

AValiação DO ÍNDICE DE SUCESSO NAS INDUÇÕES DE TRABALHO DE PARTO COM MISOPROSTOL, DO HOSPITAL SANTO ANTÔNIO, DE BLUMENAU-SC.

Reinaldo de Oliveira do Nascimento¹
Alan Mário Vendramini²

RESUMO

O objetivo geral do presente artigo é avaliar o índice de sucesso nas induções de trabalho de parto com misoprostol do Hospital Santo Antônio, de Blumenau-SC. Métodos para indução de parto tem sido pesquisados nas últimas décadas, com o intuito de reduzir os índices de cesarianas, destacando que o Brasil, nesse aspecto, ocupa o segundo lugar no planeta em números de partos com cesáreas. Entre esses métodos, pode ser destacado o uso do misoprostol, que é um análogo sintético de prostaglandina E1, e que a literatura tem corroborado como método seguro para indução do parto. Neste estudo foram avaliados 135 partos realizados no Hospital Santo Antônio, com o uso de misoprostol 25 mcg, ministrado a cada 6 h pela via vaginal. Foi caracterizada como falha de indução apenas as cesarianas em que aconteceu o uso mínimo de 4 comprimidos. As falhas de indução aconteceram em somente 5% dos casos, conseqüentemente tem-se um índice de sucesso de 95%, o que comprova a eficácia do misoprostol como agente de indução do parto.

Palavras-chave: Indução do parto. Misoprostol. Via vaginal.

ABSTRACT

The general objective of this article is to evaluate the success rate in misoprostol labor induction at Hospital Santo Antônio, Blumenau-SC. Methods for induction of labor have been researched in recent decades, aiming to reduce cesarean rates, noting that Brazil occupies the second place on the planet in terms of cesarean deliveries. Among these methods, the use of misoprostol, which is a synthetic analogue of prostaglandin E1, has been corroborated as a safe method for induction of labor. In this study, 135 deliveries were performed at the Hospital Santo Antônio, with the use of 25 mcg misoprostol, administered every 6 hours through the vaginal route. It was characterized as induction failure only the cesarean in which was used the minimum of 4 tablets. The induction failures occurred in only 5% of the cases, consequently a success rate of 95% was verified, which proves the efficacy of misoprostol as a labor induction agent.

Keywords: labor induction. Misoprostol. Vaginal route.

¹ E-mail: reinaldo2816@icloud.com.

² Professor orientador. E-mail: vendraminialan@yahoo.com.br

1 INTRODUÇÃO

A preocupação com o excesso de cesarianas nas últimas décadas tem despertado um crescente interesse pelos métodos de indução, buscando-se o mais efetivo e seguro para o binômio materno-fetal¹. A indução do parto é indicada quando a continuidade da gravidez significa risco para a mãe e/ou para o feto, mas em muitas ocasiões o colo uterino não apresenta nenhuma dilatação e esvaecimento, dificultando o processo. Assim, o preparo cervical prévio tem papel importante para aumentar as chances de sucesso da intervenção².

O misoprostol é um análogo sintético de prostaglandina E1 efetivo no tratamento e prevenção da úlcera gástrica que vem sendo largamente utilizado em obstetrícia, particularmente para indução do trabalho de parto com objetivo de diminuir o número de cesáreas².

A principal justificativa para a realização do presente estudo se deve ao fato de que o misoprostol pode atuar como um agente que pode permitir a redução dos índices de cesáreas. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), o Brasil é o segundo país com maior percentual de partos realizados por cesárea do mundo (55,6%) e só perde para a República Dominicana, onde a taxa chega a 56,4%. Para a OMS, não há motivos que justifiquem proporções de partos cesáreas superiores a 15%. No entanto, a cesariana tem apresentado tendência mundial de aumento, ocasionando elevação nos custos dos serviços de saúde e nos riscos de morbimortalidade materna e perinatal, sem causar impacto na redução das taxas de perimortalidade^{3,4}.

As altas taxas de parto cirúrgico são questionadas e criticadas pela comunidade acadêmica no campo da obstetrícia por sua associação a eventos indesejáveis para a mãe e filho, como o nascimento de neonatos prematuros, de baixo peso, com transtornos respiratórios e neurológicos e ainda pela alta incidência de infecções maternas puerperais^{4,5}.

