

NOVA FORMULAÇÃO DE MISOPROSTOL SUBLINGUAL NA INDUÇÃO DO TRABALHO DE PARTO

FRANCISCO EDSON DE LUCENA FEITOSA*, MELANIA MARIA RAMOS DE AMORIM, CARLOS AUGUSTO ALENCAR JÚNIOR, ISABELA CRISTINA COUTINHO, ZULEIKA STUDART SAMPAIO

Trabalho realizado na Maternidade-Escola Assis Chateaubriand da Universidade Federal do Ceará e Instituto Materno-Infantil de Pernambuco, Recife, PE

RESUMO

OBJETIVO. Testar a efetividade e segurança do comprimido sublingual de misoprostol, na dose de 25 mcg a cada seis horas, para indução do parto em gestantes de alto risco internadas em dois hospitais-escola do Nordeste do Brasil.

MÉTODOS. Realizou-se um ensaio clínico aberto, não randomizado, incluindo 40 gestantes de alto risco internadas nas Enfermarias de Patologia Obstétrica da Maternidade-Escola Assis Chateaubriand e Instituto Materno-Infantil de Pernambuco. Todas tinham idade gestacional maior que 37 semanas, feto único com boa vitalidade e escores de Bishop menores ou iguais a 7. Utilizou-se o comprimido de 25 mcg de misoprostol via sublingual, repetindo-se a cada seis horas, até no máximo de quatro doses. A análise estatística foi realizada no programa de domínio público Epi-Info 3.2.2.

RESULTADOS. O trabalho de parto foi desencadeado em todas as gestantes. O intervalo entre a primeira dose e o início das contrações foi de $4,8 \pm 3,8$ horas. O intervalo entre a primeira dose e o parto variou de 8 a 31 horas, com 95% dos partos ocorrendo nas primeiras 24 horas, sendo 75% por via vaginal. Houve necessidade de mais de uma dose de misoprostol em 60% dos casos. A taquissistolia ocorreu em 12,5% das gestantes. Não ocorreram complicações neonatais.

CONCLUSÃO. O comprimido sublingual de 25 mcg de misoprostol foi efetivo para desencadeamento do trabalho de parto em gestantes de alto-risco. A eficácia desta nova via deve ser comparada à da via vaginal em futuros estudos clínicos randomizados.

UNITERMOS: Misoprostol sublingual. Indução do parto. Prostaglandinas. Trabalho de parto.

*Correspondência

Rua Batista de Oliveira, 1000,
apto. 1401, Cocó
Cep: 60176-030, Fortaleza, CE
Tel. (85) 3265-3859/3221-3882
edsonlucena@secrel.com.br

INTRODUÇÃO

A indução do trabalho de parto a termo pode estar indicada em diversas situações clínicas, incluindo gestações prolongadas, pré-eclâmpsia, diabetes, oligo-hidrânio e restrição do crescimento fetal. Estima-se que mais de 15% de todas as gestantes apresentem indicação de indução do parto¹. No entanto, quando se encontra uma cérvix desfavorável (escore de Bishop ≤ 6), verifica-se um risco aumentado de falha de indução e cesariana², o que pode representar um problema relevante, sobretudo em nosso país, onde as taxas de cesariana já são inaceitavelmente elevadas³.

O misoprostol constitui um éster sintético da prostaglandina E₁, inicialmente introduzido no mercado para a prevenção de gastrite e úlcera péptica associadas ao uso de antiinflamatórios não hormonais. Entretanto, demonstrou-se que o uso na gravidez provocava contrações uterinas no primeiro trimestre e sua eficácia para a interrupção precoce da gravidez foi demonstrada ainda na década de 80⁴. Seguiram-se vários relatos de uso para interrupção da gravidez com feto morto no segundo e terceiro trimestre, documentando sua eficácia para preparo cervical e indução do parto⁵.

O uso de misoprostol para indução do parto com feto vivo tem sido descrito desde 1991, com o estudo pioneiro de Margulies et al.⁶, que utilizaram uma dose de 50 mcg da droga por via vaginal, a cada duas horas, até o parto ou dose máxima de 600 mcg. Desde então, diversos outros esquemas com dosagens progressivamente menores foram propostos, conduzindo-se ensaios clínicos controlados que comparam o uso de misoprostol com vários métodos para indução do parto, como

sonda de Foley, ocitocina e prostaglandina E₂ (dinoprostone)^{7,8}.

