

# Misoprostol for the prevention of postpartum hemorrhage

## Misoprostol na prevenção da hemorragia pós-parto

Ana Raquel Castro Barbosa\*, Diogo Ayres-de-Campos\*\*  
Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

### Abstract

Postpartum hemorrhage (PPH) accounts for approximately 25% of maternal deaths worldwide and almost all of these occur in low-resource countries. Pharmacological prophylaxis reduces the incidence of PPH, and oxytocin is considered the drug of choice for this purpose. However, misoprostol is potentially advantageous in lowresource settings, as it is cheap, can be administered by the oral, sublingual and rectal routes, and is easier to store, not requiring refrigeration.

Oral misoprostol is less effective than oxytocin in preventing PPH, but is better than placebo in studies evaluating community births. The most common side effects associated with this medication are shivering and pyrexia, both are dose and route dependent, and in the vast majority of women are short lived and not life threatening. Although there are still some uncertainties regarding the most effective dose and route of administration for PPH prophylaxis, current consensus recommends the use of 600 µg orally.

Misoprostol appears to be a cost-effective intervention for PPH prevention.

**Keywords:** misoprostol; labor, obstetric; parturition; postpartum hemorrhage.

### INTRODUÇÃO

Em 2010, cerca de 287 000 mulheres morreram em todo o mundo por complicações relacionadas com a gravidez ou o parto, o que representa cerca de 800 mortes por dia. A quase totalidade destes óbitos registou-se nos países em desenvolvimento (mais de metade na África sub-Sariana e quase um terço no sul da Ásia)<sup>1</sup>. Contudo, devido à falta de sistemas adequados de registo nestas regiões, estes números estão provavelmente subestimados<sup>2</sup>.

A hemorragia pós-parto (HPP) ocorre em cerca de 5% dos partos, mas estima-se que a sua incidência seja de 10-15% quando não são instituídas medidas profiláticas<sup>3,4</sup>. Trata-se da principal causa de morte materna em todo o mundo, estimando-se que seja responsável por cerca de 25% dos casos<sup>5</sup>. Está também associada a morbilidade grave consequente ao choque hemorrágico e à disfunção multiorgânica. Pode ainda conduzir a perda de fertilidade e a complicações devidas à exposição a produtos sanguíneos<sup>4,6,7</sup>.

A HPP precoce ou primária é classicamente definida como uma perda sanguínea superior a 500 ml nas

primeiras 24 horas após o parto, sendo classificada como grave quando ultrapassa os 1000 ml<sup>8</sup>. Porém, sabe-se que os profissionais de saúde tendem a subestimar a perda sanguínea em 100-150 ml, sendo este valor maior para perdas superiores a 500 ml<sup>9,10</sup>. Além disso, uma grávida com anemia (estima-se uma prevalência de 57% em África e de 48% no Sudeste Asiático) pode morrer com perdas sanguíneas da ordem dos 200-250 ml<sup>3,4,6,10</sup>. Assim, para fins clínicos, é geralmente considerada HPP qualquer perda sanguínea com o potencial de provocar instabilidade hemodinâmica<sup>4</sup>.

As principais causas de HPP precoce são a atonia uterina (responsável por cerca de 70% dos casos), as lesões do canal de parto (responsáveis por cerca de 20%) e a retenção parcial da placenta (responsável por cerca de 10%)<sup>11,12</sup>. A perda sanguínea pode ser muito rápida e conduzir à morte em menos de 2 horas, o que num país em desenvolvimento pode significar não haver tempo para procurar tratamento<sup>11</sup>. Assim, a prevenção desta entidade reveste-se de grande importância, particularmente nos locais mais pobres do mundo, onde o acesso a cuidados de saúde é escasso ou inexistente<sup>13</sup>.

A atitude intervencionista no 3º estadio do trabalho de parto mostrou reduzir a ocorrência de HPP em 66% quando comparada com a atitude expectante<sup>14</sup>. Inicialmente, esta «atitude intervencionista» consistia na administração de um uterotónico logo após o nasci-

\*Aluna 6º ano Mestrado Integrado em Medicina

\*\*Professor Associado da FMUP; Assistente Graduado HSJ

mento, na clampagem precoce do cordão umbilical e na dequitação por tração controlada do cordão, seguida de massagem uterina. Contudo, reconhece-se atualmente que o uso de uterotônicos é a intervenção central no âmbito desta abordagem, sendo a ocitocina o fármaco de escolha<sup>13</sup>. No entanto, a ocitocina necessita de ser administrada parentericamente e requer refrigeração para se manter farmacologicamente ativa<sup>14</sup>. Estas características limitam muito a sua utilização em países com escassos recursos financeiros e em locais remotos<sup>15</sup>. O misoprostol, um análogo da prostaglandina E1 com propriedades uterotônicas, é potencialmente vantajoso nestes contextos uma vez que é barato, pode ser administrado por via oral, sublingual ou retal e é fácil de armazenar, já que não necessita de refrigeração<sup>15,16</sup>.

