

FEBRASGO POSITION STATEMENT

Uso de misoprostol em obstetrícia

Número 6 – Junho 2023

As Comissões Nacionais Especializadas em Assistência ao Abortamento, Parto e Puerpério, Assistência Pré-Natal, Doença Trofoblástica Gestacional, Gestação de Alto Risco, Medicina Fetal, Mortalidade Materna, Urgências Obstétricas, Violência Sexual e Interrupção Gestacional Prevista em Lei e Defesa e Valorização Profissional da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO) referenda este documento. A produção do conteúdo baseia-se em evidências científicas sobre a temática proposta e os resultados apresentados contribuem para a prática clínica.

Pontos-chave

- O misoprostol é um análogo da prostaglandina E1 (PGE1) que consta na Lista de Medicamentos Essenciais da Organização Mundial da Saúde (OMS) desde 2005.
- Brasil possui uma das regulações mais restritivas do mundo relacionadas ao uso do misoprostol, estabelecendo que o misoprostol tem uso hospitalar exclusivo, com controle especial, e venda, compra e propaganda proibidas por lei
- Atualmente, o misoprostol é a droga de referência para tratamento medicamentoso nos casos de aborto induzido, tanto no primeiro trimestre gestacional quanto em idades gestacionais mais avançadas.
- O misoprostol é uma medicação efetiva para o preparo cervical e indução do parto.
- O misoprostol é medicamento essencial para o manejo da hemorragia pós-parto.

Recomendações

- O uso do misoprostol está recomendado para as seguintes situações: abortamento legal, esvaziamento uterino por morte embrionária ou fetal, preparo cervical antes da indução do trabalho de parto (maturação de colo uterino), indução do parto e manejo da hemorragia pós-parto.
- O misoprostol é recomendado para o esvaziamento uterino na perda gestacional até 13 semanas, na dose de 800 mcg por via vaginal (quatro comprimidos de 200 mcg).
- Na preparação cervical para o aborto cirúrgico com menos de 13 semanas de gestação, recomenda-se a dose de 400 mcg de misoprostol, por via vaginal, 3-4 horas antes do procedimento.
- No aborto legal, para a interrupção da gravidez, recomenda-se o uso do misoprostol isolado de acordo com a idade gestacional para o esvaziamento uterino.
- Para o esvaziamento uterino no caso de morte fetal, recomenda-se o uso do misoprostol via vaginal, de acordo com a idade gestacional: entre 13 e 26 semanas, na dose de 200 mcg, a cada 4-6 horas; entre 27 e 28 semanas, na dose de 100 mcg, a cada 4-6 horas; e acima de 28 semanas, na dose de 25 mcg, a cada seis horas.
- Para a maturação cervical e para indução do parto com feto vivo, em gestação acima de 26 semanas, recomenda-se o uso de misoprostol na dose inicial de 25 mcg por via vaginal a cada 4-6 horas.
- Para a maturação cervical e para indução do parto com feto vivo, recomenda-se não utilizar misoprostol em mulheres com cesariana anterior, pelo maior risco de rotura uterina.
- O misoprostol é opção segura e efetiva para mulheres com rotura prematura de membranas e colo uterino desfavorável, desde que não apresentem contraindicações para o uso da medicação, como, por exemplo, cesariana prévia.
- Como parte do tratamento medicamentoso da hemorragia pós-parto, recomenda-se o uso de misoprostol por via retal, na dose de 800 mcg.
- No Brasil, recomenda-se que o misoprostol seja disponibilizado a todos os serviços de saúde de todos os níveis de atenção, e é desejável que o uso ambulatorial seja permitido, quando indicado.

Contexto clínico

O misoprostol é um análogo sintético da prostaglandina E1 (PGE1) com propriedades inibitórias da secreção gástrica e de proteção da mucosa, pela produção de bicarbonato e de muco. Foi primeiramente aprovado para ser utilizado na proteção da mucosa estomacal em pacientes sob uso de

anti-inflamatórios não hormonais.⁽¹⁾ Na prática obstétrica, esse medicamento tem sido amplamente utilizado na indução de aborto e como agente promotor de amadurecimento cervical para indução do parto a termo. A combinação de misoprostol e mifepristona é utilizada para abortos medicamentosos, com bom perfil de segurança, em vários países.

No Brasil, a comercialização do misoprostol é controlada para uso em ambiente hospitalar, na indução de parto e também para o aborto legal ou em casos de esvaziamento uterino no aborto ou feto morto retido. Há amplo debate sobre a padronização da dosagem no uso do misoprostol. Doses maiores de misoprostol são utilizadas para o aborto induzido e retido, e doses muito menores são utilizadas para o amadurecimento cervical e para indução do parto em gestações a termo.⁽²⁾ Também tem uso indicado para o tratamento da hemorragia pós-parto (HPP).

Quais são as propriedades farmacocinéticas do misoprostol?

O misoprostol é um análogo sintético da PGE1. No fígado, é metabolizado, sofre a desesterificação e transforma-se no metabólito ativo, o ácido misoprostol. Tem a capacidade de ligar-se às células musculares lisas uterinas, aumentando a força e a frequência das contrações uterinas.⁽³⁾ Ainda, no colo uterino, promove a quebra do colágeno no tecido conjuntivo, bem como a redução do tônus cervical.⁽⁴⁾ O misoprostol pode ser utilizado pelas vias oral, vaginal, sublingual e retal. Por via oral, 20-30 minutos após a ingestão, a droga atinge o pico máximo, permanecendo detectável por até quatro horas. O misoprostol administrado por via sublingual é absorvido mais rapidamente e tem concentrações de pico mais altas do que quando administrado por via oral, o que tende a causar taxas mais altas de efeitos colaterais gastrointestinais com qualquer dose.⁽⁵⁾ Por via vaginal, a biodisponibilidade geral da droga é maior, pois a absorção é mais lenta do que nas outras vias, sendo o pico máximo plasmático alcançado em 40-60 minutos, mantendo-se estável até duas horas após a aplicação. A via vaginal também possibilita maiores efeitos no colo uterino e no útero.⁽⁶⁾ A farmacocinética do misoprostol retal é semelhante à do misoprostol vaginal, mas com uma biodisponibilidade global mais baixa e um nível plasmático de pico significativamente mais baixo.⁽⁷⁾ Demonstrou-se que os níveis de misoprostol no leite materno atingem o pico e declinam rapidamente, com uma meia-vida média em torno de uma hora. Também aparece normalmente no colostro e no leite, mas os baixos níveis detectados sugerem que é mínima a quantidade de misoprostol que possa ser potencialmente ingerida pelo recém-nascido.⁽⁴⁾

Quais são os efeitos adversos e contraindicações ao uso do misoprostol?

A despeito de outras prostaglandinas poderem causar infarto do miocárdio e broncoespasmo, o misoprostol não está associado a esses efeitos. Doses tóxicas não foram bem estabelecidas, e doses cumulativas de até 2.200 mcg em 12 horas são bem toleradas sem efeitos adversos importantes.⁽⁸⁾ Um caso de *overdose* não letal por misoprostol foi relatado após a ingestão de 6.000 mcg, cursando com hipertermia, rhabdomiólise, hipoxemia e acidose metabólica.⁽⁹⁾ Um caso fatal foi relato após a ingestão de 12.000 mcg (60 comprimidos), causando hemorragia gastrointestinal com necrose gástrica

