

Efetividade de Duas Diferentes Doses de Misoprostol por Via Vaginal para Preparo Cervical e Indução do Parto

Effectiveness of Two Different Doses of Vaginal Misoprostol for Cervical Ripening and Labor Induction

Ricardo Porto Tedesco¹, José Guilherme Cecatti², Nelson Lourenço Maia Filho¹

RESUMO

Objetivo: *comparar a efetividade e segurança do misoprostol, em duas diferentes dosagens (12,5 e 25 µg), administradas por via vaginal, para preparo cervical e indução do parto em gestações de termo com indicação de antecipação do parto.*

Método: *estudo piloto de ensaio clínico controlado aleatorizado unicego, incluindo 40 gestantes tratadas com uma das duas diferentes doses de misoprostol. A variável independente foi a dose de misoprostol e as principais variáveis dependentes foram tipo de parto, tempo entre o início da indução e o parto, complicações perinatais e efeitos maternos adversos. As principais variáveis de controle foram idade materna, idade gestacional, escolaridade, paridade, cor e estado do colo uterino no início da indução. Na análise dos dados foram utilizados os testes t de Student, χ^2 , exato de Fisher, Wilcoxon, Kolmogorov-Smirnov e análise de sobrevivência.*

Resultados: *os grupos utilizando 12,5 e 25 µg mostraram-se similares e não apresentaram diferenças significativas no tempo de início de atividade uterina ($20,9 \pm 20,4$ e $16,6 \pm 9,8$ h respectivamente), tempo entre o início da atividade uterina até o parto ($7,8 \pm 3,4$ e $6,9 \pm 5,0$ h), parto vaginal (65 e 80%) e efeitos indesejados maternos e perinatais (índice de Apgar e síndrome de hiperestimulação uterina similares).*

Conclusão: *a maior proporção de partos vaginais e menor tempo para o parto com a dose de 25 µg, embora não significativas, não permitem recomendar a utilização de doses de 12,5 µg como mais vantajosa para o preparo cervical e indução do parto.*

PALAVRAS-CHAVE: *Trabalho de parto. Prostaglandinas. Indução de parto.*

Introdução

As prostaglandinas ocupam papel de destaque na atualidade, quando se objetiva a indução do trabalho de parto, em gestantes com imaturidade cervical e indicação de término da gravidez. A análise criteriosa dos vários estudos sobre o seu

emprego para o amadurecimento cervical, incluindo comparações com outras formas de preparo do colo uterino e indução do trabalho de parto, permite concluir que sua utilização obstétrica é fundamentada na experiência clínica, com evidente melhoria dos indicadores de saúde materna e infantil¹⁻³.

Característica importante das prostaglandinas é o fato de que, na dependência direta da dose utilizada, podem melhorar significativamente as condições do colo uterino antes do início do trabalho de parto, mas também desencadear contrações uterinas do trabalho de parto^{4,5}. Este parece não ser o desempenho ideal desejado para um agente preparador do colo uterino. Considerando-se que o trabalho de parto é composto por duas fases distintas, a primeira mais prolongada e preparatória, e a segunda, curta e irreversível, e que estas

¹ Departamento de Tocoginecologia – Faculdade de Medicina de Jundiaí

² Departamento de Tocoginecologia – Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP

Correspondência:

José Guilherme Cecatti

DTG/FCM/UNICAMP

Rua Alexander Fleming, 101

13084.881 – Campinas – SP

e-mail: cecatti@obelix.unicamp.br

Fone (FAX): (19) 3788-9304

Projeto financiado pela FAPESP (Processo 98/16467-3)

diferentes fases são mediadas por diferentes substâncias, ou que ao menos ajam em diferentes concentrações ao longo de todo o processo evolutivo de trabalho de parto, supõe-se que um mesmo agente não deva ser, ao mesmo tempo, amadurecedor do colo uterino e desencadeador de contrações uterinas de trabalho de parto. O que se teme é que um determinado estímulo, inicialmente proposto com o fim exclusivo de preparar o colo uterino, possa desencadear contrações exacerbadas, com conseqüente risco de comprometimento fetal.