Neste artigo revemos a utilização do misoprostol na profilaxia da HPP precoce, com particular ênfase na eficácia do fármaco, nas doses e vias de administração, na incidência de efeitos adversos e no seu custo-eficácia.

### EFICÁCIA DO MISOPROSTOL COMPARATIVAMENTE COM O PLACEBO

A maioria dos estudos iniciais, realizados em contexto hospitalar, não mostrou diferenças significativas entre o misoprostol e o placebo na incidência de HPP grave<sup>9,17-19</sup>. Contudo, estudos mais recentes e de maiores dimensões, realizados em contexto comunitário ou de cuidados de saúde primários, apresentaram resultados mais promissores.

Num destes estudos, um ensaio randomizado realizado num centro de saúde na Guiné-Bissau, foi comparada a administração de 600 µg de misoprostol sublingual com a de um placebo por parteiras locais, como parte integrante da atitude intervencionista no 3º estadio do trabalho de parto. O misoprostol reduziu significativamente a ocorrência de HPP grave (RR=0,66; IC95% 0,45-0,98)<sup>20</sup>. Um outro ensaio clínico conduzido na Índia comparou a administração de 600 µg de misoprostol oral com placebo por enfermeiras parteiras. Os partos ocorreram no domicílio ou em centros comunitários sem presença médica, com abordagem expectante do 3º estadio do trabalho de parto. O misoprostol reduziu em cerca de 50% a incidência de HPP (RR=0,53; IC95% 0,39-0,74) e em 80% a incidência de HPP grave (RR=0,20; IC95% 0,04-0,91), tendo também diminuído significativamente a necessidade de transferência urgente, de trans-

fusões sanguíneas e de intervenções cirúrgicas<sup>21</sup>. Um terceiro ensaio randomizado realizado no Paquistão comparou a administração de 600 µg de misoprostol oral com placebo, efetuada por assistentes tradicionais do parto (ATP) em partos domiciliários. Verificou-se uma redução de 24% na incidência de HPP com o uso de misoprostol (RR=0,76; IC 95% 0,59-0,97) e uma diminuição significativa na descida do valor de hemoglobina superior a 3g/dl (5,1% vs 9,6%; RR=0,53; IC95% 0,34-0,83), mas as diferenças não foram estatisticamente significativas para perdas superiores a 1000 ml<sup>22</sup>.

Uma meta-análise destes três estudos evidenciou uma redução de 24% na incidência de HPP (RR=0,76; IC95% 0,67-0,86) e de 41% na incidência de HPP grave (RR=0,59; 95%CI 0,42-0,82) com o uso de misoprostol quando comparado com placebo. Demonstrou-se assim que a administração de misoprostol é eficaz na prevenção da HPP, pelo menos em contexto comunitário, onde este fármaco poderá ser mais útil.

### EFICÁCIA DO MISOPROSTOL COMPARATIVAMENTE COM OS UTEROTÓNICOS CONVENCIONAIS

Um ensaio clínico randomizado realizado em 2001, envolvendo mais de 18 000 mulheres em contexto hospitalar, demonstrou que, quando comparados com 10 UI de ocitocina intravenosa ou intramuscular, 600 µg de misoprostol oral associavam-se a uma maior incidência de perdas sanguíneas superiores a 1000 ml (4% misoprostol vs 3% ocitocina; RR=1,39; IC95% 1,19-1,63), maior risco de perdas superiores a 500 ml (RR=1,44; IC95% 1,35-1,54), maior necessidade de uterotônicos adicionais (RR=1,40; IC95% 1,29-1,51) e mais efeitos adversos<sup>23</sup>. Estes resultados são semelhantes aos reportados por duas revisões sistemáticas recentes que compararam o misoprostol com a ocitocina<sup>9</sup> e o misoprostol oral com diversos uterotônicos convencionais injetáveis (ocitocina IM ou IV, ergometrina e ergometrina+ocitocina)<sup>19</sup>.

Numa destas revisões comparou-se ainda a administração de 400 µg de misoprostol retal com os uterotônicos convencionais. Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas na incidência de HPP grave, mas mais mulheres no grupo do misoprostol necessitaram de uterotônicos adicionais. Quanto ao misoprostol usado por via sublingual, os resultados na incidência de HPP grave não foram estatisticamente di-

ferentes, mas a necessidade de uterotônicos adicionais foi menor nas mulheres que tinham recebido misoprostol<sup>19</sup>.

