



Indução com Misoprostol

SCIMED – Análise Crítica e Fundamentação



SANDRA OLIVEIRA

Conteúdo

Indução com Misoprostol – SCIMED – análise crítica e fundamentação.....	2
1. Desconhecimento factual teórico e prático do uso do Misoprostol – Cytotec em Obstetrícia.....	2
1.1. Off-Label em Urologia e Pediatria/Cirurgia Pediátrica	2
1.2. Misoprostol registado para uso obstétrico - Misodel(Mysodelle) e Angusta.....	3
1.3. Misodel em Portugal	5
1.4. Asma e pré-eclâmpsia	6
1.5. Recomendações em Obstetrícia	7
1.6. Reino Unido e o Mysodelle	8
1.7. Misoprostol e a nossa DGS.....	9
2. Apesar de terem sido colocados links de referências científicas, por diversas vezes, o que é transmitido aos leitores é diferente do que as respectivas fontes facultam e concluem.....	12
2.1. Reino Unido, Misoprostol e alterações das recomendações do NICE	12
2.2. Dosagem e segurança	13
2.3. Preço e “vantagens”	15
2.4. Misoprostol e a cesariana anterior	17
2.5. Misoprostol e a Taquissistolia	18
2.6. A mortalidade infantil e os obstetras portugueses.....	20
3. Foi dada informação errada relativamente a conteúdos da Biblioteca Cochrane, e omitida informação mais recente.....	21
3.1. Misoprostol vaginal vs dinosprosterona	21
3.2. Misoprostol e segurança em cesariana prévia	22

Indução com Misoprostol – SCIMED – análise crítica e fundamentação

Considero que o artigo escrito e publicado pelo Dr. João Cerqueira, na página de facebook Scimed – Ciência Baseada na Evidência, e no blog com o mesmo nome, não está devidamente fundamentado e, aliás, em várias afirmações o que é utilizado como fundamento científico acaba por ser contraditório com as conclusões do autor. Lamentavelmente, o texto não promove aquilo que hoje sabemos ser a [melhor evidência](#) existente, antes pelo contrário, essencialmente por três razões:

1. Desconhecimento factual teórico e prático do uso do Misoprostol – Cytotec ou Misodel (Mysodelle) em Obstetrícia.

2. Apesar de terem sido colocados links de referências científicas, por diversas vezes o que é transmitido aos leitores é diferente do que as respectivas fontes facultam e concluem.

3. Foi dada informação errada relativamente a conteúdos da Biblioteca Cochrane, e omitida informação mais recente.

Com base em diversas citações da publicação em questão, passo a concretizar as três razões, devidamente referenciadas, citando as referências utilizadas no artigo, e acrescentando as que sustentam esta análise.

1. Desconhecimento factual teórico e prático do uso do Misoprostol – Cytotec em Obstetrícia.

1.1. Off-Label em Urologia e Pediatria/Cirurgia Pediátrica



Citação SCIMED: *“E no caso da Prostaglandina E1/Misoprostol, para além de ser utilizado na área de Gastroenterologia e Obstetrícia, também é utilizado na área da Urologia para tratamento da disfunção erétil e na área da Pediatria/Cirurgia Pediátrica para impedir a oclusão do canal arterial em bebés com cardiopatia congénita que necessitem de ser operados.”*



Análise Crítica: O autor do SCIMED de forma a demonstrar que a Obstetrícia não era a única especialidade a usar o Misoprostol *off-label*, referiu a Urologia e Cirurgia Pediátrica, quando não é usado nem para disfunção erétil, nem para cirurgia cardio-pediátrica. Confundiu o misoprostol(1) com uma substância (e fármacos) diferente, o Alprostadilo(2), apesar de ambas serem Prostaglandinas E1.

▪ **Referência usada no SCIMED:**

https://en.wikipedia.org/wiki/Prostaglandin_E1

▪ Referências que sustentam a análise crítica:

(1) Misoprostol

Fórmula - C22H38O5

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Misoprostol>

https://www.sciencedirect.com/topics/neuroscience/Misoprostol?fbclid=IwAR37NRSYD3GcZ667E8BDfMFNtmEKQyCvX0XUMhxGOvIZLb6Oq1v_3TliKh8

(2) Alprostadil

Fórmula - C20H34O5

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/alprostadil>

https://www.sciencedirect.com/topics/neuroscience/prostaglandin-e1?fbclid=IwAR2qlgithq_l8phw4BfsSCL-3K5PTwGyR8GBEkM4UCN6v83a-S55WG9Gkq8

1.2. Misoprostol registado para uso obstétrico - Misodel(Mysodelle) e Angusta



Citação SCIMED: *“Mas nem sequer é o caso do Misoprostol... Já existe indicação explícita para ser utilizado na indução do parto na União Europeia, desde Janeiro de 2016, seja em comprimidos vaginais seja como sistema de libertação prolongada. Em cinco países nórdicos já existe o Angusta, Misoprostol oral aprovado para a indução do trabalho de parto.”* SCIMED



Análise Crítica: A forma como o Misodel/Mysodelle foi abordado nesta publicação revela um claro desconhecimento do lado prático da obstetrícia em Portugal e não só. Se o Misodel/Mysodelle demonstrou ter mais efeitos adversos comparativamente à dinoprosterona, e com um custo bastante superior (1), claro que estava destinado ao fracasso. Não chega um medicamento ser registado, tem, também, que ser efectivamente reconhecido na prática clínica o seu custo-benefício e segurança. Em Janeiro de 2018 a Ferring lança um comunicado de alerta aos profissionais de saúde sobre os efeitos adversos do Mysodelle(2). Basicamente o Misodel/Mysodelle "nasceu e morreu", e será retirado do mercado a nível mundial, como pude confirmar junto da farmacêutica Ferring por e-mail.

Quanto ao Angusta (25 ug, de administração oral, o que é recomendado pela Biblioteca Cochrane) é sem dúvida um medicamento cujo processo de registo deixa qualquer pessoa em alerta e com muitas perguntas. Basicamente este medicamento foi registado ao abrigo de um programa de uso compassivo (3), o que vai contra tudo o que possa fazer sentido no contexto do Misoprostol e induções (4, 5), e foi, portanto, alvo de crítica na Dinamarca (6). Não deixa de ser intrigante que apesar de 29.000 mulheres terem sido induzidas ao abrigo de um programa de uso compassivo, e mesmo assim, nem a segurança, nem a eficácia foram comprovadas (3).