Uma revisão sistemática publicada na biblioteca Cochrane avaliou 45 ensaios clínicos randomizados nos quais a administração de misoprostol por via oral e vaginal foi comparada com placebo ou indução por outros métodos. A conclusão dos revisores foi que o misoprostol é mais efetivo que os métodos convencionais para amadurecimento do colo e indução do parto, associando-se a maior frequência de partos vaginais dentro de 24 horas e menor necessidade de utilização de ocitocina. Entretanto, não conseguiram definir qual a melhor dosagem e melhor via de administração do misoprostol⁹.

Alguns estudos têm comparado a via oral com a via vaginal, descrevendo-se maior eficácia e menor frequência de efeitos colaterais quando se utiliza o misoprostol por via vaginal^{9,10}. Além disso, diferenças na farmacocinética das duas vias evidenciam um perfil mais favorável para a via vaginal, que resultam em maior duração da ação, níveis plasmáticos mais estáveis e maior área sob a curva (ASC). A biodisponibilidade sistêmica com a via vaginal é três vezes maior que aquela observada com a via oral, resultando em uma ASC com seis horas de, respectivamente, 956 pg•h/mL versus 300 pg•h/mL^{11,12}. Dessa forma, doses menores e intervalos maiores podem ser utilizados por via vaginal¹⁰.

Estudos recentes têm sugerido a possibilidade de uso do misoprostol por via sublingual para indução do parto. Shetty et al.^{13,14} conduziram dois ensaios clínicos randomizados, comparando misoprostol sublingual na dose de 50 mcg com misoprostol oral (50 mcg ou 100 mcg). Na dose de 50 mcg por via oral ou sublingual, a

via sublingual foi mais efetiva, com maior frequência de parto vaginal (73,8% versus 45,7%) e menor intervalo de tempo entre o início da indução e o parto (20 horas versus 28,3 horas)¹³. Entretanto, quando se comparou misoprostol sublingual com a dose oral de 100 mcg, não houve diferença significativa entre os grupos na frequência de parto vaginal, no tempo entre a primeira dose e o parto, na utilização de ocitocina, na taxa de cesáreas, na frequência de taquissístolia e de hiperestimulação¹⁴.

Embora os estudos supracitados apontem para a possibilidade de uso do misoprostol sublingual para indução do parto, novos ensaios clínicos são necessários para determinar eventuais benefícios da via sublingual, bem como para determinar a dose ideal e, principalmente, comparar a via sublingual com a vaginal, uma vez que esta última apresenta melhor perfil farmacocinético, com uma maior área sob a curva, em relação à via oral^{15,16}.

Por outro lado, deve-se destacar que todos os estudos utilizando a via sublingual lançaram mão do comprimido comercialmente disponível de cytotec (Searle), originalmente preparado para o uso por via oral, na dose de 200 mcg, o que requer seu fracionamento quando usado para indução do parto. No Brasil, desde 1998, foi lançado o comprimido de 25 mcg de misoprostol para uso vaginal, com o nome fantasia de prostokos (Hebron S/A), de indicação exclusiva para indução do parto e uso restrito aos hospitais¹⁷. Com finalidade de pesquisa, o mesmo laboratório desenvolveu em 2003 o comprimido específico para uso sublingual, também na dose de 25 mcg.

O presente estudo foi realizado com o objetivo de testar a efetividade e segurança do comprimido sublingual de misoprostol, na dose de 25 mcg a cada seis horas, para indução do parto em gestantes de alto risco internadas em dois hospitais-escola do Nordeste do Brasil.

MÉTODOS

Realizou-se um estudo piloto, que consistiu em um ensaio clínico aberto, envolvendo 40 gestantes de alto risco em dois hospitais-escola: a Maternidade-Escola Assis Chateaubriand (Universidade Federal do Ceará) e o Instituto Materno-Infantil de Pernambuco (IMIP). Este estudo respeitou as normas da Declaração de Helsinque e da resolução nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde para pesquisa em seres humanos, tendo sido aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa de ambas as instituições. Todas as pacientes foram devidamente informadas sobre os objetivos da pesquisa e somente foram incluídas caso concordassem livremente em participar, assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. A pesquisa foi realizada no período de julho a dezembro de 2003.