É geralmente nas imediações temporais da dequitação que a maior parte do sangue é perdido<sup>24</sup>. O misoprostol oral atinge um pico plasmático 20 a 30 minutos após a sua administração, o que tem sido apontado como uma possível razão para a menor eficácia comparativamente com a ocitocina, que atinge o pico plasmático em cerca de 1-2 minutos<sup>19,23</sup>. De facto, num estudo que avaliou a pressão intrauterina no pós-parto imediato, a pressão intrauterina verificada com misoprostol sublingual foi inferior à da ocitocina intramuscular nos primeiros 10 minutos, sendo superior a esta entre os 50 e os 120 minutos<sup>24</sup>.

## DOSES E VIAS DE ADMINISTRAÇÃO

O misoprostol para prevenção da HPP pode ser administrado pelas vias oral, sublingual e retal. Os estudos farmacocinéticos demonstram que as vias oral e sublingual se associam a um início de ação mais rápido, enquanto que as vias retal e sublingual têm uma ação mais prolongada. A via sublingual é ainda a que apresenta maior biodisponibilidade e aquela em que as concentrações plasmáticas atingem um pico maior. O misoprostol retal associa-se a um menor pico de concentração plasmática do que o administrado por via oral<sup>25-27</sup>.

Alguns dados sugerem que a febre associada ao misoprostol é dependente da sua concentração no plasma, o que explica a sua variação com a dose e a via de administração<sup>28</sup>. O uso de misoprostol por via oral ou sublingual associa-se a maior incidência de febre e de arrepios quando comparado com a via retal, o que pode dever-se ao menor pico de concentração plasmática da última<sup>18,27-29</sup>.

Num estudo em que se avaliou a pressão intrauterina no pós-parto imediato, não se encontraram diferenças significativas nesta pressão com a utilização de 200 µg, 400 µg ou 600 µg de misoprostol sublingual<sup>24</sup>. Igualmente, uma meta-análise das comparações diretas (ensaios comparando doses diferentes) e indiretas ajustadas (comparação de ensaios em que o misoprostol foi usado em doses diferentes, mas que tinham o mesmo controlo) não demonstrou benefício na utilização de 600 µg relativamente a 400 µg de misoprostol (sublingual ou oral) na prevenção de perdas sanguíneas superiores a 1000 ml (RR=1,02; 95% CI 0,71-

-1,48). Contudo, doses de 600 µg associavam-se a mais do dobro de incidência de febre (RR=2,53; IC95% 1,78-3,60)<sup>25,26</sup>. No único estudo identificado por uma revisão da Cochrane<sup>19</sup> que comparou diretamente 600 µg e 400 µg de misoprostol retal, não se registaram diferenças significativas na incidência de efeitos adversos com as duas doses<sup>27</sup>.

Assim, restam ainda algumas incertezas quanto à melhor dose e via de administração do misoprostol na prevenção da HPP. A Organização Mundial de Saúde (OMS) reconhece que não há evidência da superioridade de 600 µg de misoprostol relativamente a 400 µg, mas alerta para que a eficácia da dose menor ainda não foi suficientemente avaliada<sup>30</sup>. O consenso atual, apoiado pela OMS e pela Federação Internacional de Ginecologia e Obstetria (FIGO), é a utilização de 600 µg por via oral imediatamente após o nascimento<sup>18,30-32</sup>.

## EFEITOS ADVERSOS

A morte materna é uma ocorrência relativamente rara e, até à data, nenhum ensaio randomizado teve poder estatístico para avaliar o efeito do misoprostol na mortalidade materna, assumindo-se que a redução da incidência de HPP se traduza também na diminuição deste desfecho<sup>25,26</sup>.

Contudo, a ocorrência de algumas mortes maternas nos ensaios que utilizavam misoprostol fez colocar-se a hipótese destas representarem eventos adversos decorrentes da sua utilização<sup>25,33</sup>. Tentando responder a esta questão, foi realizada uma revisão sistemática dos ensaios randomizados que utilizaram misoprostol na prevenção ou no tratamento da HPP (mais de 40 000 participantes)<sup>25</sup>. Verificou-se um total de 11 mortes em cinco estudos; oito dessas mortes ocorreram em mulheres que receberam misoprostol (OR= 2,49; IC95% 0,76-8,13), todas quando utilizada uma dose igual ou superior a 600 µg; seis destas associaram-se a HPP. Quando comparado com outros uterotônicos utilizados na prevenção da HPP, ocorreu morte ou morbidade materna grave em 16/10281 mulheres no grupo do misoprostol e em 16/10292 nos restantes (RR=1,0; IC95% 0,51-1,96). Quando comparado o misoprostol com placebo, o referido desfecho ocorreu em 8/2070 *versus* 5/2032, respetivamente (RR=1,46; IC95% 0,52-4,09)<sup>25</sup>. Além disso, as mortes associadas ao misoprostol deveram-se maioritariamente a hemorragia excessiva, sugerindo terem sido consequentes mais a uma

ausência de resposta do que a um efeito adverso<sup>34</sup>.