▪ Referências usadas no SCIMED:

I. Misodel/ Mysodelle

https://www.ema.europa.eu/documents/psusa/misoprostol-gynaecological-indication-labor-induction-list-nationally-authorized-medicinal-products/00010353/201505_en.pdf

II. Angusta

<http://www.misoprostol.org/angusta-tablet-25-%C2%B5g-misoprostol-oral-induction-labour-approved-marketing-nordic-countries/>

▪ Referências que sustentam a Análise Crítica:

I. Misodel/Mysodelle

(1) <https://assets.publishing.service.gov.uk/media/5a78768bed915d0422063bbd/Mysodelle-8-Jan-2018.pdf>

(2) <https://www.nice.org.uk/advice/esnm38/chapter/Context>

II. Angusta

(3) https://mri.cts-mrp.eu/Human/Downloads/DK_H_2584_001_PAR.pdf

[...] The PK/PD study has several deficiencies that makes firm conclusion difficult with regards to PK. The PD outcomes offer some reassurance that Cytotec and Angusta have similar PD properties. 29,000 women have been treated for the induction of labour in Denmark, Norway and Finland with Angusta in a compassionate use program. Unfortunately, no efficacy data are available from this programme. [...]

Misoprostol used for the induction of labour can cause uterus hyper-stimulation. As a possible consequence of this caesarean section, serious neonatal morbidity or perinatal death, serious maternal morbidity or death, uterine rupture and meconium staining could occur. Spontaneous adverse event reports are available from the 29,000 women who have been exposed to Angusta in the compassionate use program. These show overall, that the reported adverse events resemble the observed adverse events in the clinical studies included in the Cochrane review.

(4) <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compassionate-use>

“Compassionate use is a treatment option that allows the use of an unauthorised medicine. Under strict conditions, products in development can be made available to groups of patients who have a disease with no satisfactory authorised therapies and who cannot enter clinical trials.”

(5) <https://www.eurordis.org/pt-pt/content/o-que-nao-e-um-programa-de-uso-compassivo>

“Uma utilização fora das indicações autorizadas (off-label): um medicamento utilizado fora das indicações autorizadas (off-label) é, por definição, um medicamento utilizado de um modo diferente do autorizado. Por exemplo, um medicamento pode ser dado para uma doença diferente ou numa dose diferente da indicada nos documentos da sua autorização. Assim, a utilização fora das indicações autorizadas (off-label) só se aplica a medicamentos que já estão autorizados. O uso compassivo só se aplica a medicamentos que ainda não estão autorizados para qualquer doença.”

(6) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4885466/?fbclid=IwAR2oWjSOv03A4qIV3kue85ggWjNWGjufi4ChGYzwrpPxHLVTJ8Aren3JMI>

“Quality assessment of patient leaflets on misoprostol-induced labour: does written information adhere to international standards for patient involvement and informed consent?”

“[...]Angusta is produced in India and is not a registered drug in Europe.⁹ In order to use a non-registered drug as common treatment, a compassionate user permit is required, and thus, after the first permit for Angusta was launched by the Danish Health and Medicines Authorities in 2012, 18 of the 22 Danish obstetric departments had a compassionate user permit by June 2013.¹⁰ Such a launch of compassionate user permits to several hospitals is the first example of Danish authorities allowing the routine use of a non-registered drug in a situation where a registered drug is available.[...]

1.3. Misodel em Portugal



Citação SCIMED: *“Em Portugal apenas temos o sistema de libertação prolongado. Ou seja, significa que o Misoprostol é utilizado em regime Off-label quando utilizado por via oral ou vaginal após fraccionamento do medicamento.”*



Análise Crítica: O autor fez passar a ideia de que o Misoprostol em Portugal poderia até nem ser de uso *off-label* devido ao Misodel. Enquanto escrevia o livro *Nascer Saudável*, confirmei junto dos profissionais que este medicamento não estava a ser usado em Portugal. Mas desta vez fui mais longe e questioneei a própria farmacêutica, e obtive de um porta-voz da Ferring a seguinte resposta:

“Exma. Sra. D. Sandra Oliveira,

*A Ferring autoriza a divulgação da seguinte informação abaixo:
O grupo Ferring decidiu voluntariamente descontinuar o fabrico e distribuição dos sistemas de libertação vaginal contendo como substância ativa o Misoprostol a nível mundial.
Trata-se uma decisão de negócio com o objetivo de racionalizar o nosso portfolio.
Este medicamento nunca foi vendido em Portugal.*

Ou seja, em Portugal o Misoprostol (Cytotec) usado em Obstetrícia é sim, sempre, de uso *off-label*. Uma demonstração clara do desconhecimento prático sobre o Misoprostol para induções em Portugal.

1.4. Asma e pré-eclâmpsia



Citação SCIMED: “Em contraste com PGE2, o Misoprostol pode ser usado em pacientes com asma e pré-eclâmpsia.”



Análise Crítica: O autor SCIMED fez uma afirmação errada sobre o Misoprostol, e que fundamentou de forma falaciosa. Como referência foi usado um artigo de opinião sobre o uso off-label do Misoprostol, quando o respectivo artigo não aborda sequer o uso do Misoprostol nessas patologias. Ou seja, nesta frase procurou dar-se a ideia de mais uma falsa vantagem do Misoprostol (prostaglandina E1) em relação à dinoprosterona (prostaglandina E2), quando ambas as substâncias activas podem ser usadas tanto em caso de asma (1, 2,3), como de pré-eclâmpsia (4). Relativamente à pré-eclâmpsia não foi referenciada a Cochrane, com uma revisão de 2014 sobre o assunto (4), demonstrando o autor SCIMED pouco rigor nas fontes de sustentação do artigo.

- **Referência usada no SCIMED:**

<https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1471-0528.2004.00490.x>

“Misoprostol and the debate over off-label drug use”

No artigo, podemos verificar que apenas a palavra pré-eclâmpsia é referida e neste contexto:

“This is especially true in Africa where three of the biggest causes of maternal mortality—haemorrhage, septic abortion and pre-eclampsia—could each be reduced with easy access to a stable and cheap prostaglandin.”

- **Referências que sustentam a análise crítica:**

- I. Asma

- (1) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5052768/>

Asthma in pregnancy: a review

“In labour continue with asthma medications if they are required. If the woman has used systemic hydrocortisone, give 100 mgs 8th hourly during labour, maintain hydration, favour lumbar epidural analgesia and avoid bronchoconstricting agents (prostaglandin F_{2α}). Prostaglandin E₁ or E₂ can be used. “

- (2) <https://www.aafp.org/afp/2014/0915/p415.html>

Prostaglandins to Induce Labor in Women with Asthma

- (3) <http://www.perinatology.com/Q&A/qanda30.htm>

Can prostaglandin be used in an asthmatic patient?

