

# Misoprostol e parto pré-termo

Manuela Escumalha, Catarina Gouveia, Manuel Cunha, Maria do Céu Machado

## RESUMO

**O** Misoprostol é uma prostaglandina sintética utilizada na indução do trabalho de parto. Embora associada ao aborto ilegal, não há referências na literatura à sua utilização acima do limiar de viabilidade, com consequente nascimento de um pré-termo vivo.

**Objectivos:** Avaliar a morbilidade e prognóstico destes recém-nascidos.

**Material e métodos:** Estudo prospectivo dos recém-nascidos de muito baixo peso (RNMBP) do Hospital Fernando Fonseca, num período de 5 anos. Grupo Misoprostol (GM) – se uso de misoprostol 24-48h horas antes do trabalho de parto – 19 RNMBP; Grupo Controlo (GC) – 58 RNMBP com idade gestacional e peso ao nascer semelhantes.

**Resultados:** As mães do GM eram mais jovens (21.5 anos vs 27.5 anos,  $p=0,001$ ) e de predomínio africano (74 vs 31%,  $p=0,006$ ). Vigilância pré-natal (21 vs 67%,  $p=0,000$ ), corticoides antenatais (5 vs 50%,

$p=0,001$ ) e cesarianas (11 vs 60%,  $p=0,000$ ) era significativamente menor no GM. Entre os grupos não existiam diferenças significativas relativamente ao peso de nascimento (GM  $966 \pm 216$ g GC  $1018 \pm 238$   $p=0,269$ ), idade gestacional ( $27,3 \pm 1,8$  vs  $27,8 \pm 2,1$   $p=0,227$ ) e sexo (63% vs 57%  $p=0,790$ ).

Nos RN do GM verificou-se maior frequência de PCA (58 vs 29%,  $p=0,031$ ) e DPC (47 vs 14%,  $p=0,026$ ). A mortalidade aos 3 meses foi semelhante nos dois grupos. A percentagem de sequelas foi significativamente maior no GM (50 vs 16%,  $p=0,02$ ) ao ano de idade.

**Conclusões:** Parece haver maior morbilidade no GM relacionada com factores perinatais. As características farmacológicas do misoprostol podem também ser um factor de co-morbilidade.

**Palavras chave:** Recém nascido muito baixo peso, misoprostol, morbilidade.

## INTRODUÇÃO

**O** Misoprostol é uma prostaglandina sintética E1, licenciada para o tratamento da úlcera péptica.<sup>1</sup> Tem, ainda, outras acções farmacológicas, aumenta a contractilidade do miométrio e promove a dilatação do colo uterino, pelo que é utilizado regularmente nos serviços de obstetrícia para a indução do trabalho de parto.<sup>2</sup>

Em 1986, é publicado no Brasil um artigo que associa o misoprostol ao aborto ilegal<sup>3</sup> e em 1990, o uso deste fármaco é referido em 70% das mulheres hospitalizadas por tentativa de aborto. A utilização de misoprostol acima das 24 semanas de gestação pode ter como consequência

o nascimento de um recém-nascido pré-termo vivo, situação detectada na Unidade de Neonatologia do Hospital Fernando Fonseca e de que não se encontrou referências na literatura.

Sendo a grande prematuridade um factor de risco significativo de mortalidade e morbilidade perinatal, pretende-se com este estudo avaliar os factores de risco e o prognóstico destes recém-nascidos prematuros.

O objectivo deste trabalho é comparar a morbilidade e mortalidade de RN de muito baixo peso após auto-medicação da grávida com misoprostol e um grupo controlo.

Departamento de Pediatria, Hospital Fernando Fonseca



## MATERIAL E MÉTODOS

Effectuou-se um estudo prospectivo, controlado, de todos os RNMBP internados na Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais (UCIN) do Hospital Fernando Fonseca, de Junho de 1996 a Julho de 2001.

Foram considerados para análise todos os RNMBP cujas mães admitiram ter utilizado misoprostol, oral ou vaginal, nas 24 a 48 horas que precederam o parto. Nestes casos, (e após exclusão de outros factores de risco de prematuridade) o parto pré-termo foi atribuído ao misoprostol (Grupo Misoprostol).

Para o Grupo Controlo (GC) foram seleccionados RNMBP, com idade gestacional, peso ao nascer e sexo semelhantes aos do Grupo Misoprostol (GM), numa proporção de três para um.

Foram excluídos do estudo todos os RNMBP com

anomalias congénitas *major*.