e esofágica e falência orgânica.⁽¹⁰⁾ Os efeitos adversos mais comuns do misoprostol são náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, calafrios, tremores e febre. Todos esses efeitos são dose-dependentes.⁽⁸⁾ Os efeitos gastrointestinais podem ocorrer em cerca de 35% das mulheres e são mais comuns após a administração oral ou sublingual. Diarreia é o efeito adverso mais comum e usualmente leve e autolimitado a um dia.⁽¹¹⁾ Tremores e febre também são efeitos transitórios e podem ocorrer em 28% e 7,5%, respectivamente, das mulheres que usaram 600 mcg de misoprostol por via oral.⁽¹²⁾ A ocorrência de febre e tremores do misoprostol, no manejo ativo do terceiro período, favorece o uso rotineiro da ocitocina como droga de escolha para a prevenção da hemorragia.⁽¹³⁾ Na indução do parto, a hiperestimulação uterina é um dos efeitos adversos mais frequentes, mas é dose-dependente. O risco da hiperestimulação uterina era elevado com doses altas de misoprostol utilizadas no passado. Com baixas doses (≤ 50 mcg de dose inicial), o risco é similar ao do dinoprostone, de 4% a 12%, a depender da via e da posologia.⁽¹¹⁾ Na metanálise da Cochrane, o risco de hiperestimulação com alteração da frequência cardíaca fetal foi significativamente menor com misoprostol oral em baixa dose (3,4%), em comparação ao dinoprostone vaginal (7,0%; RR: 0,49; 0,40-0,59). Nessa mesma metanálise, também foi verificado menor risco de hiperestimulação com alteração cardíaca fetal com misoprostol oral (3,9%), em comparação com a via vaginal (5,7%; RR: 0,69; 0,53-0,92).⁽¹⁴⁾ Como resultado da hiperestimulação (hipersístolia ou taquissístolia com ou sem hipertonia), podem ocorrer sofrimento fetal, presença de mecônio no líquido amniótico e ruptura uterina.⁽¹⁵⁾ A ruptura uterina é o efeito adverso mais temido na indução do parto, especialmente nas mulheres com cicatriz uterina prévia. Há relatos de casos de ruptura uterina na indução do abortamento de primeiro trimestre, mas são extremamente raros, e a maioria dos casos de ruptura uterina foi descrita em induções de terceiro trimestre e associada à cicatriz uterina anterior ou outros fatores de risco.⁽⁷⁾ O risco de ruptura uterina em mulheres com indução do parto vaginal após cesárea com misoprostol é de 6% a 12%.⁽¹¹⁾ Dessa forma, essa é usualmente uma contraindicação ao uso do misoprostol.^(16,17) É importante ressaltar que no segundo trimestre o misoprostol pode ser utilizado em mulheres com cesárea prévia, visto que a maioria dos estudos aponta para risco de ruptura uterina baixa.⁽¹⁷⁾ Uma metanálise identificou que esse risco não é significativamente diferente quando a mulher tem uma cesárea prévia (0,47%), em comparação a nenhuma cicatriz uterina (0,08%; RR: 2,36; 0,39-14,32), no entanto é significativamente maior com duas ou mais cesáreas anteriores (2,5%; RR: 17,55; 3-102,8).⁽¹⁸⁾

Quais os efeitos teratogênicos do misoprostol?

O *Food and Drug Administration* (FDA) classifica o misoprostol como droga de categoria X (evidência de teratogênese em animais e humanos) no primeiro e segundo

trimestres da gravidez. Estudos em animais demonstraram que em doses elevadas (6,25 a 625 vezes a dose terapêutica humana máxima) houve redução significativa da fertilidade. Em coelhas prenhes, doses de 300 a 1.500 mcg/kg de misoprostol nos dias 7 a 19 da embriogênese foram associadas a efeitos teratogênicos.⁽¹⁹⁾ Em humanos, as malformações relacionadas ao misoprostol foram descritas inicialmente em relatos de casos;⁽²⁰⁻²²⁾ posteriormente, estudos caso-controle, estudos prospectivos e de metanálises confirmaram os achados.⁽²³⁻²⁶⁾ A maioria desses dados procede do Brasil e envolve casos de malformações relacionadas ao insucesso de abortamento com o uso do misoprostol. Nos países em que o abortamento é legalmente permitido, raramente as pacientes continuam com a gestação após o insucesso do abortamento com o misoprostol. Em humanos, várias são as malformações associadas ao uso de misoprostol no primeiro trimestre da gestação, tais como: sequência de Moebius (comprometimento do VI e VII nervos cranianos, com paralisia dos olhos e músculos faciais), artrogripose, redução transversa de extremidades e membros, pé torto congênito, hidrocefalia, encefalocele, meningocele, microsomia hemifacial, trismo grave.^(21,26,27) O risco de qualquer malformação associada ao uso de misoprostol é de 2,64 (intervalo de confiança [IC] de 95%: 1,03-6,75) em relação ao grupo não exposto;⁽²⁵⁾ já os riscos para a sequência de Moebius e redução transversal dos membros foram de 25,31 (IC de 95%: 11,11-57,66) e 11,86 (IC de 95%: 4,86-28,90), respectivamente.⁽²⁴⁾ O mecanismo teratogênico imputado às malformações e alterações fetais é decorrente da disrupção vascular causada pelas contrações uterinas intensas e sangramento vaginal, os quais levam à hipoperfusão embrionária com hipóxia tecidual, dano celular endotelial e perda de tecido.^(24,28,29) As malformações e comprometimentos do produto conceptual dependem do estágio de desenvolvimento do embrião, com os riscos maiores relacionados ao primeiro trimestre da gestação. Ainda é controversa a relação de o risco de teratogenicidade ser dose-dependente, uma vez que estudos apontam, por exemplo, associação de malformações graves como hidrocefalia com doses baixas (200 mcg) e também com doses altas (800 mcg) de misoprostol.^(26,30) Portanto, não se consegue dar segurança em relação à ausência ou à gravidade das alterações após uso de qualquer dose do misoprostol no primeiro trimestre da gestação.

Como utilizar o misoprostol no esvaziamento uterino após morte embrionária?

O misoprostol é utilizado para o esvaziamento uterino na perda gestacional do primeiro trimestre. No exame ultrassonográfico, a perda gestacional pode ser caracterizada pelos seguintes aspectos: presença de saco gestacional sem vesícula vitelínica ou embrião e com diâmetro médio ≥ 25 mm; embrião com comprimento crânio-nádegas maior ou igual a 7 mm sem atividade cardíaca; ausência de embrião com batimento cardíaco duas semanas após um exame demons-

trando saco gestacional vazio ou ausência de embrião com batimento cardíaco 11 ou mais dias após exame demonstrando saco gestacional com vesícula vitelínica. Nessas situações, três condutas são possíveis: expectante, esvaziamento uterino mecânico ou esvaziamento farmacológico.⁽³¹⁾ A forma mais efetiva e segura da promoção do esvaziamento uterino farmacológico é a combinação de mifepristona (200 mg) seguida de misoprostol (1-2 dias após), com taxa de eficácia em torno de 90%, *versus* 70% no uso do misoprostol isolado.^(32,33) Como a mifepristona não é disponível, por não ter seu uso regulamentado no Brasil, o uso isolado do misoprostol é uma alternativa razoável. Existem vários protocolos, e a Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO)⁽¹⁷⁾ e a Organização Mundial da Saúde (OMS)⁽³⁴⁾ recomendam a administração de 800 mcg por via vaginal, sublingual ou bucal (quatro comprimidos de 200 mcg). A FIGO recomenda uma segunda dose após três horas.^(17,34) Não existem definições claras quanto ao intervalo e ao número de doses complementares, caso necessárias. Intervalos de dosagens mais longos têm o benefício de expor a paciente a um risco reduzido de efeitos adversos. Por outro lado, intervalos de dosagens mais curtos, mais próximos de três horas, podem ser necessários para gerar atividade uterina suficiente, em particular se o misoprostol for administrado por via bucal ou sublingual. A hiperestimulação uterina é rara, principalmente no primeiro trimestre; no entanto, o risco pode aumentar com intervalos de dosagens mais curtos. Em gestações com menos de 12 semanas, 1-3 doses de misoprostol são normalmente suficientes para a expulsão do conteúdo uterino.⁽³⁵⁾ Como principais vantagens do uso do misoprostol, podem-se elencar: evitar perfuração uterina e formação de sinequias; redução dos riscos de sequelas inerentes à dilatação mecânica do colo uterino; e não demanda de procedimento anestésico. Como desvantagens, tem-se o maior tempo de resolução (às vezes dias), maior prevalência de alguns sintomas, como cólicas, sangramento, náuseas, febre e calafrios, necessidade eventual de complementação cirúrgica e de hemotransfusão e a ansiedade da mulher por causa da espera.^(31,36) Na opção pelo esvaziamento mecânico do útero, o misoprostol pode ser utilizado para preparo do colo, evitando ou facilitando a dilatação instrumental, antes da aspiração ou curetagem. A dose recomendada é 400 mcg, por via vaginal, 3-4 horas antes do procedimento. Caso disponível, a via sublingual pode ser utilizada em um intervalo de tempo menor (uma hora).^(17,31) O misoprostol é recomendado para o esvaziamento uterino na perda gestacional até 13 semanas, na dose de 800 mcg por via vaginal (quatro comprimidos de 200 mcg).

