

7.7 *As prostaglandinas artificiais* ^g

Encaminhemos agora a nossa conversa para as induções farmacológicas, começando pelos substitutos das prostaglandinas endógenas.

Nesta gama de fármacos, há várias hipóteses que o seu médico lhe pode apresentar como opções, todas se inserindo numa de duas famílias: as prostaglandinas E1 (PGE1) ou as prostaglandinas E2 (PGE2). Uma das hipóteses — escolha de primeira linha em diversos protocolos hospitalares (públicos e privados), pelas entidades nacionais¹²⁶ e várias internacionais¹²⁷ — é o misoprostol, de nome comercial *Cytotec*. É globalmente aceite a sua utilização a nível mundial para interrupção da gravidez. Este fármaco é uma prostaglandina E1 (PGE1), e o seu uso em obstetrícia é um uso *off-label*.

O *Cytotec* é um fármaco registado e indicado para a prevenção do aparecimento de úlceras no estômago ou no duodeno¹²⁸. O uso *off-label* de medicamentos define-se como a aplicação de fármacos para uma indicação, subgrupo populacional ou dosagem/via de administração não aprovados pela entidade reguladora competente, baseando-se no conceito da liberdade de decisão que assiste aos médicos, desde que tendo em conta o benefício dos pacientes¹²⁹.

Quando iniciei este meu percurso, em 2005, nas minhas longas horas de pesquisas, eram três os países de língua inglesa que nas suas recomendações excluía o misoprostol para uso em obstetrícia, a saber: a Austrália, o Canadá e o Reino Unido. Abria-se excepção para situações de interrupções de gravidez, induções por morte fetal ou ensaios clínicos.

O Reino Unido é o único que mantém esta posição, e de uma forma muito clara. Nas recomendações para indução do NICE podemos ler que “o misoprostol só deverá ser oferecido como método de indução a mulheres que tenham uma morte fetal intra-uterina ou em situação de ensaios clínicos”¹³⁰. Nas recomendações oficiais da Austrália para a indução, o misoprostol não é sequer referido, e apenas se mencionam como hipótese as prostaglandinas E2, que são os fármacos registados para este efeito¹³¹. No Colégio de Obstetrícia e Ginecologia da Austrália e Nova Zelândia, diz-se do misoprostol (PGE1): “Apesar de sem dúvida mais eficaz na obtenção do parto vaginal em 24 horas, aparenta ter um risco três vezes superior de hiperestimulação, comparativamente com as PGE2”, e reforça-se que o seu

^g Sobre a função das prostaglandinas, ver as páginas 113 e 211.

uso mais comum é em situações de morte fetal, lembrando-se que se trata de um uso *off-label*¹³².

O registo dos fármacos para um determinado fim, com determinada dosagem e modo de administração, procura garantir, para além dos interesses comerciais de quem os produz, também a segurança dos utentes, assim como a protecção legal de quem os prescreve. A prescrição e utilização de fármacos com um fim diferente do previsto no seu registo é não só legal, como também muito mais frequente do que aquilo que eu — e acredito que você também —, como utente, alguma vez imaginei. Para mim tem sido uma verdadeira surpresa constatar a facilidade com que isto acontece sem que aos utentes seja dada essa informação. Todavia, a sua legalidade está protegida o quanto baste. O uso *off-label* de um fármaco pressupõe uma atenção especial quanto ao consentimento informado. Mas o caso do misoprostol continua a gerar forte discussão, apesar do seu uso generalizado e experiente, visto existirem outros fármacos com resultados iguais ou melhores, devidamente registados e licenciados para este propósito. Assiste-se ao seu uso frequente em obstetrícia, sem que no entanto se cumpram as boas normas de ética e conduta, que pressupõem o respeito pelos direitos humanos básicos no que toca ao consentimento em saúde¹³³. A grande maioria das mulheres sujeitas a uma indução com este fármaco não o faz mediante um consentimento escrito e informando sobre o uso *off-label*, conforme prevê a DGS em Portugal¹³⁴ e outros organismos na Europa¹³⁵.