Os dados foram colhidos através de consulta de processos clínicos e complementados com entrevista materna e observação clínica directa. Foram avaliados dados relativos às características perinatais, morbidade e mortalidade. Calculou-se a idade gestacional com base na data da última menstruação, ecografia obstétrica do primeiro trimestre e/ou segundo os critérios modificados de Ballard.<sup>4</sup>

Todos os critérios utilizados são os definidos, a nível nacional, no Registo Nacional de Recém-nascidos de Muito Baixo Peso.<sup>5</sup>

Para a análise estatística foram utilizados os testes não paramétricos de Mann-whitney e de Fisher. Foram considerados significativos valores de *p* inferiores a 0,05.

## RESULTADOS

Foram admitidos 311 RNMBP na UCIN no período estudado. Detectaram-se 19 RN em que o trabalho de parto foi consequência do Misoprostol (GM) e seleccionaram-se 58 para Grupo Controlo (GC). Não há diferenças nas características das populações em relação ao sexo, idade gestacional e peso ao nascer.

DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS	MISOPROSTOL n=19	CONTROLOS n=58	P
IDADE MATERNA (anos ± SD)	21,5 ± 4,5	27,5 ± 7,1	0,001
ORIGEM AFRICA (%)	74 (14/19)	31 (18/51)	0,006
ESCOLARIDADE MATERNA (anos ± SD)	8,2 ± 2,2	9,3 ± 3,7	0,528

Características maternas

Durante o período do estudo, houve um aumento progressivo do número de RNMBP do GM, de quatro em 1997 para oito no primeiro semestre de 2001.

Analisando as características maternas, verifica-se que as mães do GM eram mais jovens ( $21,5 \pm 4,5$  vs  $27,5 \pm 7,1$ ,  $p=0,001$ ) e mais frequentemente de origem africana (74% vs 31%,  $p=0,006$ ) (Quadro I).

A vigilância pré-natal (21 vs 67%,  $p=0,04$ ), a corticoterapia ante-natal (5 vs 50%,  $p=0,01$ ) e o parto por cesariana (11% vs 60%,  $p=0,01$ ) foi menor no GM, com diferenças estatisticamente muito significativas (Quadro II).

	MISOPROSTOL n=19	CONTROLOS n=58	P
VIGILANCIA PRÉ-NATAL %	21 (4/19)	67 (39/58)	0,000
CORTICOIDES ANTENATAIS %	5 (1/19)	50 (29/58)	0,001
CESAREANA %	11 (2/19)	60 (35/58)	0,000
IDADE GESTACIONAL, MEDIANA (SD)	27,3 1,8	27,8 2,1	0,227
PESO AO NASCER, MEDIANA (SD)G	966 216	1018 238	0,269
SEXO MASCULINO %	63 (12/19)	57 (33/58)	0,790

Variáveis expressas em percentagem ou mediana

Cuidados Perinatais e características das populações



RESULTADOS (continuação)

**Quadro III**

	MISOPROSTOL n=19	CONTROLOS n=58	P
DOENÇA MEMBRANA HIALINA %	100 (19/19)	85(49/58)	0,102
PERSISTÊNCIA CANAL ARTERIAL %	58 (11/19)	29(17/58)	0,031
SEPSIS %	63 (12/19)	52 (30/58)	0,436
ENTEROCOLITE NECROTIZANTE (grade>1) %	0 (0/19)	3 (2/58)	1,000
HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR (grade>1)	26 (5/19)	24 (14/58)?	1,000
LEUCOMALACIA PERIVENTRICULAR %	27 (4/15)	9 (4/43)	0,185
RETINOPATIA DA PREMATURIDADE (grade>1)	33 (5/15)	12 (5/43)	0,106
DOENÇA PULMONAR CRÓNICA %	47 (7/15)	14(6/43)	0,026

*Morbilidade neonatal*

A incidência de persistência do canal arterial (PCA) (58 vs 29%,  $p=0,031$ ) e doença pulmonar crónica (DPC) (47 vs 14%,  $p=0,026$ ) foi significativamente superior no GM. Quanto à doença das membranas hialinas (DMH), sepsis, hemorragia intraventricular (HIV), retinopatia da prematuridade e enterocolite necrosante não se encontraram diferenças

com significado estatístico entre os dois grupos (Quadro III).