O uso do misoprostol no aborto legal

O Brasil possui uma das regulações mais restritivas do mundo relacionadas ao aborto induzido – a indução do aborto somente é permitida legalmente em casos de gravidez decorrente de estupro, risco de vida à mulher e anencefalia fetal – e ao uso do misoprostol. Em um estudo entre

países da África, Ásia e América Latina, o Brasil ficou ao lado apenas do Vietnã entre os que possuem maior restrição ao acesso ao aborto medicamentoso no mundo.⁽³⁷⁾ Na América do Sul, o Brasil é o único país que não disponibiliza o misoprostol diretamente às mulheres, para venda em farmácias ou disponibilizado nos serviços de saúde.⁽³⁸⁾ Ao contrário do que se possa imaginar, essas barreiras não conseguem reduzir a utilização do misoprostol pelas mulheres, já que metade dos abortos ilegais no país é realizada com esse medicamento.⁽³⁹⁾ O regime de uso do misoprostol isolado, recomendado para a indução do aborto nos casos previstos em lei, está apresentado no quadro 1.^(1,17,34) Utilize-se o medicamento até a expulsão dos produtos da concepção. No primeiro trimestre, três doses de misoprostol são geralmente suficientes para completar o tratamento.⁽⁴⁰⁾

Quadro 1. Regime de uso do misoprostol isolado de acordo com a idade gestacional para o esvaziamento uterino no aborto induzido/ aborto legal

Idade gestacional	Posologia
Até 14 semanas	800 mcg de misoprostol (via vaginal, sublingual ou bucal) a cada 3 horas
Entre 14 e 24 semanas	400 mcg de misoprostol (via vaginal, sublingual ou bucal) a cada 3 horas
Entre 25 e 28 semanas	200 mcg de misoprostol (via vaginal, sublingual ou bucal) a cada 4 horas
Acima de 28 semanas	100 mcg de misoprostol a cada 6 horas

Fonte: Krugh M, Maani CV. Misoprostol. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2022 [cited 2022 Dec 15]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539873/>. Morris JL, Winikoff B, Dabash R, Weeks A, Faúndes A, Gemzell-Danielsson K, et al. FIGO's updated recommendations for misoprostol used alone in gynecology and obstetrics. *Int J Gynaecol Obstet.* 2017;138(3):363-6. doi: 10.1002/ijgo.12181. World Health Organization. Abortion care guideline [Internet]. Geneva: WHO; 2022 [cited 2022 Oct 31]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK578942/pdf/Bookshelf_NBK578942.pdf.^(1,17,34)

Para o preparo do colo anterior ao aborto cirúrgico: em gravidezes acima de 12-14 semanas, o preparo de colo com 400 mcg de misoprostol (via vaginal ou bucal), 2-3 horas antes do tratamento cirúrgico, é recomendado rotineiramente.⁽³⁴⁾ Se a via sublingual for utilizada, é possível reduzir o tempo até o procedimento cirúrgico para 1-2 horas.⁽⁴⁰⁾ Em gravidezes antes de 12 semanas, o preparo de colo não deve ser utilizado rotineiramente, mas pode ser benéfico em casos específicos, tais como mulheres com maior risco de complicações durante a dilatação cervical, como, por exemplo, mulheres com anomalias cervicais ou antecedentes de cirurgia cervical.^(34, 41) Dados de segurança e eficácia do regime de tratamento com misoprostol isolado para o aborto induzido foram publicados em ensaio clínico randomizado com 2.066 mulheres que receberam três doses de 800 mcg de misoprostol.⁽⁴²⁾ Nesse estudo, apenas 0,04% das mulheres apresentaram sangramento vaginal com necessidade de retorno ao hospital. Não houve nenhum evento adverso grave entre as participantes do estudo. A OMS cita a possibilidade do uso associado do letrozol e misoprostol, como seguro e eficaz, na interrupção de gestações com menos de 13 semanas em cenários em que a mifepristona não está disponível (letrozol 10 mg por via oral a cada dia, por

três dias, seguido de misoprostol 800 µg por via sublingual no quarto dia).⁽³⁴⁾

É seguro o uso do misoprostol em regime ambulatorial?

A utilização do misoprostol em regime ambulatorial é considerada eficaz e segura, principalmente nas 12 primeiras semanas de gravidez, para o tratamento do aborto induzido. O uso do misoprostol nesse período apresenta efeitos adversos mínimos, como diarreia, vômitos, náusea e febre, que podem ser facilmente tratados por profissionais fora do ambiente hospitalar.⁽⁴²⁻⁴⁴⁾ O uso ambulatorial pode diminuir custos tanto para o sistema de saúde, pela dispensa de internação, quanto para as mulheres, que não precisam manter-se nos hospitais e, na maior parte das vezes, podem receber cuidado adequado nas unidades de saúde próximas ao seu domicílio.⁽³⁴⁾ Nos casos de indução do trabalho de parto, é recomendável que o uso do misoprostol seja realizado em ambiente hospitalar. Nos casos de indução do trabalho de parto, é recomendável que o uso do misoprostol seja realizado em ambiente hospitalar.

Como induzir esvaziamento uterino com misoprostol no óbito fetal entre 13 e 24 semanas?

No momento em que o diagnóstico de morte fetal é estabelecido, o profissional de saúde que assiste essa gestante e sua família deve ser capaz de responder às questões colocadas sempre de forma empática e acolhedora, mesmo que não haja respostas para todos os questionamentos realizados. Revisão sistemática que incluiu 14 trabalhos controlados e randomizados que avaliaram o uso de misoprostol no óbito fetal no segundo e no terceiro trimestres encontrou 100% de efetividade no esvaziamento uterino em 48 horas.⁽⁴⁵⁾ Estudos randomizados fundamentam o uso do misoprostol como agente de primeira linha na indução do trabalho de parto no óbito fetal entre 20 e 24 semanas, inclusive nas pacientes com antecedente de cesariana anterior.^(46,47) Diversos intervalos entre as doses, doses e vias de administração são descritos, mas nenhum mostrou clara evidência de superioridade. O regime de uso do misoprostol recomendado para o esvaziamento uterino, no caso de morte fetal entre 14 e 24 semanas de idade gestacional, é de 400 mcg, por via vaginal, a cada 4-6 horas.⁽³⁴⁾

Como usar o misoprostol na indução do parto de óbito fetal com mais de 24 semanas?

Nos casos de morte fetal com mais de 24 semanas, a indução do parto depende das condições de amadurecimento cervical. Nas pacientes com o colo favorável (índice de Bishop ≥ 6), a indução do trabalho de parto poderá ser iniciada com a ocitocina, sem o uso do misoprostol para amadurecimento cervical prévio. Nas pacientes com colo desfavorável e sem cicatriz uterina prévia, o misoprostol é o agente de escolha para preparo de colo e indução do trabalho de parto.^(17,34,48) Os seguintes esquemas são recomendados:

- 25-26 semanas: misoprostol 400 mcg, por via vaginal ou sublingual, a cada 4-6 horas;
- 27-28 semanas: misoprostol 100 mcg, por via vaginal ou sublingual, a cada 4-6 horas;
- Acima de 28 semanas: misoprostol 25 mcg, por via vaginal, a cada seis horas.

Em pacientes com cicatriz segmentar prévia e colo desfavorável, entre 24 e 28 semanas, o preparo de colo poderá ser realizado com método mecânico (balão transcervical) seguido do uso de ocitocina. O uso de misoprostol parece ser uma alternativa aceitável nessa idade gestacional, uma vez que o risco de ruptura uterina é baixo. Em estudo de revisão em que o misoprostol foi utilizado nessa idade gestacional, o risco de ruptura uterina foi de 0,28% (IC de 95%: 0,08-1,00) em pacientes com cesárea prévia *versus* 0,04% (IC de 95%: 0,01-0,20) em pacientes sem cesárea anterior.^(18,49,50) Entretanto, entre 24 e 26 semanas, podem ser sugeridas doses baixas de misoprostol (100 mcg a 200 mcg por dose).⁽⁵⁰⁾ Nas gestações com mais de 28 semanas, o preparo do colo para indução do parto deverá ser realizado de acordo com as recomendações para parturientes com feto vivo.

Como realizar a maturação do colo uterino e indução do parto com misoprostol?