Assim, embora estas complicações sejam demasiado raras para se poder chegar a alguma conclusão definitiva, a evidência atual aponta para um bom perfil de segurança do misoprostol.

Os efeitos adversos mais frequentemente reportados com o uso de misoprostol na prevenção da HPP são a febre e os arrepios, ambos dependentes da dose e da via de administração, mas cuja incidência referida na literatura é muito variável<sup>17,18,26</sup>. Outros efeitos adversos menos comuns incluem diarreia, náuseas e vômitos<sup>17,31</sup>.

Quando comparado com os uterotônicos injetáveis, o misoprostol oral mostrou-se consistentemente associado a taxas mais elevadas dos referidos efeitos adversos<sup>19,23</sup>. Nos estudos comparativos com placebo verificou-se também uma incidência superior de arrepios e de febre no grupo do misoprostol, mas não de náuseas, vômitos ou diarreia<sup>20-22,35</sup>, nem de efeitos neonatais adversos nas primeiras 24 horas (vômitos, diarreia ou febre)<sup>35</sup>.

Num estudo com 1686 participantes, comparando mulheres que recebiam 600 µg de misoprostol oral com mulheres que recebiam ocitocina, o primeiro grupo apresentou taxas significativamente superiores de febre e de arrepios até às 6 horas pós-parto. O pico de incidência dos arrepios ocorreu na primeira hora e o de febre entre as 2 e as 6 horas, mas após as 6 horas as diferenças entre os dois grupos deixaram de ser significativas. A diarreia foi também mais frequente no grupo do misoprostol entre as 2 e as 12 horas após o parto, atingindo o pico entre as 2 e as 6 horas. Não se verificaram diferenças significativas na incidência de náuseas e de vômitos. Assim, após as 12 horas todos os efeitos adversos se tornaram negligenciáveis<sup>36</sup>.

A ocorrência de alguns casos de febre superior a 40°C após a utilização de misoprostol para prevenção da HPP levantou alguma preocupação relativamente à sua segurança. No entanto, em todos os casos reportados, a febre foi transitória e não resultou em complicações adicionais<sup>28,31</sup>. Na investigação de 58 casos de febre superior a 40°C após utilização de 800 µg de misoprostol sublingual para tratamento da HPP, verificou-se que a febre seguia um padrão: o pico febril ocorria 1 a 2 horas após a administração e regredia gradualmente nas 3 horas seguintes, atingindo valores inferiores a 38°C cerca de 6 horas após a toma<sup>28</sup>.

Assim, a evidência científica aponta para que os efeitos laterais do misoprostol sejam de curta duração e não representem perigo para a vida<sup>17,18,28,35-37</sup>, resolvendo geralmente com a tranquilização da parturien-

te e, se necessário, com tratamento sintomático<sup>17,33</sup>. Além disso, se é verdade que estes efeitos são geralmente desagradáveis, também é verdade que nos países em desenvolvimento podem tornar-se aceitáveis quando comparados com a perspetiva de uma hemorragia potencialmente fatal<sup>15,21,38</sup>.

## CUSTO-EFICÁCIA

Num estudo custo-eficácia realizado para uma população com partos domiciliários, a administração de 600 µg de misoprostol por um assistente treinado demonstrou ter um custo acrescido por vida salva (alteração de custos/alteração no número de vidas salvas) de 1401 dólares americanos, quando comparado com os cuidados *standard*. Os autores concluíram que o misoprostol é uma intervenção custo-eficaz na prevenção de mortes maternas em partos ocorridos em casa<sup>39</sup>.

Num outro estudo com desenho semelhante, avaliando partos domiciliários realizados por assistentes não qualificados, foram comparados os cuidados *standard* com a sua associação a 800 µg de misoprostol sublingual para tratamento ou a 600 µg de misoprostol oral para prevenção da HPP. Os autores concluíram que quer a introdução do tratamento, quer a implementação da prevenção seriam custo-eficazes, sendo o tratamento mais custo-eficaz do que a prevenção. Contudo, os autores não simularam os custos e efeitos dos cuidados de emergência e assumiram que os custos da aprendizagem do uso de misoprostol para profilaxia e tratamento eram semelhantes, apesar de reconhecerem que as mulheres que receberam apenas tratamento tinham maior necessidade de serem referenciadas e que a aprendizagem de quando administrar o fármaco para tratamento é mais complexa. Além disso, no grupo do misoprostol profilático verificaram-se menos casos de morte materna e de anemia grave do que no grupo de tratamento<sup>40</sup>.