Atualmente, com a maior popularização e conscientização sobre o parto normal, a indução do trabalho de parto é um método cuja utilização tem aumentado gradativamente. Especialmente para uma paciente que por algum motivo (diabetes, hipertensão, pós-datismo) é obrigada a interromper sua gestação, não necessariamente necessita de uma cesárea, mas sim pode-se recorrer a um parto normal. Para que esse processo aconteça

de forma similar a um parto normal, utiliza-se o método da indução do parto, que acontece a partir do uso de um medicamento.

Sob este contexto, o objetivo geral do presente artigo é avaliar o índice de sucesso nas induções de trabalho de parto com misoprostol do Hospital Santo Antônio, de Blumenau-SC. Como problema de pesquisa para o presente trabalho se elenca a questão a seguir: qual é a efetividade do misoprostol para o trabalho de indução de parto?

Para atender ao objetivo deste estudo e responder ao problema de pesquisa, foi realizada uma revisão de literatura - com base em uma pesquisa bibliográfica -, e uma coleta de dados no Hospital Santo Antônio, de Blumenau-SC. Assim, foram analisados todos os partos induzidos, com a utilização de misoprostol, nesse hospital, no período referente aos três primeiros meses de 2017, com a avaliação da efetividade das induções (parto normal ou cesárea). O levantamento de dados aconteceu por meio de prontuários.

Com relação à metodologia, a pesquisa, quanto aos seus objetivos se caracterizou como descritiva. Com relação aos procedimentos, pode ser considerada pesquisa bibliográfica e documental. Por fim, quanto ao caráter epidemiológico, a pesquisa pode ser classificada como longitudinal prospectiva.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

INDUÇÃO DO PARTO

O desenvolvimento da Obstetrícia e da Perinatologia, decorrente dos avanços dos recursos propedêuticos, permite a detecção mais precoce de alterações maternas e fetais, exigindo, por vezes, a antecipação eletiva do parto. No entanto, uma consequência da antecipação eletiva do parto é a incidência crescente de cesarianas⁶.

Na intenção de diminuir estes índices, novos métodos de antecipação eletiva do parto estão sendo estudados. A alternativa que se impõe é a indução do parto. Um dos principais inconvenientes ao seu êxito é a presença de uma cérvix uterina geralmente desfavorável, com um escore de Bishop menor que seis⁶. Baixos escores cervicais têm sido associados à falha de indução de trabalho de parto, ao seu prolongamento e ao elevado índice de cesariana⁷.

O parto induzido de maneira artificial estimula as contrações uterinas coordenadas e efetivas antes de seu início espontâneo, levando ao trabalho de parto em mulheres a partir da 22ª semana de gravidez. Desta maneira, é frequente a sua realização em diversas situações obstétricas, como gestações prolongadas, diabetes, ruptura das membranas, isoimunização Rh, síndromes hipertensivas, restrição do crescimento e óbito fetal^{1,8}.

A indução do parto representa uma intervenção comumente realizada tanto por indicações clínicas ou obstétricas, quanto eletivamente, a termo, por conveniência do obstetra ou da paciente⁹. Esse procedimento tem como objetivo promover o nascimento antecipado por parto vaginal quando a sua continuidade promove maior risco materno-fetal que a sua interrupção. Além disso, torna-se uma estratégia importante para a redução das taxas de cesáreas^{1,8}.

A indução do parto consiste na utilização de métodos que desencadeiam contrações uterinas efetivas antes que estas se iniciem espontaneamente, com o objetivo de promover a dilatação cervical e a descida da apresentação, culminando no parto vaginal⁹.

A investigação de métodos mais eficazes e seguros de indução do TP têm sido uma preocupação. Atualmente a atenção está focada na redução da ansiedade e morbidade maternas, na diminuição do número de cesarianas e no custo dos cuidados médicos, particularmente importante nos países em desenvolvimento¹⁰.

Vários métodos de indução de parto têm sido propostos, desde os métodos naturais, como a estimulação mamária, até métodos artificiais, mecânicos ou medicamentosos¹. Entre esses métodos, podem ser citados o uso de dilatadores cervicais osmóticos (laminária), de cateteres extra-ovulares (técnica de Krause), a ruptura artificial das membranas ovulares, o descolamento das membranas e o uso de substâncias aplicadas local ou sistemicamente, tais como a ocitocina e as prostaglandinas⁶. No presente estudo, será dado destaque ao misoprostol, um análogo sintético de prostaglandina.