No processo de indução do parto, quando a situação do colo uterino for desfavorável, recomenda-se um processo de amadurecimento, visando encurtar a duração da indução e aumentar a chance de parto vaginal. Geralmente, o colo é considerado desfavorável quando a pontuação de Bishop é menor que 6. Para esse processo, podem ser utilizados métodos mecânicos e/ou farmacológicos.^(16,51) As prostaglandinas, incluindo o misoprostol, são contraindicadas para amadurecimento cervical ou indução do parto em gestações a termo com cesariana prévia ou outra cirurgia uterina de grande porte, devido à associação com risco aumentado de ruptura uterina.⁽⁵²⁾ A atividade uterina regular preexistente é contraindicação relativa ao uso de misoprostol, uma vez que pode levar à atividade uterina excessiva. Deve-se considerar adiar ou evitar a administração se a paciente apresentar duas ou mais contrações dolorosas em 10 minutos, notadamente naquelas que já receberam ao menos uma dose de prostaglandina.⁽⁵³⁾ A apresentação de misoprostol para uso vaginal na indução de parto no Brasil consiste de comprimidos com 25 mcg do fármaco. A dose de 50 mcg é mais eficaz do que a dose de 25 mcg, mas resulta em taxas mais altas de taquissístolia, cesariana por comprometimento fetal, admissão em unidades de terapia intensiva neonatal e eliminação de mecônio.^(16,54) O intervalo entre as doses pode variar entre 3-6 horas. É variável o número de doses necessárias para a maturação cervical e/ou trabalho de parto efetivo. A ocitocina pode ser iniciada, se necessário, quatro horas após a dose final do misoprostol. Não existem definições quanto ao limite total de doses ou o tempo de maturação e/ou indução do parto.^(50,55,56) Em alguns países existe a disponibilidade de

um pessário de liberação controlada de misoprostol, com liberação de 200 mcg em 24 horas. Estudos comparativos com o pessário de dinoprostona mostraram um tempo médio significativamente menor para o parto vaginal e maior chance de taquissístolia.⁽⁵⁷⁾ Metanálise de 2021 apoiou o uso de baixas doses de misoprostol oral para indução do parto e sugeriu que uma dose inicial de 25 mcg pode oferecer um bom equilíbrio entre eficácia e segurança.⁽¹⁴⁾ Outras vias para o uso de misoprostol na indução do parto, incluindo administração bucal e sublingual, foram menos estudadas. Pequenos ensaios sugerem resultados semelhantes ou inferiores a administração por via vaginal ou oral.⁽⁵⁸⁻⁶⁰⁾ Para a maturação cervical prévia à indução do parto, em gestação acima de 26 semanas, recomenda-se o uso de misoprostol na dose inicial de 25 mcg por via vaginal a cada 4-6 horas.

Como utilizar o misoprostol na indução de parto na mulher com cesariana prévia?

As mulheres que planejam um parto vaginal após uma cesariana anterior (*Trial of labor after cesarean* – TOLAC) podem precisar de indução de parto. Existem duas preocupações: redução das chances de parto vaginal após cesariana (VBAC) e aumento do risco de ruptura uterina. Ter parto vaginal prévio e colo do útero favorável são os principais fatores preditivos de indução resultando em VBAC.⁽⁶¹⁾ A indução em si não reduz as chances de VBAC, quando comparada com a conduta expectante.⁽⁶²⁾ O grande risco é a ruptura uterina relacionada à indução. Independentemente do método utilizado na indução, mulheres com cesariana prévia e parto induzido têm maior risco de ruptura uterina do que aquelas em trabalho com parto espontâneo ou conduta expectante. A frequência de ruptura uterina em mulheres a termo que tiveram trabalho de parto induzido foi quase duas vezes maior do que a frequência em mulheres em que o trabalho de parto começou espontaneamente (1,5% *versus* 0,8%).⁽⁶³⁾ Os fatores associados a um risco aumentado de ruptura durante a tentativa de parto induzido após uma cesariana anterior (TOLAC) incluem:

- Não ter parto vaginal anterior – por exemplo, em um estudo, os riscos de ruptura durante o TOLAC induzido em mulheres sem parto vaginal anterior *versus* parto vaginal anterior foram de 1,5% e 0,6%, respectivamente;^(61,64)
- Uso de prostaglandinas – a indução com prostaglandinas parece estar associada a um risco maior de ruptura uterina do que a indução com ocitocina ou amadurecimento cervical com métodos mecânicos seguidos de administração de ocitocina.⁽⁶⁴⁾

Risco de ruptura com o uso de prostaglandinas – Não há dados de grandes estudos randomizados e faltam dados de estudos observacionais de boa qualidade sobre os efeitos das prostaglandinas isoladamente ou em combinação com outros agentes para amadurecimento cervical para o TOLAC. Muitos dos dados sobre o uso de prostaglandinas em mulheres com cesariana anterior foram derivados de estudos observacionais nos quais o

misoprostol (PGE1) foi usado, e os relatos sobre o uso de outras prostaglandinas, como a prostaglandina E2, são limitados por seu pequeno tamanho, a coadministração de outros agentes e a falta de estratificação por parto vaginal prévio.⁽⁶⁵⁾ *Prostaglandina não especificada* – A preocupação com o uso de prostaglandinas surgiu após a publicação de um grande estudo de coorte retrospectivo de base populacional que analisou dados de 20.095 primíparas que deram à luz após uma única cesariana anterior.⁽⁶⁵⁾ Nesse estudo, a taxa de ruptura uterina foi semelhante para as mulheres em trabalho de parto espontâneo e aquelas que foram induzidas sem o uso de prostaglandina, mas foi significativamente maior entre as mulheres induzidas com prostaglandinas (tipo não disponível). Especificamente, a taxa de ruptura uterina por categoria foi:

- Cesarianas repetidas sem trabalho de parto: 1,6 ruptura por 1.000 cesarianas planejadas de repetição;
- Trabalho de parto espontâneo: 5,2 rupturas por 1.000 partos espontâneos;
- Trabalho de parto induzido (sem prostaglandinas): 7,7 rupturas por 1.000 partos induzidos sem uso de prostaglandinas;
- Trabalho de parto induzido (com prostaglandinas): 24,5 rupturas por 1.000 partos induzidos com uso de prostaglandinas. Comparado com o parto cesáreo repetido, o risco relativo de ruptura com o uso de prostaglandinas foi de 15,6 (IC de 95%: 8,1-30,0).

No entanto, apesar do número de casos muito grande, as informações desse estudo são de um banco de dados; não foram realizadas revisões de prontuários individuais para verificar outros medicamentos administrados. O risco de ruptura uterina, relatado nesse estudo retrospectivo, foi menor em outro grande estudo prospectivo.⁽⁶⁶⁾ Nesse estudo, a taxa de ruptura uterina entre as pacientes induzidas com prostaglandina com ou sem ocitocina foi menor – 14 por 1.000 partos induzidos –, entretanto ainda é consideravelmente alta. Especificamente sobre o misoprostol (PGE1) – Um estudo randomizado sobre o uso de misoprostol para amadurecimento cervical para indução do parto em mulheres com cesarianas anteriores foi interrompido precocemente por questões de segurança, por conta de rotura uterina.^(67,68) Esse estudo e vários relatos de casos levaram alguns pesquisadores a concluir que o misoprostol está associado a um risco maior de ruptura uterina do que outras prostaglandinas e, portanto, não deve ser usado em mulheres que tentam TOLAC.^(51,68-71) A posições das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia mundialmente são:

- American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG – Estados Unidos)⁽⁶⁴⁾ – aconselha que o misoprostol não seja usado para amadurecimento cervical ou indução do parto em mulheres a termo com qualquer incisão uterina prévia e não aborda o uso de prostaglandina E2;
- Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC – Canadá)⁽⁷²⁾ – tem a mesma posição em re-

lação ao uso de misoprostol, porém permite o uso de prostaglandina E2 (dinoproston) em algumas circunstâncias e após aconselhamento apropriado;

- National Institute for Health and Care Excellence (Reino Unido)⁽⁵¹⁾ – concluiu que, se o parto for indicado, as mulheres que tiveram uma cesariana anterior podem receber a indução do parto com prostaglandina E2 vaginal, mas não citam o misoprostol.^(51,73)

Como conclusão, recomenda-se não utilizar misoprostol em mulheres com cesarianas anteriores, pelo maior risco de rotura uterina, e salienta-se que os métodos mecânicos estão disponíveis, são eficazes e seguros.

Como utilizar o misoprostol na indução de parto na rotura de membranas?

A rotura prematura de membranas (RPM) é uma das complicações mais comuns de gestações a termo e pré-termo, mas há uma lacuna no conhecimento sobre como o manejo afeta a taxa de cesariana. A idade gestacional no parto é o fator crítico que influencia o resultado perinatal, portanto o manejo geralmente é expectante quando longe do termo. Na RPM a termo, o risco de morbidade infecciosa da mãe e do feto aumenta com o maior tempo de ruptura das membranas. Portanto, a conduta expectante deve ser breve, com orientação de indução do parto.⁽⁷⁴⁾ As metanálises concluem que o misoprostol é agente eficaz e seguro para a indução do parto em mulheres com RPM a termo. Quando comparado com a ocitocina, o risco de anormalidades de contração e a taxa de complicações maternas e neonatais foram semelhantes entre os dois grupos.^(74,75) Misoprostol 25 mcg deve ser considerado como a dose inicial para amadurecimento cervical e indução do parto em mulheres com RPM. A frequência de administração não deve ser superior a 3-6 horas. Além disso, a ocitocina não deve ser administrada menos de quatro horas após a última dose de misoprostol. O misoprostol em doses mais altas (50 mcg a cada seis horas) pode ser apropriado em algumas situações, embora doses mais altas possam estar associadas a risco aumentado de complicações, incluindo taquissístolia uterina com desacelerações da frequência cardíaca fetal.⁽¹⁶⁾ Revisão da Cochrane sugere que a indução imediata do trabalho de parto em pacientes com RPM a termo. Comparada com a conduta expectante, a indução do trabalho de parto está associada a redução da infecção materna e possivelmente neonatal e menores custos de tratamento, sem aumento da cesariana.⁽⁷⁶⁾ Como conclusão, recomenda-se o uso de misoprostol como opção segura e efetiva para mulheres com RPM e colo uterino desfavorável, desde que não apresentem contra-indicações para o uso da medicação, como, por exemplo, cesariana prévia.