Foi ainda conduzido um estudo com o objetivo de priorizar as intervenções de saúde pública no âmbito da saúde materna em locais com poucos recursos. Para tal construíram-se três contextos modelo, com gastos em saúde materna restritos a 0,5, 1 ou 1,5 dólares americanos *per capita*. As intervenções foram agrupadas em seis categorias: planeamento familiar e abortamento seguro, cuidados pré-natais (dois tipos: *standard* ou os mesmos cuidados associados à distribuição de 600µg de misoprostol às grávidas), abordagem da HPP em instituições de saúde, tratamento de eclâmpsia, parto

seguro e tratamento da sépsis puerperal. Em todos os contextos modelo, as intervenções com maior custo-eficácia foram o planeamento familiar e abortamento seguro e os cuidados pré-natais *standard* com distribuição de misoprostol, mostrando que a adição da distribuição de misoprostol aos cuidados pré-natais aumentava muito o seu custo-eficácia. Esta última integra ainda os pacotes de intervenções que, respeitando os orçamentos definidos, maximizavam o número de vidas maternas salvas nos diferentes contextos<sup>41</sup>.

Infórmios fatores influenciam a análise do custo-eficácia, nomeadamente o preço estimado do fármaco, que para 600µg está referido como 0.99 USD<sup>39</sup>, 0.66 USD<sup>40</sup> ou 0.42 USD<sup>41</sup>. Contudo, mesmo contando que o preço da aplicação prática dos programas seja superior, é de esperar que o misoprostol seja uma intervenção custo-eficaz na prevenção da HPP<sup>37</sup>.

## DISCUSSÃO

De acordo com a OMS, todas as mulheres devem receber um fármaco uterotónico no 3º estadio do trabalho de parto para a prevenção da HPP, sendo a ocitocina (10UI por via intravenosa ou intramuscular) o fármaco de escolha. Contudo, nas situações em que esta não se encontra disponível, estão recomendados como agentes alternativos outros uterotónicos injetáveis ou o misoprostol<sup>30</sup>. A FIGO também advoga o uso de misoprostol imediatamente após o nascimento para prevenção da HPP em contextos em que a ocitocina não esteja disponível<sup>32</sup>. Em maio de 2011, o 18º Comité de especialistas em seleção e uso de medicamentos essenciais aprovou a inclusão do misoprostol na lista modelo de medicamentos essenciais da OMS para a prevenção da HPP onde a ocitocina não está disponível ou não pode ser usada com segurança<sup>42</sup>.

A eficácia do misoprostol parece ser mais clara quando administrado fora do contexto hospitalar. Para este facto podem contribuir outras intervenções e os cuidados recebidos em meio hospitalar, que reduzam o risco de HPP, aumentando o tamanho amostral necessário para se demonstrar a eficácia do misoprostol neste contexto. Na meta-análise dos três estudos comparativos com placebo realizados na comunidade, estratificando os resultados pela aptidão dos assistentes ao parto ou pelo tipo de abordagem do 3º estadio do trabalho de parto, a redução da HPP foi menor quando o fármaco era administrado por parteiras qualificadas do que quando administrado por assistentes menos

qualificados, verificando-se o mesmo quando a abordagem interventiva foi comparada com a atitude expectante<sup>33</sup>.

Uma vez que não há necessidade de se estabelecer qualquer diagnóstico para a administração profilática de misoprostol, nem são necessárias capacidades especiais para identificar e lidar com os efeitos adversos do seu uso, a evidência indireta de que o misoprostol pode ser administrado de forma segura por assistentes com poucas qualificações, nomeadamente ATP treinados<sup>22,43,44</sup>, deve bastar para que se permita o seu uso na prevenção da HPP por este tipo de assistentes<sup>33</sup>. De facto, a OMS recomenda a administração do misoprostol para a prevenção da HPP por agentes de saúde comunitários e trabalhadores de saúde leigos quando não estão presentes assistentes de parto qualificados, enfatizando a necessidade do treino de quem administra este fármaco<sup>30</sup>.