II. Pré-eclâmpsia

- (4) <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003101.pub3/full#CD003101-sec1-0005>

“Vaginal prostaglandin (PGE2 and PGF2a) for induction of labour at term”

1.5. Recomendações em Obstetrícia



Citação SCIMED: “Desafio o leitor a consultar todas as normas de Obstetrícia e mais algumas e ver o que dizem do Misoprostol.”



Análise Crítica: Efectivamente a maioria das recomendações consideram o Misoprostol para maturação cervical, mas dizer “todas e mais algumas”, é incorrecto. Países como o Reino Unido (1), a Austrália (2) e o Japão (3) mantêm o Misoprostol fora das suas recomendações. Em França, no início de 2018 o Cytotec foi retirado do mercado pela farmacêutica Pfizer, devido aos efeitos adversos do seu uso em ginecologia e obstetrícia (4, 5). Portanto, o que eu disse no programa *A Tarde É Sua* sobre o Reino Unido e o Misoprostol é verdade, e quem fez incorrer os leitores em erro foi a publicação do SCIMED.

▪ **Referências usadas no SCIMED:**

- https://www.sogc.org/wp-content/uploads/2013/08/September2013-CPG296-ENG-Online_REV-D.pdf
- https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44531/9789241501156_eng.pdf?sequence=1
- https://www.mnhospitals.org/Portals/0/Documents/patientsafety/Perinatal/acog--practice_bulletin_107_2009.pdf
- <https://www.nice.org.uk/advice/esnm38/chapter/Context>
- https://www.figo.org/sites/default/files/uploads/project-publications/Miso/FIGO_Dosage_Chart%20EN_0.pdf

▪ **Referências que sustentam a análise crítica:**

Reino Unido

- 1) <https://www.nice.org.uk/guidance/cg70>

“The NICE clinical guideline on induction of labour (NICE clinical guideline 70) states that Misoprostol (a prostaglandin E1) should only be offered as a method of induction of labour to women who have had an intrauterine fetal death or in the context of a clinical trial. If induction of labour is clinically justified, NICE states that vaginal prostaglandin E2 (dinoprostone gel, tablet or controlled-release insert) is the preferred method, unless there are specific clinical reasons for not using it (in particular the risk of uterine hyperstimulation).”

Austrália

2) https://www.health.qld.gov.au/_data/assets/pdf_file/0020/641423/g-iol.pdf

“Compared with placebo, Misoprostol (sustained release vaginal pessary, vaginal tablet, buccal/sublingual and oral tablet) had higher odds of uterine hyperstimulation with FHR changes than 31 other active interventions (180 studies)⁸⁶. Not currently recommended for IOL where a live birth is expected

o Not included on the Queensland Health List of Approved Medicines (LAM) for IOL with a viable baby

⁸⁶. Alfirevic Z, Keeney E, Dowswell T, Welton NJ, Medley N, Dias S, et al. Methods to induce labour: a systematic review, network metaanalysis and cost-effectiveness analysis. BJOG 2016;123(9):1462-70.

Japão

3) <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1447-0756.2011.01653.x?fbclid=IwAR3TMEr9f0lw3lvePwmTTIKzTpZTmSQ5Gd5e9mXBWSLbeGBL2WUfcBj6Fno>

CQ412: How should labor be induced?

Answer 1. Adhere strictly to the ‘Guidelines for the use of uterotrophic drugs in Japan 2011’ regarding the use of uterotrophic drugs, such as i.v. oxytocin, i.v. prostaglandin F₂α, and oral prostaglandin PGE₂ tablets. (A)

França

4) <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/prescription-et-dispensation/arret-commercialisation-cytotec>

5) https://www.lemonde.fr/societe/article/2017/10/19/le-cytotec-medicament-detourne-de-son-usage-va-etre-retire-du-marche_5203068_3224.html

1.6. Reino Unido e o Mysodelle



Citação SCIMED: “No caso da NICE, que fez a análise do Misoprostol em 2014, não o aconselha na indução do parto porque não demonstrou superioridade à Dinoprostona (Prostaglandina E2), sendo mais caro que esta solução e por maior risco de hiperestimulação/tacossistolia uterina, de acordo com o estudo EXPEDITE (vamos falar disso mais abaixo).”



Análise Crítica: O autor SCIMED deveria ter referido Mysodelle (fármaco) em lugar de Misoprostol (substância activa), assim como eu no programa *A Tarde É Sua* deveria ter referido Cytotec (fármaco), em vez de Misoprostol (substância activa). Esta frase baralha os leitores, dando a entender que o Misoprostol não constava das recomendações do Reino Unido devido ao factor preço e aos resultados do estudo Expedite. Acontece que a análise que o NICE fez não foi do Misoprostol comumente usado na maioria dos países, o Cytotec, mas sim do Mysodelle (Misodel), o tal fármaco recente e que vai ser retirado do mercado

a nível mundial. Como anteriormente foi referido no Reino Unido o Misoprostol (Cytotec) só está indicado para induções em caso de morte fetal.

- **Referência usada no SCIMED:**

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01127581?view=results>

“Efficacy & Safety Study Comparing Misoprostol Vaginal Insert (MVI) Versus Dinoprostone Vaginal Insert (DVI) for Reducing Time to Vaginal Delivery (EXPEDITE). Sponsor:Ferring Pharmaceuticals”

- **Referências que sustentam a crítica:**

<https://www.nice.org.uk/advice/esnm38/chapter/Estimated-impact-for-the-NHS>

“Induction of labour: Misoprostol vaginal delivery system - Estimated impact for the NHS ”

“It is difficult to provide estimated usage based on the available data.

According to NHS maternity statistics, 671,255 babies were delivered in NHS hospitals in England, 2012–2013. When the method of onset of labour was known, 64% of deliveries were spontaneous onset; 12.8% were medically induced; 12.7% were caesarean onset; 5.5% were medically and surgically induced; and 5.0% were surgically induced (Health and Social Care Information Centre 2013).

Currently, vaginal prostaglandin E2 is the preferred method of induction of labour unless there are specific clinical reasons for not using it (Induction of labour, NICE clinical guideline 70). The manufacturer of the misoprostol vaginal insert, Ferring Pharmaceuticals, estimates that two-thirds of the 23.3% of inductions (medical and/or surgical) are eligible for medical induction with vaginal prostaglandin E2, suggesting that the estimated patient population for medical induction of labour in England is about 100,000 women per year.

It is unclear how many of these women might receive the misoprostol vaginal insert rather than vaginal prostaglandin E2, particularly because the contraindications for the 2 drugs are similar.”