Os comprimidos de misoprostol para uso sublingual foram preparados exclusivamente para esta pesquisa pelo laboratório Hebron, consistindo em 25 mcg da droga.

O cálculo do tamanho da amostra foi realizado no programa Statcalc do Epi-Info 6.04b, prevendo-se um percentual de partos nas primeiras 24 horas em torno de 90%, semelhante ao encontrado em ambos os serviços após uso de misoprostol vaginal¹⁸, com uma precisão de 10% e um nível de confiança de 95%. De acordo com este cálculo, seriam necessárias 35 pacientes, número que foi aumentado para 40, prevendo-se eventuais diferenças nesta frequência.

Incluíram-se pacientes com gestação única, idade gestacional maior ou igual a 37 semanas, feto vivo, em apresentação cefálica, com peso fetal estimado por ultra-sonografia < 4000 g, índice de líquido amniótico (ILA) maior que 5 cm, cardiocografia basal anteparto normal e índice de Bishop menor ou igual a seis.

Foram excluídas as gestantes com cesárea prévia, cicatriz uterina por miomectomia, apresentação anômala, grande multiparidade (> 5 partos), provas de vitalidade fetal alteradas (cardiocografia, perfil biofísico fetal e doppler), restrição de crescimento fetal, gestação múltipla, amniorrexe prematura e qualquer contra-indicação para o parto vaginal.

A idade gestacional foi estimada pela data da última menstruação, quando conhecida e confiável, e pela ultra-sonografia realizada na primeira ou na segunda metade da gestação, desde que compatível com a data da última menstruação e confirmada pelo índice de Capurro. Realizou-se, obrigatoriamente, exame de cardiocografia basal anteparto imediatamente antes do uso do misoprostol.

A administração do misoprostol foi realizada na Enfermaria de Patologia Obstétrica, pelo médico residente que oferecia o comprimido sublingual (25 mcg) e orientava cada paciente a colocá-lo embaixo da língua, aguardando sua completa dissolução. A seguir, as pacientes foram acompanhadas, monitorizando-se a presença de contrações uterinas a cada hora, até o parto. O intervalo entre as doses foi de seis horas, até o início do trabalho de parto, obtendo-se padrão contrátil satisfatório, ou o máximo de quatro doses. Considerou-se padrão contrátil satisfatório a presença de pelo menos três contrações de 40 ou mais segundos de duração, em 10 minutos de observação. Após seis horas da administração da última dose do medicamento e na ausência de trabalho de parto, o tratamento era suspenso e o caso deveria ser reavaliado.

Após deflagração do trabalho de parto, as gestantes passaram a ser acompanhadas pelos médicos de plantão do centro obstétrico em ambas as instituições, monitorizando-se a dinâmica uterina e a frequência cardíaca fetal. A ausculta fetal foi realizada de forma intermitente em todos os casos, a cada 15 minutos, antes, durante e depois das contrações, quando presentes. Cardiocografia foi realizada de forma intermitente a cada duas horas, até o parto, ou ainda se considerado necessário pelo médico-assistente para documentação de distúrbios da contratilidade uterina e da frequência cardíaca fetal. A dinâmica era verificada clinicamente a cada 30 minutos.

Analisaram-se as seguintes variáveis: características demográficas das pacientes (idade, idade gestacional, paridade, escore de Bishop inicial) e indicações para indução do parto (condição clínica e/ou obstétrica preponderante impondo a resolução da gestação). Os desfechos primários incluíram os parâmetros relacionados à indução do trabalho de parto: intervalo transcorrido entre o início da indução (administração do primeiro comprimido) e o início das contrações uterinas; intervalo entre o início das contrações e o parto; intervalo entre administração do primeiro comprimido e o parto; número de doses de misoprostol necessárias até obtenção de padrão contrátil satisfatório (início do trabalho de parto); necessidade de utilização de ocitocina para condução do trabalho de parto; distúrbios da contratilidade uterina (taquissístolia, hipertonia e síndrome de

hiperestimulação); alterações da frequência cardíaca fetal (FCF) durante o trabalho de parto; eliminação de mecônio intra-parto; efeitos colaterais gastrointestinais (náuseas, vômitos, diarreia); tipo de parto (vaginal ou abdominal) e indicação do parto abdominal.