Em alguns locais do mundo, o parto domiciliário na presença de uma pessoa não qualificada continua a ser uma realidade inevitável para muitas mulheres. No sentido de alargar a utilização do medicamento, surgiu a ideia da distribuição às grávidas para autoadministração após o parto<sup>14,33</sup>. Contudo, esta estratégia levantou algumas preocupações relacionadas com o uso inadequado do misoprostol, por exemplo a administração anterior ao parto ou antes do nascimento de um segundo gêmeo, bem como o uso para outros fins, como a indução do trabalho de parto ou o abortamento. Surgiram ainda receios acerca da incapacidade de se lidar adequadamente com os efeitos adversos, da possibilidade de desincentivar o parto em instituições de saúde e da diminuição dos esforços políticos em promover partos assistidos por profissionais qualificados<sup>14,25,31,45,46</sup>. Os dois estudos que analisaram os efeitos da distribuição de misoprostol às grávidas para autoadministração após o parto<sup>47,48</sup> sugerem que esta pode ser uma forma segura e exequível de prevenção da HPP em áreas com poucos recursos. No entanto, não existem estudos randomizados ou quasi-randomizados sobre este assunto<sup>14</sup> e, devido às limitações inerentes aos seus desenhos, estes dois trabalhos apresentam um alto risco de viés<sup>33</sup>. Assim, este continua a ser um tema controverso<sup>11,14,47-51</sup>. Atualmente, a OMS e a FIGO consideram não existir evidência suficiente para a recomendação da distribuição pré-natal do misoprostol para autoadministração após o nascimento<sup>30,32</sup>.

A utilização *off-label* do misoprostol continua a ser um problema em alguns países. Em 2006, a Nigéria tornou-se o primeiro país no mundo a legalizar a im-

portação e distribuição do misoprostol para prevenção e tratamento da hemorragia pós-parto<sup>52</sup>. Nos últimos anos, vários outros países registaram também o misoprostol para esta indicação. Em 2010, novamente a Nigéria tornou-se o primeiro país do mundo a aprovar *guidelines* nacionais para o uso de misoprostol na prevenção da HPP na comunidade.

É possível que a utilização de misoprostol em formas de biodisponibilidade mais rápida, como o pó para utilização sublingual, elimine as desvantagens do medicamento comparativamente aos uterotônicos convencionais. Num estudo recente com 652 participantes que comparou a eficácia de 400 µg de misoprostol sublingual em pó com 10 UI de ocitocina intramuscular, o primeiro associou-se a uma redução estatisticamente significativa da HPP (3,1% vs 9,1%; OR=0,32; IC 95% 0,16-0,67), da perda sanguínea média (192 ± 124 ml vs 366 ± 136 ml; p<0,001), da descida da hemoglobina superior a 10% (9,7% vs 45,6%; p<0,001) e do uso de uterotônicos adicionais (p=0,02)<sup>53</sup>. Contudo, no estudo em questão, a incidência de HPP e a perda sanguínea no braço da ocitocina foram superiores ao esperado, levantando a hipótese destes resultados serem explicados não pela formulação em pó do misoprostol, mas sim por uma diminuição da eficácia da ocitocina, nomeadamente por degradação do produto<sup>54</sup>. No entanto, esta alternativa posológica merece seguramente mais investigação, e se os resultados deste estudo forem confirmados, poderemos assistir a uma mudança de paradigma na prevenção da HPP, mesmo em países industrializados.