1.7. Misoprostol e a nossa DGS



Citação SCIMED: *“Porque, diz a Sra. Doula, “os médicos são quem está a utilizar este fármaco off-label, contra todas as normas, incluindo da nossa Direção Geral de Saúde“. O que é mais uma aldrabice.”*



Análise Crítica: Como se pode verificar na minha intervenção no programa *A Tarde É Sua*, referia-me à norma da DGS sobre o Consentimento Informado Escrito (1). A ausência de referência ao consentimento informado, por parte do autor do SCIMED, leva a pensar que não só desconhece esta norma,

da DGS como o procedimento em si. O consentimento informado faz parte de uma boa conduta clínica, actual (2), e torna-se ainda mais importante quando se trata de medicamentos *off-label*, mesmo que sejam usados “à força toda”, fazendo uso de palavras do Dr. João Cerqueira. Por existir alternativa ao Misoprostol *off-label* para indução do parto - a dinoprostona - o consentimento informado eleva-se a outra dimensão, com obrigatoriedade de maior detalhe, na garantia dos direitos básicos dos cidadãos (3).

O facto da DGS (ou qualquer outra organização que emita recomendações) referir o Misoprostol na sua norma (4), não é sinónimo de uma garantia de segurança para as Mulheres (5), pois a norma da DGS, ao colocar como hipótese a via de administração vaginal (e 50 µg de dosagem), não reflecte o melhor conhecimento científico existente sobre o Misoprostol para induções, nomeadamente a revisão da Cochrane de 2014. A acrescentar à questão científica, não fez igualmente menção ao facto de o Misoprostol ser *off-label*, e portanto, carecer de um Consentimento Informado escrito, ao abrigo da norma 15/2013.

Resumindo, o autor do SCIMED apesar de querer transmitir uma mensagem de promoção de informação científica e boas práticas, demonstrou não fazê-lo, ao não reconhecer o melhor conhecimento existente para o Misoprostol em induções. Não teve também sentido crítico nem isenção para com os seus pares, e foi displicente ao omitir a temática do consentimento informado, fundamental na prática clínica.

- **Referências usadas no SCIMED:**

<https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/orientacoes-e-circulares-informativas/orientacao-n-0022015-de-19012015-pdf.aspx>

- **Referências que sustentam a análise crítica:**

1) <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0152013-de-03102013-pdf.aspx>

“[...]5. O consentimento informado, esclarecido e livre, dado por escrito, é obrigatório nas seguintes situações:[...]”

u) *Uso off label de medicamentos de dispensa hospitalar*¹⁷

2) <https://www.ers.pt/pages/419>

1. “O que é o consentimento informado?”

Entende-se por consentimento informado a autorização esclarecida prestada pelo utente antes da submissão a determinado ato médico, qualquer ato integrado na prestação de cuidados de saúde, participação em investigação ou ensaio clínico. Esta autorização pressupõe uma explicação e respetiva compreensão quanto ao que se pretende fazer, o modo de atuar, razão e resultado esperado da intervenção consentida. Em regra, qualquer intervenção no domínio da saúde apenas pode ter lugar após prestação do consentimento livre e esclarecido pelo destinatário da mesma. Ou seja, o utente deve receber previamente a informação adequada quanto ao objetivo, natureza da intervenção, consequências, riscos e alternativas.”

3) <http://www.jornalmedico.pt/opiniao/29635-nuno-gundar-da-cruz-uso-off-label-de-medicamentos.html>

“O uso off-label de medicamentos verifica-se quando o médico prescreve uma determinada terapêutica para um estado clínico que não consta da bula do medicamento (ou, em bom rigor, da autorização de introdução no mercado).

Importa, antes do mais, esclarecer o seguinte: ao contrário do que poderia julgar-se à primeira vista, a circunstância de um médico prescrever um medicamento para um estado clínico diferente do que consta da bula não constitui, necessariamente, uma situação de violação das boas práticas médicas.

Com efeito, a posição dos especialistas sobre esta matéria, nomeadamente da Prof. Dra. Vera Lúcia Raposo, é a de que a prescrição off-label de medicamentos será lícita quando, designadamente:

(i) contar com o consentimento informado do paciente, devendo, neste caso, o grau de informação providenciado pelo médico ser especialmente rigoroso e completo;

(ii) apontar efeitos benéficos para o paciente;

(iii) resultar de uma decisão livre, autónoma (e, atrevo-me a dizer, consciente e ponderada) do médico;

(iv) a decisão do médico for baseada em dados científicos convincentes;

(v) não existir qualquer outro medicamento autorizado e com indicação terapêutica para aquele estado clínico.

É essencial que se verifique um consentimento informado do paciente. De facto, a prática de actos médicos apenas é lícita quando se verifica o consentimento livre e esclarecido do paciente. É o que resulta da Carta dos Direitos Fundamentais da União Europeia e da Convenção Europeia dos Direitos do Homem e da Biomedicina.”

4) <https://www.dqs.pt/directrizes-da-dqs/orientacoes-e-circulares-informativas/orientacao-n-0022015-de-19012015-pdf.aspx>

5) https://bestpractice.bmj.com/info/toolkit/discuss-ebm/what-is-the-best-evidence-and-how-to-find-it/?fbclid=IwAR23i1tU_R2LnbCFNqXPZbNiLvdYg8NeleB_U36LNxpAPj5nkOwshtHKAuE

“Many online guideline websites promote themselves as “evidence based,” but few have explicit links to research findings. [8] If they don’t have in-line references to relevant research findings, dismiss them. If they have, you can judge the strength of the commitment to evidence to support inference, checking whether statements are based on high-quality vs low-quality evidence using alternative 1 explained above.

Unfortunately, most guidelines have serious limitations or are outdated. [9], [10] The exercise of locating and appraising the best guideline is time consuming. This is particularly challenging for generalists addressing questions from different conditions or diseases.”

2. Apesar de terem sido colocados links de referências científicas, por diversas vezes, o que é transmitido aos leitores é diferente do que as respectivas fontes facultam e concluem.

2.1. Reino Unido, Misoprostol e alterações das recomendações do NICE



Citação SCIMED: “No entanto, o UK National Institute of Health Research (NIHR) vem colocar em causa esta avaliação, fazendo uma análise de custo-efetividade que incluiu 31 regimes de indução avaliados em 611 ensaios com mais de 100.000 participantes e onde o Misoprostol oral titulado em baixa dose foi identificado como o método mais eficaz em termos de custo e também apresentou um perfil de segurança favorável. Uma revisão sistemática e meta-análise de 2015 aponta no mesmo sentido. Ou seja, é possível que a recomendação da NICE venha a ser modificada com a aquisição de novos dados. Principalmente no caso do Misoprostol oral em baixa dose.”



Análise Crítica: Claramente a sequência que se fez destas duas revisões carece de rigor e verdade científica. Na de 2015 (segunda referência usada) foi analisada apenas a eficácia das prostaglandinas, e na de 2016 (primeira referência usada, sem a data ser mencionada), foi analisado o custo-eficácia de todos os métodos de indução, ou seja, a de 2016 mais abrangente e completa que a primeira, e não o contrário, como se dá a entender no artigo do SCIMED.