Dentre as prostaglandinas disponíveis comercialmente, naturais ou sintéticas, o misoprostol parece representar uma ótima alternativa. Trata-se de um metil-análogo sintético da PGE₁, que tem como principais vantagens a termoestabilidade, menor risco de efeitos colaterais e custo reduzido, quando comparado às prostaglandinas naturais⁶⁻⁸. De acordo com Katz et al.⁹, o custo hospitalar de uma dose de 50 µg de misoprostol é de US\$ 0,28, ao passo que o custo de uma dose de 1,0 mg de dinoprostona (prostaglandina natural E₂) é 400 a 800 vezes mais elevado, em torno de US\$ 200,00.

São muitos os estudos sobre a eficácia, a efetividade e os riscos associados à utilização do misoprostol em gestantes^{3,9-19}. Estes estudos procuraram identificar os efeitos e riscos do misoprostol nas diferentes fases da gravidez, em diferentes condições clínicas, utilizando-se diferentes doses e vias de administração. Todos eles têm em comum o fato de terem se baseado exclusivamente em informações obtidas pela observação clínica.

A literatura sobre a farmacologia do misoprostol na gravidez é muito escassa, embora o primeiro estudo conhecido sobre sua farmacocinética, demonstrando o papel do ácido misoprostóico, tenha sido publicado há quase vinte anos²⁰. Nota-se nítida preocupação por parte dos autores de estudos clínicos com esta droga, em relação à falta de avaliação criteriosa de sua farmacocinética, necessária para a utilização segura como rotina terapêutica²¹.

Diante da falta de conhecimento sobre a farmacocinética do misoprostol, com controvérsias quanto à dose ideal, via e intervalo de administração em diferentes situações clínicas⁷, bem como sobre os resultados obtidos com a utilização de doses inferiores aos 25 µg até agora utilizados, conclui-se que há a necessidade de se conhecer mais sobre o metabolismo e o comportamento desta droga no organismo materno⁷. Existe a possibilidade de se estarem expondo as mulheres a sobredoses, sem se respeitarem possíveis contra-indicações, o que poderia tornar excelente método terapêutico em arriscada assistência obstétrica.

Os resultados advindos deste estudo poderi-

am, portanto, contribuir para a melhor utilização do misoprostol para o preparo cervical e indução do parto.

Pacientes e Métodos

Trata-se de estudo piloto de ensaio clínico controlado e aleatorizado, unicego, exploratório, comparando duas diferentes dosagens do misoprostol por via vaginal, 12,5 µg e 25 µg, para o preparo cervical e indução do parto em gestantes a termo. Por se tratar de estudo piloto, decidiu-se arbitrariamente pela inclusão de 20 mulheres em cada um dos dois grupos, uma vez que se desconhecem avaliações científicas utilizando-se doses inferiores a 25 µg de misoprostol.

Participaram do estudo gestantes selecionadas no Hospital de Caridade São Vicente de Paulo em Jundiaí, SP, maternidade pública sediada em hospital geral ligado à Faculdade de Medicina de Jundiaí. Elas foram atendidas entre os meses de junho de 2000 a julho de 2001 e as que se tornaram sujeitos da pesquisa foram aleatoriamente distribuídas para receberem 12,5 µg ou 25 µg de misoprostol, por via vaginal a cada 6 horas, por meio de uma lista de números aleatórios gerada por computador. As gestantes não sabiam a que grupo pertenciam.

