

Use of misoprostol in high risk pregnant women: a retrospective analysis.

Autores: Alexandre Fróes Marchi ¹, Maria Fernanda Chiattonne ², , Rosângela Maya Aragão², Greycy Kenj ², Dra Marcia Eugenia del Llano Archondo ¹

Agradecimentos : Sabrina Kelly Ramos Mendes², Karina de Calso Martins², Vera Denise Toledo Leme ²,

1. Universidade Santo Amaro, Rua Isabel Schmidt, 349 - Santo Amaro, São Paulo - SP, 04743-030;
2. Hospital Municipal Maternidade Dr. Mário de Moraes Altenfelder Silva-Av. Dep. Emílio Carlos, 3100 - Vila Nova Cachoeirinha, São Paulo - SP, 02720-200.

Palavras chave: misoprostol, dosagem e administração, prostaglandinas, trabalho de parto

Os autores não têm conflitos de interesse;

Resumo

Analisar o intervalo de tempo entre as doses do misoprostol e o número de doses necessárias em gestantes de alto risco para o desencadeamento do trabalho de parto. O trabalho foi retrospectivo baseado em consulta de prontuários médicos de pacientes no período de janeiro a maio de 2017. Foram incluídas, gestantes de alto risco classificadas como nulíparas com apresentação fetal, idade gestacional igual ou superior a 37 semanas e em uso de misoprostol. As variáveis foram analisadas pelo programa Prism versão 5.0, cujos testes quantitativos foram Qui-quadrados de Pearson e teste de Fischer, enquanto as variáveis qualitativas foram teste t student e teste não paramétrico de Mann Whitney. As gestantes com desencadeamento por parto cesariana receberam mais comprimidos que as nulíparas com desencadeamento vaginal ($p= 0,04$). 25,6% das nulíparas utilizaram ocitocina após a administração do misoprostol. As gestantes de parto cesáreo receberam mais comprimidos para o amadurecimento do colo uterino quando comparado com as nulíparas com desencadeamento por parto vaginal. A maioria das gestantes recebeu doses de misoprostol em intervalos acima das seis horas preconizadas. Outro dado é o alto número de casos absolutos de indicações para o uso de ocitocina, entretanto acreditamos que o motivo de interrupção na utilização do misoprostol seja relacionado à inefetividade do fármaco pela administração em intervalos inadequados. Dessa maneira, o conhecimento sobre o uso do misoprostol no hospital pode contribuir para o uso racional e, conseqüentemente, maior efetividade do medicamento.

Introdução

Misoprostol é um éster metílico que precisa ser metabolizado para a forma ativa. Tem atividade principal na maturação cervical pela degradação do colágeno no estroma do tecido conjuntivo do colo do útero que suaviza o colo uterino e outros processos relacionados ao parto, incluindo contratilidade uterina. Esse efeito pode ser explicado pelo aumento da solubilidade e a atividade de degradação do colágeno, muitas vezes, considerados como um efeito inflamatório. ¹⁻³

Em 1991, o misoprostol era dispensado com retenção da receita segundo o Ministério da Saúde. Sete anos depois, o misoprostol foi incluído na lista C1 da Portaria 344/98, que regulamenta as substâncias químico-farmacêuticas sujeitas a controle especial. A partir desta portaria, a dispensação passou a ser feita por receita de controle especial em duas vias e o uso é restrito em instituições hospitalares credenciadas pela autoridade sanitária ^{4,5}

Esse composto é um análogo da prostaglandina E1 (PGE1) que foi desenvolvido para a prevenção e tratamento de úlceras gástricas. Posteriormente, este fármaco foi empregado no início do trabalho de parto, uma vez que pode melhorar significativamente as condições do colo uterino e desencadear contrações uterinas. ^{3,6} Esse princípio ativo pode ser administrado por via oral, retal, sublingual ou vaginal. ^{3,6,7}

O fármaco, quando administrado via vaginal, apresenta concentrações sanguíneas que aumentam gradualmente entre 60 e 120 minutos. Após o pico máximo de concentração, os níveis sanguíneos diminuem aproximadamente a valores próximos de 60% em 240 minutos, pois os comprimidos vaginais apresentam absorção lenta ou irregular. ⁴ A metabolização do fármaco é feita no fígado com a ativação por processo de desesterificação e a excreção é urinária com taxas próximas a 80%. Nas fezes, o fármaco também é excretado com porcentagens próximas a 15% . ^{1,2,8}