Misoprostol no manejo da hemorragia pós-parto: como utilizar?

A HPP afeta em torno de 2% de todas as pacientes, e em apenas 25% dos casos os fatores de risco são pronunciados, devendo o obstetra fazer profilaxia para 100% dos casos e

estar atento para a ocorrência de HPP, mesmo sendo feita a profilaxia medicamentosa. Há forte evidência de que a associação de uterotônicos prescritos no pós-operatório imediato do parto reduz a perda sanguínea maior que 500 mL: ergometrina mais ocitocina (RR: 0,70; IC de 95%: 0,59-0,84) e misoprostol mais ocitocina (RR: 0,70; IC de 95%: 0,58-0,86) e redução da necessidade de hemoderivados (RR: 0,51; IC de 95%: 0,37-0,70).⁽⁷⁷⁾ Isso não apenas pela associação de força de dois medicamentos, mas pelo fato de a ocitocina ser termolábil e por ser difícil a garantia de cadeia fria em toda a rota de produção, transporte e dispensação da medicação. Porém, a associação de dois uterotônicos aumenta a ocorrência de eventos colaterais, principalmente vômitos (RR: 2,11; IC de 95%: 1,39-3,18). Por isso, recomenda-se o uso de dois uterotônicos para pacientes de alto risco de HPP, sempre lembrando a contraindicação da ergometrina para pacientes hipertensas/pré-eclâmpsia. Os seguintes uterotônicos são recomendados para a profilaxia da HPP:

Ocitocina:

- No pós-parto vaginal: 10 UI, intramuscular, logo após o nascimento, em dose única;
- Na cesárea: 5 UI em infusão intravenosa lenta em três minutos e solução de manutenção (20 UI de ocitocina em 500 mL de soro fisiológico a 0,9% intravenosa a 125 mL/h por 4-12 horas);
- Misoprostol: 600 mcg via retal, em dose única;
- Ergometrina: 0,2 mg intramuscular, em dose única.

Para o tratamento medicamentoso da HPP, recomenda-se utilizar o misoprostol por via retal, na dose de 800 mcg. É importante lembrar que o início da ação do misoprostol retal é mais lenta que o dos outros uterotônicos, por isso ele deve ser adjuvante ao tratamento com a ocitocina. O misoprostol não deve ser usado de forma isolada, devendo-se manter a massagem uterina até o início do seu efeito, que pode demandar 15 a 20 minutos. Sempre considerar o uso de ácido tranexâmico 1 g por via intravenosa em 10 minutos, podendo-se repetir a dose de 1 g em 30 minutos se o sangramento persistir.⁽⁷⁸⁾

Quais normativas estão relacionadas com o uso do misoprostol?

No ofício circular No. 182/2021 do Gabinete da Presidência do Conselho Federal de Medicina,⁽⁷⁹⁾ manifestou-se pela impossibilidade do uso do misoprostol fora do ambiente hospitalar. O ofício destaca a Portaria da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) No. 344/98,⁽⁸⁰⁾ da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde, segundo a qual o misoprostol encontra-se na lista C1, que engloba substâncias sujeitas a controle especial (receita de controle especial em duas vias), com o adendo de que só será permitida a compra e o uso do medicamento contendo a substância misoprostol em estabelecimentos hospitalares devidamente cadastrados na Autoridade Sanitária. A OMS (World Health Organization, 2018), em seu guia,⁽⁸¹⁾ reconhece que o uso domiciliar do misoprostol é uma opção

segura e eficaz para as mulheres. Ademais, o medicamento foi adicionado, em 2019, à lista de medicamentos essenciais da OMS, quando então a indicação de que seria necessária supervisão médica presencial para administrar o aborto farmacológico foi retirada. Atualmente, no Brasil, as portarias e resoluções da Anvisa e manifestações do Conselho Federal de Medicina estabelecem que o misoprostol tenha uso hospitalar exclusivo, com controle especial. Há excessiva dificuldade no acesso e liberação do uso do misoprostol no Brasil, quando comparado aos demais países do mundo e recomendações da OMS. Com a existência do conjunto robusto de evidências, não há justificativas científicas para imposição de outras restrições ao misoprostol, além daquelas relativas aos medicamentos de controle especial, ou seja, a prescrição em receituário de duas vias, com retenção de uma via na farmácia, e a possibilidade de identificação de quem prescreveu o tratamento do aborto induzido.

Considerações finais

Na prática obstétrica, o misoprostol tem sido amplamente utilizado no abortamento legal, no esvaziamento uterino por morte embrionária ou fetal, no preparo cervical e indução do trabalho de parto e no manejo da HPP. Em desacordo com as evidências científicas acumuladas, o Brasil possui uma das regulações mais restritivas do mundo relacionadas ao uso do misoprostol. A grande dificuldade para aquisição, armazenamento e dispensação do medicamento, imposta pela Portaria No. 344/1998 da Anvisa, ainda em vigência, contribui para negar o direito a tratamentos ambulatoriais mais seguros para as mulheres que dele necessitam. Essas restrições também dificultam a disponibilidade desse medicamento, essencial e obrigatória, aos serviços de atenção obstétrica.

Referências

1. Krugh M, Maani CV. Misoprostol. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2022 [cited 2022 Dec 15]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539873/>
2. Mariani Neto C, Leão EJ, Barreto EM, Kenj G, De Aquino MM, Tuffi VH. [Use of misoprostol for labor induction with stillbirth]. *Rev Paul Med.* 1987;105(6):325-8. Portuguese.
3. Aronsson A, Bygdeman M, Gemzell-Danielsson K. Effects of misoprostol on uterine contractility following different routes of administration. *Hum Reprod.* 2004;19(11):81-4. doi: 10.1093/humrep/deh005
4. Kumar N, Haas DM, Weeks AD. Misoprostol for labour induction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2021;77:53-63. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2021.09.003
5. Tang OS, Schweer H, Seyberth HW, Lee SW, Ho PC. Pharmacokinetics of different routes of administration of misoprostol. *Hum Reprod.* 2002;17(2):332-6. doi: 10.1093/humrep/17.2.332
6. Allen R, O'Brien BM. Uses of misoprostol in obstetrics and gynecology. *Rev Obstet Gynecol.* 2009;2(3):159-68.
7. Tang OS, Gemzell-Danielsson K, Ho PC. Misoprostol: pharmacokinetic profiles, effects on the uterus and side-effects. *Int J Gynaecol Obstet.* 2007;99 Suppl 2:S160-7. doi: 10.1016/j.ijgo.2007.09.004
8. Goldberg AB, Greenberg MB, Darney PD. Misoprostol and pregnancy. *N Engl J Med.* 2001;344(1):38-47. doi: 10.1056/NEJM200101043440107
9. Bond GR, Van Zee A. Overdosage of misoprostol in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 199;171(2):561-2. doi: 10.1016/0002-9378(94)90302-6
10. Henriques A, Lourenço AV, Ribeiro A, Ferreira H, Graça LM. Maternal death related to misoprostol overdose. *Obstet Gynecol.* 2007;109(2 Pt2):489-90. doi: 10.1097/01.AOG.0000253248.64065.94