Foram incluídas as gestantes com indicação de indução do parto, com membranas ovulares íntegras, feto vivo em apresentação cefálica, colo imaturo (índice de Bishop <6), idade gestacional (estimada pela amenorréia e/ou exame ultrassonográfico realizado até o segundo trimestre) ≥37 semanas, e ausência de contrações uterinas de trabalho de parto. Elas aceitaram voluntariamente participar na pesquisa e tiveram consentimento livre e esclarecido lido e assinado. Excluíram-se as mulheres com cicatriz de cesárea ou outra cicatriz uterina, quadro febril, hemorragia genital, anemia grave (taxa de hemoglobina <8,0 g/L) ou debilitadas e física ou mentalmente incapacitadas. Além disso, foram excluídas também aquelas que estavam em uso de medicamentos que não fossem vitaminas, analgésicos, insulina ou anti-hipertensivos, com condições de vitalidade fetal que contra-indicassem o trabalho de parto, malformações fetais, gravidez gemelar, e discordância entre idade gestacional estimada pela amenorréia e por ultrassonografia realizado até o segundo trimestre, superior a duas semanas. Seriam posteriormente consideradas excluídas do estudo apenas as gestantes que, por qualquer motivo, desistissem de participar do mesmo, situação que não ocorreu.

A administração vaginal do misoprostol foi realizada pela introdução da substância no fórnice vaginal posterior, pelos profissionais médicos do referido serviço, por meio de toque vaginal. As dosagens de 12,5 µg e 25 µg de misoprostol foram obtidas por manipulação farmacológica a partir de comprimidos originais de 200 µg de misoprostol (Cytotec®), em cápsulas para absorção por via vaginal. A administração das duas doses do misoprostol seguiu a prévia randomização dos casos. As doses foram repetidas continuamente em intervalos de 6 horas, até a obtenção da atividade uterina de trabalho de parto. O controle do trabalho de parto e da vitalidade fetal foi intermitentemente realizado de forma clínica e/ou cardiotocográfica, dependendo da avaliação clínica de cada caso.

Após verificada e confirmada a homogeneidade dos grupos, procedeu-se à análise dos dados. Para as variáveis dependentes numéricas foram calculadas a média e o desvio-padrão em cada grupo. A significância estatística das diferenças encontradas na comparação entre as médias foi avaliada pelo teste de t de Student para as variáveis contínuas. Para as variáveis qualitativas, foi utilizado o teste do χ^2 ou o exato de Fisher. Para a avaliação das variáveis relativas ao tempo foi utilizada análise de sobrevivência, por tabelas de vida, com significação estatística da diferença entre os grupos avaliada pelo método de Kaplan-Meier por meio dos testes de Kolmogorov-Smirnov e Wilcoxon para curvas não proporcionais²². Para estes procedimentos analíticos foram utilizados os pacotes Epi.Info 6.04 e SAS.

Este estudo foi avaliado e aprovado pela Comissão de Pesquisa do DTG/CAISM/UNICAMP e pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital SVP, incluindo seus respectivos termos de consentimento livre e esclarecido.

Resultados

Nos dois grupos estudados, a média de idade das gestantes foi de cerca de 24 anos. Entre 70 a 80% delas não ultrapassaram o primeiro grau de escolaridade, e mais de 60% eram brancas e nulíparas. A Tabela 1 mostra que, para estes grupos de gestantes, não houve diferenças significativas na distribuição das variáveis de controle estudadas.

A Tabela 2 mostra que houve diferença significativa em relação à dose total administrada que foi maior para o grupo de 25 µg (65,0±28,5 versus 42,9±28,5 µg). Mostra também que não há diferenças significativas entre as médias do tem-

po de início de atividade uterina após a administração da primeira dose do misoprostol (para os grupos de 12,5 e 25 µg respectivamente 20,9±20,4 e 16,6±9,8 h) e do tempo entre a primeira dose e o parto (respectivamente 28,7±19,6 e 23,6±10,3 h), embora os tempos tenham sido sempre menores para o grupo das doses de 25 µg.

Tabela 1 - Valores das variáveis de controle, segundo dose do misoprostol empregada para preparo cervical e indução do parto.