A concentração de 25 µg de misoprostol é a dose mais eficaz para o amadurecimento do colo uterino quando comparados com outras doses⁵ ou outros métodos de preparo para o colo uterino.^{2,5} A administração é realizada em intervalos de seis horas, dependendo do amadurecimento cervical da gestante.^{2,6,7} O sucesso na indução pelo fármaco deve ocorrer de parto vaginal dentro de 24 horas após a primeira dose cujos resultados estatisticamente significantes foram consequência das características clínicas, principalmente, a paridade, dilatação cervical inicial e idade gestacional.^{9,10}

O misoprostol é um fármaco seguro e eficaz para o preparo do colo uterino.¹⁰ Sendo assim, o objetivo foi analisar o intervalo de tempo entre as doses do misoprostol, o número de doses do misoprostol necessárias em gestantes de alto risco e caracterizar possíveis variáveis que interfiram na utilização do misoprostol.

Metodologia

O presente estudo foi retrospectivo, observacional, transversal e quantitativo. Foi baseado na consulta de dados extraídos de prontuários médicos de pacientes submetidas ao uso do misoprostol, induzidas ao trabalho de parto, no período de janeiro a maio de 2017.

Foram incluídas nulíparas com gestação de termo, apresentação cefálica e preparo prévio do colo uterino pelo uso de misoprostol, identificadas como grupo 2 da Classificação de Robson. A classificação de Robson é aplicada diariamente na clínica obstétrica e tem como objetivo a avaliação do índice de cesáreas por grupos de pacientes. Outros grupos da Classificação de Robson não foram estudados em razão da utilização do misoprostol ser contra indicada para gestantes com cesáreas anteriores.

Essas nulíparas foram caracterizadas como variáveis maternas: raça, idade materna e idade gestacional. Além disso, tipo de desencadeamento do trabalho de parto (vaginal, fórceps e cesárea) foi considerado variável materna.

Foram selecionadas as gestantes de alto risco com doenças clínicas intercorrentes, por exemplo, pré-eclâmpsia, *diabetes melittus*, diabetes gestacional, asma e hipotireoidismo. A gestação de alto risco é definida como uma situação limítrofe que pode implicar riscos tanto para a mãe quanto para o feto e há um determinado número de gestantes que, por características particulares, apresentam maior probabilidade de evolução desfavorável.¹¹

Na instituição, o critério de definição de gestação de alto risco é rotineiramente empregado no setor cujos critérios são classificados em A – Característica individual e condições sócio-demográficas desfavoráveis, B- História reprodutiva anterior, C- Doenças Obstétricas atuais e D- Doenças Clínicas Intercorrentes. O protocolo foi desenvolvido na própria Instituição e elaborado pela equipe médica responsável pelo setor de Ginecologia e Obstetrícia.

As mulheres que apresentaram efeito adverso ao misoprostol foram excluídas e as gestantes diagnosticadas com macrosomia fetal não foram incluídas no estudo. Prontuários incompletos não foram incluídos no estudo.

As variáveis estudadas foram:

1. Intervalos de dose para o preparo do colo uterino em horas: Consideramos o tempo de latência antes da primeira dose de misoprostol e a segunda dose, e depois, a terceira e quarta doses até o amadurecimento do colo uterino. A posologia do fármaco é a cada seis horas com o prazo máximo de 24 horas segundo protocolo institucional;
2. Número de comprimidos: O comprimido de misoprostol 25 μ g de uso vaginal será a dose referida para o estudo;
3. Indicação da interrupção e motivos possíveis: síndromes hipertensivas, *Diabetes melittus* e outras;

A coleta de dados foi aprovada pelo parecer nº 2928.008 do Comitê Científico e Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Municipal e Maternidade Escola Dr. Mário de Moraes Altenfelder Silva e pelo parecer nº 2811408 do Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade de Santo Amaro – UNISA.

Foram elaborados banco de dados em Excel com todas as variáveis do projeto. As variáveis foram analisadas pelo programa Prism versão 5.0 cujos testes quantitativos foram Qui-quadrados de Pearson e teste de Fischer enquanto as variáveis qualitativas foram analisadas por teste t student e o teste não paramétrico de Mann Whitney.