A mortalidade aos 3 meses ou na data da alta foi semelhante nos dois grupos (21% vs 26%  $p=ns$ ). No entanto, o atraso de desenvolvimento psicomotor ao ano de idade foi significativamente maior no GM, com maior número de crianças com paralisia cerebral (29% vs 3%,  $p=0,015$ ).

**Quadro IV**

	MISOPROSTOL n=19	CONTROLOS n=58	P
ÓBITO	21%(4/19)	26% (15/58)	0,768
ATRASO PSICO-MOTOR	50%(7/14)	16%(6/38)	0,026
PARALISIA CEREBRAL	29% (4/14)	3% (1/38)	0,015

*Prognóstico*

DISCUSSÃO

O Misoprostol isolado é pouco eficaz no primeiro trimestre da gravidez, com expulsão fetal em apenas 9 a 20% dos casos.<sup>6,7</sup> No segundo e principalmente no início do terceiro trimestre, o útero torna-se mais sensível ao misoprostol e doses pequenas deste medicamento podem ser eficazes para induzir o parto nas 24 horas seguintes.<sup>8</sup>

A prematuridade é a causa mais importante de morbilidade e mortalidade neonatal.<sup>9</sup> A administração deliberada de misoprostol, com a intenção de interromper a gravidez, pode, quando utilizada acima das 24 semanas de gestação, resultar no nascimento de um pré-termo vivo.

A população do Hospital Fernando Fonseca tem características peculiares, com uma percentagem importante oriunda de países africanos de expressão portuguesa. No Serviço de Obstetrícia nascem, por ano, cerca de 27% de crianças de raça negra.

Nos últimos anos, detectou-se um número crescente de grávidas que utiliza misoprostol como droga abortiva mas, por ignorarem o tempo de gestação, a utilizam no terceiro trimestre com o conseqüente nascimento de um pré-termo vivo.

Jones e colaboradores referiam já que a utilização de misoprostol com um intuito abortivo é uma técnica muito difundida no Brasil e Moçambique e que terá sido importada para a Europa, em particular Portugal, através da emigração.<sup>10</sup> Tais aspectos parecem justificar o predomínio de mulheres jovens e de raça negra no GM. Para estas mães, o nascimento de um filho vivo é uma surpresa com a qual têm grande dificuldade em lidar. Foram internadas porque estão a abortar e acabam por ter um filho indesejado e com mais problemas.

A mortalidade e morbilidade dos RNMBP tem melhorado nas últimas décadas devido à melhoria dos



## DISCUSSÃO (continuação)

cuidados perinatais. A vigilância na gravidez e parto e os corticoides antenatais são factores de melhoria da sobrevivência dos RNMBP com diminuição da DMH, DPC e HIV.<sup>11</sup> Nos RNMBP a administração de corticoides antenatais é uma prática corrente, variando de 72% no Vermont Oxford Network a 77,6% no Registo Nacional de RNMBP (RNMRNMBP).<sup>12, 5</sup> Encontrou-se uma percentagem significativamente menor no GM (5%), o que está relacionado com inexistência de vigilância pré-natal.

A frequência de PCA também foi significativamente mais alta no GM. As propriedades farmacológicas do misoprostol, prostaglandina E1, poderão explicar esta diferença.

Por outro lado, a PCA tem sido implicada como causa de DPC.<sup>13</sup> Neste estudo, 47% das crianças sobreviventes no GM (evoluíram para, apresentaram, claro?) DPC, uma frequência muito superior à reportada no Vermont Oxford Network e no Registo Nacional RNMBP.<sup>12, 14</sup> Alguns autores têm sugerido que a administração profilática de indometacina, antagonista das prostaglandinas, reduz a incidência de DPC e HIV.<sup>15</sup> *Será que se deve prescrever indometacina profilática a estas crianças?* (ou: "os autores interrogam-se sobre se se deverá prescrever indometacina....")

O tipo espástico de PC é a seqüela neuromuscular mais prevalente nos recém-nascidos de muito baixo peso, variando de 8 a 11%.<sup>16</sup> No presente estudo, metade dos RNMBP do GM apresentaram atraso do

desenvolvimento psico-motor e 29% (dos sobreviventes 15 e um abandonou, ou seja 29% do total e tinham PC.

