

Effects of Preoperative Sublingual Misoprostol on Uterine Tone during Isoflurane Anesthesia for Cesarean Section

Mohamed R. El Tahan ¹, Osama M. Warda ², Amal Rashad ³, Amr M. Yasseen ³, Eiad A. Ramzy ⁴, Mona S. Ahmady ⁴, Douaa G. Diab ⁴, Mohamed K. Matter ⁵

Summary: El-Tahan MR, Warda OM, Rashad A, Yasseen AM, Ramzy EA, Ahmady MS, Diab DG, Matter MK – Effects of Preoperative Sublingual Misoprostol on Uterine Tone during Isoflurane Anesthesia for Cesarean Section.

Background and objectives: Misoprostol would reduce the uterine bleeding after cesarean delivery without harmful effects on either mother or baby. We aimed to evaluate the effects of preoperative misoprostol on maternal blood loss, uterine tone, and the need for additional oxytocin after cesarean delivery under isoflurane anesthesia.

Methods: After ethical approval, 366 patients scheduled for elective cesarean delivery were randomly allocated to receive either sublingual misoprostol 400 µg (n = 179) or placebo tablet (n = 187) after intubation. Anesthesia was maintained with 0.5-0.7 MAC isoflurane with nitrous oxide. All patients received intravenous infusion of 10 IU of oxytocin after placental delivery. Perioperative estimated blood loss, uterine tone, need for supplementary oxytocin, hematocrit, Apgar scores at 1 and 5 min and adverse effects were recorded.

Results: After induction, patients receiving sublingual misoprostol had significant less perioperative estimated blood loss (202 ± 383.1 vs. 708 ± 204.3 mL, p < 0.001), need for oxytocin (p < 0.001), higher hematocrit levels (p < 0.001) and uterine tone (p < 0.02). The incidence of shivering was higher in the misoprostol group (p = 0.04). There were no differences between the two groups as regarding Apgar scores, nausea and vomiting, gastrointestinal disturbances and pyrexia.

Conclusion: Preoperative administration of sublingual misoprostol 400 µg is safe and effective in attenuating the maternal bleeding and uterine atony from isoflurane anesthesia for cesarean delivery.

Keywords: Anesthesia, Obstetrical; Cesarean Section; Isoflurane; Hemorrhage; Misoprostol.

©2012 Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob a licença de [CC BY-NC-ND](http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

INTRODUCTION

Volatile anesthetics such as sevoflurane, desflurane, and isoflurane are commonly used for cesarean delivery. Isoflurane is widely used for cesarean delivery in many centers because of its low cost and blood-gas partitioning coefficient and rapid elimination from the foetus ¹. General anesthesia is commonly used for cesarean delivery at the authors' centre because of

the refusal of parturient for regional anesthesia. A Cochrane review failed to show that regional anesthesia is superior to general anesthesia in terms of major maternal or neonatal outcomes ².

Isoflurane, similar to other inhalational anesthetics, has been shown a dose-dependent, induced myometrial relaxation in 25% of parturient with added risks of postpartum hemorrhage with the use of minimum alveolar concentration (MAC) from 0.5 to 2.35 ³⁻⁵. This may be mediated through the inhibition of the oxytocin-induced contraction ⁶, decrease in intracellular concentration of free calcium ⁷, inhibition of voltage-dependent calcium channels activity ⁸, and activation of adenosine triphosphate-sensitive potassium channels (K ATP) ⁹ of pregnant uterine smooth muscle.

Several uterotonics such as oxytocin reduce postpartum hemorrhage by inducing uterine contraction, but with added risks of hemodynamic adverse effects ¹⁰.

Sublingual or rectal misoprostol, a prostaglandin E1 analogue, in doses of 100 to 800 µg is as safe and effective as intravenous infusion of oxytocin in reducing blood loss and the need for additional oxytocin after cesarean delivery, under either spinal or general anesthesia, with occurrence of transient side effects such as nausea, shivering and pyrexia ¹¹⁻¹⁷. Misoprostol possess several advantages over oxytocin, including long shelf life, stability at room temperature, and possible buccal, rectal and sublingual administration ^{11,16}. The

Received from the Departments of Anesthesia and Surgical ICU, Obstetrics and Gynecology, and Pediatrics, College of Medicine, Mansoura University, Mansoura City, Egypt.

1. Associate Professor, Anesthesia and Surgical ICU, College of Medicine, Mansoura University, Egypt; College of Medicine, University of Dammam, Dammam, Saudi Arabia.

2. Associate Professor, Obstetrics and Gynecology, College of Medicine, Mansoura University, Egypt.

3. Associate Professor, Anesthesia and Surgical ICU, College of Medicine, Mansoura University, Egypt.

4. Lecturer, Anesthesia and Surgical ICU, College of Medicine, Mansoura University, Egypt.

5. Associate Professor of Pediatrics, College of Medicine, Mansoura University, Mansoura City, Egypt.

Submitted on November 10, 2011.

Approved on December 5, 2011.

Correspondence to:

Mohamed R. El-Tahan, MD

Anesthesiology Department,

University of Dammam, Dammam, Saudi Arabia

Phone: +966 (56) 9371849; Fax +966 (3) 8651193

40289, Al Khubar 31952, Saudi Arabia

E-mail: mohamedrefaateltahan@yahoo.com

latter has many advantages such as rapid uptake, long-lasting duration of effect and greatest bioavailability, compared with other routes of misoprostol administration¹⁸.

Up to our best knowledge, this trial was the first one to study the inhibitory effects of misoprostol on the uterine atony of inhalational anesthetics.

We postulated that the use of sublingual misoprostol during isoflurane anesthesia for routine cesarean delivery would reduce maternal hemorrhage, uterine atony, and the need for additional uterotonic agents, without harmful effects on either mother or baby. Therefore, the present study was designed to evaluate the effects of preoperative sublingual misoprostol on maternal blood loss, uterine tone, the need for additional oxytocin and neonatal outcome during isoflurane anesthesia for routine cesarean delivery.

METHODS

Three hundred eighty-two American Society of Anesthesiologists (ASA) class I and II parturients aged 18-35 years with uncomplicated singleton pregnancies of at least 36 weeks' gestation scheduled for elective cesarean delivery via a Pfannenstiel incision under general anesthesia were included in this randomized, double-blinded, placebo-controlled study after obtaining approval of the local ethical committee and an informed written consent from all participants who refused regional anesthetic techniques and requested general anesthesia. Indications for cesarean delivery included breech presentation, cephalopelvic disproportion or previous cesarean delivery. All operations were performed by the same surgeons. The protocol was registered with www.clinicaltrials.gov with the number of [NCT01466530].

Based upon previous study¹⁹, the mean blood loss after oral administration of misoprostol during cesarean delivery was 970 ± 560 mL. *A priori* power analysis indicated that 174 patients in each group would be sufficient to detect a 20% reduction in blood loss after cesarean delivery, with a type-I error of 0.05 and a power of 90%. We added 10% more patients to account for patients dropping out during the study.