MISOPROSTOL

O misoprostol, um análogo da prostaglandina E1, foi introduzido no mercado brasileiro na década de 1980, para a prevenção da gastrite e da úlcera péptica, associadas ao uso de anti-inflamatórios não hormonais. O uso em mulheres grávidas provocaria

contrações uterinas, tendo por tal razão ganhado popularidade para interrupção das gestações de primeiro trimestre, e, posteriormente, também para interrupção da gravidez com feto morto, tanto no segundo como no terceiro trimestre¹¹.

Os efeitos das prostaglandinas sobre o organismo são descritas a seguir: Na cérvix uterina atuam basicamente sobre a matriz extracelular, com dissolução das fibras colágenas, aumento do ácido hialurônico e aumento do conteúdo de água da cérvix. Além disso, relaxam o músculo liso da cérvix e facilitam a dilatação, ao mesmo tempo em que permitem o acréscimo do cálcio intracelular, promovendo contração uterina eficaz e suave. Todos estes mecanismos permitem o progressivo esvaecimento e a dilatação cervical, concomitante ao discreto aumento inicial da atividade uterina¹².

Em 1985 foi aprovado no Brasil, pela Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde (MS), o primeiro medicamento à base de misoprostol, que só foi lançado no mercado em 1986¹³.

Desde a publicação de Marguiles, Perez e Voto¹⁴ (1992) no *Lancet*, e o de Sanchez-Ramos et al¹⁵. (1993), no *American Clinic*, sobre o uso do misoprostol para apagamento da cérvix e indução de parto, houve um grande interesse sobre este agente¹⁶.

O misoprostol, que no início era olhado com desconfiança para uso em feto vivo, em 20 anos de uso com conhecimentos baseados em evidências científicas, veio a ocupar um lugar de destaque entre as alternativas de métodos de preparo cervical e indução do parto, seja a termo ou não, embora só deva ser aplicado em locais apropriados, com profissionais e instalações adequadas para garantir a segurança da execução e efetividade do método¹¹.

Assim, nos últimos anos, várias pesquisas foram publicadas sobre a utilização do misoprostol para indução do parto com feto vivo. O misoprostol administrado por via vaginal foi comparado ao dinoprostone, ao cateter de Foley, à solução salina extra-amniótica e à ocitocina. Em todas as comparações o misoprostol mostrou-se superior ou de igual eficácia como método de indução do parto, sem, entretanto, afetar os resultados neonatais^{1,6}.

Constatando-se os efeitos satisfatórios do uso do misoprostol para indução do trabalho de parto, os estudos passaram a focar diferentes esquemas terapêuticos e várias vias de administração¹.

VIAS DE APLICAÇÃO DO MISOPROSTOL

Retal

O misoprostol via retal se indica, principalmente, quando acontece a indução do parto nos casos de ruptura prematura das membranas, na dose de 50 µg a cada quatro horas. Assim procedendo, seria possível evitar o manuseio cervical e vaginal, e poderia se obter um bom resultado no índice de partos vaginais¹⁷.

Sublingual

A administração do misoprostol via sublingual supostamente diminui o número de exames vaginais, proporcionando mais conforto para as pacientes. É um comprimido muito solúvel que pode se dissolver em 20 minutos quando colocado debaixo da língua¹⁸.

O misoprostol utilizado de forma sublingual atinge o maior e mais rápido pico de concentração plasmática (Figura 1), quando comparado às outras vias de administração. O início de ação e o pico de concentração são rapidamente atingidos, sendo alcançados em 30 minutos, devido a sua absorção ocorrer pela mucosa sublingual, evitando a primeira passagem hepática. Esta via apresenta alto índice de sucesso, obtendo-se desencadeamento do trabalho de parto com menor dosagem, além de menor índice de intercorrência^{18,19,20}.

Oral

A via oral é a de mais fácil uso, inclusive nas apresentações inicialmente utilizadas para tratamento de úlcera. Sua biodisponibilidade, entretanto, é pelo menos três vezes menor que aquela da via vaginal. É relacionada a uma maior frequência de efeitos colaterais indesejáveis, como náuseas, vômitos ou diarreia, possivelmente pela necessidade de aplicação de doses maiores. Por isso, esta via é atualmente amplamente preterida pela via vaginal, com maior biodisponibilidade, eficácia e menor efeito colateral¹¹.