11. Elati A, Weeks A. Risk of fever after misoprostol for the prevention of postpartum hemorrhage: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2012;120(5):1140-8. doi: 10.1097/aog.0b013e3182707341
12. Lumbiganon P, Hofmeyr J, Gülmezoglu AM, Pinol A, Villar J. Misoprostol dose-related shivering and pyrexia in the third stage of labour. WHO Collaborative Trial of Misoprostol in the Management of the Third Stage of Labour. *Br J Obstet Gynaecol.* 1999;106(4):304-8. doi: 10.1111/j.1471-0528.1999.tb08266.x
13. Chong YS, Su LL, Arulkumaran S. Misoprostol: a quarter century of use, abuse, and creative misuse. *Obstet Gynecol Surv.* 2004;59(2):128-40. doi: 10.1097/01.OGX.0000109168.83489.66
14. Kerr RS, Kumar N, Williams MJ, Cuthbert A, Afraife N, Haas DM, et al. Low-dose oral misoprostol for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;6(6):CD014484. doi: 10.1002/14651858.CD014484
15. Weeks A, Alfirevic Z, Faúndes A, Hofmeyr GJ, Safar P, Wing D. Misoprostol for induction of labor with a live fetus. *Int J Gynaecol Obstet.* 2007;99 Suppl 2:S194-7. doi: 10.1016/j.ijgo.2007.09.011
16. ACOG Practice Bulletin No. 107: induction of labor. *Obstet Gynecol.* 2009;114(2 Pt 1):386-97. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181b48ef5
17. Morris JL, Winikoff B, Dabash R, Weeks A, Faúndes A, Gemzell-Danielsson K, et al. FIGO's updated recommendations for misoprostol used alone in gynecology and obstetrics. *Int J Gynaecol Obstet.* 2017;138(3):363-6. doi: 10.1002/ijgo.12181
18. Andrikopoulou M, Lavery JA, Ananth CV, Vintzileos AM. Cervical ripening agents in the second trimester of pregnancy in women with a scarred uterus: a systematic review and metaanalysis of observational studies. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215(2):177-94. doi: 10.1016/j.ajog.2016.03.037
19. Clemens GR, Hilbish KG, Hartnagel RE Jr, Schluter G, Reynolds JA. Developmental toxicity including teratogenicity of E1 prostaglandins in rabbits. *Toxicologist.* 1997;36:260.
20. Fonseca W, Alencar AJ, Mota FS, Coelho HL. Misoprostol and congenital malformations. *Lancet.* 1991;338(8758):56. doi: 10.1016/0140-6736(91)90046-r
21. Gonzalez CH, Vargas FR, Perez AB, Kim CA, Brunoni D, Marques-Dias MJ, et al. Limb deficiency with or without Möbius sequence in seven Brazilian children associated with misoprostol use in the first trimester of pregnancy. *Am J Med Genet.* 1993;47(1):59-64. doi: 10.1002/ajmg.1320470113
22. Pastuszak AL, Schüler L, Speck-Martins CE, Coelho KE, Cordello SM, Vargas F, et al. Use of misoprostol during pregnancy and Möbius' syndrome in infants. *N Engl J Med.* 1998;338(26):1881-5. doi: 10.1056/NEJM199806253382604
23. Vargas FR, Schuler-Faccini L, Brunoni D, Kim C, Meloni VF, Sugayama SM, et al. Prenatal exposure to misoprostol and vascular disruption defects: a case-control study. *Am J Med Genet.* 2000;95(4):302-6. doi: 10.1002/1096-8628(20001211)95:4<302::aid-ajmg2>3.0.co;2-b.
24. Dal Pizzol TS, Knop FP, Mengue SS. Prenatal exposure to misoprostol and congenital anomalies: systematic review and meta-analysis. *Reprod Toxicol.* 2006;22(4):666-71. doi: 10.1016/j.reprotox.2006.03.015
25. Dal Pizzol TS, Sanseverino MT, Mengue SS. Exposure to misoprostol and hormones during pregnancy and risk of congenital anomalies. *Cad Saúde Pública.* 2008;24(6):1447-53. doi: 10.1590/s0102-311x2008000600025
26. Vauzelle C, Beghin D, Cournot MP, Elefant E. Birth defects after exposure to misoprostol in the first trimester of pregnancy: prospective follow-up study. *Reprod Toxicol.* 2013;36:98-103. doi: 10.1016/j.reprotox.2012.11.009
27. Genest DR, Di Salvo D, Rosenblatt MJ, Holmes LB. Terminal transverse limb defects with tethering and omphalocele in a 17 week fetus following first trimester misoprostol exposure. *Clin Dysmorphol.* 1999;8(1):53-8.
28. Gonzalez CH, Marques-Dias MJ, Kim CA, Sugayama SM, Da Paz JA, Huson SM, et al. Congenital abnormalities in Brazilian children associated with misoprostol misuse in first trimester of pregnancy. *Lancet.* 1998;351(9116):1624-7. doi: 10.1016/S0140-6736(97)12363-7
29. Marques-Dias MJ, Gonzalez CH, Rosemberg S. Möbius sequence in children exposed in utero to misoprostol: neuropathological study of three cases. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2003;67(12):1002-7. doi: 10.1002/bdra.10144
30. Auffret M, Bernard-Phalippon N, Dekemp J, Carlier P, Gervoise Boyer M, Vial T, et al. Misoprostol exposure during the first trimester of pregnancy: is the malformation risk varying depending on the indication? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016;207:188-92. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.11.007
31. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. Aborto: classificação, diagnóstico e conduta. São Paulo: Febrasgo; 2021. (Protocolo Febrasgo – Obstetrícia, nº 1/ Comissão Nacional Especializada em Assistência ao Abortamento, Parto e Puerpério).
32. Schreiber CA, Creinin MD, Atrio J, Sonalkar S, Ratcliffe SJ, Barnhart KT. Mifepristone pretreatment for the medical management of early pregnancy loss. *N Engl J Med.* 2018;378(23):2161-70. doi: 10.1056/NEJMoa1715726
33. Sonalkar S, Koelper N, Creinin MD, Atrio JM, Sammel MD, McAllister A, et al. Management of early pregnancy loss with mifepristone and misoprostol: clinical predictors of treatment success from a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(4):551.e1-7. doi: 10.1016/j.ajog.2020.04.006
34. World Health Organization. Abortion care guideline [Internet]. Geneva: WHO; 2022 [cited 2022 Oct 31]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK578942/pdf/Bookshelf_NBK578942.pdf
35. Dragoman M, Shannon C, Winikoff B. Misoprostol as a single agent for medical termination of pregnancy [Internet]. 2022 [cited 2022 Apr 27]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/misoprostol-as-a-single-agent-for-medical-termination-of-pregnancy?search=abortamento&source=search_result&selectedTitle=6~150&usage_type=default&display_rank=6#H11
36. Trinder J, Brocklehurst P, Porter R, Read M, Vyas S, Smith L. Management of miscarriage: expectant, medical, or surgical? Results of randomised controlled trial (miscarriage treatment (MIST) trial). *BMJ.* 2006;332(7552):1235-40. doi: 10.1136/bmj.38828.593125.55
37. Sneidering RK, Billings DL, Ganatra B, Baird TL. Roles of pharmacists in expanding access to safe and effective medical abortion in developing countries: a review of the literature. *J Public Health Policy.* 2012;33(2):218-29. doi: 10.1057/jphp.2012.11
38. Consorcio Latinoamericano Contra el Aborto Inseguro (CLACAI). Mifepristona y misoprostol en seis países de América Latina: procesos de registro y disponibilidad [Internet]. Lima: CLACAI; 2017 [cited 2022 Apr 27]. Available from: <http://clacaidigital.info/handle/123456789/1000>
39. Diniz D, Medeiros M, Madeiro A. Pesquisa Nacional de Aborto 2016. *Ciênc Saúde Coletiva.* 2017;22(2):653-60. doi: 10.1590/1413-81232017222.23812016
40. Ipas; Kapp N, editor. Atualizações clínicas em saúde reprodutiva [Internet]. Chapel Hill: Ipas; 2021 [cited 2022 Apr 27]. Available from: <https://www.ipas.org/wp-content/uploads/2021/06/Atualiza-es-cl%C3%A9nicas-em-sa%C3%A9-reprodutiva-CURHP21.pdf>
41. Allen RH, Goldberg AB. Cervical dilation before first-trimester surgical abortion (<14 weeks' gestation). *Contraception.* 2016;93(4):277-91. doi: 10.1016/j.contraception.2015.12.001
42. von Hertzen H, Piaggio G, Huong NT, Arustamyan K, Cabezas E, Gomez M, et al. Efficacy of two intervals and two routes of administration of misoprostol for termination of early pregnancy: a randomised controlled equivalence trial. *Lancet.* 2007;369(9577):1938-46. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60914-3
43. Sheldon WR, Durocher J, Dzuba IG, Sayette H, Martin R, Velasco MC, et al. Early abortion with buccal versus sublingual misoprostol alone: a multicenter, randomized trial. *Contraception.* 2019;99(5):272-7. doi: 10.1016/j.contraception.2019.02.002
44. The National Academies of Sciences, Engineering and Medicine. The safety and quality of abortion care in the United States. Washington (DC): The National Academies Press; 2018.
45. Gómez Ponce de León R, Wing DA. Misoprostol for termination of pregnancy with intrauterine fetal demise in the second and third trimester of pregnancy - a systematic review. *Contraception.* 2009;79(4):259-71. doi: 10.1016/j.contraception.2008.10.009
46. Edlow AG, Hou MY, Maurer R, Benson C, Delli-Bovi L, Goldberg AB. Uterine evacuation for second-trimester fetal death and maternal morbidity. *Obstet Gynecol.* 2011;117(2 Pt 1):307-16. doi: 10.1097/AOG.0b013e3182051519
47. Lemmers M, Verschoor MA, Kim BV, Hickey M, Vazquez JC, Mol BW, et al. Medical treatment for early fetal death (less than 24 weeks). *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;6(6):CD002253. doi: 10.1002/14651858.CD002253.pub4
48. Perritt JB, Burke A, Edelman AB. Interruption of nonviable pregnancies of 24-28 weeks' gestation using medical methods: release date June 2013 SFP guideline #20133. *Contraception.* 2013;88(3):341-9. doi: 10.1016/j.contraception.2013.05.001
49. Berghella V, Airolidi J, O'Neill AM, Einhorn K, Hoffman M. Misoprostol for second trimester pregnancy termination in women with prior caesarean: a systematic review. *BJOG.* 2009;116(9):1151-7. doi: 10.1111/j.1471-0528.2009.02190.x
50. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Departamento de Ações Programáticas. Manual de gestação de alto risco [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2022 [cited 2022 Jun 10]. Available from: https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/wp-content/uploads/2022/03/manual_gestacao_alto_risco.pdf

