

# Indução do Parto com Misoprostol: Comparação entre duas Doses

## Labor Induction with Misoprostol: Comparison of Two Dose Regimens

Dimas Augusto Carvalho de Araújo, Luiz Carlos Navarro de Oliveira, Isabel Cristina Navarro de Oliveira, Daniela Dias Paiva Porto, Sérgio Vilela de Oliveira, Frederico Henrique Oliveira Junqueira  
Amaury Teixeira Leite Andrade

### RESUMO

**Objetivo:** *comparar a eficácia e segurança entre duas doses de misoprostol administradas por via vaginal para amadurecimento cervical e indução do parto.*

**Pacientes e Métodos:** *sessenta e uma pacientes com indicação médica para indução do parto e colo desfavorável foram incluídas neste estudo. Vinte e oito pacientes receberam 25 µg e trinta e três 50 µg de misoprostol, a intervalos de 4 horas, até um período máximo de 24 horas.*

**Resultados:** *a rotura prematura de membranas, gestação prolongada e doença hipertensiva específica da gestação foram as principais indicações para a indução do parto. O intervalo de tempo, em minutos, entre inserção do misoprostol até o parto vaginal foi similar nos grupos de 25 µg (416,3 ± 148,1) e 50 µg (425 ± 135,9). A porcentagem de parto vaginal foi de 82,2% e 81,9% nos grupos de 25 e 50 µg, respectivamente. Não houve diferença significativa entre os grupos no que se refere a complicações maternas e fetais.*

**Conclusões:** *a administração de misoprostol por via vaginal mostrou-se um método eficiente e seguro para o amadurecimento cervical e indução do parto. A dose de 25 µg mostrou ter eficácia e segurança comparável à de 50 µg.*

**PALAVRAS-CHAVE:** *Gravidez prolongada. Indução do parto. Rotura prematura de membranas.*

## Introdução

O parto induzido é aquele iniciado artificialmente, de modo que qualquer recurso que determine seu desencadear é denominado indutor do parto. Entretanto, para que tal procedimento possa ser executado, há necessidade de algumas condições, sendo considerada ideal para a indução do parto a presença de: colo maduro, centralizado, apagamento de no mínimo 50%, dilatação mínima de 2 cm, apresentação cefálica e existência de proporção feto-pélvica<sup>1</sup>. O parto só deve ser induzido se existirem condições para iniciá-lo e terminá-lo<sup>2</sup>. A indução de parto é, entretanto, frequentemente indicada em pacientes com colo desfavorável ou imaturo, resultando em partos difíceis, prolongados e com elevado índice de

cesarianas.

A ocitocina e as prostaglandinas são os agentes mais usados para indução do parto<sup>3,4</sup>. Em 1995, a dinoprostona foi aprovada pela "Food and Drug Administration" com o objetivo de atingir o amadurecimento cervical. Além do custo elevado e de apresentar uma meia-vida curta, necessita ser estocada em temperatura que varia de 2 a 8°C; pode ser utilizada em forma de gel na endocérvice a intervalos regulares. Para reduzir os inconvenientes das aplicações repetidas no colo uterino, foi desenvolvido um sistema para uso intravaginal contendo 10 mg de dinoprostona e que libera 0,3 mg/hora do medicamento, sendo inserido no fundo de saco vaginal posterior<sup>5,6</sup>. Este sistema permite a retirada do agente em caso de hiperestimulação. Embora a ocitocina seja eficaz e segura para iniciar as contrações uterinas, o seu sucesso depende das condições do colo<sup>3</sup>. Em pacientes com colo imaturo, podem ser aplicados agentes com o intuito de se obter o amadurecimento cervical, para posteriormente se iniciar o uso da ocitocina. A indução do parto com prostaglandinas oferece a vantagem de promover

Disciplina de Obstetrícia, Maternidade Therezinha de Jesus e Centro de Biologia da Reprodução, Universidade Federal de Juiz de Fora.