Podemos verificar que nas recomendações para indução do trabalho de parto na Austrália, a não segurança do Misoprostol, e exclusão desta substância, tem como referência esta última meta-análise de 2016. Ou seja, não faz qualquer sentido passar a ideia de que as orientações do NICE poderão vir a ser alteradas com base nestas conclusões, visto que os investigadores assumem que há que continuar a investigação no custo-eficácia (e claro na segurança como uma leitura atenta da revisão nos faz perceber).

- **Referências usadas no SCIMED:**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27001034>

“Methods to induce labour: a systematic review, network meta-analysis and cost-effectiveness analysis.” *BJOG*. 2016 Aug

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25656228>

“Labour induction with prostaglandins: a systematic review and network meta-analysis.” *BMJ*. 2015 Feb

- **Referências que sustentam a análise crítica:**

1) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25656228>

“Labour induction with prostaglandins: a systematic review and network meta-analysis.” *BMJ*. 2015 Feb

“Low dose (<50 µg) titrated oral Misoprostol solution had the lowest probability of caesarean section, whereas vaginal Misoprostol (≥50 µg) had the highest probability of achieving a vaginal delivery within 24 hours. These findings have important implications for a series of current national and international guidelines for induction of labour and future research in this area.”

2) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27001034>

“Methods to induce labour: a systematic review, network meta-analysis and cost-effectiveness analysis.” BJOG. 2016 Aug

“Before any recommendations can be made about which intervention(s) are the safest, most effective and most cost-effective for third-trimester induction of labour, more research is needed. The considerable uncertainty in our findings, particularly in cost-effectiveness estimates, points the way for further research. When induction of labour is clinically indicated, a placebo or no intervention arm in a trial may not be feasible or ethical. Given the relatively high rates of hyperstimulation with buccal/sublingual misoprostol, we suggest that titrated low-dose oral misoprostol should be used as a comparator, and future RCTs should be powered to detect a method that is more cost-effective. Clearly, the fact that oral misoprostol is unlicensed for labour induction with virtually no pharmacokinetic data, poses a considerable research governance challenge.”

2.2. Dosagem e segurança



Citação SCIMED: *“Agora, se o fracionamento manual é realizado, não deveria ser por uma questão de garantia de uniformização de dose. Se coloca em perigo a grávida e o feto? Dificilmente já que a dose do Misoprostol aconselhada são os 25 ug, mas pode ir aos 50 ug (artigo e artigo) e existem vários estudos com dosagens superiores – até 200 ug .”*



Análise Crítica: O autor SCIMED quis passar a mensagem de que apesar do fracionamento manual não ser recomendado, que tanto isso, como dosagens entre as 20 µg e as 200 µg, não colocariam as grávidas e os fetos em risco. Ao analisar as respectivas fontes verifico que:

1ª fonte – É um estudo primário de controlo randomizado ([considerados de melhor qualidade, mas de pouca força para implicações clínicas por ser individual](#)) e que analisou a comparação entre uma dose única vaginal de 50 µg e doses múltiplas de 25 µg. Sendo a via de administração a vaginal, lamento até que tenha sido usado como referência. No entanto, concluiu que uma dose única de 50 µg seria eficaz para obtenção de partos vaginais em 24 horas.

2ª fonte – É uma meta-análise (portanto de maior força científica), que mais uma vez a via de administração analisada é a vaginal. Contudo, como se pode verificar, por questões de segurança a dosagem recomendada é de 25 µg. No entanto, existe uma crítica (a) que apesar de um dos autores ter conflito de interesses, os comentários que faz a esta meta-análise são bem pertinentes.

3ª fonte – Trata-se de um artigo de alguns dos autores de revisão sistemática de 2016 sobre o custo-eficácia de vários métodos de indução, que vem apelar para que os protocolos de indução com Misoprostol se resumam de uma vez por todas a 25 µg de administração oral, para que efectivamente mais investigação fiável seja obtida. Alerta inclusive para a enorme disparidade de dosagens.

Lamentavelmente, o autor não considerou na questão da segurança a já assumida por si fonte de credibilidade, a Biblioteca Cochrane, e a última revisão sobre o Misoprostol para induções (4).

Mais, a própria FDA (Food and Drug Administration) dos E.U.A. (a homologa do nosso INFARMED) alerta que a segurança do Misoprostol em grávidas não está confirmada (4).

O autor do SCIMED fez passar uma perigosa mensagem de segurança do Misoprostol, mesmo em situações de dosagens num intervalo entre as 20 ug e as 200 ug, isto é 10 vezes superior à dosagem mínima. Em momento algum foi referida a importância da via de administração ser efectivamente a oral.

▪ Referências usadas no SCIMED:

(1)[https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(18\)30249-7/pdf](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(18)30249-7/pdf)

“Induction of labor using one dose vs multiple doses of Misoprostol: a randomized controlled trial”

(2)<https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/1471-0528.12935>

“Balancing the efficacy and safety of Misoprostol: a meta-analysis comparing 25 versus 50 micrograms of intravaginal Misoprostol for the induction of labour”

(3)<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5638087/>

“Simplifying oral Misoprostol protocols for the induction of labour”

▪ Referências que sustentam a análise crítica:

(1)[https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(18\)30249-7/pdf](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(18)30249-7/pdf)

“Induction of labor using one dose vs multiple doses of Misoprostol: a randomized controlled trial”

“In this first randomized controlled trial in the literature to compare a single with a multiple dosing of Misoprostol, we found that the 1-dose regimen is an acceptable alternative for the induction for labor, especially for multiparous women and for patients with a Bishop score >4 after the first dose.”

(2)<https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/1471-0528.12935>

“Balancing the efficacy and safety of Misoprostol: a meta-analysis comparing 25 versus 50 micrograms of intravaginal Misoprostol for the induction of labour”

“Conclusions Although 50 micrograms of intravaginal Misoprostol may be more efficacious, safety concerns make the 25-microgram dose preferable.

Crítica a este estudo (a) <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/1471-0528.13020>

(3)<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5638087/>

“Simplifying oral Misoprostol protocols for the induction of labour”

“[...] Titrated low-dose oral Misoprostol was identified as likely to be the most cost-effective method, and also had a favourable safety profile.[...] ‘Oral Misoprostol’, however, is not a single entity and systematic reviewers have struggled to cope with the wide variation in protocols (Table 1).[...]Is there evidence to suggest that any of these protocols are superior? Subgroup analyses of some important clinical outcomes show a clear dose effect. For example, when comparing oral Misoprostol with dinoprostone, the rate of hyperstimulation increases as the initial dose rises from 25 to 200 µg.4 It would therefore appear that there are safety benefits of using doses of 20–25 µg, even if they may result in a slower induction process. This is supported by a systematic review of just the studies that used 20–25 µg of oral Misoprostol, which found lower caesarean section and lower hyperstimulation rates compared with standard induction methods.[...]”