51. National Institute for Health and Care Excellence. Inducing labour: NICE guideline [207] [Internet]. 2021 [cited 2022 Apr 27]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng207/chapter/Recommendations#methods-for-induction-of-labour>
52. Lydon-Rochelle M, Holt VL, Easterling TR, Martin DP. Risk of uterine rupture during labor among women with a prior cesarean delivery. *N Engl J Med*. 2001;345(1):3-8. doi: 10.1056/NEJM200107053450101
53. Grobman W. Induction of labor: techniques for preinduction cervical ripening [Internet]. 2022 [cited 2022 Apr 28]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/induction-of-labor-techniques-for-preinduction-cervical-ripening>
54. McMaster K, Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM. Balancing the efficacy and safety of misoprostol: a meta-analysis comparing 25 versus 50 micrograms of intravaginal misoprostol for the induction of labour. *BJOG*. 2015;122(4):468-76. doi: 10.1111/1471-0528.12935
55. Hofmeyr GJ, Gülmezoglu AM, Pileggi C. Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;2010(10):CD000941. doi: 10.1002/14651858.CD000941.pub2
56. Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM, Wears RL, Delke I, Gaudier FL. Misoprostol for cervical ripening and labor induction: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 1997;89(4):633-42. doi: 10.1016/S0029-7844(96)00374-2
57. Wing DA, Brown R, Plante LA, Miller H, Rugarn O, Powers BL. Misoprostol vaginal insert and time to vaginal delivery: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2013;122(2 Pt 1):201-9. doi: 10.1097/AOG.0b013e31829a2dd6
58. Haas DM, Daggy J, Flannery KM, Dorr ML, Bonsack C, Bhamidipalli SS, et al. A comparison of vaginal versus buccal misoprostol for cervical ripening in women for labor induction at term (the IMPROVE trial): a triple-masked randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;221(3):259.e1-e16. doi: 10.1016/j.ajog.2019.04.037
59. Souza AS, Amorim MM, Feitosa FE. Comparison of sublingual versus vaginal misoprostol for the induction of labour: a systematic review. *BJOG*. 2008;115(11):1340-9. doi: 10.1111/j.1471-0528.2008.01872.x
60. Shetty A, Mackie L, Danielian P, Rice P, Templeton A. Sublingual compared with oral misoprostol in term labour induction: a randomised controlled trial. *BJOG*. 2002;109(6):645-50. doi: 10.1111/j.1471-0528.2002.01459.x
61. Grobman WA, Gilbert S, Landon MB, Spong CY, Leveno KJ, Rouse DJ, et al. Outcomes of induction of labor after one prior cesarean. *Obstet Gynecol*. 2007;109(2 Pt 1):262-9. doi: 10.1097/01.AOG.0000254169.49346.e9
62. Palatnik A, Grobman WA. Induction of labor versus expectant management for women with a prior cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;212(3):358.e1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2015.01.026
63. National Institutes of Health Consensus Development conference statement: vaginal birth after cesarean: new insights March 8-10, 2010. *Obstet Gynecol*. 2010;115(6):1279-95. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181e459e5
64. ACOG Practice Bulletin No. 205: vaginal birth after cesarean delivery. *Obstet Gynecol*. 2019;133(2):e110-27. doi: 10.1097/AOG.0000000000003078
65. Grobman W. Cervical ripening and induction of labor in women with a prior cesarean birth [Internet]. 2022 [cited 2022 Apr 28]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/cervical-ripening-and-induction-of-labor-after-a-prior-cesarean-birth>
66. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of hospital discharge data to monitor uterine rupture – Massachusetts, 1990–1997. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2000;49(12):245-8.
67. Sanchez-Ramos L, Gaudier FL, Kaunitz AM. Cervical ripening and labor induction after previous cesarean delivery. *Clin Obstet Gynecol*. 2000;43(3):513-23. doi: 10.1097/00003081-200009000-00011
68. Landon MB, Hauth JC, Leveno KJ, Spong CY, Leindecker S, Varner MW, et al. Maternal and perinatal outcomes associated with a trial of labor after prior cesarean delivery. *N Engl J Med*. 2004;351(25):2581-9. doi: 10.1056/NEJMoa040405
69. Sciscione AC, Nguyen L, Manley JS, Shlossman PA, Colmorgen GH. Uterine rupture during preinduction cervical ripening with misoprostol in a patient with a previous Caesarean delivery. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 1998;38(1):96-7.
70. Plaut MM, Schwartz ML, Lubarsky SL. Uterine rupture associated with the use of misoprostol in the gravid patient with a previous cesarean section. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;180(6 Pt 1):1535-42. doi: 10.1016/s0002-9378(99)70049-9
71. Aslan H, Unlu E, Agar M, Ceylan Y. Uterine rupture associated with misoprostol labor induction in women with previous cesarean delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2004;113(1):45-8. doi: 10.1016/S0301-2115(03)00363-4
72. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. SOGC clinical practice guidelines. Guidelines for vaginal birth after previous caesarean birth. Number 155 (Replaces guideline Number 147), February 2005. *Int J Gynaecol Obstet*. 2005;89(3):319-31. doi: 10.1016/j.ijgo.2005.03.015
73. Maggio L, Forbes J, Carey LL, Sangi-Haghpeykar H, Davidson C. Association of Montevideo units with uterine rupture in women undergoing a trial of labor. *J Reprod Med*. 2014;59(9-10):464-70.
74. Krupa FG, Cecatti JG, Surita FG, Milanez HM, Parpinelli MA. Misoprostol versus expectant management in premature rupture of membranes at term. *BJOG*. 2005;112(9):1284-90. doi: 10.1111/j.1471-0528.2005.00700.x
75. Zeteroğlu S, Engin-Ustün Y, Ustün Y, Güvercinçi M, Sahin G, Kamaci M. A prospective randomized study comparing misoprostol and oxytocin for premature rupture of membranes at term. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2006;19(5):283-7. doi: 10.1080/14767050600589807
76. Middleton P, Shepherd E, Flenady V, McBain RD, Crowther CA. Planned early birth versus expectant management (waiting) for prelabour rupture of membranes at term (37 weeks or more). *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1(1):CD005302. doi: 10.1002/14651858.CD005302.pub3
77. Gallos ID, Papadopoulou A, Man R, Athanasopoulos N, Tobias A, Price MJ, et al. Uterotonic agents for preventing postpartum haemorrhage: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;12(12):CD011689. doi: 10.1002/14651858.CD011689.pub3
78. Howard DC, Jones AE, Skeith A, Lai J, D'Souza R, Caughey AB. Tranexamic acid for the treatment of postpartum hemorrhage: a cost-effectiveness analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;4(3):100588. doi: 10.1016/j.ajogmf.2022.100588
79. Conselho Federal de Medicina. Circular No. 182/2021 - CFM/GABIN. Dispõe sobre a impossibilidade do uso do misoprostol fora de ambiente hospitalar [Internet]. 2021 [cited 2022 Oct 31]. Available from: <https://cremec.org.br/wp-content/uploads/2021/08/CIRCULAR-CFM-N.o-182.2021-CFM-GABIN.pdf>
80. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Portaria PRT No. 344, de 12 de maio de 1998. Republicada em DOU No. 21, de 1º de fevereiro de 1999. Aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial [Internet]. 1999 [cited 2022 Oct 31]. Available from: <http://antigo.anvisa.gov.br/legislacao/visualizar/26291>
81. World Health Organization. Medical management of abortion [Internet]. Geneva: WHO; 2018 [cited 2022 Oct 31]. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/278968/9789241550406-eng.pdf>

COORDENADORA

Roseli Mieko Yamamoto Nomura 

Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, SP, Brasil.