Women with a history of allergy to prostaglandins, bronchial asthma, anemia, bleeding disorders, cardiac, inflammatory bowel disease, with multiple pregnancies, preeclampsia, placenta previa, abruptio placenta, previous postpartum hemorrhage, antepartum hemorrhage, with the presence of conditions requiring prophylactic oxytocin infusion after delivery such as grand multiparity (parity ≥ 4), presence of uterine fibroids, evidence of intrauterine growth restriction or other fetal abnormality were excluded from the study.

Patients were randomly allocated to receive sublingual 400 μg of misoprostol or identical placebo two tablets after tracheal intubation before surgery.

Primary outcome included the estimated blood loss after cesarean delivery. Secondary outcome variables included the changes in uterine tone, pre- to post-delivery hematocrit levels, the need for additional oxytocin or blood transfusion, neo-

natal outcome and adverse effects after the use misoprostol during isoflurane anesthesia.

Anesthetic management was standardized in all studied patients. Oral ranitidine 150 mg was given the night before and on the morning of surgery and 0.3 mol.L⁻¹ sodium citrate (30 mL) was given 15 min before induction. In the operating theatre women were positioned supine on the operating table with 15° firm rubber wedge under the right hip to effect left uterine displacement. A slow 500 mL intravenous (i.v.) infusion of lactated Ringer's solution was given to all subjects over 20 min.

Subjects were monitored with electrocardiography, non-invasive blood pressure, pulse oximetry (SpO₂), and end-tidal carbon dioxide (EtCO₂) and isoflurane concentrations. After pre-oxygenation for 5 min, rapid-sequence induction was performed with propofol 1.5-2 mg.kg⁻¹ followed by suxamethonium 1.5 mg/kg after loss of verbal response. Cricoid pressure was applied after loss of consciousness and was released after correct placement of the tracheal tube had been confirmed by the presence of an EtCO₂ and bilateral breath sounds by auscultation.

After tracheal intubation, subjects were allocated randomly to two groups by drawing sequentially numbered sealed opaque envelopes containing a software-generated randomization code (Random Allocation Software, version 1.0.0, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran). The parturients in the placebo group (n = 183) received sublingual two moistened white coated placebo tablets which looked identical in size, color, and packing to misoprostol tablet. In the misoprostol group (n = 183), sublingual misoprostol was given by putting two moistened tablets of misoprostol (400 μg) (Misotac®, Sigma Pharmaceutical Industries, Egypt) (200 μg . tablet⁻¹) under the tongue and allowing them to dissolve. Anesthesiologists who gave the anesthetics and study tablets were blinded to the study randomization and were not involved in collecting of the patients' data. All staff in the operating room was unaware of the randomization code.

Anesthesia was maintained with 0.5-0.7 MAC of isoflurane with nitrous oxide 50% in oxygen to maintain the heart rate and blood pressure within 20% of baseline values. Neuromuscular block was maintained with vecuronium 0.06 mg.kg⁻¹. The lungs were ventilated using a tidal volume of 8 mL.kg⁻¹, an inspiration-expiration ratio of 1: 2, and at a respiratory rate necessary to maintain an EtCO₂ of 30-35 mm Hg. Induction to delivery (I-D) times was recorded using a stopwatch.

After the umbilical cord was clamped, a 10-unit infusion of oxytocin in 500 mL of Lactated Ringer's solution was started. Intravenous midazolam 0.05 mg.kg⁻¹ and fentanyl 2.0 μg .kg⁻¹ were given and end-tidal concentration of the nitrous oxide was increased to 70%.

The obstetrician who was blinded to the study group, assessed the uterine tone by palpation every three minutes after delivery of the placenta and rated the degree of uterine contraction on a 10 cm visual analogue scale (VAS – zero: well contracted; 10: completely relaxed). If uterine tone remained unsatisfactory after 3 min, an additional 5-unit bolus of oxytocin was administered.

All neonates were assessed by a pediatrician unaware of the randomization code as regarding their Apgar scores at 1 and 5 min, arterial blood pressure, heart rate, temperature and arterial oxygen saturation.

At the end of surgery, isoflurane and nitrous oxide were discontinued, residual neuromuscular block was antagonized and the patients were extubated. Postoperative analgesia was achieved with morphine, tramadol and paracetamol.

Uterine tone was assessed after delivery of placenta, after infusion of oxytocin, at skin closure and 2 hours after delivery. Intraoperative blood loss was assessed by measuring blood in the suction bottle minus the sonographically estimated amniotic fluid volume, visual estimate of blood on floor and weighing the used towels, linens, and swabs using an electronic scale with subtraction of their previously known dry weight, assuming that 1 mL of blood weighs close to 1 gram, the balance in grams was assumed to be the total blood loss in mL²⁰. Postoperative blood loss was estimated as previously by weighing of the bed linens, gowns and perineal pad. The obstetrician who was blinded to the patient's group performed the assessment of uterine tone and subjective measurement of perioperative blood loss. Another blinded investigator calculated the estimated blood loss (EBL) as following; calculated maternal blood volume (ml) (EBV) x [preoperative hematocrit – postoperative hematocrit] / preoperative hematocrit, where EBV measured as shown in the following formula; $(0.75 \times \{[\text{maternal height (inches)} \times 50] + [\text{maternal weight in pounds} \times 25]\})$ ²¹. Number of patients received oxytocin, haematocrit values before and 48 h after surgery, subjective estimated total blood loss, transfusion requirements, Apgar scores at 1 and 5 min, and the presence of postoperative side effects such as nausea and vomiting, diarrhea, abdominal pain, pyrexia, and shivering were recorded.

Statistical analysis

Data were tested for normality using Kolmogorov-Smirnov test. Repeated measure analysis of variances was done. Unpaired Student's *t* test was used to compare the parametric values in the two groups. Mann-Whitney U test was performed to compare the non-parametric values of the two groups. Chi-square test was used for categorical data. Linear regression served to analyze the correlation between the estimated blood loss (EBL) (independent variable) and the secondary endpoint; namely, VAS for uterine relaxation (dependent variables). Data were expressed as frequency, mean ± SD, percentage or median (range). A value of *p* < 0.05 was considered to represent statistical significance.

RESULTS

A total of 382 patients were screened for eligibility, of them 366 patients completed the study; 187 patients in the placebo group and 179 in the misoprostol group. Four patients in the placebo group and 12 patients in the misoprostol group were

excluded from the study due to loss to follow-up or missed preoperative hematocrit data. Maternal age, weight, height, gestational age, I-D time, duration of anesthesia, and birth weight were similar in both study groups (Table I).

Table I – Patient Data

	Placebo group (n = 187)	Misoprostol group (n = 179)
Age (years)	26.5 (16.5)	27 (19)
Weight (kg)	77.8 ± 12.22	79.1 ± 13.56
Height (cm)	160.9 ± 9.17	162.3 ± 7.24
Gestational age (weeks)	38.0 ± 1.33	37.3 ± 1.65
Induction to delivery time (min)	8.7 ± 2.54	9.1 ± 2.13
Duration of anesthesia (min)	60.1 ± 14.79	53.6 ± 11.82
Birth weight (kg)	3.2 ± 0.45	3.5 ± 0.30

Data are presented as median (range) and mean ± SD.