Resultados

Coletamos 132 prontuários dos quais 90 prontuários foram avaliados, no entanto, 42 prontuários foram excluídos em razão de dados incompletos ou ilegíveis (n=12), gestantes que não utilizaram misoprostol (n=19). Além disso, as mulheres diagnosticadas com macrossomia fetal (n= 11) foram excluídas.

A amostra do estudo são nulíparas com mais de 37 semanas, com parto cefálico e uso de misoprostol. A idade média destas mulheres é de 25 (± 6) anos e o número de gestantes que se declararam de raça parda foi maior que as outras raças (negra e branca) (**Quadro 1**).

Quadro 1. Variáveis maternas e suas frequências

Variáveis da gestante	Frequência
Raça declarada	
Branca	40 (44,4)
Negra	9 (10,0)
Parda	41 (45,6)
Idade (anos)	25 (± 6)
Idade gestacional (semanas)	39 (± 1)
Tipo de parto	
Cesárea	50 (55,6)
Vaginal	34 (37,8)
Fórceps	06 (6,7)

As variáveis numéricas de distribuição anormal estão representadas como mediana (P25 –P75).

As variáveis categóricas estão representadas como número absoluto e porcentagem.

Foi feita a análise da relação do número de comprimidos com o desencadeamento de parto. Como resultado, o grupo de mulheres com desencadeamento de parto cesariano recebeu mais comprimidos de misoprostol quando foi comparado com as nulíparas que apresentaram desencadeamento por parto vaginal (**Figura 1**). Nessa avaliação, houve diferença estatística ($p= 0.04$) entre os grupos de parto cesariana e vaginal.

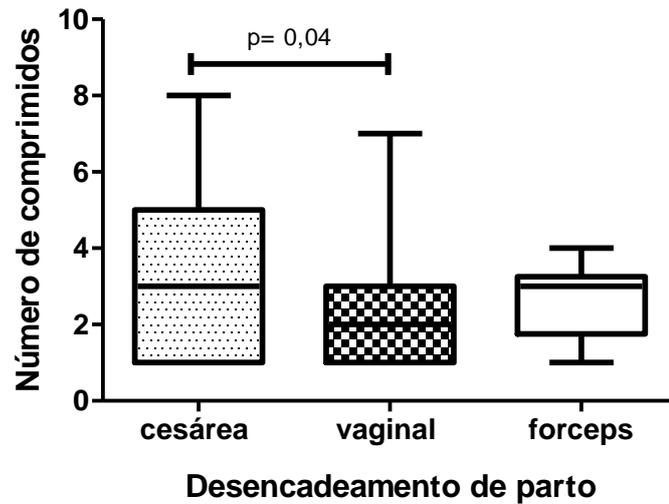


Figura 1. Relação do número de comprimidos com o desencadeamento de parto.

A média de doses do misoprostol foi $2,0 \pm 1,2$ comprimidos, ou seja, cerca de 50 a 75 μg de fármaco para o preparo do colo uterino em gestantes com desencadeamento por parto vaginal. Enquanto, as gestantes com apresentação de parto cesárea receberam em média $3,3 \pm 2,22$ comprimidos de misoprostol ou 75 a 125 μg do fármaco.

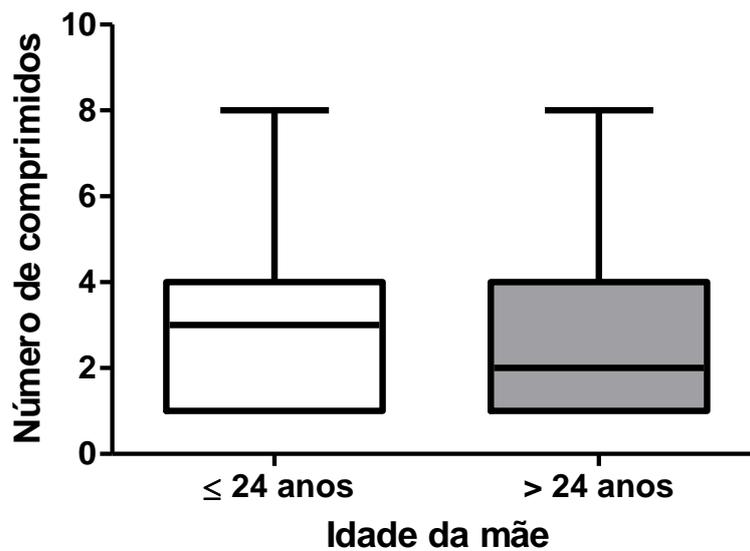


Figura 2. Relação da idade materna com número de comprimidos.