Variáveis	12,5 µg	25 µg	p*
Idade (média ±DP)	24,3 (± 4,96)	24,2 (± 5,9)	0,954
Idade gestacional ≥ 41 sem.	11	10	0,751
Escolaridade até 1º grau completo	14	16	0,715
Nulíparas	12	14	0,740
Branças	12	16	0,30
Índice de Bishop inicial 0-1	6	10	0,332
Total (n)	20	20	

* t de Student, χ^2 ou teste exato de Fisher

Tabela 2 - Média e desvio-padrão dos valores referentes a algumas variáveis dependentes, segundo dose do misoprostol empregada para preparo cervical e indução do parto.

Variáveis	12,5 µg	25 µg	p*
Tempo início atividade uterina (h)	20,9 (± 20,4)	16,6 (± 9,8)	0,407
Tempo início atividade até parto (h)	7,8 (± 3,4)	6,9 (± 5,0)	0,533
Tempo entre 1ª dose e parto (h)	28,7 (± 19,6)	23,6 (± 10,3)	0,310
Dose total administrada (mg)	42,9 (± 28,5)	65,0 (± 28,5)	0,019
Total (n)	20	20	

* Teste t de Student

A Tabela 3 mostra que não houve diferenças significativas entre as variáveis dependentes apresentadas, segundo a dosagem do misoprostol administrada. O grupo que utilizou a dose de 25 µg também apresentou a maior taxa de parto vaginal (80% versus 65%), embora esta diferença não tenha sido significativa para a amostra do estudo. Ambos os grupos tiveram baixa incidência de alterações da frequência cardíaca fetal pela cardiotocografia, de mecônio, de Apgar de 1º minuto inferior a 7, de hiperestimulação uterina e de outros efeitos colaterais, similarmente nos dois grupos. Na Figura 1 observa-se que decorreram cerca de 40 horas após a administração da primeira dose do misoprostol para que aproximadamente 90% das gestantes já tivessem tido o parto, sem diferenças entre os dois grupos.

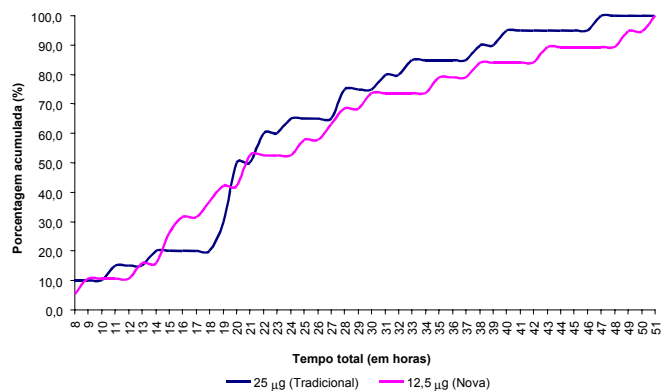
Houve um caso tratado com doses de 12,5 µg que teve uma evolução incomum. Esta gestante teve iniciado seu trabalho de parto 90 horas após

a administração da primeira dose do misoprostol, tendo o parto ocorrido por cesárea indicada por sofrimento fetal agudo, 3 horas após o início do trabalho de parto. Este caso foi excluído da análise de sobrevida. Quatro casos necessitaram de aumento da dose do misoprostol para que o trabalho de parto tivesse início. Como a análise do estudo se baseou na intenção de tratamento (ensaio de manejo), estes casos permaneceram no grupo de gestantes tratadas com doses de 12,5 µg.

Tabela 3 - Valores de algumas variáveis dependentes, segundo dose do misoprostol empregada para preparo cervical e indução do parto.