There was no perioperative changes in heart rate and blood pressure values in the two groups (data were not shown).

Patients who received misoprostol showed lower VAS for uterine relaxation after delivery of placenta (*p* < 0.001) and after infusion of oxytocin (*p* < 0.02) (Table II).

Table II – Outcome Data

	Placebo group (n = 187)	Misoprostol group (n = 179)
VAS assessment of uterine relaxation		
After placental delivery	6 (4 – 9)	0 (0 – 4) *
After oxytocin infusion	1 (0 – 6)	0 (0 – 7) †
At skin closure	0 (0 – 5)	1 (0 – 4)
Postoperative	1 (0 – 5)	1 (0 – 5)
Patients needed supplementary oxytocin n.(%)	52 (27.8%)	12 (6.7%) *
Cumulative supplementary oxytocin (IU)	20 (5 – 60)	5 (5 – 10) *
Hematocrit (%):		
pre-op	33.5 ± 3.88	34.2 ± 4.16
48 h post-op	30.0 ± 3.47	33.2 ± 3.79 *
Intra-operative blood loss (mL)	524 ± 119.96	222 ± 89.50 *
Postoperative blood loss (mL)	372 ± 107.41	107 ± 49.62 *
Total perioperative blood loss (mL)	894 ± 160.91	324 ± 97.44 *
Estimated blood loss (mL)	708 ± 204.32	201 ± 383.14 *
Patients received blood transfusion (n.)	11 (5.9%)	0 (0%) *
Apgar score		
1 min	8 (6 – 9)	8 (6 – 10)
5 min	9 (8 – 10)	10 (8 – 10)

Data are presented as median (minimum-maximum), n (%) or mean ± SD. * *p* < 0.001 and † *p* < 0.02 compared with the placebo group.

The misoprostol group had significantly fewer number of patients receiving supplementary oxytocin, less cumulative use of oxytocin, greater hematocrit levels at 48 hours after surgery, less subjective intraoperative, postoperative and total blood loss than the placebo group ($p < 0.001$) (Table II). Additionally, the estimated blood loss and the need for blood transfusion were significantly lower in the misoprostol group than the placebo group (Table II).

Linear regression analysis revealed significant positive correlations between the estimated blood loss after cesarean delivery and VAS for uterine relaxation (correlation coefficient of 0.507) ($p < 0.001$).

Apgar scores at 1 and 5 min (Table II) and neonatal cardiovascular status were similar in the two groups.

The frequency of the nausea and vomiting, diarrhea, abdominal pain, pyrexia and shivering were shown in Table II. Number of patients who developed shivering was significantly greater in the misoprostol group than in the placebo group ($p < 0.05$) (Table II).

Table III – Postoperative Complications

	Placebo group (n = 187)	Misoprostol group (n = 179)
Nausea and vomiting	12 (6.4%)	16 (8.9%)
Diarrhea	0 (0%)	2 (1.1%)
Abdominal pain	13 (6.9%)	24 (13.4%)
Pyrexia	8 (4.3%)	16 (8.9%)
Shivering	6 (3.2%)	17 (9.5%) *

Data are presented as n (%).

* $p < 0.05$ compared with the placebo group.

DISCUSSION

There are several risk factors for postpartum hemorrhage after cesarean delivery²². Volatile anesthetics at clinically relevant concentrations greater than 0.8-1.0 MAC, which would provide adequate anesthetic depth, significantly reduces the oxytocin-induced contraction of uterine smooth muscle²³.

Strong evidences exist in support of the efficacy of misoprostol in reducing the postpartum blood loss after cesarean delivery¹¹⁻¹⁷.

The present study demonstrated that the preoperative use of sublingual 400 μg of misoprostol during isoflurane anesthesia for cesarean delivery was associated with significantly less perioperative bleeding, inhibited isoflurane-induced uterine smooth muscle relaxation, higher hematocrit values, comparative neonatal outcome, and higher incidence of shivering than did those in the placebo group.

On the basis of the existing evidence, we chose sublingual route of administration of misoprostol being associated with shorter times, to increase in uterine tone (10.7-11.5 min)²⁴, to peak plasma level (26 min)¹⁸ and greater bioavailability²⁵, compared with other routes of administration. Additionally, we

used single dose of sublingual misoprostol in dose of 400 μg as an effective dose to increase the uterine tone^{18,24} and reduce blood loss after cesarean delivery, compared with lower ineffective doses (100-200 μg)^{14,16,26}, whereas the safety of larger doses larger than 600 μg poses many harmful concerns²⁷.

Similar to others¹¹⁻¹⁷, the present study demonstrated significant reduction in the estimated blood loss after cesarean delivery by 71.6% with the preoperative use of sublingual misoprostol of 400 μg . This is partially related to the noted significant positive correlation with uterine relaxation through antagonizing of the inhibitory effects of isoflurane on uterine smooth muscles through rise in free calcium. Therefore, we reported, in similar to other investigators, significant increase in uterine tone after the use of sublingual misoprostol^{18,24}.

Estimation of blood loss after cesarean delivery is a difficult issue, as visual estimation of blood loss is unreliable²⁸⁻²⁹ and the mean blood loss is underestimated by the anesthetists as compared to the obstetricians³⁰. We used, in the present study, a modified version of the formula to increase the reliability of the calculation of estimated blood loss²¹, even this lacks significant relationship with coagulation parameters measured by thromboelastography³¹.

In the present study, the preoperative use of sublingual misoprostol was associated with greater hematocrit levels and less need for transfusion after cesarean delivery. Some investigators reported similar less decrease in hematocrit values¹³ whereas others^{16,17} failed to find similar changes, which may be attributed to the use of lower dose of 200 μg of misoprostol and the smaller size of the studied population.

We found no adverse effects of neonatal outcome, as assessed by Apgar scores and vital signs after the preoperative use of sublingual misoprostol for cesarean delivery, and none of the mothers showed perioperative hemodynamic instability.

Gastrointestinal disturbances, shivering and fever are the most common side effects of misoprostol treatment. In the present study, there was no difference between the studied groups except in the occurrence of shivering after the use of sublingual misoprostol during cesarean delivery under isoflurane anesthesia. Others reported high fever may be because of the higher and the frequent dosing of misoprostol^{11,32}.

We believe that this trial has internal validity because of the random allocation of the studied population and the sample size was calculated according to the primary outcome of our hypothesis.

The present study has some limitations. First, someone may argue that the use of higher than 0.5 MAC of isoflurane in 50% N_2O during elective cesarean delivery may induce further uterine relaxation and increase postoperative bleeding. Indeed, we used 0.5-0.7 MAC of isoflurane which may likely provide adequate depth of anesthesia for cesarean delivery³³. Additionally, the estimated blood loss after cesarean delivery in the present study is comparable with that reported by others¹²⁻¹³. Second, we did not monitor the depth of anesthesia

due to shortage of bispectral index and entropy monitors at our centre at the time of recruitment of the studied population. The use of such monitors would reduce the needed MAC of isoflurane with advantageous less inhibitory effects on uterine smooth muscles. Third, we did not use either gravimetry or photometry for measurement of postpartum blood loss. However, we combined both subjective and objective methods to increase the reliability of the measured blood loss.