Para compreender o efeito do misoprostol, avaliou-se uma possível relação da idade materna com o número de comprimidos, entretanto não foi observada diferença estatística entre de essas variáveis, sendo a mediana de idade em 24 anos. (**Figura 2**)

A análise da relação entre o intervalo de doses e o desencadeamento para o parto vaginal não demonstrou diferença estatística. (**Figura 3**) O desencadeamento de parto fórceps (n=1) foi excluído com intuito de refinar o cálculo estatístico.

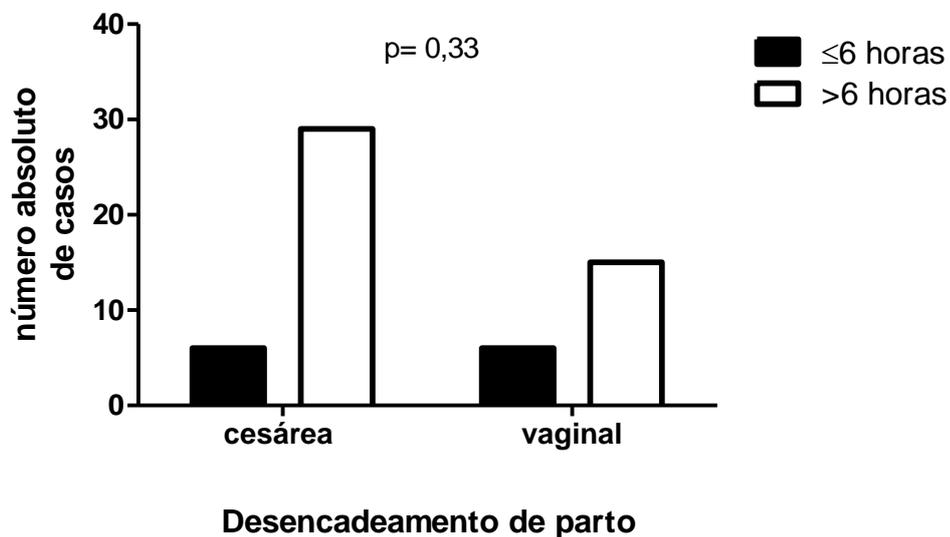


Figura 3. Relação do intervalo (horas) entre a primeira dose e a segunda dose do misoprostol com o desencadeamento de parto.

Analisou-se que não houve diferença estatística ($p=0,23$) na relação do segundo intervalo entre as doses do misoprostol com o desencadeamento de parto (**Figura 4**). O terceiro intervalo entre a quinta e sexta doses foi excluído por não ter número suficiente para uma análise estatística.

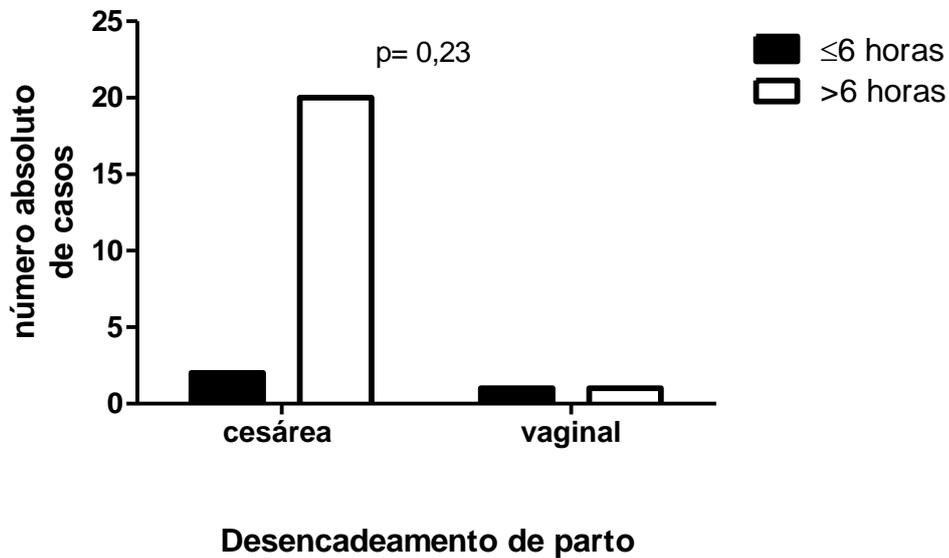


Figura 4. Relação do intervalo (horas) entre a terceira dose e a quarta dose do misoprostol com o desencadeamento de parto.