Variáveis	12,5 µg	25 µg	p*
Até 2 doses administradas	9	10	0,751
Parto vaginal	13	16	0,478
CTG alterada	4	4	0,692
Mecônio	1	5	0,184
Apgar 1º min < 7	3	3	0,669
Apgar 5º min < 7	-	-	-
Efeitos colaterais	-	1	0,317
Hiperestimulação uterina	1	1	0,468
Utilização de meperidina	8	6	0,740
Total (n)	20	20	

* χ^2 ou teste exato de Fisher



Kolmogorov-Smirnov p=0,95
 Teste de Wilcoxon p=0,89
 Distância máxima = 18 (horas)

Figura 1 - Porcentagem acumulada de casos que tiveram parto em função do tempo total a partir do início do preparo e indução, segundo dose do misoprostol.

Discussão

O misoprostol é atualmente o método considerado padrão para a obtenção do amadurecimento cervical e da indução do trabalho de parto^{8,23}. Acredita-se, até o momento, que a administração vaginal de 25 µg de misoprostol represente, na

maior parte das vezes, a dose ideal para gestantes com fetos viáveis. No entanto, sabe-se que a definição dessa dose foi estabelecida por meio de avaliações puramente empíricas^{6,13,24}, uma vez que ainda não se tornou possível a avaliação farmacocinética do misoprostol utilizado nessas dosagens para gestantes nessas situações clínicas. Também se desconhecem estudos avaliando a efetividade do misoprostol utilizado nessas mesmas condições clínicas, para os mesmos fins, em doses inferiores a 25 µg. Esses fatos nos motivaram a avaliar os efeitos obtidos com a utilização de doses inferiores às atualmente utilizadas.

Neste estudo, os resultados obtidos com a comparação entre os grupos mostraram apenas significativa redução da dose total administrada no grupo de gestantes tratadas com doses de 12,5 µg. A princípio, este efeito parece ser bastante adequado. Menor dosagem, em geral, relaciona-se a menor risco de complicações maternas e perinatais, bem como menor desperdício de recursos financeiros atribuíveis ao método. No entanto, não foram observadas diferenças significativas em relação à porcentagem de partos vaginais, tempo de início da atividade uterina, duração do trabalho de parto, bem como ocorrência de complicações perinatais representadas por alterações cardiotocográficas, presença de mecônio no líquido amniótico e índices de Apgar de primeiro e quinto minutos abaixo de sete. Embora não significativas tais diferenças, vale lembrar que o grupo de 25 µg apresentou os menores tempos e as taxas mais elevadas de parto vaginal. É possível ainda supor que maior número de casos pudesse identificar como significativas tais diferenças.

Um caso tratado com doses de 12,5 µg foi exceção à regra, razão pela qual foi excluído da análise de sobrevida. Esse caso, além de requerer número de doses excessivamente elevado (12 doses de 12,5 µg) em comparação com o número empregado para as demais gestantes dos dois grupos estudados, necessitou também do aumento da dose (3 doses de 25 µg), para que as mudanças cervicais ocorressem e o trabalho de parto pudesse ser iniciado. Este expressivo aumento do número de doses administradas se relacionou também com maior desconforto e ansiedade da gestante, maior número de toques vaginais, bem como com maior tempo de internação hospitalar. Como o número de casos estudados foi pequeno, pode-se considerar a possibilidade de haver tendência em se retardar o preparo cervical e a indução do trabalho de parto, utilizando-se doses de 12,5 µg, sem nenhum benefício em relação à incidência de cesárea e resultados perinatais. Dessa forma, mesmo em se utilizando menor quantidade de misoprostol, quando se opta por do-

ses de 12,5 µg, os resultados não se apresentaram como vantajosos.

Outra questão importante, contrária à redução da dose de misoprostol, resultou da observação de outros três casos em que se optou pelo aumento da dose de 12,5 µg para 25 µg. Nesses casos, não foi administrado número excessivo de doses antes da decisão pelo aumento da dosagem (máximo de 4 doses de 12,5 µg). Isso poderia estar associado à eventual descrença do profissional que assistiu a parturiente, diante da utilização da dose reduzida. Torna-se importante ressaltar que, no total, quatro casos que originalmente deveriam receber doses de 12,5 µg de misoprostol (20%), tiveram esse regime posteriormente alterado para 25 µg em diferentes tempos, pelo julgamento clínico de que as doses estavam sendo insuficientes para o desencadeamento de trabalho de parto.