Further multicenter trials are needed to test the efficacy and safety of different routes and doses of misoprostol on the uterine tone and postoperative blood loss after cesarean section under sevoflurane, desflurane and isoflurane anesthesia.

In conclusion, preoperative administration of sublingual misoprostol 400 μg is safe and effective in attenuating the maternal bleeding and uterine atony from isoflurane anesthesia for cesarean delivery.

Efeitos de Misoprostol Sublingual Pré-operatório no Tônus Uterino durante Anestesia com Isoflurano para Cesariana

Mohamed R. El Tahan ¹, Osama M. Warda ², Amal Rashad ³, Amr M. Yasseen ³, Eiad A. Ramzy ⁴,
Mona S. Ahmady ⁴, Douaa G. Diab ⁴, Mohamed K. Matter ⁵

Resumo: El-Tahan MR, Warda OM, Rashad A, Yasseen AM, Ramzy EA, Ahmady MS, Diab DG, Matter MK – Efeitos de Misoprostol Sublingual Pré-operatório no Tônus Uterino durante Anestesia com Isoflurano para Cesariana.

Justificativa e objetivos: Misoprostol reduz o sangramento uterino após o parto cesáreo sem efeitos prejudiciais para a mãe ou o bebê. Nosso objetivo foi avaliar os efeitos de misoprostol pré-operatório no sangramento materno e no tônus uterino e a necessidade de ocitocina após cesariana sob anestesia com isoflurano.

Métodos: Depois da aprovação pelo Comitê de Ética, 366 pacientes programadas para cesariana eletiva foram randomicamente designadas para receber 400 µg de misoprostol sublingual (n = 179) ou um comprimido de placebo (n = 187) após intubação. A anestesia foi mantida com CAM de isoflurano a 0,5-0,7 e óxido nitroso. Todas as pacientes receberam infusão de ocitocina (10 UI) após expulsão da placenta. A estimativa de perda sanguínea, do tônus uterino, da necessidade de ocitocina complementar, da contagem de hematócrito, dos escores de Apgar no 1º e aos 5 minutos e os efeitos adversos foram registrados.

Resultados: Após a indução, as pacientes que receberam misoprostol sublingual tiveram perda sanguínea perioperatória (202 ± 383,1 vs 708 ± 204,3 mL, p < 0,001), necessidade de ocitocina (p < 0,001), níveis mais elevados de hematócrito (p < 0,001) e tônus uterino (p < 0,02) menos significativos. A incidência de tremores foi maior no grupo misoprostol (p = 0,04). Não houve diferenças entre os dois grupos quanto aos índices de Apgar, náusea e vômito, distúrbios gastrointestinais e febre.

Conclusão: A administração pré-operatória de misoprostol sublingual (400 µg) é segura e eficaz para atenuar o sangramento materno e o efeito no tônus uterino da anestesia com isoflurano em parto cesário.

Unitermos: ANESTESIA, Obstétrica; ANESTÉSICOS, Volatil, isoflurano; CIRURGIA, Cesárea; COMPLICAÇÕES, Hemorragia; DROGAS, misoprostol.

©2012 Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob a licença de CC BY-NC-ND

INTRODUÇÃO

Os anestésicos voláteis, como sevoflurano, desflurano e isoflurano são comumente usados em cesarianas. Isoflurano é amplamente usado para cesariana em muitos centros por causa do seu baixo custo, do coeficiente de partição san-

gue-gás e da eliminação rápida pelo feto ¹. Anestesia geral é comumente usada em partos cesários nas instituições dos autores porque as parturientes recusam a anestesia regional. Uma revisão da Cochrane não demonstrou que a anestesia regional é superior à anestesia geral em termos de resultados maternos ou neonatais importantes ².

Isoflurano, assim como outros anestésicos inalatórios, demonstrou induzir relaxamento do miométrio dependente da dose administrada, concentração alveolar mínima (CAM) de 0,5 a 2,35, em 25% das parturientes com risco aumentado de hemorragia pós-parto ³⁻⁵. Isso pode ser medido pela inibição da contração induzida por oxitocina ⁶, redução da concentração intracelular de cálcio livre ⁷, inibição da atividade dos canais de cálcio dependentes de voltagem ⁸ e ativação dos canais de potássio ATP sensível (K-ATP) ⁹ do músculo uterino na gravidez.

Vários uterotônicos, como a oxitocina, reduzem a hemorragia pós-parto por meio da indução de contração uterina, mas com riscos aumentados de efeitos hemodinâmicos adversos ¹⁰.

Misoprostol sublingual ou retal, um análogo da prostaglandina E1, em doses de 100 a 800 mg, é tão seguro e eficaz quanto a infusão intravenosa de oxitocina para reduzir a perda de sangue e a necessidade de oxitocina complementar após cesariana sob anestesia espinal ou geral, com a ocorrência de efeitos colaterais transientes, como náuseas, calafrios e febre ¹¹⁻¹⁷. Misoprostol

Recebido dos Departamentos de Anestesia e UTI Cirúrgica, Obstetria e Ginecologia e Pediatria, Faculdade de Medicina da Universidade de Mansoura, Cidade de Mansoura, Egito.

1. Professor Associado, Anestesia e UTI Cirúrgica, Faculdade de Medicina da Universidade de Mansoura, Egito; Faculdade de Medicina da Universidade de Dammam, Arábia Saudita.

2. Professor Associado, Obstetria e Ginecologia, Faculdade de Medicina da Universidade de Mansoura, Egito.

3. Professor Associado, Anestesia e UTI Cirúrgica, Faculdade de Medicina da Universidade de Mansoura, Egito.

4. Professor, Anestesia e UTI Cirúrgica, Faculdade de Medicina da Universidade de Mansoura, Egito.

5. Professor Associado de Pediatria, Faculdade de Medicina da Universidade de Mansoura, Egito.

Submetido em 10 de novembro, 2011.

Aprovado para publicação em 5 de dezembro, 2011.

Correspondência para:

Dr. Mohamed R. El-Tahan

Anaesthesiology Department,

University of Dammam, Dammam, Saudi Arabia

Phone: +966 (56) 9371849; Fax +966 (3) 8651193

40289, Al Khubar 31952, Saudi Arabia

E-mail: mohamedrefaateltahan@yahoo.com

tem várias vantagens sobre a oxitocina, incluindo longa vida de armazenagem e estabilidade em temperatura ambiente, e a administração pode ser oral, retal e sublingual^{11,16}. Essa última tem muitas vantagens, tais como absorção rápida, efeito de longa duração e maior biodisponibilidade, em comparação com outras vias de administração¹⁸.

Pelo que sabemos, este estudo foi o primeiro a analisar os efeitos inibitórios de misoprostol sobre os efeitos dos anestésicos inalatórios no tônus uterino.