Os distúrbios da contratilidade uterina foram diagnosticados de acordo com as recomendações do *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists* (RCOG-2001)¹⁵, considerando-se taquissistolia a presença de pelo menos cinco contrações uterinas por dois períodos consecutivos de dez minutos. A hipertonia foi caracterizada quando houve uma contração única de pelo menos dois minutos de duração. A síndrome de hiperestimulação foi definida na vigência de taquissistolia ou hipertonia uterina associada a padrões anômalos de frequência cardíaca fetal pela cardiocografia. As alterações da frequência cardíaca fetal consideradas foram bradicardia (abaixo de 110 bpm), desacelerações tardias (DIPs tipo II) e/ou perda de variabilidade dos batimentos cardiofetais.

O tratamento da taquissistolia foi realizado com nifedipina na dosagem de 20 mg por via sublingual, repetindo-se a cada 30 minutos, se necessário. Além disso, preconizava-se a adoção de decúbito lateral esquerdo e oxigenioterapia materna (O₂ sob cateter, 5 litros/minuto).

Pesquisaram-se ainda os desfechos neonatais: idade gestacional (Capurro), peso (em gramas), escores de Apgar no primeiro e no quinto minutos, necessidade de reanimação neonatal, oxigenioterapia (ventilação mecânica ou CPAP nasal), óbito fetal (natimortos) e óbito neonatal precoce (durante a primeira semana de vida). O atendimento aos recém-nascidos seguiu as normas recomendadas em cada instituição.

Os dados coletados foram devidamente registrados em formulário padrão, pré-codificados para entrada de dados em computador e em seguida digitados em banco de dados criado no programa estatístico Epi-Info versão 3.2 para Windows, que também foi utilizado para análise estatística. Obtiveram-se tabelas de distribuição de frequência, medidas de tendência central e de dispersão. Realizou-se também análise de sobrevivência para determinação do percentual cumulativo de partos em função do tempo (horas).

RESULTADOS

Realizou-se indução do parto com misoprostol sublingual em 40 gestantes, com idade variando entre 18 e 36 anos. As nulíparas representaram a maioria da amostra (72,5%). A idade gestacional média foi de 39 semanas, com variação de 37 a 42 semanas. Escores de Bishop ≤ 4 foram encontrados em 65% dos casos (Tabela 1).

A gestação prolongada (52,5%) e as síndromes hipertensivas (30%) foram as principais indicações da indução.

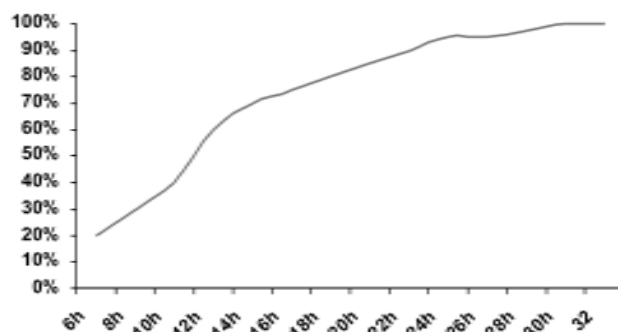
Todas as gestantes desencadearam o trabalho de parto após administração do misoprostol. O intervalo médio entre a primeira dose do misoprostol e o início das contrações foi de $4,8 \pm 3,8$ horas, com variação de 2 a 15 horas. O tempo decorrido entre a primeira dose e o parto variou de 8 a 31 horas. Levando em consideração apenas o tempo transcorrido entre o desencadeamento das contrações e o parto, a média foi de $6,8 \pm 4,2$ horas (Tabela 2).