Quanto aos efeitos colaterais, a absorção do misoprostol administrado por via oral é rápida, e este é completamente absorvido no trato gastrintestinal. Assim, a presença de alimentos interfere na absorção e reduz sua absorção e sua concentração plasmática, o que pode diminuir os efeitos adversos²¹. Contudo, o misoprostol é rápido e extensivamente metabolizado em sua forma ácida na primeira passagem hepática (de-esterificação). Uma

dose única de 400 µg de misoprostol oral leva a um aumento rápido do nível plasmático, que alcança o pico de concentração em 30 minutos e declina rapidamente em 120 minutos, permanecendo em nível baixo²² (Figura 1).

Há, no entanto, um inconveniente referente ao uso do comprimido de misoprostol por via vaginal: as mulheres preferem fazer uso do misoprostol por via oral, alegando menos desconforto e mais privacidade²³.

Os gráficos das Figuras 1 e 2 ilustram a concentração plasmática média do ácido de misoprostol em função do tempo, conforme Karim (1987)²⁴ e Zieman et al. (1997)²⁵, respectivamente.

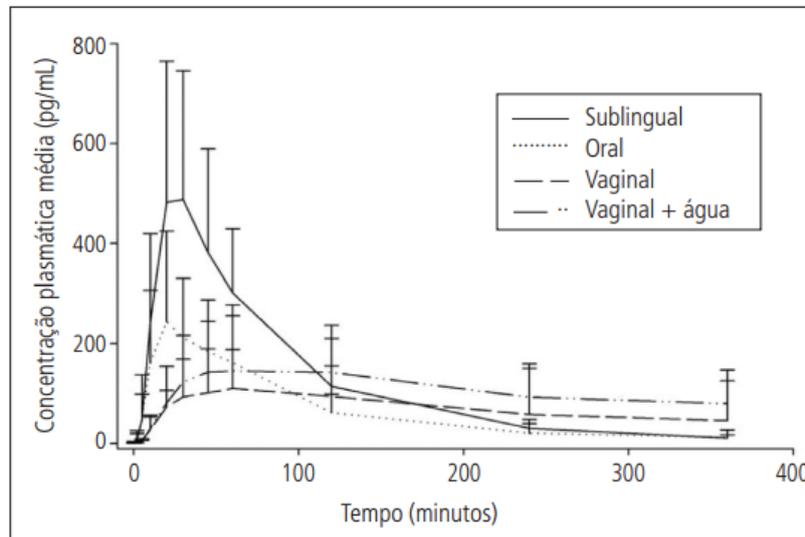


Figura 1 - Concentração plasmática média do ácido de misoprostol de acordo com o tempo, segundo a via de administração sublingual, oral e vaginal
Fonte: Karim (1987)

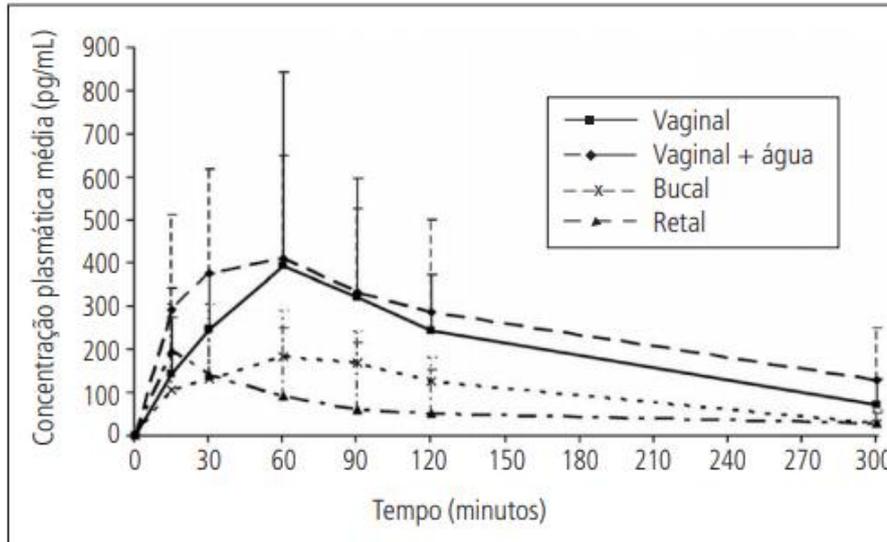


Figura 2 - Concentração plasmática média do ácido de misoprostol de acordo com o tempo, segundo a via de administração vaginal, bucal e retal
Fonte: Zieman et al. (1997)