(4)https://www.cochrane.org/CD001338/PREG_oral-misoprostol-induction-labour

*“Oral Misoprostol is effective at inducing (starting) labour. It is more effective than placebo, as effective as vaginal Misoprostol and vaginal dinoprostone, and results in fewer caesarean sections than oxytocin. **However, there are still not enough data from randomised controlled trials to determine the best dose to ensure safety.**[...] Where oral Misoprostol is used, evidence suggests that an appropriate dose may be 20 to 25 mcg in solution. Given that safety is the primary concern, the evidence supports the use of oral regimens over vaginal regimens.[...]”*

(5)<https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/misoprostol-marketed-cytotec-information>

Misoprostol (marketed as Cytotec) Information. FDA ALERT – Risks of Use in Labor and Delivery

“This Patient Information Sheet is for pregnant women who may receive misoprostol to soften their cervix or induce contractions to begin labor. Misoprostol is sometimes used to decrease blood loss after delivery of a baby. These uses are not approved by the FDA. No company has sent the FDA scientific proof that misoprostol is safe and effective for these uses.

There can be serious side effects, including a torn uterus (womb), when misoprostol is used for labor and delivery. A torn uterus may result in severe bleeding, having the uterus removed (hysterectomy), and death of the mother or baby. These side effects are more likely in women who have had previous uterine surgery, a previous Cesarean delivery (C-section), or several previous births.

This information reflects FDA’s preliminary analysis of data concerning this drug. FDA is considering, but has not reached a final conclusion about, this information. FDA intends to update this sheet when additional information or analyses become available.”

2.3. Preço e “vantagens”



Citação SCIMED: Segundo uma Cochrane de 2010 o misoprostol vaginal, quando comparado à PGE2 vaginal está associado a uma **maior taxa de parto vaginal em 24 horas, menor necessidade de anestesia regional e menor necessidade de aumento de oxitocina**. Portanto, parece que a questão “preço” é bastante secundária a todas as vantagens oferecidas pelo Misoprostol. Se quiserem saber mais sobre as vantagens do misoprostol, aqui.



Análise Crítica: O autor encaminha os leitores para duas referências. A primeira, é uma revisão da Cochrane que tem bem explícito que existe uma outra revisão em que anula a administração por via vaginal como uma possibilidade, mas que lamentavelmente o autor SCIMED considerou como uma via de administração cientificamente fundamentada, ignorando as conclusões do autor da revisão. A segunda, uma referência que de todo tem por objectivo informar sobre “as vantagens do Misoprostol”. É sim o artigo dos mesmos investigadores de várias meta-análises e revisões sistemáticas (já referidos anteriormente : [AD Weeks](#), [K Navaratnam](#), e [Z Alfirevic](#)), e que neste último artigo escrito em 2017, vêm solicitar que, de uma vez por todas, a dosagem e via de administração do Misoprostol usada em obstetrícia seja a considerada pela revisão da Cochrane: 25 ug via oral, para que mais investigação possa ser conduzida. As vantagens que estão claramente reconhecidas no Misoprostol para induções são: partos vaginais induzidos em menos de 24H, estabilidade à temperatura ambiente (o que felizmente para os hospitais portugueses não deveria ser um problema) e o baixo custo. Resumindo: afirmo e sustento o que disse no programa *A Tarde é Sua*.

▪ **Referência usada no SCIMED:**

- 1) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20927722>

Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour.

- 2) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5638087/>

“Simplifying oral Misoprostol protocols for the induction of labour”

▪ **Referência que sustenta a análise crítica:**

- 1) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20927722>

“AUTHORS’ CONCLUSIONS:

Vaginal misoprostol in doses above 25 mcg four-hourly was more effective than conventional methods of labour induction, but with more uterine hyperstimulation. Lower doses were similar to conventional methods in effectiveness and risks. The authors request information on cases of uterine rupture known to readers. The vaginal route should not be researched further as another Cochrane review has shown that the oral route of administration is preferable to the vaginal route. Professional and governmental bodies should agree guidelines for the use of misoprostol, based on the best available evidence and local circumstances.”

- 2) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5638087/>

“Simplifying oral Misoprostol protocols for the induction of labour”

“[...]Simplifying oral Misoprostol protocols for the induction of labour”

‘Oral Misoprostol’, however, is not a single entity and systematic reviewers have struggled to cope with the wide variation in protocols (Table 1). Published randomised trials have a wide variety of Misoprostol doses (20–200 µg) and frequency of administration (1–6 hourly).[...]

2.4. Misoprostol e a cesariana anterior



Citação SCIMED: “De facto, no caso de mulheres com cesariana prévia, o risco de rutura uterina parece ser maior. E por causa disso, surgiu essa contra-indicação que também está explícita em todas as guidelines colocadas acima. Mas mesmo essa contra-indicação é baseada em estudos de má qualidade, como aponta esta revisão de 2015, pelo que é possível que tal venha a ser modificado:”



Análise Crítica: A referência usada pelo SCIMED é um artigo de revisão (1) e não uma revisão sistemática, como se pode confundir pelas palavras do autor. Não tem por objectivo que o Misoprostol passe a ser usado em cesarianas anteriores, mas sim, frisar que a fundamentação que existe é insuficiente, e levantar a questão sobre, se o Misoprostol deve continuar a não ser prescrito em induções com cesarianas anteriores. Mais uma vez o autor deu supremacia a um artigo de fraca qualidade para sustentar a ideia que faz querer passar de total segurança do Misoprostol, incluindo até em cesarianas anteriores, e não usou referências de alta qualidade científica (revisões sistemáticas), como a Biblioteca Cochrane, mais especificamente uma revisão de 2017 (2) sobre o tema, e que explicarei melhor no grupo três desta análise à publicação do SCIMED.

- **Referência usada no SCIMED:**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4678051/>

Misoprostol for Labour Induction after Previous Caesarean Section – Forever a “No Go”? Misoprostol for Labour Induction after Previous Caesarean Section – Forever a “No Go”?

- **Referência que sustenta a análise crítica:**

1) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4678051/>

Misoprostol for Labour Induction after Previous Caesarean Section – Forever a “No Go”? Misoprostol for Labour Induction after Previous Caesarean Section – Forever a “No Go”?