## REFERÊNCIAS

1. WHO. Maternal mortality - Fact sheet N°348. May 2012.
2. Potts M, Hemmerling A. The worldwide burden of postpartum haemorrhage: Policy development where inaction is lethal. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2006;94 Suppl 2:S116-21. Epub 2006/12/13.
3. Chu CS, Brhlikova P, Pollock AM. Rethinking WHO guidance: review of evidence for misoprostol use in the prevention of postpartum haemorrhage. *J R Soc Med*. 2012;105(8):336-47.
4. Leduc D, Senikas V, Lalonde AB, Ballerman C, Biringer A, Delaney M, et al. Active management of the third stage of labour: prevention and treatment of postpartum hemorrhage. *Journal Of Obstetrics And Gynaecology Canada: JOGC = Journal D'obstétrique Et Gynécologie Du Canada: JOGC*. 2009;31(10):980-93.
5. Rushwan H. Misoprostol: an essential medicine for managing postpartum hemorrhage in low-resource settings? *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2011;114(3):209-10. Epub 2011/07/13.
6. El-Refacy H, Rodeck C. Post-partum haemorrhage: definitions, medical and surgical management. A time for change. *British medical bulletin*. 2003;67:205-17. Epub 2004/01/09.
7. Beckmann C, Ling F, Barzansky B, Herbert W, Laube D, Smith R. *Obstetrics and Gynecology*. Sixth Edition ed: Lippincott Williams & Wilkins; 2010.
8. Research WDoRH. WHO guidelines for the management of postpartum haemorrhage and retained placenta. 2009.
9. Sloan NL, Durocher J, Aldrich T, Blum J, Winikoff B. What measured blood loss tells us about postpartum bleeding: a systematic review. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2010;117(7):788-800. Epub 2010/04/22.
10. Tsu VD, Langer A, Aldrich T. Postpartum hemorrhage in developing countries: is the public health community using the right tools? *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2004;85 Suppl 1:S42-51. Epub 2004/05/19.
11. Karoshi M, Keith L. Challenges in managing postpartum hemorrhage in resource-poor countries. *Clinical obstetrics and gynecology*. 2009;52(2):285-98.
12. Cabero Roura L, Keith LG. Post-partum haemorrhage: Diagnosis, prevention and management. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2009;22(SUPPL.2):38-45.
13. Prata N, Sreenivas A, Vahidnia F, Potts M. Saving maternal lives in resource-poor settings: facing reality. *Health policy (Amsterdam, Netherlands)*. 2009;89(2):131-48. Epub 2008/07/16.
14. Oladapo OT, Fawole B, Blum J, Abalos E. Advance misoprostol distribution for preventing and treating postpartum haemorrhage. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2012;2:CD009336.
15. Langenbach C. Misoprostol in preventing postpartum hemorrhage: a meta-analysis. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2006;92(1):10-8. Epub 2005/11/29.
16. Shaheen, Sharma R. Misoprostol - A Wonder Drug. *Bangladesh Journal of Medical Science*. 2011;10(4):221-5.
17. Alfirevic Z, Blum J, Walraven G, Weeks A, Winikoff B. Prevention of postpartum hemorrhage with misoprostol. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2007;99 Suppl 2:S198-201. Epub 2007/10/27.
18. Sheldon WR, Blum J, Durocher J, Winikoff B. Misoprostol for the prevention and treatment of postpartum hemorrhage. *Expert opinion on investigational drugs*. 2012;21(2):235-50. Epub 2012/01/12.
19. Tuncalp O, Hofmeyr GJ, Gulmezoglu AM. Prostaglandins for preventing postpartum haemorrhage. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2012;15(8).
20. Hoj L, Cardoso P, Nielsen BB, Hvidman L, Nielsen J, Aaby P. Effect of sublingual misoprostol on severe postpartum haemorrhage in a primary health centre in Guinea-Bissau: randomised double blind clinical trial. *BMJ (Clinical research ed)*. 2005;331(7519):723. Epub 2005/10/01.
21. Derman RJ, Kodkany BS, Goudar SS, Geller SE, Naik VA, Bellad M, et al. Oral misoprostol in preventing postpartum haemorrhage in resource-poor communities: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;368(9543):1248-53.
22. Mobeen N, Durocher J, Zuberi N, Jahan N, Blum J, Wasim