Correspondência:

Dimas Augusto Carvalho de Araújo  
Av. Barão do Rio Branco, 2595/1003 - Centro  
36010-011 - Juiz de Fora - MG

o amadurecimento cervical e simultaneamente induzir contratilidade miometrial<sup>4</sup>. As prostaglandinas podem causar contrações uterinas excessivas, aumentando a morbidade materna e perinatal<sup>7</sup>. O uso das prostaglandinas em lugar da ocitocina tem sido estudado, incluindo uma variedade de classes, dosagens e vias de administração<sup>7,8,9</sup>. Trabalhos recentes têm mostrado que o misoprostol (uma prostaglandina sintética, utilizada para prevenção de úlceras pépticas) é um agente eficiente para amadurecimento cervical e indução do parto<sup>10</sup>. As doses utilizadas inicialmente para indução do parto foram empíricas e variavam de 25 µg em intervalos de 3 a 6 horas até 200 µg em dose única por via intravaginal ou oral<sup>10,11,12</sup>. Alguns estudos iniciais mostraram um aumento na incidência de taquissístolia com o misoprostol, embora a porcentagem de pacientes que apresentavam alterações na frequência cardíaca fetal decorrente deste aumento da atividade uterina não tenha se alterado significativamente<sup>10,11,12,13</sup>. A taquissístolia parece ser dose dependente, já que foi mais freqüentemente observada em pacientes que receberam doses mais elevadas entre 50 µg e 100 µg em intervalos de 3 a 4 horas<sup>11,12,13</sup>.

Como as doses adequadas de misoprostol para preparo e indução de parto em gestantes com fetos vivos não estão bem estabelecidas, o objetivo deste estudo foi avaliar a segurança e eficácia do misoprostol administrado intravaginal nas doses de 25 µg e 50 µg para indução do parto com fetos vivos.

## Pacientes e Métodos

Este foi um estudo clínico, prospectivo e randomizado, realizado em gestantes atendidas no Serviço de Obstetrícia da Universidade Federal de Juiz de Fora - Maternidade Therezinha de Jesus, para indução do parto, no período de julho de 1997 a fevereiro de 1999. Foi aprovado pela Comissão de Ética da instituição.

Os critérios de inclusão foram: 1 - indicações obstétricas e médicas para indução do parto (patologias hipertensivas na gravidez, rotura prematura de membranas, diabetes mellitus, gestação pós-termo e hipertireoidismo); 2 - cérvix não-favorável (índice de Bishop  $\leq 4$  com ausência de atividade uterina); 3 - idade gestacional  $\geq 37$  semanas com feto único e apresentação de vértice; 4 - paridade inferior a 5. Foram excluídas as pacientes com cicatriz uterina prévia, gestações com fetos patológicos e pacientes com alguma contra-indicação para o parto vaginal e uso

do análogo de prostaglandina (asma, glaucoma, doença cardíaca, renal e disfunção hepática).

Uma vez preenchidos os critérios para inclusão no estudo, as pacientes eram orientadas sobre o mesmo e um consentimento pós-informação era obtido de cada participante.

As pacientes recebiam de forma randomizada 50 µg ou 25 µg de misoprostol inseridos no fundo de saco vaginal posterior a cada 4 horas, até a obtenção de um padrão contrátil adequado (2 ou mais contrações de 25 mmHg de intensidade em 10 minutos e dilatação cervical  $\geq 3$  cm) nas primeiras 24 horas após a inserção da 1ª dose. Após a inserção inicial as pacientes eram internadas e permaneciam em repouso em decúbito lateral esquerdo. O misoprostol foi preparado em laboratório e tinha apresentação idêntica, sendo impossível para o pesquisador identificar quais eram de 25 µg ou de 50 µg. As pacientes eram identificadas com um número seqüencial, sendo o pesquisador principal responsável pelos envelopes que continham a numeração e a medicação a ser utilizada.

A cardiotocografia externa intraparto contínua foi realizada em todas as pacientes, antes e durante o trabalho de parto. O índice de Bishop foi calculado antes de se iniciar a indução, e sempre pelo mesmo profissional.

A atividade uterina foi avaliada por meio de monitorização por cardiotocografia externa usando-se como parâmetros: a frequência e duração das contrações e a presença ou não de taquissístolia, hipertonia e síndrome da hiperestimulação. Taquissístolia foi definida como a presença de seis ou mais contrações em 2 períodos consecutivos de 10 minutos. Hipertonia foi definida como uma única contração com duração maior que 2 minutos e a síndrome da hiperestimulação como a presença de taquissístolia ou hipertonia associada à alteração da frequência cardíaca fetal<sup>1</sup>.

Foram avaliados os aspectos epidemiológicos (idade e raça), antecedentes obstétricos (número de gestações, partos e idade gestacional), aspectos assistenciais (indicação da interrupção da gravidez, índice de Bishop, terapêutica com misoprostol e via de parto) e os resultados materno-fetais nos dois grupos. A análise estatística foi realizada utilizando-se o teste do  $\chi^2$  e o teste t de Student. Considerou-se o nível de significância de 0,05 ( $p < 0,05$ ).