Em 95% dos casos o parto ocorreu nas primeiras 24 horas depois do início da indução (Figura 1), ultimando-se este por via vaginal em 75% das pacientes. O percentual de parto a fórceps foi de 10%. Houve

Tabela 1 – Características demográficas das gestantes de alto-risco submetidas a indução do parto com misoprostol sublingual 25 mcg (IMIP-MEAC, 2003)

Idade em anos (variação)	18 – 36 anos
Idade em anos (média \pm DP)	24,5 \pm 5,6
Paridade (variação)	0 – 4
Paridade (mediana)	0
Nulíparas (n, %)	29 (72,5%)
Idade gestacional em semanas (variação)	37 – 42 semanas
Idade gestacional em semanas (média \pm DP)	39,1 \pm 1,8
Escore de Bishop inicial (variação)	0 – 6
Escore de Bishop inicial (mediana)	4
Escore de Bishop ≤ 4 (n, %)	26 (65,0%)

Figura 1 – Porcentagem acumulada de partos em gestantes de alto-risco após administração do misoprostol sublingual (25 mcg), em função do tempo (horas). IMIP-MEAC, 2003



necessidade de uso de mais de uma dose do misoprostol em 60% das mulheres, com mediana de duas doses. O uso de ocitocina foi restrito a 22,5% das gestantes (Tabela 2).

Avaliando os efeitos sobre a contratilidade uterina, encontrou-se que 12,5% das mulheres desencadearam taquissistolia e nenhuma apresentou síndrome de hiperestimulação. Os efeitos colaterais relacionados com o uso da droga foram observados em apenas três pacientes (7,5%) (Tabela 2).

No tocante aos desfechos neonatais, apenas um recém-nascido apresentou escore de Apgar no primeiro minuto menor que 7 e nenhum escore de Apgar de quinto minuto menor que 7. Não houve necessidade de reanimação neonatal, admissão em UTI neonatal ou óbitos. O peso ao nascer variou entre 2350 g e 3420 g, com média de 3220 g. A idade gestacional avaliada pelo método de Capurro foi de $39,2 \pm 1,4$ semanas.

DISCUSSÃO

Os resultados do presente estudo evidenciam uma elevada efetividade do misoprostol em nova apresentação específica para uso sublingual, com sucesso de 100% para desencadeamento do trabalho de parto, 95% de partos dentro das primeiras 24 horas da indução e 75% de partos por via vaginal, sem efeitos deletérios para o binômio mãe-feto.

Tabela 2 – Desfechos relacionados à indução do trabalho de parto com misoprostol sublingual 25 mcg em gestantes de alto risco (IMIP-MEAC, 2003)

Intervalo (horas) entre a primeira dose e o início das contrações (variação)	2 – 15
Intervalo (horas) entre a primeira dose e o início das contrações (média ± DP)	4,8 ± 3,8
Intervalo (horas) entre o início das contrações e o parto (variação)	6 – 16
Intervalo (horas) entre o início das contrações e o parto (média ± DP)	6,8 ± 4,2
Intervalo (horas) entre a primeira dose e o parto (variação)	8 – 31
Intervalo (horas) entre a primeira dose e o parto (média ± DP)	12,2 ± 5,4
Número de doses de misoprostol (variação e mediana)	1 – 4 (mediana: 2 doses)
Pacientes requerendo mais de uma dose de 25 mcg de misoprostol (n, %)	24 (60,0%)
Uso de ocitocina (n, %)	9 (22,5%)
Taquissístolia (n, %)	5 (12,5%)
Alterações da FCF (n, %)	não houve
Síndrome de hiperestimulação (n, %)	não houve
Eliminação de mecônio (n, %)	3 (7,5%)
Efeitos colaterais gastrointestinais (náuseas, vômitos, diarreia)	3 (7,5%)
Partos em 24 horas (n, %)	38 (95%)
Parto vaginal (n, %)	30 (75,0%)
Fórceps (n, %)	4 (10,0%)
Total = 40 pacientes	

Estes resultados não são surpreendentes quando se considera que o misoprostol representa, na atualidade, alternativa extremamente eficaz para indução do trabalho de parto em gestantes com colo desfavorável, como demonstram as revisões sistemáticas publicadas por Sanchez-Ramos et al.¹⁹ e Hofmeyr et al.⁸. Apesar disto, ainda há necessidade de determinar, por meio de ensaios clínicos, a melhor dosagem, o melhor intervalo e a melhor via de administração. Esta é uma das sugestões para pesquisa da revisão sistemática publicada pela biblioteca Cochrane⁸.