O interesse dos profissionais e dos decisores políticos da saúde neste fármaco para indução prende-se com vários factores: é o fármaco mais barato, não exige cuidados especiais de armazenamento e conservação, apresenta uma longa validade e está facilmente disponível¹³⁶.

Sobre a administração do misoprostol para indução do trabalho de parto, diz a Biblioteca Cochrane o seguinte:

“O misoprostol oral, como agente de indução, é eficaz para atingir o parto vaginal. É melhor que o placebo, tão eficiente quanto a administração do misoprostol por via vaginal, e resulta em menos cesarianas do que a dinoprostona (PGE2) vaginal ou a ocitocina. Nos locais onde continua sem licença para indução do trabalho de parto, muitos profissionais preferirão usar um fármaco com licença, como a dinoprostona. Em caso de administração oral, os estudos sugerem que a dose deverá ser de 20 a 25 mcg em diluição.

Sendo a segurança a principal preocupação, os estudos dão preferência à administração oral relativamente à vaginal. Isto é particularmente importante em situações onde o risco de infecção ascendente seja elevado e onde a falta de recursos humanos possa implicar que as mulheres não sejam eficientemente monitorizadas.”¹³⁷

A Cochrane tem também uma revisão para a administração por via vaginal do misoprostol e claramente refere que não deve sequer haver mais revisões da Cochrane sobre esta via de administração, dado que “está provado que a via oral é a que apresenta dados de maior segurança, nomeadamente menor incidência de índices de Apgar inferiores a sete aos cinco minutos (apesar de não existir uma redução correspondente nas admissões em neonatologia) e menos hemorragias de pós-parto”¹³⁸. No entanto, em Portugal, a administração via vaginal é muito frequente.

Numa época em que em alguns países uma em cada cinco mulheres tem parto induzido, noutros uma em cada quatro, facilmente conseguimos perceber a importância orçamental do factor custo na escolha dos fármacos, principalmente quando há diferença de preço na ordem das dezenas de euros. Contudo, a escolha do fármaco deve considerar os custos directos e indirectos das induções, nomeadamente quando implica um aumento das cesarianas ou do internamento do recém-nascido numa unidade neonatal.

Recentemente, no Reino Unido, foi conduzida uma revisão sistemática pelo mesmo autor de outras revisões sobre induções na Biblioteca Cochrane, em que se procurou exactamente aferir qual o método de indução com o melhor custo-benefício. Na conclusão lê-se: “Devem ser realizados ensaios clínicos de qualidade que possam detectar um método que apresente melhor custo-benefício do que a titulada dose oral reduzida de misoprostol.”¹³⁹ Estamos a falar do fármaco mais barato do mercado (uma caixa com 60 comprimidos de 0,2 mg custa pouco mais de cinco euros). No entanto, as PGE2, mais caras, geram menos admissões de recém-nascidos na neonatologia e menor incidência de hiperestimulação uterina. Depois, foi com “desilusão” que os autores desta revisão constataram que os estudos não apresentam dados que permitam analisar a mortalidade materna e neonatal, assim como a morbilidade ou satisfação materna, não só porque são ocorrências raras, como não são contempladas nos dados. Daí concluir-se que são necessários mais estudos para indicar com segurança o melhor método de indução.

Nas minhas pesquisas para lhe facultar a informação mais recente e actualizada, constato que há bem pouco tempo foi registado e autorizado pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA) um fármaco com a mesma substância activa que o *Cytotec*. Este sim, indicado para uso em ginecologia, especificamente para induções. O nome comercial em Portugal é *Misodel* e noutros países europeus, *Mysodelle*¹⁴⁰.