“Medical induction of labour after previous caesarean section is regarded as an independent risk factor for uterine rupture, whether using oxytocin, PGE2 or Misoprostol. We aimed to critically re-evaluate the “historical” literature on the use of Misoprostol in this setting with respect to the current state of knowledge, thus hoping to end years of stagnation and stimulate discussion to initiate new trials on the subject. We did not aim to

declare the association of Misoprostol and uterine rupture as harmless, nor did we intend to propagate the unconsidered use of Misoprostol after previous caesarean; current guidelines should be regarded as valid and unchanged in this issue. Rather, after detailed examination of trials to date, we believe we have shown clearly that the evidence behind current guidelines against the use of Misoprostol is insufficient. The question remains: should these guideline recommendations simply be accepted and fixed for the future or is there a need for the generation of new data?"

- 2) https://www.cochrane.org/CD009792/PREG_induction-methods-women-who-have-had-prior-caesarean-birth

"Induction methods for women who have had a prior caesarean birth"

2.5. Misoprostol e a Taquissistolia



Agora, a Sra. Doula pode querer transmitir que a hiperestimulação uterina/taquissistolia pode não ser reversível com tocolíticos quando se usa o Misoprostol (apesar de ser extremamente raro). Nesses casos, deve proceder-se à cesariana de emergência. É por isso que a indução de parto com estes fármacos deve ser realizada em instalações capazes de dar resposta a estas situações. Mas, o mais engraçado, é que existe controvérsia sobre o risco da hiperestimulação uterina para o bebé. Um estudo recente, que vem acrescentar à evidência existente, aponta para um risco de efeitos adversos praticamente ausente quando ocorre hiperestimulação uterina/taquissistolia provocada pelo misoprostol ou outros indutores do parto.



Análise Crítica: O autor SCIMED continua a demonstrar total desconhecimento da prática obstétrica em Portugal, baralhando o Misoprostol – Misodel (Mysodelle), com o Misoprostol- Cytotec, sendo que o primeiro não foi sequer comercializado em Portugal. Procurou, mesmo assim, desvalorizar um dos efeitos adversos mais preocupantes, a taquissistolia (hiperestimulação uterina), pelo recurso possível a tocolíticos (fármacos que diminuem a frequência e intensidade das contrações).

Ao analisar as fontes verifico que:

1ª fonte – trata-se de um comunicado do Governo do Reino Unido a alertar para o risco que o Mysodelle pode representar por taquissistolia e não resposta aos tocolíticos. Ou seja, um fármaco que nada tem a ver com o Misoprostol usado em Portugal, mas que, mostrou que 200 µg de Misoprostol, mesmo em dispositivo de libertação vaginal, teve uma incidência de hiperestimulação de 13%.

Parece que só o autor do SCIMED é que entendeu que a não resposta aos tocolíticos seria um risco "extremamente raro", visto que essa situação fez com que a Ferring emitisse um comunicado aos profissionais de saúde, como já foi anteriormente referenciado (3) (Janeiro de 2018) . Em Outubro de 2018 é publicado um artigo patrocinado pela Ferring, de análise entre o misoprostol e a dinoprosterona (4). Uma leitura que ajuda a entender as razões que podem ter levado a Ferring à decisão de retirar o fármaco do mercado, e que corrobora muitas das minhas preocupações sobre o misoprostol.

2ª fonte – O autor entende como “engraçada” a controvérsia sobre os riscos que a hiperestimulação pode representar para o bebê, e usa, como suporte para a ideia de “controvérsia” um estudo com uma amostra reduzida. O que não é de todo “engraçado” é o autor SCIMED preferir estudos com pouca robustez comparativamente com revisões da Cochrane (5), mais recentes e já publicadas à data em que o artigo foi escrito. Como é sabido, estudos conseguimos encontrar para fundamentar praticamente tudo o que queremos argumentar. A referência 6, por exemplo, demonstra o oposto do que o estudo que o SCIMED evocou, e com uma amostra bem superior.

▪ Referência usada no SCIMED:

(1)<https://www.gov.uk/drug-safety-update/misoprostol-vaginal-delivery-system-mysodelle-reports-of-excessive-uterine-contractions-tachysystole-unresponsive-to-tocolytic-treatment>

“Misoprostol vaginal delivery system (Mysodelle): reports of excessive uterine contractions (tachysystole) unresponsive to tocolytic treatment”

(2)<https://www.karger.com/Article/Pdf/452666>

“Tachysystole Following Cervical Ripening and Induction of Labor Is Not Associated with Adverse Outcomes”

▪ Referência que sustenta a análise crítica:

(3)<https://assets.publishing.service.gov.uk/media/5a78768bed915d0422063bbd/Mysodell-e-8-Jan-2018.pdf>

“Misoprostol vaginal delivery system (Mysodelle): Reports of excessive uterine tachysystole (contractions) that may not respond to tocolytic treatment”

(4)https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6205862/?fbclid=IwAR01_hMUGc3l4IqgPqfOjo41vqYF1Ek_qjMzsK4Nprl2epGun4fq8hDM5II

“Clinical Insights for Cervical Ripening and Labor Induction Using Prostaglandins”

(5)<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009770.pub2/full#CD009770-sec1-0007>

“Acute tocolysis for uterine tachysystole or suspected fetal distress”

[...]There is insufficient evidence to determine the effects of tocolytics for uterine tachysystole or suspected fetal distress during labour. The clinical significance for some of the improvements in measures of fetal well-being with tocolytics is unclear. The sample sizes were too small to detect effects on neonatal morbidity, mortality or serious adverse effects. [...]

(6)<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23571133>

Tachysystole in term labor: incidence, risk factors, outcomes, and effect on fetal heart tracings.

[...]Use of oxytocin or misoprostol, an epidural, hypertension, and induction of labor were associated with an increased risk of TS. We found a doubling of TS events with any oxytocin, a dose-response correlation between oxytocin and TS, FHR changes occurring in a quarter of TS events and, finally, that presence of TS increases the chance of composite neonatal morbidity.[...]

2.6. A mortalidade infantil e os obstetras portugueses



Citação SCIMED: *Uma salva de palmas para todos os Obstetras. A mortalidade infantil em 2017 atingiu o valor mais baixo desde que há registos. E sem precisar de ler livros de Doulas! Mais incrível, apesar de utilizarem venenos como o Misoprostol! Incrível! Já disse incrível? É que eles tentam ser mauzões e “violentarem obstetricamente” as grávidas mas continuam a ser cada vez mais bem sucedidos no que fazem...aqui temos um paradoxo engraçado para investigar.*



Análise Crítica: O ano em que a taxa de mortalidade infantil foi a “mais baixa desde que há registos” foi 2010, com 2,5, e não 2017. O ano de 2017 foi realmente um ano de nova descida, mas em 2018 os números voltaram aos 3,2 (mas isso o autor SCIMED não tinha como saber, tendo em conta que o artigo foi escrito antes de 2018 ter findado). A mortalidade infantil define-se pelo número de crianças que morrem até um ano de idade por cada 1.000 nascimentos, portanto, se há especialidade médica a “aplaudir” será a da Pediatria.