A via sublingual representa uma alternativa válida para indução do parto, conforme já foi demonstrado por Shetty et al.^{13,14}. Esta via atinge o maior e mais rápido pico de concentração em relação a todas as outras vias de administração. Sua biodisponibilidade, medida pela área sob a curva, é 46% maior que a da via oral. Isto pode ser explicado pela ausência da primeira passagem hepática. O grande suprimento sanguíneo da língua e o pH relativamente neutro na cavidade bucal também são fatores contributivos¹².

Ensaios clínicos controlados comparando misoprostol sublingual com outras vias para indução do parto são escassos. Até o presente momento, revisando a literatura médica (bancos de dados Lilacs, Medline, Scielo e biblioteca Cochrane) não encontramos comparação da via sublingual com a vaginal, que é considerada o padrão ouro para indução do trabalho de parto. Por outro lado, os estudos realizados em todo o mundo utilizam o comprimido originalmente formulado para uso oral (cytotec), fracionado para uso sublingual nas dosagens preconizadas^{13, 14}.

Shetty et al.¹⁴ compararam a utilização de 50 mcg de misoprostol sublingual com 100 mcg de misoprostol via oral, encontrando um percentual de 75% de partos vaginais nos dois grupos, porém com dois casos de hiperestimulação em cada grupo. Em nosso estudo, obtivemos um percentual semelhante de partos

vaginais, mas sem casos de hiperestimulação e com uma frequência de taquissístolia de 12,5%.

Mesmo sabendo das limitações metodológicas dos ensaios clínicos abertos, estes resultados corroboram a conclusão de alguns autores de que a dose de 25 mcg é o suficiente para desencadear o trabalho de parto sem, entretanto, aumentar a frequência de alterações da contratilidade uterina. Esta orientação já foi preconizada pelo College of Obstetricians and Gynecologists - ACOG para recomendações pertinentes ao uso do misoprostol na prática clínica diária.

CONCLUSÃO

Este ensaio clínico é o primeiro estudo brasileiro utilizando comprimido de misoprostol de 25 mcg especialmente preparado para uso sublingual, e foi desenhado visando obter informações preliminares para um ensaio clínico randomizado comparando a via sublingual com a via vaginal. Deve-se destacar que essa formulação, além de ser específica para administração sublingual, tem sabor agradável, rápida dissolução e evita os problemas decorrentes do fracionamento do comprimido oral, em que não se garante a utilização da dose efetiva da droga.

Evidentemente, estes resultados precisam ser corroborados por ensaios clínicos controlados. A comparação com a dose padrão de 25 mcg por via vaginal deve ser realizada, e os resultados em termos de sucesso da indução, frequência de partos nas 24 horas e percentual de partos vaginais devem ser cotejados nos dois grupos. É possível que a via sublingual possa representar a mais potente via de administração de misoprostol, já que o efeito uterino é proporcional ao nível sérico da droga¹², mas esta possibilidade deve ser testada em estudos com poder suficiente para evidenciar eventuais diferenças entre as diversas vias, além de comparar a frequência de possíveis efeitos adversos maternos e fetais.

A partir dos resultados preliminares aqui descritos, iniciamos desde junho de 2004 um ensaio clínico randomizado, duplamente mascarado, envolvendo três instituições de ensino e pesquisa do Nordeste. Neste estudo, além dos resultados em termos de eficácia para indução do parto, também está sendo avaliada a aceitabilidade das pacientes em relação às diversas vias, porque a preferência das pacientes pode ser decisiva para definir a via de administração da droga, caso se constatem eficácia e segurança semelhantes.

Conflito de interesse: não há

SUMMARY

NEW FORMULATION OF SUBLINGUAL MISOPROSTOL (25MCG) FOR INDUCTION OF LABOR

OBJECTIVES. To determine effectiveness and safety of sublingual misoprostol in tablets of 25mcg, given every 6 hours for induction of labor in high-risk pregnant women hospitalized in two teaching hospitals in the Northeast of Brazil.