COMISSÃO NACIONAL ESPECIALIZADA EM MORTALIDADE MATERNA

Marcos Nakamura-Pereira 

Instituto Fernandes Figueira, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

COMISSÃO NACIONAL ESPECIALIZADA EM MEDICINA FETAL

Roseli Mieko Yamamoto Nomura 

Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, SP, Brasil.

Maria de Lourdes Brizot 


Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

COMISSÃO NACIONAL ESPECIALIZADA EM ASSISTÊNCIA AO PARTO, PUERPÉRIO E ABORTO

Alberto Trapani Júnior 

Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC, Brasil.

COMISSÃO NACIONAL ESPECIALIZADA EM VIOLÊNCIA SEXUAL E INTERRUPTÃO GESTACIONAL PREVISTA EM LEI

Helena Borges Martins da Silva Paro 

Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, MG, Brasil.


Cristião Fernando Rosas 

Hospital Maternidade Escola de Vila Nova Cachoeirinha, São Paulo, SP, Brasil.

Robinson Dias de Medeiros 

Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, RN, Brasil.

COMISSÃO NACIONAL ESPECIALIZADA EM ASSISTÊNCIA PRÉ-NATAL

Fernanda Garanhani Surita 

Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil.

Adriana Gomes Luz 

Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil.

COMISSÃO NACIONAL ESPECIALIZADA EM GESTAÇÃO DE ALTO RISCO

Rosiane Mattar 

Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, SP, Brasil.

Elton Carlos Ferreira 

Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil.

COMISSÃO NACIONAL ESPECIALIZADA EM URGÊNCIAS E EMERGÊNCIAS

Álvaro Luiz Lage Alves 

Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil.

Eduardo Cordioli 

Grupo Santa Joana, São Paulo, SP, Brasil.

COMISSÃO NACIONAL ESPECIALIZADA EM DEFESA E VALORIZAÇÃO PROFISSIONAL

Lia Cruz Vaz da Costa Damásio 

Universidade Federal do Piauí, Teresina, PI, Brasil.

Maria Celeste Osório Wender 

Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.

REVISÃO

Antonio Braga 

Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ, Brasil.

Conflitos de interesse: nada a declarar.

Comissão Nacional Especializada em Assistência ao Abortamento, Parto e Puerpério da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo)

Presidente:

Alberto Trapani Júnior

Vice-presidente:

Alessandra Cristina Marcolin

Secretária

Sheila Koettker Silveira

Membros:

Elias Ferreira de Melo Junior

Liduína de Albuquerque Rocha e Sousa

Marcia Maria Auxiliadora de Aquino

Mirela Foresti Jiménez

Ricardo Porto Tedesco

Tenilson Amaral Oliveira

Comissão Nacional Especializada em Assistência Pré-natal da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo)

Presidente:

Fernanda Garanhani de Castro Surita

Vice-presidente:

Lílian de Paiva Rodrigues Hsu

Secretária

Adriana Gomes Luz

Membros:

Jorge Oliveira Vaz

Eliana Martorano Amaral

Eugenia Glaucy Moura Ferreira

Francisco Herlanio Costa Carvalho

Joeline Maria Cleto Cerqueira

Jose Meirelles Filho

Luciana Silva dos Anjos França

Marianna Facchinetti Brock

Mary Uchiyama Nakamura

Patricia Goncalves Teixeira

Renato Ajeje

Sergio Hecker Luz

Comissão Nacional Especializada em Doença Trofoblástica Gestacional da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo)

Presidente:

Antonio Rodrigues Braga Neto

Vice-presidente:

José Mauro Madi

Secretário

Maurício Guilherme Campos Viggiano

Membros:

Bruno Maurizio Grillo

Christiani Bisinoto de Sousa

Claudio Sergio Medeiros Paiva

Elaine Azevedo Soares Leal

Elza Maria Hartmann Uberti

Fabiana Rebelo Pereira Costa

Izildinha Maesta

Jose Arimatea dos Santos Junior

Maria do Carmo Lopes de Melo

Rita de Cassia Alves Ferreira Silva

Sue Yazaki Sun

Tiago Pedromonico Arrym

Comissão Nacional Especializada em Gestão de Alto Risco da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo)

Presidente:
Rosiane Mattar

Vice-presidente:
Alberto Carlos Moreno Zaconeta

Secretária
Mylene Martins Lavado

Membros:
Arlley Cleverson Belo da Silva
Carlos Alberto Maganha
Elton Carlos Ferreira
Felipe Favorette Campanharo
Inessa Beraldo de Andrade Bonomi
Janete Vettorazzi
Maria Rita de Figueiredo Lemos Bortolotto
Fernanda Santos Grossi
Renato Teixeira Souza
Sara Toassa Gomes Solha
Vera Therezinha Medeiros Borges

Comissão Nacional Especializada em Medicina Fetal da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo)

Presidente:
Mario Henrique Burlacchini de Carvalho

Vice-presidente:
José Antonio de Azevedo Magalhães

Secretária
Roseli Mieko Yamamoto Nomura

Membros:
Alberto Borges Peixoto
Carlos Henrique Mascarenhas Silva
Carolina Leite Drummond
Edward Araujo Júnior
Fernando Artur Carvalho Bastos
Guilherme Loureiro Fernandes
Jair Roberto da Silva Braga
Jorge Fonte de Rezende Filho
Marcello Braga Viggiano
Maria de Lourdes Brizot
Nadia Stella Viegas dos Reis
Reginaldo Antônio de Oliveira Freitas Júnior
Rodrigo Ruano

Comissão Nacional Especializada em Mortalidade Materna da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo)

Presidente:
Marcos Nakamura Pereira

Vice-presidente:
Rodolfo de Carvalho Pacagnella

Secretária
Melania Maria Ramos de Amorim

Membros:
Acacia Maria Lourenço Francisco Nasr
Douglas Bernal Tiago
Elvira Maria Mafaldo Soares
Fatima Cristina Cunha Penso
Ida Perea Monteiro
João Paulo Dias de Souza
Lucila Nagata
Maria do Carmo Leal
Monica Almeida Neri
Monica Iassanã dos Reis
Jacinta Pereira Matias
Penha Maria Mendes da Rocha

Comissão Nacional Especializada em Urgências Obstétricas da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo)

Presidente:
Alvaro Luiz Lage Alves

Vice-presidente:
Gabriel Costa Osanan

Secretária
Samira El Maerawi Tebecherane Haddad

Membros:
Adriana Amorim Francisco
Alexandre Massao Nozaki
Brena Carvalho Pinto de Melo
Breno José Acauan Filho
Carla Betina Andreucci Polido
Eduardo Cordioli
Frederico Jose Amedee Peret
Gilberto Nagahama
Laises Braga Vieira
Lucas Barbosa da Silva
Marcelo Guimarães Rodrigues
Rodrigo Dias Nunes
Roxana Knobel

Comissão Nacional Especializada em Violência Sexual e Interrupção Gestacional Prevista em Lei da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo)

Presidente:
Robinson Dias de Medeiros

Vice-presidente:
Cristião Fernando Rosas

Secretária
Helena Borges Martins da Silva Paro

Membros:
Aline Veras Morais Brilhante
Anibal Eusébio Faúndes Latham
Débora Fernandes Britto
Edison Luiz Almeida Tizzot
Isabelle Cantidio Fernandes Diogenes
Kenia Zimmerer Vieira
Michele Lopes Pedrosa
Osmar Ribeiro Colas
Rivaldo Mendes de Albuquerque
Rosires Pereira de Andrade
Suely de Souza Resende
Zelia Maria Campos

Comissão Nacional Especializada em Defesa e Valorização Profissional da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo)

Presidente:
Maria Celeste Osorio Wender

Membros:
Carlos Henrique Mascarenhas Silva
Etelvino de Souza Trindade
Henrique Zacharias Borges Filho
Juvenal Barreto Borriello de Andrade
Lia Cruz Vaz da Costa Damásio
Maria Rita de Souza Mesquita
Mirela Foresti Jiménez
Sergio Hofmeister de Almeida Martins Costa
Celia Regina da Silva
Aljerry Dias do Rego
Rosires Pereira de Andrade
Maria Auxiliadora Budib
Carlos Alberto Sa Marques
Hilka Flavia Barra do Espirito Santo Alves Pereira