Há ainda que se considerar o fato de que é recente a conquista de apresentação comercial do misoprostol adequada às necessidades obstétricas. Trata-se do Prostokos®, comprimido vaginal contendo 25 µg de misoprostol, produzido no Brasil, disponível apenas para uso hospitalar. Seria então agora o melhor momento para se propor outra nova dosagem terapêutica, diferente desta recentemente disponibilizada no mercado?

A quantidade do princípio ativo dos comprimidos de misoprostol manipulados de 12,5 µg e 25 µg não foi testada. Por este motivo, eventuais distorções atribuíveis a esta forma de apresentação não puderam ser detectadas. Também, não se distinguiram os efeitos colaterais neonatais que pudessem ser atribuíveis à utilização de meperidina, e não ao misoprostol, considerando o conhecido efeito desta droga sobre o feto e recém-nascido, que a tem praticamente abolida da prática obstétrica. Não se comparou a necessidade de suplementação com ocitocina na assistência ao trabalho de parto induzido com misoprostol. Também não se compararam as indicações de cesárea entre os grupos, porque este não foi objetivo inicial do estudo. Essa comparação poderia identificar as situações que levaram à realização de cesárea em cada grupo, identificando ainda aquelas realizadas por falha de indução.

De qualquer forma, os resultados deste estudo piloto, original e único até o momento, confirmam a tendência que já se delineava na literatura científica internacional, de que para o preparo cervical e indução do trabalho de parto em gestações de termo sem antecedentes de cesárea, o misoprostol constitui uma das melhores opções terapêuticas e, ainda mais, que 25 µg parece ser de fato a menor dose útil para se conseguir tais efeitos, visto que uma dose menor não apresentou evidentes vantagens clínicas.

ABSTRACT

Purpose: to compare the effectiveness and safety of two different doses of misoprostol (12.5 µg and 25 µg) administered vaginally for cervical ripening and labor induction in term pregnancies with an indication for interruption.

Methods: this was a pilot randomized controlled single blinded trial, including 40 pregnant women treated with one of the two different doses of misoprostol. The independent variable was the dose of misoprostol and the main dependent variables were the mode of delivery, time between induction and delivery, perinatal complications and maternal side effects. The main control variables were maternal age, gestational age, literacy, parity, skin color and conditions of the cervix at the beginning of induction. For data analysis Student's t test, χ^2 , exact Fisher, Wilcoxon and Kolmogorov-Smirnov tests were used, besides survival analysis.

Results: the groups using 12.5 and 25 µg were similar and did not present any significant difference regarding time for onset of uterine contractions (20.9±20.4 and 16.6±9.8 h, respectively), time between onset of uterine contractions and delivery (7.8±3.4 and 6.9±5.0 h), vaginal delivery (65 and 80%) and maternal and perinatal side effects (similar Apgar scores and hyperstimulation syndrome in both groups). Conclusion: the higher percentage of vaginal births and the shorter time for delivery using 25 µg, although not significant, does not allow to recommend the dose of 12.5 µg as more advantageous for cervical ripening and labor induction in term pregnancies.

KEY-WORDS: Labor. Prostaglandins. Labor induction.

Referências

- Bernstein P. Prostaglandin E₂ gel for cervical ripening and labour induction: a multicentre placebo-controlled trial. *CMAJ* 1991; 145:1249-54.
- Ray DA, Garite TJ. Prostaglandin E₂ for induction of labor in patients with premature rupture of membranes at term. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166:836-43.
- Hofmeyr GJ. Misoprostol administered vaginally for cervical ripening and labour induction in the third trimester. Oxford: Update Software; 1998. p.1-7. (The Cochrane Library, issue 3).
- Poma PA. Cervical ripening. A review and recommendations for clinical practice. *J Reprod Med* 1999; 44:657-68.
- Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM. Misoprostol for cervical ripening and labor induction: a systematic review of literature. *Clin Obstet Gynecol* 2000; 43:475-88.