METHODS. An open, non-randomized clinical trial was conducted, including 40 women with high-risk pregnancies hospitalized at "Maternidade-Escola Assis Chateaubriand" and "Instituto Materno-Infantil de Pernambuco". All of them had gestational age ≥ 37 weeks, alive fetus with good vitality and Bishop scores ≤ 7 . A tablet of 25mcg of misoprostol was administered every 6 hours, up to a maximum of 4, until active labor. Statistical analysis was performed using the public domain software Epi-Info 3.2.2.

RESULTS. Active labor occurred in 100% of cases after misoprostol administration. The mean (\pm SD) induction-to-labor interval was 4.8 ± 3.8 hours. Interval from induction-to-delivery varied from 8 to 31 hours with 95% of the deliveries occurring in the first 24 hours with 75% of vaginal deliveries. The frequency of tachysystole was 12.5%. The women did not present relevant side effects neither were there any neonatal complications.

CONCLUSIONS. The sublingual tablet of misoprostol of 25mcg was shown to be effective for induction of labor in high-risk pregnant women. The efficacy and acceptability of this new route should be compared to vaginal administration of misoprostol in future prospective randomized clinical trials. [Rev Assoc Med Bras 2006; 52(4): 251-5]

KEY WORDS: Misoprostol. Labor induction. Prostaglandins. Labor. Sublingual.

REFERÊNCIAS

1. Wing DA. Labor induction with misoprostol. Am J Obstet Gynecol 1999;181:339-45.
2. Rouse DJ, Owen J, Hauth JC. Criteria for failed labor induction: prospective evaluation of a standardized protocol. Obstet Gynecol 2000;96:671-7.
3. Brasil. Ministério da Saúde / DataSUS. Nascidos vivos. Disponível em: <http://www.datasus.gov.br>. [citado 11 ago 2003].
4. Herting RL, Nissen CH. Overview of misoprostol clinical experience. Dig Dis Sci 1986;31(2 Suppl):47-54.
5. Mariani Neto C, Leão, EJ, Barreto EMCP, Kenj G, Aquino MMA, Tuffi VHB. Uso do misoprostol para indução do parto com feto morto. Rev Paul Med 1987;105:325-8.
6. Margulies M, Catuzzi P, Voto LS, Imaz FU. Inducción del trabajo de parto con un analogo de la PgE₁. Prensa Med Arg 1991;78:9-13.
7. Alfirevic Z. Oral misoprostol for induction of labor. Cochrane Database Syst Rev 2001;(2):CD001338.
8. Hofmeyr GJ, Gulmezoglu AM. Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour. Cochrane Database Syst Rev 2003;(1):CD000941.
9. 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;185:911-5.
10. Fisher SA, Mackenzie VP, Davies GA. Oral versus vaginal misoprostol for induction of labor: a double-blind randomized controlled trial. Am J Obstet Gynecol 2001;185:906-10.
11. 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.
12. Shetty A, Mackie L, Danielian P, Rice P, Templeton A. Sublingual compared with oral misoprostol in term labour induction: a randomized controlled trial. BJOG 2002; 109:645-50.
13. Shetty A, Danielian P, Templeton A. A comparison of oral and vaginal misoprostol tablets in induction of labour at term. Br J Obstet Gynecol 2001;108:238-43.
14. Shetty A, Danielian P, Templeton A. Sublingual misoprostol for the induction of labor at term. Am J Obstet Gynecol 2002;186:72-6.
15. RCOG. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists – Induction of labour: Evidence based. Clinical Guidelines nº 9. RCOG Clinical effectiveness support unit, Jun 2001. Disponível em URL: www.rcog.uk/resources/public/rcog_inductionof_labour.pdf
16. 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.
17. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria 344-12/05/98 da ANVISA. DOU de 22/06/2001. Seção 1, p.150.
18. Sampaio ZS, Alencar Jr CA, Feitosa FEL, Amorim MMR. Fatores associados ao parto vaginal em gestantes de alto risco submetidas a indução do parto com misoprostol. RBGO 2004;26:21-9.
19. Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM, Delke I. Labor induction with 25mcg versus 50mcg intravaginal misoprostol: A systematic Review. Obstet Gynecol 2002;99:145-51.

Artigo recebido: 30/03/05

Aceito para publicação: 18/11/05