A nível de segurança, um dos grandes senãos do uso do *Cytotec* em obstetrícia é o facto de os comprimidos terem uma quantidade bem superior ao recomendado para indução. Não é possível interromper a sua administração em caso de efeitos adversos (excepto quando “artesanalmente” é feito uma espécie de tampão, como algumas profissionais de saúde me dizem fazer por prevenção), e a sua acção, pelo que se sabe, pode manter-se no organismo por 24 horas. Pelo que garantir a dosagem certa é uma tarefa de “laboratório”. Daí que a manipulação deste fármaco para indução deva ser feita em contexto de farmácia hospitalar¹⁴¹, e nunca em consultório, como algumas mulheres relatam. A Cochrane refere que a opção usada em diversos estudos foi, primeiro, a diluição do comprimido inteiro em água e, depois, a administração oral da devida dosagem dessa dissolução. Ao que parece, o aparecimento do fármaco em comprimidos na dosagem adequada ultrapassaria esta questão do doseamento seguro¹⁴².

O misoprostol integra a lista dos medicamentos essenciais da OMS, para efeitos de interrupção de gravidez e tratamento de hemorragia de pós-parto. Tem sido considerado de importante valor nos países com poucos recursos, onde outros fármacos possam ser de difícil acesso. Está entre os fármacos para indução nas recomendações da Organização Mundial de Saúde, tendo em conta a dificuldade de acesso a outras prostaglandinas em países de baixos e médios rendimentos¹⁴³.

Com o *Misodel*, a questão do *off-label* ficaria ultrapassada. O problema é que este é bem mais caro que o seu homólogo das PGE2, desde sempre autorizado. Além disso, no estudo apresentou três vezes mais casos de intervenções por alterações nos batimentos cardíacos fetais, devido a hiperestimulação uterina. Daí que, no Reino Unido e noutros países da Europa, este fármaco novo não tivesse qualquer hipótese, face às alternativas não só mais económicas, como até com melhores índices de efeitos adversos — portanto, escolhas numa perspectiva individual e de saúde pública¹⁴⁴.

As opções devidamente licenciadas para uso em obstetrícia são, portanto, as prostaglandinas E2, normalmente referidas em recomendações

ou orientações como PGE2, ou a dinoprostona. Existem em várias vias de administração: em comprimidos ou em gel, com o nome comercial *Prostin*; em sistema de libertação vaginal, com o nome *Propress*.

A controvérsia e a pressão que envolvem a licença do *Cytotec* para uso obstétrico são globais. Contudo, o fabricante tem resistido ao longo de todos estes anos, continuando a manter na bula a informação de contra-indicação para uso na gravidez e mantendo a lista dos efeitos secundários registados.

Já me cruzei com médicos que excluem o misoprostol das opções que apresentam às mulheres que necessitam de induções. Só apoiei três induções com *Cytotec*: uma por morte intra-uterina, outra por interrupção médica de gravidez e outra ainda por rotura prolongada da bolsa. Esta última, ocorrida em 2012, preocupou-me bastante, porque durante o internamento a mãe, apesar de contracções muito frequentes e longas, teve períodos consideráveis sem monitorização do bebé ou das contracções, ao contrário do que é recomendado nestes casos. A indução resultou num parto vaginal em menos de 24 horas, sem instrumentalização, nem epidural, e com uma mãe satisfeita, tendo em conta as experiências de parto anteriores. Actualmente, há protocolos que não recomendam o misoprostol em caso de rotura das membranas¹⁴⁵.

Também o factor tempo atribui sérias vantagens ao *Cytotec*, que ganha a “maratona” nos partos vaginais obtidos nas primeiras 24 horas. Mas, como referem os autores da revisão da Cochrane sobre o misoprostol para indução, há que ter em atenção o seguinte:

“[...] na ausência de condições de risco de vida para a mãe e o bebé, não há consenso sobre o que constitui um risco aceitável de indução do parto. É provável que a maioria dos pais e dos clínicos não estejam preparados para aceitar um aumento dos resultados adversos de 0,5% para 1%. De facto, é de esperar que as mulheres estejam dispostas a estar mais tempo nas salas de parto, se isso significar um parto mais seguro, mas há uma assinalável falta de dados sobre isso. Na verdade, a maioria dos estudos nesta revisão não avaliou as opiniões das mulheres nem os índices de satisfação. [...] Os dados actualmente disponíveis estão longe de ser suficientes para lidar com a questão da segurança quer do processo de indução, quer, a longo prazo, de seguimento dos bebés expostos ao misoprostol. É importante reiterar aqui que ‘nenhuma