Vaginal

No Brasil, o misoprostol é disponibilizado comercialmente em comprimidos de 25, 100 e 200 mcg, específicos para uso vaginal. A aplicação no fundo de saco vaginal, associada ou não à ocitocina, tem sido a via de aplicação mais escolhida, por sua facilidade e maior sucesso na indução do trabalho de parto com colo desfavorável. Embora em alguns casos possa desencadear hipercontratilidade uterina, não foi demonstrada repercussão sobre a frequência cardíaca fetal. Porém, desde que seja usada a dose de 25 mcg entre seis em seis horas, a possibilidade de alterações da contratilidade uterina é pouco relevante¹¹.

A via vaginal, de acordo com estudos, é mais efetiva que a via oral na indução do abortamento e na indução do parto. Em virtude da concentração prolongada do misoprostol no soro administrado por via vaginal, sugere-se que, nesta via, devam ser utilizados intervalos mais longos entre as doses do que na via oral¹⁸.

Em função dos resultados de diversas pesquisas e das revisões sistemáticas, recomenda-se que o misoprostol vaginal seja utilizado para indução do trabalho de parto com feto vivo. No entanto, outras vias de administração e os diferentes esquemas posológicos ainda estão sendo estudados. A dose atualmente recomendada é de 25 µg por via vaginal a cada quatro ou seis horas, sendo que doses menores devem ser avaliadas e doses maiores podem ser adotadas em casos selecionados¹.

Protocolo da ANVISA²⁶ estabelece que, na indução do parto a termo ou próximo ao termo seja utilizada a dose de 1 (um) comprimido com 25mcg de 6 em 6 horas.

Contraindicação e riscos

A administração do misoprostol encontra-se contraindicada durante o primeiro trimestre de gravidez, devido ao risco de malformações congênitas²⁷. O misoprostol também é contraindicado nas seguintes situações: gravidez por produzir contrações uterinas colocando o feto em risco, sobrepondo o benefício que o medicamento poderia proporcionar à gestante; pacientes portadoras de cicatriz uterina, mesmo que seja em baixas doses. Além do aborto, pode provocar anomalias fetais e nascimento prematuro².

Os principais efeitos adversos observados com a administração do misoprostol são calafrios, diarreia, náuseas, vômitos, taquissistolia, hiperestimulação uterina, hipertermia e eliminação de mecônio²⁷.

O misoprostol quando usado de forma clandestina pode falhar e esse evento ocorre em 10% dos casos. A gestação, então, pode vir a não ser interrompida e o feto ficar exposto a reações adversas, que ainda não são bem conhecidas. As malformações congênitas nesses casos podem estar associadas à exposição intrauterina ao misoprostol, uma das principais é a Síndrome de Moebius²⁸.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para indução, no estudo, foi utilizado misoprostol de 25 mcg a cada 6 h, somente pela via vaginal. Foi caracterizada como falha de indução apenas as cesarianas em que aconteceu o uso mínimo de 4 comprimidos. No total, foram avaliados 135 partos.

A Tabela 1 e o Gráfico 1 ilustram as ocorrências de partos normais (PN), cesáreas que aconteceram por motivos variados após desencadear trabalho de parto (PC) e cesáreas motivadas por falha de indução (PC com falha de indução), com os respectivos percentuais.

