 400 µg de misoprostol sublingual (n = 179) o un comprimido de placebo (n = 187) después de la intubación. La anestesia se mantuvo con CAM de isoflurano a 0,5-0,7 y óxido nítrico. Todas las pacientes recibieron una infusión de ocitocina (10 UI) después de la expulsión de la placenta. La estimación de la pérdida sanguínea, del tono uterino, de la necesidad de ocitocina complementaria, del conteo de hematocrito, de los puntajes de Apgar en el 1º y a los 5 minutos y los efectos adversos fueron todos registrados.

Resultados: Después de la inducción, las pacientes que recibieron misoprostol sublingual tuvieron una pérdida sanguínea perioperatoria ($202 \pm 383,1$ vs $708 \pm 204,3$ mL, $p < 0,001$), necesidad de ocitocina ($p < 0,001$), niveles más elevados de hematocrito ($p < 0,001$) y tono uterino ($p < 0,02$) menos significativos. La incidencia de temblores fue mayor en el grupo misoprostol ($p = 0,04$). No se registraron diferencias entre los dos grupos en cuanto a los índices de Apgar, náusea y vómito, trastornos gastrointestinales y fiebre.

Conclusiones: La administración preoperatoria de misoprostol sublingual (400 µg) es segura y eficaz para atenuar el sangramiento materno y el efecto en el tono uterino de la anestesia con isoflurano en el parto por cesárea.

Descriptores: ANESTESIA, Obstétrica; ANESTÉSICOS, Volatil, isoflurano; CIRUGÍA, Cesárea; COMPLICACIONES, Sangramiento; DROGAS, misoprostol.