6. Song J. Use of misoprostol in obstetrics and gynecology. *Obstet Gynecol Surv* 2000; 55:503-10.
7. ACOG Committee Opinion. Induction of labor with misoprostol. *Int J Gynaecol Obstet* 2000; 69:77-8.
8. Blanchard K, Clark S, Winikoff B, Gaines G, Kabani G, Shannon C. Misoprostol for women's health: a review. *Obstet Gynecol* 2002; 99:316-32.
9. Katz VL, Farmer RM, Dean CA, Carpenter ME. Use of misoprostol for cervical ripening. *South Med J* 2000; 93:881-4.
10. Bugalho A, Bique C, Machungo F, Faúndes A. Low-dose vaginal misoprostol for induction of labor with a live fetus. *Int J Gynaecol Obstet* 1995; 49:149-55.
11. Bugalho A, Bique C, Machungo F, Bergström S. A comparative study of vaginal misoprostol and intravenous oxytocin for induction of labor. *Gynecol Obstet Invest* 1995; 39:252-6.
12. Wing DA, Jones MM, Rahall A, Goodwin TM, Paul RH. A comparison of misoprostol and prostaglandin E2 gel for preinduction cervical ripening and labor induction. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172:1804-10.
13. Wing DA, Rahall A, Jones MM, Goodwin M, Paul RH. Misoprostol: an effective agent for cervical ripening and labor induction. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172:1811-6.
14. Maia Filho NL, Tedesco RP, Mathias L, Ribeiro AS, Araújo AM. Misoprostol (25mcg) na indução de parto com feto vivo. *GO Atual* 1998; 9:41-6.
15. Bique C, Bugalho A, Bergström S. Labor induction by vaginal misoprostol in grand multiparous women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78:198-201.
16. Cunha M, Bugalho A, Bique C, Bergström S. Induction of labor by vaginal misoprostol in patients with previous cesarean delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78:653-4.
17. Wing DA, Ham D, Paul RH. A comparison of orally administered misoprostol with vaginally administered misoprostol for cervical ripening and labor induction. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180:1155-60.
18. Wing DA, Park MR, Paul RH. A randomized comparison of oral and intravaginal misoprostol for labor induction. *Obstet Gynecol* 2000; 95:905-8.
19. Surita FGS, Cecatti JG, Parpinelli MA, Pinto e Silva JL. Misoprostol versus laminaria for cervical ripening in fetal death. *Rev Ci Méd. No prelo* 2002.
20. Schoenhard G, Oppermann J, Kohn FE. Metabolism and pharmacokinetic studies of misoprostol. *Dig Dis Sci* 1985; 30 Suppl:126S-128S.
21. Tang OS, Miao BY, Lee SW, Ho PC. Pilot study on the use of repeated doses of sublingual misoprostol in termination of pregnancy up to 12 weeks gestation: efficacy and acceptability. *Hum Reprod* 2002; 17:654-8.
22. Lee ET. *Statistical methods for survival data analysis*. 2nd ed. Belmont: Lifetime Learning Publications; 1980.
23. Hofmeyr GJ, Gulmezoglu AM. Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (3):CD000941.
24. Araújo DAC, Oliveira LCN, Oliveira ICN, et al. Indução do parto com misoprostol: comparação entre duas doses. *Rev Bras Ginecol Obstet* 1999; 21:527-31.

Recebido em: 11/11/2002

Aceito com modificações em: 4/12/2002

RBGO

É uma publicação da

FEBRASGO

que aceita artigos provenientes de ginecologistas,
obstetras e de outras especialidades.

Portanto, publique!!!

Mande já seu artigo para **RBGO**