Partos normais e cesarianas	
PN	95
PC	33
PC com falha de indução	7

Tabela 1: Ocorrências de PN, PC e PC com falha de indução
Fonte: Pesquisa de campo

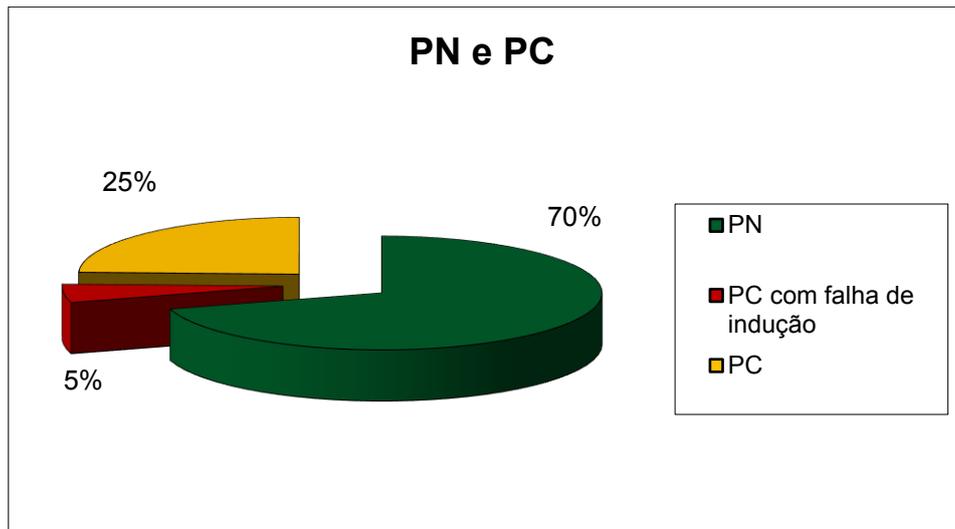


Gráfico 1: Percentuais de PN, PC e PC com falha de indução.
Fonte: Pesquisa de campo

O Gráfico 1 mostra que as cesáreas com falha de indução tiveram um percentual de 5%, enquanto as cesáreas que aconteceram por motivos variados após desencadear trabalho de parto (PC) e os partos normais (PN) atingiram um percentual de 95% (soma de 70% PN com 25% PC).

Esses resultados convergem para a mesma direção das argumentações de autores como Feitosa (2005), Santos Filho, Andrade e Miranda (2009), Souza et al. (2010) e Souza (2010a), que apontam a viabilidade e eficácia do misoprostol, administrado via vaginal, como agente de indução do parto.

A Tabela 2 e o Gráfico 2 se referem apenas aos números de partos normais - num total de 95 -, correlacionando com o número de comprimidos de misoprostol necessários para desencadear o trabalho de parto.

Núm. Comprimidos	Ocorrência
1	37
2	30
3	12
6	8
4	6
14	2

Tabela 2: Quantidade de comprimidos usados x ocorrências
Fonte: Pesquisa de campo

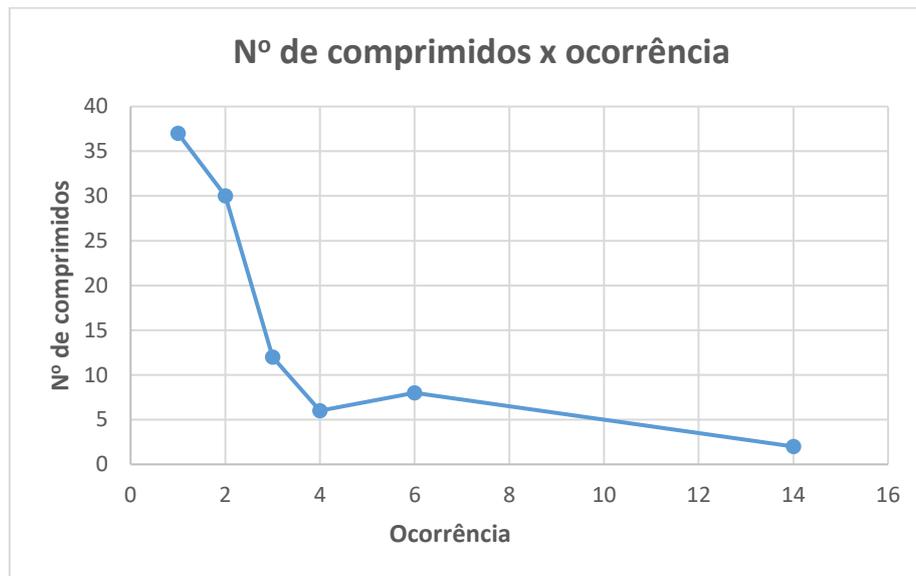


Gráfico 2: Quantidade de comprimidos usados x ocorrências
Fonte: Pesquisa de campo