Após as análises estatísticas entre a relação do número de comprimidos com o desencadeamento parto, investigou-se os motivos que causaram a interrupção do uso do misoprostol. (**Quadro 2**). Dessa maneira, 25,6% das nulíparas utilizaram ocitocina após a administração do misoprostol.

Quadro 2. Motivos da interrupção da administração do misoprostol

Motivos da interrupção do misoprostol	Valores absolutos	Frequência %
Iminência de eclâmpsia	15	16.7
Causas do RN(cardiotocografia)	12	13.3
Parto vaginal, obito fetal	10	11.1
Falha terapêutica	7	7.8
Opção médica	6	6.7
Outros	5	5.6
Comorbidades: Hipotireoidismo, Asma brônquica, Risco de aloimunização, Taquissistolia uterina, Saída de líquido meconial, Septo 3 vaginal, Parada contração uterina	12	13.3
Total	90	100

Nosso trabalho apresentou uma taxa de 13,3 % de alterações na cardiotocografia, o que propiciou a suspensão do misoprostol e a opção pela cesárea. Foi observada a frequência de 7.8% para a falha terapêutica para o misoprostol após 48 horas.

A opção médica foi categorizada para os prontuários que mostraram discussões com a equipe médica do setor e, conseqüentemente, a opção foi a suspensão do misoprostol. Além disso, os motivos categorizados como “outros” foram duas morbidades com relevância para a mesma gestante que contribuiriam para a suspensão do misoprostol: taquissistolia e iminência de eclâmpsia, uso de ocitocina e distonia funcional, asma brônquica e cardiotografia alterada.

A análise dos prontuários mostrou três casos de hipotireoidismo que podem ser preocupantes durante o período da gestação. Nosso trabalho apresentou baixa incidência de taquissístolia (n=2), risco de aloimunização (n=2), presença de mecônio (n=1), hiperestimulação uterina (n=1), septo 3 vaginal (n=1) e parada contração uterina (n=1).

Discussão

O misoprostol é comprovadamente efetivo no amadurecimento do colo uterino.⁰⁵ A maioria dos estudos avaliou o misoprostol considerando como variáveis, a frequência de uso do fármaco, o desencadeamento do parto e a latência da primeira dose até o preparo do colo uterino.^{9,11} Alguns trabalhos avaliaram o misoprostol conjuntamente com outros métodos para a preparação do colo uterino e, outros, compararam as doses necessárias para o amadurecimento do colo.^{02,12} Contudo, não foi encontrado nenhum estudo com o uso racional do misoprostol, de forma segura, focado na posologia adequada, dose e horários corretos para o devido paciente, como na nossa pesquisa.

Nossas nulíparas apresentaram média de 25 (± 6) anos. Estudo realizado na mesma instituição demonstrou uma faixa de 16-38 anos, mas os autores compararam o uso do misoprostol com outros métodos para o preparo do colo uterino.¹² Quando comparamos a nossa média de idade com outro trabalho feito na cidade de Sobral (Ceará), a média de idade das gestantes cearenses foi próxima de 25,5 + 7,22 anos.⁰⁹

Em relação à idade gestacional, a média da população do nosso estudo foi 39 (± 1) semanas. Outros estudos mostraram idades gestacionais de 37 a 42¹² e 40,3+1,3.⁰⁹ A frequência de parto foi 50 % dos prontuários avaliados (n=90) e essa taxa foi aproximada aos 42,5% com avaliação de 142 mulheres.¹²

A frequência de operação cesariana (28%) foi relativamente elevada quando comparada a outros trabalhos e pode ser parcialmente atribuída ao fato da maioria destas gestantes serem nulíparas e com baixos escores de Bishop.⁰⁹ Nossa população em estudo são nulíparas e as taxas de cesáreas foram 55%, sendo os valores superiores aos de outros estudos.