## Resultados

Foram incluídas neste estudo 61 pacientes. Vinte e oito pacientes receberam 25 µg e trinta e

três 50 µg de misoprostol. A distribuição das pacientes quanto a idade, raça e número de gestações foi similar em ambos os grupos. Entretanto, o grupo de 50 mg apresentou um número maior de nulíparas com conseqüente redução no índice de Bishop (Tabela 1). As causas mais freqüentes para indução do parto foram a rotura prematura de membranas, gestação prolongada e a doença hipertensiva específica da gravidez (Tabela 2).

**Tabela 1** - Características das pacientes em estudo comparativo entre duas doses de misoprostol para indução do parto.

Dose	25 µg (n = 28)	50 µg (n = 33)
Idade (anos)	27,1 ± 8,4	24,5 ± 6,6
Idade gestacional (semanas)	39,8 ± 2,4	39,6 ± 1,8
Bishop ≤4	2,5 ± 1,2	2,1 ± 1,3*
Nulíparas	9 (32,1%)	22 (66,6%)*
Raça branca	10 (35,8%)	18 (54,5%)
Raça não-branca	18 (64,2%)	15 (45,5%)

\* p < 0,05

**Tabela 2** - Indicações para indução do parto em cada grupo (doses de 25 mg e 50 mg).

Indicações	25 µg (n = 28) %	50 µg (n = 33) %
RPM	46,4	39,4
Gravidez prolongada	21,4	30,3
DHEG	17,8	21,2
Outros*	14,4	9,1

RPM: Rotura prematura de membranas; DHEG: doença hipertensiva específica da gestação.

\*Diabetes mellitus, hipertensão arterial crônica, hipertiroidismo.

O intervalo entre a primeira inserção do misoprostol e o parto foi similar nos dois grupos mesmo havendo predomínio de nulíparas no grupo de 50 µg. O parto vaginal após a inserção de apenas uma dose ocorreu em 32,1% das pacientes do grupo de 25 µg e em 42,8% das do grupo de 50 µg (Tabela 3).

No grupo utilizando 25 µg de misoprostol, 64,4% das pacientes tiveram parto espontâneo e 17,8% parto a fórceps de alívio; já no grupo recebendo 50 µg, 58,8% tiveram parto espontâneo e 23,1% parto a fórceps de alívio (p > 0,05). A taxa de parto cesáreo não diferiu significativamente entre os dois grupos. Cinco pacientes tratadas com 25 µg tiveram parto por via abdominal (17,8%), assim como seis pacientes que usaram 50 µg

(18,1%). As indicações para cesarianas foram similares entre os grupos: sofrimento fetal (2 casos no grupo de 25 µg e 1 caso no de 50 µg), distocia de colo uterino (2 casos em cada grupo) e distocia de posição (2 casos no grupo de 50 µg e 1 caso no de 25 µg). Apenas uma paciente que recebeu 25 µg de misoprostol necessitou de ocitocina para acelerar o trabalho de parto e foi considerada como falha de indução.

**Tabela 3** - Intervalo de tempo (em minutos) entre a primeira inserção do misoprostol e o parto (média ± DP).

Indicações	25 µg (n = 28)	50 µg (n = 33)
Inserção até o parto vaginal ou cesáreo (min)	444,9 ± 147,2	441,5 ± 139,4
Inserção até o parto vaginal (min)	416,3 ± 148,1	425,6 ± 135,9
Parto vaginal após dose única	9 (32,1%)	12 (42,8%)

Os resultados neonatais e as alterações na contratilidade uterina foram similares entre os 2 grupos (Tabela 4). Apenas 3,6% (grupo de 25 µg) e 6,1% (grupo de 50 µg) apresentaram Apgar abaixo de 7 no primeiro minuto, e no quinto minuto, todos os recém-nascidos apresentaram Apgar acima de 7, indicando assim boa vitalidade. As alterações dos batimentos cardíacos dos fetos e a presença de mecônio apesar de serem mais freqüentes no grupo de 50 µg, não foram significativamente diferentes do grupo recebendo 25 µg de misoprostol. A incidência de taquissístolia e hiperestimulação foi similar entre os grupos.

**Tabela 4** - Morbidade materna e fetal com o uso de misoprostol.

Indicações	25 µg (n = 28)	50 µg (n = 33)
<b>Fetais</b>		
Apgar < 7		
1° min	1 (3,6%)	2 (6,1%)
5° min	0 (0%)	0 (0%)
Alterações do BCF*	2 (7,1%)	5 (15,1%)
Mecônio	0 (0%)	2 (6,1%)
<b>Maternos</b>		
Taquissístolia	4 (14,3%)	6 (18,2%)
Hiperestimulação	2 (7,1%)	2 (6,1%)

BCF: batimento cardíaco fetal.