De acordo com a Tabela 2 e o Gráfico 2, o maior número de ocorrências registradas de parto normal (37) foi com o uso de um comprimido. A seguir, com 30 ocorrências, dois comprimidos; com 12 ocorrências, 3 comprimidos; com 8 ocorrências, 6 comprimidos; com 6 ocorrências, 4 comprimidos; por último, com 2 ocorrências, 14 comprimidos.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O Brasil é o segundo país do mundo onde ocorrem mais cesarianas. O parto por cesárea, além de encarecer os custos da saúde pública, traz riscos à saúde da mãe e do bebê. Neste sentido, métodos de indução do parto são instrumentos essenciais para a redução dos números de cesarianas. Entre esses métodos, pode ser destacado o uso de medicamento, como o misoprostol, que já tem sua efetividade comprovada pela literatura.

O objetivo geral do presente artigo - avaliar o índice de sucesso nas induções de trabalho de parto com misoprostol do Hospital Santo Antônio, de Blumenau-SC -, foi alcançado. Considerando como falha de indução apenas as cesarianas em que aconteceu o uso mínimo de 4 comprimidos, houve um índice de falhas de 5%, o que atesta o sucesso do uso do misoprostol, com administração via vaginal, no processo de indução do parto.

3 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. SOUZA, A.S.R.; AMORIM, M.M.R.; COSTA, A.A.R.; NORONHA NETO, C.; FEITOSA, F.E.L. O uso do misoprostol para indução do trabalho de parto. **FEMINA**, v. 38, n. 3, p. 127-134, 2010.
2. SILVA, F.P.R.; RAMOS, M.S.; PARTATA, A.K. Misoprostol: propriedades gerais e uso clínico. **Revista Científica do ITPAC**, Araguaína, v. 6, n. 4, Pub.3, p. 1-10, 2013.
3. EXAME. Brasil está entre campeões de cesárea – e bem longe de mudar. 2016. Disponível em: <https://exame.abril.com.br/seu-dinheiro/brasil-e-vice-campeao-em-cesareas-e-esta-bem-longo-de-mudar/>. Acesso em: 28 jan. 2017.
4. OLIVEIRA, R.R.; MELO, E.C.; NOVAES, E.S.; FERRACIOLI, P.L.R.V.; MATHIAS, T.A.F. Factors associated to caesarean delivery in public and private health care systems. **Rev Esc Enferm USP**, v. 50, n. 5, p. 733-740, 2016.
5. NANDI, J. K.; SAHA, D.; MITRA, A.; PAL, S. Maternal morbidity in low risk nulliparous mother associated with cesarean delivery before labor and following induction labor. **Int J Rec Sci Res**, v. 6, n. 7, p. 5501-04, 2015.
6. FEITOSA, F.E.L. **Misoprostol sublingual versus vaginal para indução do parto**. Campinas, 2005. 129 f. Tese (Doutorado em Tocoginecologia) - Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2005.
7. ROUSE, D.J.; OWEN, J.; HAUTH, J.C. Criteria for failed labor induction: prospective evaluation of a standardized protocol. **Obstet Gynecol**, v. 96, p. 671-7, 2000.
8. GOMES, K. et al. Indução do trabalho de parto em primíparas com gestação de baixo risco. **Rev. Eletr. Enf.** São Paulo, v.12, n.2, p.360-366, 2010. Disponível em: <http://www.fen.ufg.br/revista/v12/n2/v12n2a21.htm>. Acesso em: 01 fev. 2018.
9. ACOG - American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin No. 107. Induction of labor. **Obstet Gynecol**. V. 114, n. 2, p. 386-97, 2009.

