



ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

RAFAELA SANDES FONSECA

**COMPARAÇÃO DO MISOPROSTOL SUBLINGUAL VERSUS INTRAVAGINAL  
NA MATURAÇÃO CERVICAL PARA INDUÇÃO DO TRABALHO DE PARTO:  
REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA**

**Salvador**

**2021**

**RAFAELA SANDES FONSECA**

**COMPARAÇÃO DO MISOPROSTOL SUBLINGUAL VERSUS INTRAVAGINAL  
NA MATURAÇÃO CERVICAL PARA INDUÇÃO DO TRABALHO DE PARTO:  
REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à  
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública  
como requisito parcial para aprovação no 4º ano  
do curso de Medicina.

Orientador: Prof. João Paulo Queiroz Farias

**Salvador**

**2021**

**RAFAELA SANDES FONSECA**

**COMPARAÇÃO DO MISOPROSTOL SUBLINGUAL VERSUS INTRAVAGINAL  
NA MATURAÇÃO CERVICAL PARA INDUÇÃO DO TRABALHO DE PARTO:  
REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à  
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública  
como requisito parcial para aprovação no 4º ano  
do curso de Medicina.

Data de aprovação: \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof.<sup>a</sup> João Paulo Queiroz Farias / Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

---

Nome do 2º componente da banca / Instituição

---

Nome do 3º componente da banca / Instituição

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente à minha família, especialmente aos meus pais, minha irmã e meus avós, que sempre me presentaram com todo o amor e nunca mediram esforços para me proporcionar os alicerces necessários para alcançar os meus objetivos e sonhos, que se tornaram também os deles. Aos meus amigos, que sempre estiverem ao meu lado não só nas conquistas e vitórias, mas também durante os momentos difíceis dessa caminhada. E por fim, aos meus professores, especialmente ao professor João Paulo Queiroz Farias, por todo auxílio e atenção, e à professora Alcina Andrade, por toda paciência e boa vontade em ajudar. Vocês foram essenciais na construção desse trabalho. Muito obrigada!

## RESUMO

**Introdução:** O Misoprostol, análogo da prostaglandina E1, é um dos métodos farmacológicos mais utilizados para maturação cervical na indução do trabalho de parto (ITP). As vias de administração oral e vaginal são as mais estudadas e utilizadas na prática. Contudo, atualmente existe um grande debate sobre quais seriam as doses, vias de administração e frequências de administração ideais. Alguns estudos encontraram que a via sublingual de administração pode ser muito efetiva na ITP, no entanto, a literatura atual ainda carece de estudos nesse sentido.

**Objetivo:** Avaliar a efetividade e segurança do uso do Misoprostol por via sublingual, comparado com a via vaginal. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão sistemática. Foi feita uma busca manual e eletrônica nas bases de dados Biblioteca Cochrane, Pubmed e Medline entre os meses de fevereiro e março de 2021. Foram selecionados ensaios clínicos randomizados e não randomizados, publicados entre os anos de 2009 e 2020, em inglês, português ou espanhol. As participantes foram mulheres gestantes a partir da 22<sup>a</sup> semana de idade gestacional, com indicações claras para indução do trabalho de parto e cuja intervenção foi uso do Misoprostol para indução do trabalho de parto pelas vias sublingual ou vaginal. Para a análise da qualidade metodológica dos estudos foi utilizada a ferramenta CONSORT - Consolidated Standards of Reporting Trials. **Resultados:** Cinco estudos fizeram parte desta revisão sistemática após análise da qualidade metodológica, obtendo-se um tamanho amostral total de 1.106 gestantes, com idades gestacionais médias que variaram entre 40.7 e 39 semanas no grupo vaginal, e entre 40.69 e 38.7 no grupo sublingual. Os escores de Bishop iniciais médios das gestantes do grupo sublingual variaram de 2.2 a 4.84, enquanto nas gestantes do grupo vaginal, variaram de 2.1 a 4.8. Todos os estudos selecionados utilizaram doses entre 12.5 µg e 50 µg de Misoprostol sublingual e entre 25 µg e 50 µg de Misoprostol vaginal. Além disso, o intervalo entre as doses variou entre 4 e 6 horas, com um máximo de 8 doses utilizadas. Apenas dois dos artigos trouxeram o tempo médio decorrido desde a indução até o parto vaginal, que variou entre 497.10 e 792 minutos no grupo sublingual e entre 511.67 e 786 minutos no grupo vaginal. A taxa de cesariana foi incluída em todos os estudos, e variou entre 15.9 e 57.1% no grupo sublingual e entre 13.53 e 56% no grupo vaginal. A anormalidade de contração uterina mais trazida foi a frequência média de taquissístole, que variou entre 0 e 4,7% no grupo sublingual e entre 3 e 12% no grupo vaginal. Dois estudos trouxeram também a frequência de hiperestimulação uterina que variou entre 5 e 6,7% no grupo sublingual e entre 2 e 10,4% no grupo vaginal. A complicação neonatal mais trazida nos estudos foi a admissão na UTI neonatal. Apenas 2 estudos incluíram na análise a média da mudança no escore de Bishop após 6 horas de administração do Misoprostol, que variou entre 3.7 e 5.47 pontos no grupo sublingual e entre 4.1 e 5.25 pontos no grupo vaginal. **Conclusão:** A análise dos resultados sugere que a via sublingual seja tão eficaz e segura quanto à via vaginal para a maturação cervical na indução do trabalho de parto. Contudo, devido à fragilidade e heterogeneidade dos artigos, novos estudos são necessários para que se avaliem desfechos mais uniformes.