Nós postulamos que o uso de misoprostol sublingual durante anestesia com isoflurano para cesariana de rotina pode reduzir a hemorragia materna, a atonia uterina e a necessidade de uterotônicos adicionais, sem efeitos prejudiciais para a mãe ou o bebê. Portanto, o presente estudo foi planejado para avaliar os efeitos de misoprostol sublingual pré-operatório na perda de sangue materno, no tônus uterino, na necessidade de oxitocina adicional e nos resultados neonatais durante a anestesia com isoflurano para cesariana de rotina.

MÉTODOS

Após aprovação do Comitê de Ética local e assinatura do consentimento informado, todas as participantes que recusaram as técnicas anestésicas regionais e solicitaram anestesia geral foram incluídas neste estudo aleatório, duplo-cego e controlado por placebo (382 parturientes), com idades entre 18-35 anos, estado físico ASA I e II, com gestações únicas de no mínimo 36 semanas sem complicações, programadas para cesárea eletiva por incisão de Pfannenstiel sob anestesia geral. As indicações para cesariana incluíram apresentação pélvica, desproporção céfalo-pélvica ou cesariana anterior. Todas as operações foram feitas pelos mesmos cirurgiões. O protocolo foi registrado em www.clinicaltrials.gov, sob o número NCT01466530.

Com base em estudo anterior¹⁹, a perda média de sangue após a administração oral de misoprostol durante o parto cesário foi 970 ± 560 mL. Uma análise *a priori* para o cálculo do tamanho da amostra indicou que 174 pacientes em cada grupo seriam suficientes para detectar uma redução de 20% na perda de sangue pós-parto cesário, com erro tipo-I de 0,05 e potência de 90%. Nós adicionamos 10% a mais de pacientes para compensar possíveis abandonos durante o estudo.

Os critérios de exclusão foram mulheres com história de alergia a prostaglandinas, asma brônquica, anemia, distúrbios hemorrágicos, doenças cardíacas ou intestinais inflamatórias e mulheres com gravidez múltipla, pré-eclâmpsia, placenta prévia, descolamento prematuro da placenta, hemorragia pós-parto anterior, hemorragia pré-parto e presença de condições que requerem infusão de oxitocina profilática pós-parto, bem como multiparidade (paridade ≥ 4) ou presença de miomas uterinos ou evidência de restrição de crescimento intrauterino ou outra anormalidade fetal.

As pacientes foram randomicamente designadas para receber 400 μg de misoprostol ou dois comprimidos idênticos de placebo depois da intubação traqueal, antes da cirurgia.

O resultado primário incluiu a estimativa de perda sanguínea pós-parto cesário. O resultado secundário incluiu as seguintes variáveis: alterações do tônus uterino, contagem de hematócrito pré e pós-parto, necessidade de oxitocina complementar ou transfusão de sangue, resultado neonatal e efeitos adversos depois do uso de misoprostol durante a anestesia com isoflurano.

A conduta anestésica foi padronizada em todas as pacientes do estudo da seguinte forma: administração de 150 mg de ranitidina oral na noite anterior e na manhã do dia da cirurgia e 0,3 mol.L⁻¹ de citrato de sódio (30 mL) administrado 15 minutos antes da indução. No centro cirúrgico, as pacientes foram posicionadas em decúbito dorsal na mesa de operação com cunha de borracha com 15 graus sob o quadril direito para deslocamento uterino para a esquerda. Infusão IV lenta de 500 mL de solução de Ringer com lactato foi administrada em todas as pacientes durante 20 minutos.

As participantes do estudo foram monitoradas com eletrocardiografia, pressão arterial não invasiva, oximetria de pulso (SpO₂), concentração expirada final de dióxido de carbono (EtCO₂) e concentrações de isoflurano. Após pré-oxigenação durante 5 min, a indução em sequência rápida foi feita com propofol 1,5-2 mg.kg⁻¹, seguido por suxametônio 1,5 mg.kg⁻¹ após perda de resposta verbal. Pressão cricoide foi aplicada após a perda da consciência e liberada após a colocação correta da sonda traqueal ser confirmada pela presença de EtCO₂ e murmúrios bilaterais à ausculta.

Após a intubação traqueal, as pacientes foram randomicamente alocadas em dois grupos por meio de sorteio de envelopes opacos, sequencialmente numerados e fechados contendo um código randômico gerado por um programa eletrônico (Random Allocation Software, version 1.0.0, *Isfahan University of Medical Sciences*, Isfahan, Irã). As parturientes do grupo placebo (n = 183) receberam por via sublingual dois comprimidos brancos, umedecidos e revestidos, que pareciam idênticos em tamanho, cor e embalagem ao comprimido de misoprostol. No grupo misoprostol (n = 183), dois comprimidos de misoprostol (400 μg), também umedecidos, foram colocados sob a língua das parturientes (Misotac®, Sigma Pharmaceutical Industries, Egito) (200 μg .comp⁻¹) e aguardada a sua dissolução. Os anestesiológicos que administraram os anestésicos e comprimidos desconheciam a randomização do estudo e não participaram da coleta de dados das pacientes. Todos os membros da equipe cirúrgica também desconheciam os códigos randômicos.

A anestesia foi mantida com a CAM de isoflurano (0,5-0,7) com 50% de óxido nítrico em oxigênio para manter a frequência cardíaca e pressão sanguínea dentro de 20% dos valores basais. O bloqueio neuromuscular foi mantido com vecurônio 0,06 mg.kg⁻¹. Os pulmões foram ventilados com o uso de um volume corrente de 8 mL.kg⁻¹, uma razão de inspiração-expiração de 1:2 e uma taxa respiratória necessária para manter uma EtCO₂ de 30-35 mm Hg. Os tempos da indução até o parto (I-D) foram registrados por um cronômetro.

Depois do pinçamento do cordão umbilical, uma infusão de 10 UI de oxitocina em 500 mL de solução de Ringer com lactato foi iniciada. Midazolam 0,05 mg.kg⁻¹ e fentanil 2,0 μg .kg⁻¹

foram administrados intravenosamente e a concentração do óxido nítrico no fim da expiração foi aumentada para 70%.

O obstetra, que desconhecia o grupo de estudo, avaliou o tônus uterino por meio de palpação a cada três minutos após a expulsão da placenta e classificou o grau de contração uterina com uma escala analógica visual (EAV) de 10 cm (zero = bem contraído; 10 = completamente relaxado). Se o tônus uterino permanecesse insatisfatório após três minutos, um *bolus* adicional de 5 UI de oxitocina seria administrado.

Todos os recém-nascidos foram avaliados por um pediatra que desconhecia os códigos randômicos quanto aos escores de Apgar no 1º e aos 5 minutos, pressão arterial, frequência cardíaca, temperatura e saturação de oxigênio arterial.

No fim da cirurgia, óxido nítrico e isoflurano foram descontinuados, o bloqueio neuromuscular residual foi antagonizado e as pacientes foram extubadas. Analgesia pós-operatória foi obtida com morfina, tramadol e paracetamol.