Este número elevado de seqüelas é possivelmente determinado pela coexistência de vários factores. A ausência de corticoides antenatais e a PCA foram já associados a um aumento do risco de PC.<sup>16, 17</sup> Também a DPC foi directamente relacionada com maior morbidade, em particular com o atraso de desenvolvimento psicomotor.<sup>18</sup>

Os resultados deste estudo suportam a hipótese de que a utilização ilegal de misoprostol na gravidez, com um intuito abortivo, pode agravar o prognóstico dos RNMBP sobreviventes. Para tal parece ser determinante uma má qualidade dos cuidados perinatais, associados a um aumento significativo da frequência de PCA e DPC. Admite-se que o misoprostol possa também ter, pelas suas propriedades farmacológicas, um efeito adjuvante.

*Esta situação coloca também questões éticas importantes. Será lícito reanimar um RN não desejado, sabendo que a probabilidade de sobreviver com seqüelas é elevada?*

Quanto à prevenção, a tentativa de anular a utilização do misoprostol, medicamento com efeito abortivo, de fácil acesso e de baixo custo, poderá ter como consequência um uso ainda mais generalizado. Uma solução possível é a promoção de programas educacionais sobre a gravidez, o feto e os limites de viabilidade.

## BIBLIOGRAFIA

1. Goldberg AB, Greenberg MB, Darney PD. Misoprostol and pregnancy. *N Engl J Med*, 2001; 344: 38-47 (artigo 20)
2. Sheepers HCJ, Van Erp EJM, Van den Berg AS. Use of Misoprostol in the first and second trimester abortion: a review. *Obstet Gynecol*.1999;54:592-600 (artigo- 2)
3. Costa S. Commercial availability of misoprostol and induced abortion in Brazil. *Int J Gynaecol Obstet* 1998;63: S131-9 (artigo 4)
4. Donovan EF, Ehrenkranz RA, Tyson JE, Verter J, Wright LL, Ballard JL. Gestational age estimates by New Ballard Score (NBS) is greater than the best obstetrical estimate of gestational age in 24 to 27 week infants. *Pediatr Res* 1995; 37: 1203
5. Recém-Nascidos de Muito Baixo Peso de Gestação Única, 1996-1999. Base de Dados do Registo Nacional de RN de MBP da Seção de Neonatologia da SPP. Fundação Bial, 2003.



## BIBLIOGRAFIA

6. Norman JE, Thong KJ, Baird DT. Uterine contractility and induction of abortion in early pregnancy by misoprostol and mifepristone. *Lancet* 1991;338:1233-6
7. Ngai SW, Tang OS, Chang YM, Ho PC. Vaginal misoprostol alone for medical abortion up to 9 weeks of gestation: efficacy and acceptability. *Human Reprod*
8. Creinin MD, Vittinghoff E. Mefloquine and misoprostol vs misoprostol alone for early abortion: a randomised controlled trial. *JAMA* 1994; 272:1190-5
9. Stevenson DK, Wright LL and the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, January 1993 through December 1994. *Am J Obst Gynecol* 1998;179:1632-9
10. Jones M, Fraser K. Misoprostol and attempted self-induction of abortion. *J Royal Soc Med.*1998;91:204-8
11. NIH Consensus Development Panel on the Effect of Corticosteroids for Fetal Maturation on Perinatal Outcomes. Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. *JAMA* 1995;273:413-8
12. Horbar JD, Badger GJ, Carpenter JH, Fanaroff AA and the Members of the Vermont Oxford Network. Trends in mortality and morbidity for very low birth weight infants, 1991-1999. *Pediatr* 2002;110:143-51
13. Farrell PA, Fiascone JM. Bronchopulmonary Dysplasia in the 1990s: A review for the Pediatrician. *Curr Probl Pediatr* 1997;27:129-63
14. Vermont Oxford Network Annual NICU Quality Management Report. Burlington, VT, Vermont Oxford Network;2000
15. Ment LR, Duncan CC, Ehrenkranz RA. Randomized low dose of indomethacin trial of prevention of intraventricular hemorrhage in very low birth weight neonates. *J Pediatr* 1988;112:948-55
16. Murphy DJ, Hope PL, Johnson A. Neonatal risk factors for cerebral palsy in very preterm babies: a case-control study. *BMJ* 1997;314:404-8
17. Gray PH, Jones P, O' Callaghan MJ. Maternal antecedents for cerebral palsy in extremely preterm babies: a case-control study. *Dev Med Child Neurol* 2001;43:580-5
18. Kaempf JW, Campbell B, Sklar RS et al. Implementing potentially better practices to improve neonatal outcomes after reducing postnatal dexamethasone use in infants born between 501 and 1250 grams. *Pediatrics* 2002;111(4):e534-41.