O autor deveria ter recorrido a indicadores que reflectam melhor os cuidados em obstetrícia, nomeadamente a mortalidade perinatal (fetos que nascem sem vida, ou bebês que morrem na primeira semana), neonatal (bebês que morrem no primeiro mês de vida) e a materna (mortes de mulheres devido a gravidez ou após o parto por cada 100.000). Focando-me no ano de 2017, para que possa ser comparável, os óbitos, em números, foram:

Perinatal – 3,3 (em 2016 foi de 3,9 e 2018 de 4)

Neonatal - 1,8 (em 2016 foi de 2,3 e 2018 de 2,1)

Materna – 10,4 (em 2016 foi de 8)

São efectivamente dados quantitativos que nos posicionam muito bem a nível mundial desde há 50 anos. Mas convém fazer uma pausa nos aplausos que já duram meio século, para que os dados qualitativos possam ser efectivamente melhorados. Pois indicadores de qualidade em saúde materno-infantil como a taxa de cesarianas, de episiotomia, de prematuridade, entre outros, mostram-nos que estamos entre os piores da Europa (2,3). Relativamente aos números de mortalidade materna de 2017, de momento, aguardam uma justificação absoluta, que ao abrigo da portaria nº 310/ 2016 (4) não se entende como estão ainda por apurar.

Resumindo, estes são “aplausos” antigos e esgotados, como analisei no livro *Nascer Saudável* no capítulo 2, “O Estado da nossa Nação”.

- **Referência usada no SCIMED:**

Nenhuma

- **Referências que sustentam a análise crítica:**

(1) <https://www.pordata.pt/Portugal/Taxa+bruta+de+mortalidade+e+taxa+de+mortalidade+infantil-528>

(2) https://www.europeristat.com/images/EPHR2015_web_hyperlinked_Euro-Peristat.pdf

(3) <https://www.europeristat.com/index.php/our-indicators/euro-peristat-perinatal-health-indicators-2010.html>

3. Foi dada informação errada relativamente a conteúdos da Biblioteca Cochrane, e omitida informação mais recente.

3.1. Misoprostol vaginal vs dinosprosterona



Citação SCIMED: “Segundo uma *Cochrane de 2010* o misoprostol vaginal, quando comparado à PGE2 vaginal está associado a uma maior taxa de parto vaginal em 24 horas, menor necessidade de anestesia regional e menor necessidade de aumento de oxitocina.”



Análise Crítica: O autor coloca em vantagem a eficácia (partos vaginais em 24 horas) versus a segurança (menos efeitos adversos), isto é, o autor não referiu, e que a conclusão desta revisão da Cochrane refere, é que, por um lado, o Misoprostol vaginal apesar de mais eficaz, tem maior incidência de hiperestimulação uterina (logo menos seguro pelo risco de hipoxia fetal). Por outro, esta mesma revisão da Cochrane, para que não haja dúvidas refere que “A via de administração vaginal não deve continuar a ser investigada, pois outra revisão Cochrane mostrou que a via oral de administração é preferível à via vaginal.” Basicamente o SCIMED transmite uma informação nada rigorosa sobre o conteúdo em causa da Cochrane.

- Referência(s) usada(s) no SCIMED:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20927722>

“Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour.”

- Referência que sustenta a crítica:

<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD000941.pub2/full>

“Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour.”

“Authors' conclusions

Vaginal misoprostol in doses above 25 mcg four-hourly was more effective than conventional methods of labour induction, but with more uterine hyperstimulation. Lower doses (25 mcg four-hourly or less) were similar to conventional methods in effectiveness and risks. The authors request information on cases of uterine rupture known to readers. The vaginal route should not be researched further as another Cochrane review has shown that the oral route of administration is preferable to the vaginal route. Professional and governmental bodies should agree guidelines for the use of misoprostol, based on the best available evidence and local circumstances.”

3.2. Misoprostol e segurança em cesariana prévia



Citação SCIMED: *“Pelos vistos, segundo uma revisão da Cochrane de 2014, o Misoprostol oral será dos fármacos mais seguros em mulheres com cesariana prévia.”*



Análise Crítica: Com base no já referido artigo de revisão, foi transmitida a perigosa mensagem de que o Misoprostol até em induções com cesarianas anteriores seria seguro, usando incorrectamente a revisão da Biblioteca Cochrane de 2014 (1), quando a Cochrane alerta precisamente para o oposto. Mais, existe uma revisão de 2017 (2) que reafirma a não indução de Misoprostol em cesarianas anteriores, e não foi sequer referenciada. Fica-se com a ideia de que o autor nem sequer leu as respectivas revisões da Cochrane, mas apenas o artigo onde foi referida.

- **Referência usada no SCIMED:**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4678051/>

Misoprostol for Labour Induction after Previous Caesarean Section – Forever a “No Go”? Misoprostol for Labour Induction after Previous Caesarean Section – Forever a “No Go”?

- **Referência que sustenta a análise crítica:**

1) https://www.cochrane.org/CD001338/PREG_oral-Misoprostol-induction-labour

“Oral Misoprostol for induction of labour”. 2014

“[...]Although there were no reported uterine ruptures in the 160 women in this review who were induced with Misoprostol having had a previous caesarean sections, observational studies suggest that the uterine rupture rate is high with Misoprostol, even when used in low doses. We therefore continue to recommend that it should not be used for women with previous caesarean section scars.[...]”

2) https://www.cochrane.org/CD009792/PREG_induction-methods-women-who-have-had-prior-caesarean-birth

“Induction methods for women who have had a prior caesarean birth”. 2017

[...] Vaginal Misoprostol versus intravenous oxytocin (one trial, 38 women): this trial stopped early because one woman who received Misoprostol had a uterine rupture (RR 3.67, 95% CI 0.16 to 84.66) and one had uterine dehiscence. No other outcomes (including GRADE outcomes) were reported. [...]

Implications for practice

There is insufficient information available from randomised controlled trials to inform clinical decisions regarding the optimal method of induction of labour in women with a prior caesarean birth. For women with an unfavourable cervix who require induction of labour, the risks and benefits of mechanical and pharmacologic options of cervical ripening, as well as labour

induction and augmentation need to be considered. Whilst the data in this review are insufficient to inform practice in terms of the best method of induction for women with a prior caesarean, it is important to highlight that one study, which used Misoprostol, was stopped early due to serious complications associated with its use.[...]"