O tônus uterino foi avaliado após a expulsão da placenta, depois da infusão de oxitocina, durante a sutura da incisão e duas horas após o parto. A perda de sangue no período intraoperatório foi estimada pela medida de sangue no frasco de sucção menos o volume de líquido amniótico estimado ultrassonograficamente, estimativa visual do sangue no chão e pesagem das toalhas, compressas e dos lençóis usados em uma balança eletrônica com a subtração de seu peso seco previamente conhecido. Assumindo que 1 mL de sangue pesa cerca de 1 g, o balanço em gramas foi presumido como a perda de sangue total em mL²⁰. A perda de sangue no período pós-operatório foi estimada como descrito anteriormente, pela pesagem das roupas de cama, do vestuário e dos absorventes perineais. O obstetra, que desconhecia os grupos de pacientes, fez a avaliação do tônus uterino e a medida subjetiva de perda sanguínea no período perioperatório. Outro investigador que também desconhecia os grupos calculou a perda de sangue estimada (PSE) da seguinte forma: volume de sangue (mL) estimado (VSE) na gravidez x [hematócrito pré-operatório – hematócrito pós-operatório]/hematócrito pré-operatório, onde o VSE foi medido usando a seguinte fórmula: $(0,75 \times \{[altura\ materna\ (polegadas) \times 50] + [peso\ materno\ em\ libras \times 25]\})$ ²¹. O número de pacientes que recebeu oxitocina, níveis de hematócrito antes e 48 horas pós-cirurgia, estimativa subjetiva da perda total de sangue, necessidade de transfusão, escores de Apgar no 1º e aos 5 minutos e a presença de efeitos colaterais no período pós-operatório, como náusea e vômito, diarreia, dor abdominal, febre e tremores, foram anotados.

Análise estatística

Os dados foram avaliados quanto à normalidade usando-se o teste de Kolmogorov-Smirnov. Análise de variância das medidas repetidas foi feita. O teste *t* de Student não pareado foi usado para comparar os valores paramétricos nos dois grupos. O teste-U de Mann-Whitney foi feito para comparar os valores não paramétricos dos dois grupos. O teste do qui-quadrado foi usado para dados categóricos. Regressão linear

serviu para analisar a correlação entre a perda de sangue estimada (PSE) (variável independente) e o desfecho secundário, ou seja, EAV para relaxamento uterino (variáveis dependentes). Os dados foram expressos como frequência, média \pm DP, porcentagem ou mediana (variação). Um valor $p < 0,05$ foi considerado para representar significância estatística.

RESULTADOS

Foram selecionadas para elegibilidade 382 pacientes; dessas, 366 completaram o estudo; 187 pacientes no grupo placebo e 179 no grupo misoprostol. Quatro pacientes do grupo placebo e 12 do grupo misoprostol foram excluídas do estudo por perderem o acompanhamento ou os dados de hematócrito no período pré-operatório. Idade materna, peso, altura, idade gestacional, tempo de I-D, duração da anestesia e peso ao nascimento foram semelhantes em ambos os grupos (Tabela I).

Tabela I – Dados das Pacientes

	Grupo placebo (n = 187)	Grupo misoprostol (n = 179)
Idade (anos)	26,5 (16,5)	27 (19)
Peso (kg)	77,8 \pm 12,22	79,1 \pm 13,56
Altura (cm)	160,9 \pm 9,17	162,3 \pm 7,24
Idade gestacional (semanas)	38,0 \pm 1,33	37,3 \pm 1,65
Tempo de indução até o parto (min)	8,7 \pm 2,54	9,1 \pm 2,13
Duração da anestesia (min)	60,1 \pm 14,79	53,6 \pm 11,82
Peso ao nascimento (kg)	3,2 \pm 0,45	3,5 \pm 0,30

Os dados são apresentados como mediana (variação) e média \pm SD.

No período perioperatório não houve mudança na frequência cardíaca e nos valores da pressão arterial nos dois grupos (dados não apresentados).

As pacientes que receberam misoprostol tiveram escores mais baixos na EAV para relaxamento uterino após expulsão da placenta ($p < 0,001$) e após a infusão de oxitocina ($p < 0,02$) (Tabela II).

O grupo misoprostol teve um número significativamente menor de pacientes que receberam oxitocina complementar, uso menos cumulativo de oxitocina, níveis maiores de hematócrito em 48 horas pós-cirurgia e menos perda subjetiva de sangue total intraoperatória e pós-operatória que o grupo placebo ($p < 0,001$) (Tabela II). Além disso, a perda de sangue estimada e a necessidade de transfusão de sangue foram ambas significativamente menores no grupo misoprostol do que no grupo placebo (Tabela II).

A análise de regressão linear mostrou correlações positivas e significativas entre a perda estimada de sangue após o parto cesário e os escores na EAV para relaxamento uterino (coeficiente de correlação de 0,507) ($p < 0,001$).

Tabela II – Dados dos Resultados

	Grupo placebo (n = 187)	Grupo misoprostol (n = 179)
Avaliação do relaxamento uterino: EAV		
Após expulsão da placenta	6 (4 – 9)	0 (0 – 4) *
Após infusão de ocitocina	1 (0 – 6)	0 (0 – 7) †
Durante sutura	0 (0 – 5)	1 (0 – 4)
Pós-operatório	1 (0 – 5)	1 (0 – 5)
Pacientes precisando de ocitocina complementar n. (%)	52 (27,8%)	12 (6,7%) *
Ocitocina complementar cumulativa (UI)	20 (5 – 60)	5 (5 – 10) *
Hematócrito (%):		
Pré-operatório	33,5 ± 3,88	34,2 ± 4,16
48h pós-operatório	30,0 ± 3,47	33,2 ± 3,79 *
Perda sanguínea no intraoperatório (mL)	524 ± 119,96	222 ± 89,50 *
Perda sanguínea no pós-operatório (mL)	372 ± 107,41	107 ± 49,62 *
Perda sanguínea total no perioperatório (mL)	894 ± 160,91	324 ± 97,44 *
Perda sanguínea estimada (mL)	708 ± 204,32	201 ± 383,14 *
Pacientes que receberam transfusão de sangue n. (%)	11 (5,9%)	0 (0%) *
Escore Apgar		
1 min.	8 (6 – 9)	8 (6 – 10)
5 min.	9 (8 – 10)	10 (8 – 10)

Os dados são apresentados como mediana (mínimo-máximo), n (%) ou média ± DP. * p < 0,001 e † p < 0,02 comparado com grupo placebo.

Tabela III – Complicações no Período Pós-operatório

	Grupo placebo (n = 187)	Grupo misoprostol (n = 179)
Náusea e vômito	12 (6,4%)	16 (8,9%)
Diarreia	0 (0%)	2 (1,1%)
Dor abdominal	13 (6,9%)	24 (13,4%)
Febre	8 (4,3%)	16 (8,9%)
Tremores	6 (3,2%)	17 (9,5%) *

Dados apresentados como n (%).

* p < 0,05 comparado com o grupo placebo.

Os escores de Apgar no 1º e aos 5 minutos (Tabela II) e o estado cardiovascular neonatal foram semelhantes nos dois grupos.