10. TEIXEIRA, Liliana Raquel Machado. **Indução do trabalho de parto: métodos farmacológicos.** Monografia (Mestrado Integrado em Medicina) - Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto, 2010.
11. SANTOS FILHO, A.G.; ANDRADE, V.M.; MIRANDA, V.R. O uso do misoprostol para indução do parto de feto vivo. **FEMINA**, v. 37, n. 8, p. 433-436, 2009.
12. ARIAS, F. Pharmacology of oxytocin and prostaglandins. **Clin Obstet Gynecol.**; v. 43, n. 3, p. 455-68, 2000.
13. CORRÊA, M. C. D. V.; MASTRELLA, M. Aborto e misoprostol: usos médicos, práticas de saúde e controvérsia científica. **Ciência e Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 17, n. 7, p. 1777-1748, 2012.
14. MARGUILES, M.; PEREZ, G.C.; VOTO, L.S. Misoprostol to induce labor, **Lancet.**, v. 339, n. 8784, p. 64, 1992.
15. SANCHEZ-RAMOS, L.; KAUNITZ, A.M.; DEL VALLE, G.O.; DELKE, I.; SCHROEDER, P. A.; RIONES, D.K. Labor induction with the prostaglandin E1 methyl analogue misoprostol versus oxytocin: a randomized trial. **Obstet. Gynecol.**, v. 81, p. 332-336, 1993.
16. ARCANJO, F.C.N. **Uso do misoprostol para indução do parto em gestantes com ruptura prematuradas membranas:** ensaio clinico fase II. 2005. 67 f. Dissertação (Mestrado em Medicina) - Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2005.
17. ARCANJO, F.C.N.; ALENCAR JUNIOR, C.A.; FEITOSA, F.E.L.; AMORIM, M.M.R. Uso de misoprostol retal para indução do parto em gestantes com amniorrexe prematura: ensaio clínico fase II. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.** [online]. V. 25, n. 7, p. 491-499, 2003.
18. SOUZA, Alex Sandro Rolland; SCAVUZZI, Adriana; RODRIGUES, David Coelho; OLIVEIRA, Roberta Dantas de; FEITOSA, Francisco Edson Lucena; AMORIM, Melania Maria Ramos. Solução oral escalonada de misoprostol para indução do parto: estudo piloto. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, Recife, v. 32, n. 5, p. 208-213, maio 2010a.
19. FEITOSA, F.E.L.; AMORIM, M.M.R.; ALENCAR JÚNIOR, C.A.; COUTINHO, I.C.; SAMPAIO, Z.S. Misoprostol sublingual para indução do parto a termo com feto vivo. **Femina**; v. 34, n. 4, p. 291-7, 2006.
20. MORAES FILHO, O.B.; ALBUQUERQUE, R.M.; PACHECO, A.J.C.; RIBEIRO, R.H.; CECATTI, J.G.; WELKOVIC, S. Misoprostol sublingual versus vaginal para indução do parto a termo. **Rev Bras Ginecol Obstet.**; v. 27, n. 1, p. 24-31, 2005.

21. FUCHS, Flávio Danni; WANNMACHER, Lenita. **Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.
22. SOUZA, A.S.R.; AMORIM, M.M.R.; COSTA, A.A.R.; NORONHA NETO, C. Farmacocinética e farmacodinâmica do misoprostol em Obstetrícia. **FEMINA**, v. 37, n. 12, p. 679-684, Dezembro 2009.
23. MORAES FILHO, Olímpio Barbosa de. **Misoprostol versus sonda Foley e ocitocina para indução do parto**. 2002. 130 f. Tese (Doutorado em Tocoginecologia) - Faculdade de Ciências Médicas - Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2002.
24. KARIM, A. Antiulcer prostaglandin misoprostol: single and multiple dose pharmacokinetic profile. **Prostaglandins**; v. 33, Suppl:40-50, 1987.
25. ZIEMAN, M.; FONG, SK.; BENOWITZ, N.L.; BANSKTER, D.; DARNEY, P.D. Absorption kinetics of misoprostol with oral or vaginal administration. **Obstet Gynecol.**; v. 90, n. 1, p. 88-92, 1997.
26. ANVISA. Disponível em:
http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=10359822014&pIdAnexo=2312985. Acesso em: 07 mai. 2018.
27. SOUZA, A. S. R.; AMORIM, M. M. R.; COSTA, A. A. R.; NORONHA NETO, C. Farmacocinética e farmacodinâmica do misoprostol em Obstetrícia. **FEMINA**, v. 37, n. 12, p. 679-684, Dezembro 2009.
28. OPALEYE, Emérita Sátiro; COELHO, Helena Lutécia Luna; SCHÜLER-FACCINI, Lavínia; ALMEIDA, Paulo César de; SANTOS, Elaine Cavalcante dos; RIBEIRO, Ana Júlia Velozo; COSTA, Fabrício da Silva. Avaliação de riscos teratogênicos em gestações expostas ao misoprostol. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, Fortaleza, v. 32, n. 1, p. 19-25. 2010.