- S, et al. Administration of misoprostol by trained traditional birth attendants to prevent postpartum haemorrhage in homebirths in Pakistan: a randomised placebo-controlled trial. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2011;118(3):353-61. Epub 2010/12/24.
23. Gulmezoglu AM, Villar J, Ngoc NT, Piaggio G, Carroli G, Adetoro L, et al. WHO multicentre randomised trial of misoprostol in the management of the third stage of labour. *Lancet*. 2001;358(9283):689-95.
24. Elati A, Elmahaishi MS, Elmahaishi MO, Elsrati OA, Weeks AD. The effect of misoprostol on postpartum contractions: A randomised comparison of three sublingual doses. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2011;118(4):466-73.
25. Hofmeyr GJ, Gülmezoglu AM, Novikova N, Linder V, Ferreira S, Piaggio G. Misoprostol to prevent and treat postpartum haemorrhage: A systematic review and meta-analysis of maternal deaths and dose-related effects. *Bulletin of the World Health Organization*. 2009;87(9):666-77.
26. Hofmeyr GJ, Gülmezoglu AM. Misoprostol for the prevention and treatment of postpartum haemorrhage. *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 2008;22(6):1025-41.
27. Khan RU, El-Refaey H. Pharmacokinetics and adverse-effect profile of rectally administered misoprostol in the third stage of labor. *Obstetrics and gynecology*. 2003;101(5 Pt 1):968-74. Epub 2003/05/10.
28. Durocher J, Bynum J, Leon W, Barrera G, Winikoff B. High fever following postpartum administration of sublingual misoprostol. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2010;117(7):845-52. Epub 2010/04/22.
29. Mansouri HA, Alsahly N. Rectal versus oral misoprostol for active management of third stage of labor: a randomized controlled trial. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2011;283(5):935-9. Epub 2010/04/28.
30. Organization WH. WHO recommendations for the prevention and treatment of postpartum haemorrhage. 2012.
31. S R, D A, B W. Misoprostol for prevention and treatment of postpartum hemorrhage: What do we know? What is next? *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2012;8:8.
32. International Federation Of Gynecology O. Prevention of postpartum hemorrhage with misoprostol. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2012;27(12):00461-4.
33. Oladapo OT. Misoprostol for preventing and treating postpartum hemorrhage in the community: A closer look at the evidence. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2012;119(2):105-10.
34. Wannmacher L. Safety profile of misoprostol for obstetrical indications.
35. Patted SS, Goudar SS, Naik VA, Bellad MB, Edlavitch SA, Kodkany BS, et al. Side effects of oral misoprostol for the prevention of postpartum hemorrhage: results of a community-based randomised controlled trial in rural India. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet*. 2009;22(1):24-8. Epub 2008/12/18.
36. Lumbiganon P, Villar J, Piaggio G, Gulmezoglu AM, Adetoro L, Carroli G. Side effects of oral misoprostol during the first 24 hours after administration in the third stage of labour. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2002;109(11):1222-6. Epub 2002/11/28.
37. Blum J, Durocher J, Prata N, Holston M. Proposal for the inclusion of misoprostol in the WHO Model List of Essential Medicines. 2010.
38. Chong YS, Su LL. Misoprostol for preventing PPH: some lessons learned. *Lancet*. 2006;368(9543):1216-8. Epub 2006/10/10.
39. Sutherland T, Bishai DM. Cost-effectiveness of misoprostol and prenatal iron supplementation as maternal mortality interventions in home births in rural India. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2009;104(3):189-93. Epub 2008/12/17.
40. Sutherland T, Meyer C, Bishai DM, Geller S, Miller S. Community-based distribution of misoprostol for treatment or prevention of postpartum hemorrhage: cost-effectiveness, mortality, and morbidity reduction analysis. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2010;108(3):289-94. Epub 2010/01/19.
41. Prata N, Sreenivas A, Greig F, Walsh J, Potts M. Setting priorities for safe motherhood interventions in resource-scarce settings. *Health policy (Amsterdam, Netherlands)*. 2010;94(1):1-13. Epub 2009/09/24.
42. WHO. The selection and use of essential medicines: report of the WHO Expert Committee. March 2011.
43. Walraven G, Blum J, Dampah Y, Sowe M, Morison L, Winikoff B, et al. Misoprostol in the management of the third stage of labour in the home delivery setting in rural Gambia: a randomised controlled trial. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2005;112(9):1277-83. Epub 2005/08/17.
44. Prata N, Gessesew A, Abraha AK, Holston M, Potts M. Prevention of postpartum hemorrhage: options for home births in rural Ethiopia. *African journal of reproductive health*. 2009;13(2):87-95. Epub 2009/06/01.
45. Prata N, Graff M, Graves A, Potts M. Avoidable maternal deaths: three ways to help now. *Global public health*. 2009;4(6):575-87. Epub 2009/03/28.
46. Starrs A, Winikoff B. Misoprostol for postpartum hemorrhage: Moving from evidence to practice. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2012;116(1):1-3.
47. Rajbhandari S, Hodgins S, Sanghvi H, McPherson R, Pradhan YV, Baqui AH. Expanding uterotonic protection following childbirth through community-based distribution of misoprostol: operations research study in Nepal. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2010;108(3):282-8. Epub 2009/12/26.
48. Sanghvi H, Ansari N, Prata NJ, Gibson H, Ehsan AT, Smith JM. Prevention of postpartum hemorrhage at home birth in Afghanistan. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2010;108(3):276-81. Epub 2010/01/08.

49. Potts M, Prata N, Sahin-Hodoglugil NN. Maternal mortality: one death every 7 min. *Lancet*. 2010;375(9728):1762-3.

50. Organization WH. WHO Statement regarding the use of misoprostol for postpartum haemorrhage prevention and treatment 2009.

51. Organization WH. Clarifying WHO position on misoprostol use in the community to reduce maternal death. 2010.

52. Jadesimi A, Okonofua FE. Tackling the unacceptable: Nigeria approves misoprostol for postpartum haemorrhage. *Journal of Family Planning and Reproductive Health Care*. 2006;32(4):213-4.

53. Bellad MB, Tara D, Ganachari MS, Mallapur MD, Goudar SS, Kodkany BS, et al. Prevention of postpartum haemorrhage with sublingual misoprostol or oxytocin: A double-blind randomised controlled trial. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2012;119(8):975-82.

54. Winikoff B, Durocher J. Postpartum bleeding is reduced with sublingual powdered misoprostol when compared with oxytocin injection, but a new formulation of misoprostol is unlikely to revolutionise postpartum haemorrhage care. *Evid Based Med*. 2012;2:2.