A Tabela II apresenta a frequência da náusea e vômito, diarreia, dor abdominal, febre e tremores. O número de pacientes que desenvolveram tremores foi significativamente maior no grupo misoprostol do que no grupo placebo (p < 0,05) (Tabela II).

DISCUSSÃO

Há vários fatores de risco para ocorrência de hemorragia no pós-parto cesário²². Os anestésicos voláteis em concentrações clinicamente relevantes superiores à CAM de 0,8-1,0, o que proporcionaria profundidade anestésica adequada, reduzem significativamente a contração do músculo liso uterino induzida pela ocitocina²³.

Há fortes evidências que apoiam a eficácia de misoprostol na redução da perda sanguínea pós-cesariana¹¹⁻¹⁷.

O presente estudo demonstrou que o uso pré-operatório de 400 µg de misoprostol sublingual durante a anestesia com isoflurano para cesariana foi associado a uma perda de sangue significativamente menor no período perioperatório, inibiu o relaxamento da musculatura lisa uterina induzida por isoflurano e apresentou níveis mais elevados de hematócrito, desfecho neonatal comparativo e maior incidência de tremores.

Com base na evidência existente, optamos pela via de administração sublingual do misoprostol, pois está associada a tempos mais curtos para o aumento do tônus uterino (10,7-11,5 min)²⁴, ao pico plasmático (26 min)¹⁸ e a uma maior biodisponibilidade²⁵, em comparação com outras vias de administração. Além disso, usamos uma dose única de misoprostol sublingual (400 µg), pois essa é uma dose eficaz para aumentar o tônus uterino^{18,24} e reduzir a perda de sangue após cesariana, em comparação com doses ineficazes menores (100-200 µg)^{14,16,26}, enquanto a segurança de doses superiores a 600 µg desperta preocupações sobre eventos prejudiciais²⁷.

O presente estudo, semelhante a outros¹¹⁻¹⁷, mostrou uma redução significativa de 71,6% na perda de sangue estimada após cesariana com o uso pré-operatório de misoprostol sublingual (400 µg). Essa redução está parcialmente relacionada à correlação positiva observada entre o relaxamento uterino através da antagonização dos efeitos inibitórios de isoflurano na musculatura lisa uterina e o aumento de cálcio livre. Portanto, relatamos, em conformidade com outros pesquisadores, o aumento significativo no tônus uterino após o uso de misoprostol sublingual^{18,24}.

A estimativa de perda sanguínea após cesariana é uma questão difícil, pois a estimativa visual dessa perda não é confiável²⁸⁻²⁹ e a média de perda sanguínea é subestimada pelos anestesiológicos em comparação com os obstetras³⁰. No presente estudo, usamos uma versão modificada da fórmula para aumentar a confiabilidade do cálculo da perda de sangue estimada²¹; mesmo assim, essa versão não tem uma relação significativa com os parâmetros de coagulação medidos por tromboelastografia³¹.

Não encontramos efeitos adversos nos desfechos neonatais, avaliados pelos escores de Apgar e sinais vitais após o uso pré-operatório de misoprostol sublingual para cesariana, e nenhuma das mães apresentou instabilidade hemodinâmica no período perioperatório.

Distúrbios gastrointestinais, tremores e febre são os efeitos secundários mais comuns do tratamento com misoprostol. No presente estudo, não houve diferença entre os grupos estudados, exceto na ocorrência de tremores após o uso de

misoprostol sublingual durante o parto cesário sob anestesia com isoflurano. Outros estudos relataram que a febre alta pode ser causada por dosagem mais elevada e frequente de misoprostol^{11,32}.

Acreditamos que este estudo tem validade interna por causa da distribuição aleatória da população estudada e o tamanho da amostra ter sido calculado de acordo com o resultado primário de nossa hipótese.

O presente estudo tem algumas limitações. Primeiro, pode-se argumentar que o uso de uma CAM superior a 0,5 de isoflurano em 50% de N₂O durante o parto eletivo por cesariana pode induzir um relaxamento adicional do útero e aumentar o sangramento pós-operatório. De fato, usamos uma CAM de isoflurano (0,5-0,7) com probabilidade de fornecer a profundidade adequada de anestesia para a cesariana³³. Além disso, a perda de sangue estimada pós-cesariana no presente estudo é comparável àquela relatada por outros¹²⁻¹³. Segundo, não monitoramos a profundidade da anestesia por causa da falta de índice bispectral e monitores de entropia em nosso centro no momento do recrutamento da população estudada. O uso de tais monitores reduziria a CAM necessária de isoflurano com menos efeitos vantajosos inibitórios sobre a musculatura lisa uterina. Terceiro, não usamos gravimetria ou fotometria para medir a perda de sangue pós-parto. Porém, combinamos métodos subjetivos e objetivos para aumentar a confiabilidade da perda de sangue medida.

Mais estudos multicêntricos são necessários para avaliar a eficácia e a segurança das diferentes vias de administração de doses de misoprostol no tônus uterino e a perda de sangue no período pós-operatório de cesariana sob anestesia com sevoflurano, desflurano e isoflurano.

Em conclusão, a administração de 400 µg de misoprostol sublingual no período pré-operatório é segura e eficaz para atenuar o sangramento materno e o efeito no tônus uterino da anestesia com isoflurano para cesariana.