\*Taquissístolia, bradicardia, arritmia.

As principais reações adversas com o uso do misoprostol foram náuseas (11,6% x 19,2%) e vômitos (10,1% x 18,9%) respectivamente nos grupos de 25 e 50 µg ( $p > 0,05$ ). Foram de intensidade leve e medicados quando necessário com metoclopramida por via endovenosa. Uma paciente necessitou de curetagem uterina por retenção de restos placentários.

## Discussão

Desde o primeiro relato em 1987 sobre o uso de misoprostol para a indução de parto em fetos mortos no terceiro trimestre da gestação, foram publicados diversos estudos avaliando esta nova opção para indução da gestação com fetos vivos. As doses utilizadas nestes estudos variaram desde 25 µg a cada 2 a 6 horas, 50 µg a cada 3 a 6 horas ou 200 µg em dose única; as vias utilizadas foram a intravaginal e a oral<sup>10,11,12,13</sup>. Em recente meta-análise de estudos clínicos randomizados avaliando a eficácia e segurança do misoprostol, mostrou-se que o uso do mesmo leva a uma importante redução nas taxas de cesariana e aumenta a incidência de partos vaginais nas primeiras 24 horas do uso do medicamento<sup>13</sup>. Estudos têm comparado diferentes doses de misoprostol com ocitocina por via endovenosa, prostaglandinas ou placebo para preparo cervical e indução do parto em gestantes com fetos vivos e a termo e na maioria deles o misoprostol tem-se mostrado mais eficaz<sup>10,11,12,13,14</sup>. Chuck e Huffaker<sup>5</sup> mostraram que o misoprostol intravaginal é mais eficaz, barato e tão seguro quanto a dinoprostona gel para indução do parto. Nos estudos nos quais se comparou o misoprostol intravaginal com a prostaglandina E<sub>2</sub> gel observou-se maior número de parto vaginais em 24 horas nas usuárias de 50 µg de misoprostol. Contudo, estas apresentaram uma maior incidência de taquissístolia, porém sem diferenças significativas nas taxas de cesariana e hipec-restimulação<sup>10,11,12,13,14</sup>.

Farah et al.<sup>7</sup> confirmaram a segurança e eficácia do misoprostol, mostrando que 83% das pacientes evoluíram para o parto durante as primeiras 24 horas da indução e Surbek et al.<sup>14</sup> utilizando 50 µg de misoprostol, observaram que 51% das pacientes evoluíram para o parto após uma única dose da droga. Neste estudo mostramos que 82% das pacientes tiveram parto nas primeiras 24 horas e 42,8% no grupo de 50 µg e 32,1% das pacientes no grupo de 25 µg tiveram parto após uma única dose.

Wing et al.<sup>9</sup> observaram uma incidência de

7,1% de taquissístolia com o uso de 25 µg de 4/4 horas e de 14,6% de 3/3 horas. Neste estudo encontramos uma incidência de 14,3% de taquissístolia no grupo de 25 µg e 18,2% no grupo de 50 µg de misoprostol. Entretanto, não houve uma correlação com o aumento na incidência de complicações materno-fetais. Surbek et al.<sup>14</sup> relatam 33% de alterações dos batimentos cardíacos fetais e mecônio em 28% dos trabalhos de parto. No presente trabalho encontramos uma maior prevalência de alterações no batimento cardíaco fetal (15,1% x 7,2%) e presença de mecônio (6,1% x 0%) no grupo de 50 µg, porém sem diferença significativa.

O índice de cesariana foi de 18% e encontra-se de acordo com outros estudos, como o de Farah et al.<sup>7</sup> que tiveram uma incidência de 14%.

O misoprostol nas duas doses estudadas apresenta-se como uma opção segura para a indução do parto, com índices aceitáveis de cesariana e reduzida incidência de complicações materno-fetais. Como os resultados com a dose de 25 µg de misoprostol são semelhantes aos de 50 µg, sugere-se que a primeira deveria ser a dose inicial.