11

Tais números são próximos à media nacional de 56% com taxas cesarianas prestadas nos serviços públicos.¹⁵ A frequência de parto vaginal foi de 69% em outro trabalho com uso

do misoprostol⁰⁹, no entanto, nossa frequência foi 11,1 % de uso do misoprostol que contribuíram para o parto vaginal. Além do mais, a taxa nacional de operações cesarianas tem aumentado progressivamente, e a operação cesariana tornou-se o modo mais comum de nascimento.¹⁵ Nossos resultados foram próximos (55,6%) à média nacional mesmo com o período de coleta de cinco meses.

Comparando-se as gestantes que tiveram partos cesáreos e a quantidade de comprimidos vaginais, o número foi 3,6 (\pm 2,4) de misoprostol.¹⁴ A dose total administrada de misoprostol em nulíparas foi de 65,0 (\pm 28,5) μ g para o preparo do colo uterino e as dosagens foram bem próximas de outros estudos.¹² Uma avaliação sobre métodos para o preparo do colo uterino apenas com misoprostol comparado ao uso de misoprostol, ocitocina e sonda Folley, mostrou uma maior taxa de desencadeamento espontâneo do parto e tendência a menor taxa de cesárea¹², entretanto nossos dados mostraram que, em números absolutos, o parto cesárea foi superior ao número de partos vaginais com menor valor numérico (n=90).

Em relação ao número de partos vaginais e a posologia, o número absoluto de partos vaginais foi inferior. É importante ressaltar que os intervalos de dose foram maiores que 6 horas e, conseqüentemente, poderiam resultar em alteração da farmacocinética do fármaco e perda de efetividade contribuindo para altas taxas de cesáreas.

Posteriormente, a relação da latência do misoprostol com a indução do trabalho de parto foi avaliada. A maioria dos estudos contabilizou o total de horas para a primeira dose de fármaco na dosagem de 25 μ g até o início do trabalho de parto, o que resultou em 1.212 minutos, ou seja, 20,2 horas em 32 mulheres¹³ e média de 17, 3 (\pm 11,8) horas em 153 gestantes¹⁴.

Um estudo no Ceará (Brasil) categorizou grupos de gestantes que receberam as doses de 50 μ g a cada hora.⁰⁹ Diferentemente de outros estudos, nosso trabalho considerou o intervalo de doses para acompanhar a posologia de seis em seis horas a fim de investigar

possíveis alterações de horário das doses. Foram demonstrados baixos números de gestantes que receberam misoprostol nos horários adequados, intervalos de seis horas com valor de $p=0,33$, um valor inferior ao $p = 1,34-2,67$ de outro trabalho.⁰⁹

Analisou-se que não houve diferença estatística ($p=0,23$) na relação do segundo intervalo entre as doses do misoprostol com o desencadeamento de parto, mesmo que o valor de p seja inferior novamente quando comparado ao $p=1,34-2,67$.⁰⁹ Nosso valor foi inferior ao número de partos vaginais ($n=5$) que usaram misoprostol quando associado com gestantes que receberam o fármaco na mesma dosagem ($n= 16$)⁰⁷.

Outros trabalhos mostraram que o uso do misoprostol resultou em menor tempo para o desencadeamento espontâneo do parto, menor necessidade de ocitocina e maior número de pacientes com taquissistolia.¹² Ao contrário, nossos resultados mostraram que o uso de ocitocina foi a maior causa da interrupção de misoprostol.

Foi observada a frequência de 7.8% para a falha terapêutica para o misoprostol após 48 horas. A mesma avaliação foi classificada como insucesso em outro trabalho¹². Da mesma forma, altas taxas de taquissistolia provocadas pelo uso do misoprostol não são indicativas à administração do fármaco, principalmente, em pacientes portadoras de cesárea pregressa, pois aumenta o risco de ruptura uterina.

Na comparação com outros estudos, foi um número bem próximo dos 11,1 % dos casos diagnosticados com bradicardia fetal e que favoreceram o desencadeamento por parto cesáreo. Nosso trabalho apresentou baixa incidência de presença de mecônio ($n=1$) e taquissistolia ($n=2$), semelhante ao trabalho cearense ($n=1$ para parto vaginal e $n=4$ para parto cesáreo)⁰⁹, mas outros trabalhos mostraram um número maior de casos.¹²

Uma das limitações do estudo é o fato de ser retrospectivo, o que não possibilitou um maior acompanhamento e compreensão de possíveis interferentes no período de latência da administração dos comprimidos vaginais de misoprostol, o preparo do colo uterino e o início do trabalho de parto. Outro fator limitante foi o número elevado de prontuários incompletos ou dados ilegíveis que foram excluídos, mas que contribuiriam para o enriquecimento do estudo.