REFERÊNCIAS/REFERENCES

- Gambling DR, Sharma SK, White PF et al. – Use of sevoflurane during elective cesarean birth: a comparison with isoflurane and spinal Anaesthesia. *Anesth Analg*, 1995;81:90-95.
- Afolabi BB, Lesi FE, Merah NA – Regional versus general anaesthesia for caesarean section. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006;18:CD004350.
- Tsai PS, Huang CJ, Hung YC et al. – Effects on the bispectral index during elective caesarean section: a comparison of propofol and isoflurane. *Acta Anaesthesiol Sin*, 2001;39:17-22.
- Navarro EM – Desflurane-general Anaesthesia for caesarean section compared with isoflurane and epidural Anaesthesia. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 2000;35:232-238.
- Ohashi Y, Sumikura H, Tateda T – Inhibitory effect of alprostadil against sevoflurane-induced myometrial relaxation in rats. *J Anesth*, 2007;21:361-367.
- Yamakage M, Tsujiguchi N, Chen X et al. – Sevoflurane inhibits contraction of uterine smooth muscle from pregnant rats similarly to halothane and isoflurane. *Can J Anesth*, 2002;49:62-66.
- Dogru K, Yildiz K, Dalgic H et al. – Inhibitory effects of desflurane and sevoflurane on contractions of isolated gravid rat myometrium under oxytocin stimulation. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2003;47:472-476.
- Yildiz K, Dogru K, Dalgic H et al. – Inhibitory effects of desflurane and sevoflurane on oxytocin-induced contractions of isolated pregnant human myometrium. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2005;49:1355-1364.
- Yoo KY, Lee JC, Yoon MH et al. – The effects of volatile anesthetics on spontaneous contractility of isolated human pregnant uterine muscle: a comparison among sevoflurane, desflurane, isoflurane, and halothane. *Anesth Analg*, 2006;103:443-450.
- Dyer RA, Butwick AJ, Carvalho B – Oxytocin for labour and caesarean delivery: implications for the anaesthesiologist. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2011;24:255-261.
- Owonikoko KM, Arowojolu AO, Okunlola MA – Effect of sublingual misoprostol versus intravenous oxytocin on reducing blood loss at caesarean section in Nigeria: a randomized controlled trial. *J Obstet Gynaecol Res*, 2011;37:715-721.
- Chaudhuri P, Banerjee GB, Mandal A – Rectally administered misoprostol versus intravenous oxytocin infusion during caesarean delivery to reduce intraoperative and postoperative blood loss. *Int J Gynaecol Obstet*, 2010;109:25-34.
- Fekih M, Jnifene A, Fathallah K et al. – Benefit of misoprostol for prevention of postpartum hemorrhage in caesarean section: a randomized controlled trial. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*, 2009;38:588-593.
- Eftekhari N, Doroodian M, Lashkarizadeh R – The effect of sublingual misoprostol versus intravenous oxytocin in reducing bleeding after caesarean section. *J Obstet Gynaecol*, 2009;29:633-639.
- Vimala N, Mittal S, Kumar S – Sublingual misoprostol versus oxytocin infusion to reduce blood loss at caesarean section. *Int J Gynaecol Obstet*, 2006;92:106-110.
- Hamm J, Russell Z, Botha T et al. – Buccal misoprostol to prevent hemorrhage at caesarean delivery: a randomized study. *Am J Obstet Gynecol*, 2005;192:1404-1410.
- Acharya G, Al-Sammarai MT, Patel N et al. – A randomized, controlled trial comparing effect of oral misoprostol and intravenous syntocinon on intra-operative blood loss during caesarean section. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2001;80:245-250.
- Tang OS, Schweer H, Seyberth HW et al. – Pharmacokinetics of different routes of administration of misoprostol. *Hum Reprod*, 2002;17:332-338.
- Lapaire O, Schneider MC, Stotz M et al. – Oral misoprostol vs. intravenous oxytocin in reducing blood loss after emergency caesarean delivery. *Int J Gynaecol Obstet*, 2006;95:2-7.
- Fraser IS, Warner P, Marantos PA – Estimating menstrual blood loss in women with normal and excessive menstrual fluid volume. *Obstet Gynecol*, 2001;98:806-814.
- Stafford I, Dildy GA, Clark SL et al. – Visually estimated and calculated blood loss in vaginal and caesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol*, 2008;199:519.e1-7.
- Magann EF, Evans S, Hutchinson M et al. – Postpartum hemorrhage after caesarean delivery: an analysis of risk factors. *South Med J*, 2005;98:681-686.
- Chin KJ, Yeo SW – Bispectral index values at sevoflurane concentrations of 1% and 1.5% in lower segment caesarean delivery. *Anesth Analg*, 2004;98:1140-1144.
- Aronsson A, Bygdeman M, Gemzell-Danielsson K – Effects of misoprostol on uterine contractility following different routes of administration. *Hum Reprod*, 2004;19:81-85.
- Tang OS, Schweer H, Lee SW et al. – Pharmacokinetics of repeated doses of misoprostol. *Hum Reprod*, 2009;24:1862-1871.
- De la Torre S, Gilson GJ, Flores S et al. – Is high-dose misoprostol able to lower the incidence of caesarean section? A randomized controlled trial. *J Matern Fetal Med*, 2001;10:85-90.
- Krause E, Malorgio S, Kuhn A et al. – Off-label use of misoprostol for labor induction: a nation-wide survey in Switzerland. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, Sep 2011 [Epub ahead of print].
- Shook PR, Schultz JR, Reynolds JD et al. – Estimating blood loss for caesarean section: how accurate are we? *Anesthesiology*, 2003;98(suppl 1):SOAP A2.
- Bose P, Regan F, Paterson-Brown S – Improving the accuracy of estimated blood loss at obstetric haemorrhage using clinical reconstructions. *BJOG*, 2006;113:919-924.

30. Khan FA, Khan M, Ali A et al. – Estimation of blood loss during Caesarean section: an audit. *J Pak Med Assoc*, 2006;56:572-577.
31. Butwick A, Ting V, Ralls LA et al. – The association between thromboelastographic parameters and total estimated blood loss in patients undergoing elective cesarean delivery. *Anesth Analg*, 2011;112:1041-1048.
32. Durocher J, Bynum J, León W et al. – High fever following postpartum administration of sublingual misoprostol. *BJOG*, 2010;117:845-852.
33. Lyons G, MacDonald R – Awareness during caesarean section. *Anaesthesia*, 1991;46:62-66.

Resumen: El-Tahan MR, Warda OM, Rashad A, Yasseen AM, Ramzy EA, Ahmady MS, Diab DG, Matter MK – Efectos del Misoprostol Sublingual Preoperatorio en el Tono Uterino durante la Anestesia con Isoflurano para Cesárea.

Justificativa y objetivos: El Misoprostol reduce el sangramiento uterino después del parto por cesárea sin efectos perjudiciales para la madre o el bebé. Nuestro objetivo fue evaluar los efectos del misoprostol preoperatorio en el sangramiento materno y en el tono uterino, y la necesidad de ocitocina después de la cesárea bajo anestesia con isoflurano.

Métodos: Después de la aprobación por el Comité de Ética, 366 pacientes programadas para la cesárea electiva, fueron randómicamen-

te designadas para recibir 400 µg de misoprostol sublingual (n = 179) o un comprimido de placebo (n = 187) después de la intubación. La anestesia se mantuvo con CAM de isoflurano a 0,5-0,7 y óxido nítrico. Todas las pacientes recibieron una infusión de ocitocina (10 UI) después de la expulsión de la placenta. La estimación de la pérdida sanguínea, del tono uterino, de la necesidad de ocitocina complementaria, del conteo de hematocrito, de los puntajes de Apgar en el 1º y a los 5 minutos y los efectos adversos fueron todos registrados.

Resultados: Después de la inducción, las pacientes que recibieron misoprostol sublingual tuvieron una pérdida sanguínea perioperatoria ($202 \pm 383,1$ vs $708 \pm 204,3$ mL, $p < 0,001$), necesidad de ocitocina ($p < 0,001$), niveles más elevados de hematocrito ($p < 0,001$) y tono uterino ($p < 0,02$) menos significativos. La incidencia de temblores fue mayor en el grupo misoprostol ($p = 0,04$). No se registraron diferencias entre los dos grupos en cuanto a los índices de Apgar, náusea y vómito, trastornos gastrointestinales y fiebre.

Conclusiones: La administración preoperatoria de misoprostol sublingual (400 µg) es segura y eficaz para atenuar el sangramiento materno y el efecto en el tono uterino de la anestesia con isoflurano en el parto por cesárea.

Descriptores: ANESTESIA, Obstétrica; ANESTÉSICOS, Volatil, isoflurano; CIRUGÍA, Cesárea; COMPLICACIONES, Sangramiento; DROGAS, misoprostol.