## SUMMARY

*Purpose: to compare the efficacy and safety between two doses of intravaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labor.*

*Patients and Methods: sixty-one patients with medical indication for induction of labor and unfavorable cervix were included in this study. Twenty-eight of them received 25 µg and thirty-three 50 µg misoprostol, every four hours until delivery.*

*Results: premature rupture of membranes, prolonged gestation and preeclampsia were the main indications for labor induction. The time interval, in minutes, from insertion of misoprostol until delivery was similar for the 25 µg (416.3 ± 148.1) and 50 µg (425.0 ± 135.9) groups. The percentage of vaginal delivery was 82.2% and 81.9% in the groups of 25µg and 50 µg, respectively. There was no significant difference between the two groups regarding fetal or maternal complications.*

*Conclusions: the administration of intravaginal misoprostol was shown to be an efficient and safe method for cervical ripening and induction of labor. The dose of 25 µg was similarly effective and safe when compared to 50 µg.*

**KEY WORDS:** *Postterm pregnancy. Labor induction. Preterm membrane rupture.*

## Referências

1. Cunnighan FG, Mac Donald BC, Gavit FN, Kenneth JL. Parturition. In: Cunnighan FG, editor. Williams Obstetrics. Standford: Appleton & Lange; 1997. p. 261-317.
2. Corrêa, MD. Indução do parto. In: Correa MD, editor. Noções Práticas de Obstetrícia. Belo Horizonte: MEDSI; 1999. p.193-200.
3. Wing DA, Rahall A, Jones MM, Goodwin M, Paul RH. Misoprostol: an effective agent for cervical ripening and labor induction. Am J Obstet Gynecol 1995;172:1811-6.
4. American College of Obstetricians and Gynecologists. Induction of labor. Washington (DC): The College; 1995. (Technical Bulletin No. 217).
5. Chuck FJ, Huffaker BJ. Labor induction with intravaginal misoprostol versus intracervical prostaglandin E<sub>2</sub> gel (Prepidil gel): randomized comparison. Am J Obstet Gynecol 1995;173:1137-42.
6. Smith CV, Rayburn WF, Miller AM. Intravaginal prostaglandin E<sub>2</sub> for cervical ripening and initiation of labor: comparison of a multidose gel and single, controlled-release pessary. J Reprod Med 1994; 39:381-4.
7. Farah, LA, Sanchez-Ramos L, Rosa C, Del Valle GO, Gaudier FL, Delke I, et al. Randomized trial of two doses of the prostaglandin E<sub>1</sub> analog misoprostol for labor induction. Am J Obstet Gynecol 1997; 177: 364-71.
8. Wing DA, Jones MM, Rahall A, Goodwin TM, Paul RH. A comparison of misoprostol and prostaglandin E<sub>2</sub> gel for preinduction cervical ripening and labor induction. Am J Obstet Gynecol 1995; 172:1804-10.
9. Wing DA, Ortiz Omphroy G, Paul RH. A comparison of intermittent vaginal administration of misoprostol with continuous dinoprostone for cervical ripening and labor induction. Am J Obstet Gynecol 1997;177:612-18.
10. Fletcher HM, Mitchell S, Simeon D, Frederick J, Brown D. Intravaginal misoprostol as a cervical ripening agent. Br J Obstet Gynaecol 1993;100:641-4.
11. Wing DA, Paul RH. A comparison of differing dosing regimen of vaginally administered misoprostol of preinduction cervical ripening and labor induction. Am J Obstet Gynecol 1996;175:158-64.
12. Sanchez -Ramos L, Kaumitz AM, Del Valle GO, Delke I, Schroeder PA, Briones DK. Labor induction with the prostaglandin E<sub>1</sub> methyl analogue misoprostol versus oxytocin: a randomized trial. Obstet Gynecol 1993;81:332-6.
13. Sanchez-Ramos L, Kaumitz AM, Wears RL, Delke I, Gaudier FL. Misoprostol for cervical ripening and labor induction: a meta analysis. Obstet Gynecol 1997;89: 633-42.
14. Surbek DV, Boesiger H, Hoesli I, Pavic N, Holzgreve W. A double blind comparison of the safety and efficacy of intravaginal misoprostol and prostaglandin E<sub>2</sub> to induce labor. Am J Obstet Gynecol 1997;177:1018-23.

## COMUNICADO AOS ASSOCIADOS E LEITORES

# FEBRASGO na Internet

Para informações e consultas temos à disposição quatro endereços eletrônicos:

**febrasgopresidencia@alphanet.com.br**  
**secretaria\_executiva@febrasgo.org.br**  
**publicacoes@febrasgo.org.br**  
**tego\_habilitacao@febrasgo.org.br**

**Home page: [www.febrasgo.org.br](http://www.febrasgo.org.br)**