Portanto, o presente estudo demonstrou dados que podem ser interessantes para o acompanhamento farmacoterapêutico e a promoção do uso racional do misoprostol. O treinamento e a divulgação são ferramentas importantes para a correta posologia com a participação do farmacêutico integrada à equipe médica por meio de informativos e palestras integrativas.

Conclusão

As gestantes de parto cesáreo receberam mais comprimidos para o amadurecimento do colo uterino quando comparado com as nulíparas com desencadeamento por parto vaginal. A maioria das gestantes recebeu doses de misoprostol em intervalos acima das seis horas preconizada. Outro dado é o alto número de casos absolutos de indicações para o uso de ocitocina, entretanto acreditamos que o motivo de interrupção para utilização do misoprostol seja relacionado à inefetividade do fármaco pela administração em intervalos inadequados. Dessa maneira, o conhecimento sobre o uso do misoprostol no hospital pode contribuir para o uso racional e, conseqüentemente, obter maior efetividade do medicamento.

Referências

1. Oliveira T.A, *et al.*, Eficácia de dinoprostone e misoprostol para indução do trabalho de parto em nulíparas, *RevBrasGinecol Obstet.*; 33(3), p.118-22,2011;
2. Gomez J. D., *et al*, Efficacy and safety of misoprostol, dinoprostone and Cook's balloon for labour induction in women with fetal growth restriction at term, *Arch GynecolObstet*, 2017;
3. Tang S.A, Gemzell Danielson K., Ho, P.C., Misoprostol: Pharmacokinetic profiles, effects on the uterus and side effects, *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, 99, S160-167, 2007;
4. PORTARIA Nº 344, DE 12 DE MAIO DE 1998, Aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial, Ministério da Saúde, Brasília;
5. Correa M.C.D.V. e Mastrella M., Aborto e misoprostol: usos médicos, práticas de saúde e controvérsia científica, *Ciência & Saúde Coletiva*, 17:7, p.1777-1784, 2012;
6. Bakker, R., *et al.*, The role of prostaglandins E1 and E2, dinoprostone, and misoprostol in cervical ripening and the induction of labor: a mechanistic approach, *Arch GynecolObstet*, *Arch GynecolObstet*, 2017;
7. Tedesco R.P., *et al.*, Efetividade de duas diferentes doses de misoprostol por via vaginal para preparo cervical e indução do parto, *RBGO* 24 (10), p. 641-646, 2002;
8. Foote E.F., Lee D.R., Karim A., Keane W.F., Halstenson C.E., Disposition of misoprostol and its active metabolite in patients with normal and impaired renal function. *J Clin Pharmacol* 1995;35 (4): 384-9;
9. Sampaio Z. S., *et al.*, Fatores Associados ao Parto Vaginal em Gestantes de Alto Risco Submetidas à Indução do Parto com Misoprostol, *RGBO*, 26 (1), p.21-29, 2004;

10. Wing D.A., *et al.*, Factors affecting the likelihood of successful induction after intravaginal misoprostol application for cervical ripening and labor induction. *Am J ObstetGynecol*, 186, p.1237-43.2002;
11. Ministério da saúde, *Gestação de alto risco, Série A. Normas e Manuais Técnicos*, 5^a ed, Brasília, 2010;
12. Oliveira M.V.O, *et al.*, Sonda de Foley cervical *versus* misoprostol vaginal para o preparo cervical e indução do parto: um ensaio clínico, *Rev Bras Ginecol Obstet.* 32(7):346-51, 2010;
13. Filho, F.A.R., Junior, C.A.A., Feitosa, F.E.L., Carvalho, F.H.C., Arcanjo, F.C.N., Baixas doses de misoprostol vaginal (12,5 *versus* 25 mcg) para indução, do parto a termo, *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2007; 29(12):639-46;
14. Godoy Silva, T.A., *et al.*, Induction of Labor using Misoprostol in a Tertiary Hospital in the Southeast of Brazil, *Rev Bras Ginecol Obstet* 2017;39:523–528.
<https://doi.org/10.1055/s-0037-1604259>;
15. MS/SVS/DASIS - Dados de 2012. Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos SINASC e SIP/ANS. 2013. Ministério da Saúde;