evidência de diferença’, nesta revisão da Cochrane, não significa ‘evidência de nenhuma diferença’. Por outras palavras, quanto mais dados randomizados ficarem disponíveis, mais visíveis se tornam as pequenas mas importantes diferenças clínicas entre os vários regimes, isto é, mais estatisticamente significativas se tornam. [...] Para avaliar a questão dos efeitos adversos fetais, são necessários estudos ou meta-análises com força suficiente, com uma amostra além das 30 mil mulheres. Até se ter os recursos logísticos e financeiros disponíveis para se conduzir tais estudos, deve-se encontrar alternativas para avaliar os riscos. Uma hipótese é fazer-se o registo das mulheres que foram induzidas com misoprostol.”¹⁴⁶

Parece-me óbvia a preocupação destes investigadores da Cochrane quanto à utilização deste fármaco, e a falta de dados sobre a sua efectiva segurança.

Outra revisão sistemática recente avaliou três resultados clínicos: parto vaginal nas primeiras 24 horas; hiperestimulação com alterações nos batimentos cardíacos fetais; e taxa de cesarianas. Procurou estudos com induções com prostaglandinas (PGE1 e PGE2) administradas por via oral e vaginal, e a sonda de Foley foi igualmente incluída.

Os resultados, mais uma vez, dizem-nos que o misoprostol vaginal se apresenta com mais partos vaginais nas primeiras 24 horas, mas com a maior incidência de hiperestimulação uterina, acompanhada de alterações dos batimentos cardíacos fetais. A sonda de Foley apresenta menor número de casos de hiperestimulação uterina acompanhada de alterações cardíacas fetais. O misoprostol oral é o método com menos cesarianas, o que é facilmente perceptível pelo factor tempo.

Os autores concluíram:

“Nenhum método de indução do parto demonstrou clara superioridade nos três resultados clínicos avaliados. A decisão relativamente à escolha do método de indução vai depender da preferência para efectuar o parto vaginal dentro de 24 horas, minimizando a incidência de hiperestimulação uterina com mudanças adversas dos batimentos cardíacos fetais e evitando a cesariana.”¹⁴⁷

Portanto, como utente, não é de todo fácil decidir a que fármacos recorrer para a maturação do colo. Como pode imaginar, ao longo destes anos já me passaram pelas mãos vários consentimentos informados, e em nenhum vi referida esta questão com frontal honestidade e isenção, e só muito superficialmente se refere que “poderá optar-se por comprimidos orais ou pela colocação de gel ou de comprimidos na vagina da mulher”^h ou, noutro exemplo, “prostaglandinas — são administradas na vagina ou por via oral, nos casos de colos uterinos mais desfavoráveis (menos maduros)”ⁱ.

O actual paradigma na relação médico-utente, que tem tantos anos quanto o “*evidence-based care*”, dá ao utente o foco central da decisão. Deverão ser facultadas ao utente a liberdade e a autonomia no direito de escolha face aos riscos-benefícios, pelo que é com tristeza que assisto à forma como o assunto das induções, nomeadamente com misoprostol, tem sido tratado por parte das organizações, incluindo a nossa DGS¹⁴⁸.

7.8. *A ocitocina artificial*^j



Aocitocina, para além de ser utilizada para acelerar o trabalho de parto “normal”, é também umas das possibilidades farmacológicas para provocar o parto, e segundo algumas referências é mesmo o fármaco mais usado, tanto na induções como no aceleração.

Na revisão da Cochrane sobre “Ocitocina para maturação cervical e indução do trabalho de parto”, temos:

“Comparativamente a esperar que o trabalho de parto se inicie espontaneamente (atitude expectante), a administração de ocitocina levou a que mais mulheres tivessem os seus

^h Esclarecimento para a indução do trabalho de parto do Hospital de Cascais, dado a uma utente em 2016.

ⁱ Consentimento informado: indução do trabalho de parto da Maternidade Dr. Alfredo da Costa, dado a uma utente em 2016.

^j Sobre a função da ocitocina, ver as páginas 176 e 217.