**Palavras-chave:** Indução do trabalho de parto. Misoprostol. Maturação cervical.

## ABSTRACT

**Introduction:** Misoprostol, a prostaglandin E1 analogue, is one of the most used pharmacological methods for cervical maturation in labor induction (LI). Oral and vaginal administration routes are the most studied and used in practice. However, there is currently a great debate about what would be the ideal doses, routes of administration and frequencies of administration. Some studies found that the sublingual route of administration can be very effective in LI, however, the current literature still lacks studies in this regard. **Objective:** To evaluate the effectiveness and safety of using Misoprostol sublingually, compared to the vaginal route. **Methodology:** This is a systematic review. A manual search and an electronic search were performed in the Cochrane Library, Pubmed and Medline databases between February and March 2021. Randomized and non-randomized clinical trials, published between 2009 and 2020, in English, Portuguese or Spanish were selected. The participants were pregnant women from the 22nd week of gestational age and with clear indications for induction of labor and whose intervention was the use of Misoprostol for induction of labor through the sublingual or vaginal routes. To analyze the methodological quality of the studies, the CONSORT - Consolidated Standards of Reporting Trials tool was used. **Results:** Five studies were part of this systematic review after analyzing the methodological quality, obtaining a total sample size of 1,106 pregnant women, with mean gestational ages ranging between 40.7 and 39 weeks in the vaginal group, and between 40.69 and 38.7 in the sublingual group. The mean initial Bishop scores of the pregnant women in the sublingual group ranged from 2.2 to 4.84, while in the vaginal group, they ranged from 2.1 to 4.8. All selected studies used doses between 12.5 µg and 50 µg of sublingual Misoprostol and between 25 µg and 50 µg of vaginal Misoprostol. In addition, the interval between doses ranged between 4 and 6 hours, with a maximum of 8 doses used. Only two of the articles brought the average time from induction to vaginal delivery, which ranged between 497.10 and 792 minutes in the sublingual group and between 511.67 and 786 minutes in the vaginal group. The cesarean rate was included in all studies, and ranged between 15.9 and 57.1% in the sublingual group and between 13.53 and 56% in the vaginal group. The most common uterine contraction abnormality was the mean frequency of tachysystole, which ranged between 0 and 4.7% in the sublingual group and between 3 and 12% in the vaginal group. Two studies also brought the frequency of uterine hyperstimulation which ranged between 5 and 6.7% in the sublingual group and between 2 and 10.4% in the vaginal group. The most common neonatal complication in the studies was admission to the NICU. Only 2 studies included in the analysis the mean change in Bishop score after 6 hours of Misoprostol administration, which ranged between 3.7 and 5.47 points in the sublingual group and between 4.1 and 5.25 points in the vaginal group. **Conclusion:** The analysis of the results suggests that the sublingual route is as effective and safe as the vaginal route for cervical maturation in inducing labor. However, due to the fragility and heterogeneity of the articles, further studies are needed to assess more uniform outcomes.

**Keywords:** Labor induction. Misoprostol. Cervical Ripening.

## **LISTA DE ABREVIACÕES E SIGLAS**

|          |   |
|----------|---|
| ACOG     | American College of Obstetricians and Gynecologists                 |
| AINES    | Anti-inflamatórios não esteroidais                                  |
| CONSORT  | Consolidated Standards of Reporting Trials                          |
| FDA      | Food and Drug Administration  |
| Febrasgo | Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia                   |
| FIGO     | Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia                |
| IG       | Idade Gestacional   |
| ITP      | Indução do Trabalho de Parto  |
| LI       | Labor induction   |
| MESH     | Medical Subject Headings  |
| NICU     | Neonatal Intensive Care Unit  |
| OMS      | Organização Mundial da Saúde  |
| PRISMA   | Principais Itens para Relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises |
| RCOG     | Royal College of Obstetricians and Gynaecologists                   |
| UTI      | Unidade de Terapia Intensiva  |

## LISTA DE TABELAS, QUADRO E FIGURA

|  |         |
|--|---------|
| 1. Quadro 1: Índice de Bishop .....  | 15      |
| 2. Figura 1: Fluxograma de seleção dos artigos da revisão .....  | 21      |
| 3. Tabela 1: Características gerais dos artigos selecionados .....   | 22      |
| 4. Tabela 2: Características da população analisada .....  | 23      |
| 5. Tabela 3: Características dos estudos selecionados por doses e intervalo entre doses de Misoprostol ..... | 23      |
| 6. Tabela 4: Características dos estudos selecionados segundo desfechos .....                                | 25 e 26 |



## SUMÁRIO

|  |    |
|--|----|
| 1. Introdução:.....  | 10 |
| 2. Objetivo:.....  | 12 |
| 3. Revisão de literatura: .....                              | 13 |
| 3.1 Trabalho de parto espontâneo e ITP:.....                 | 13 |
| 3.1.1 Indicações da ITP: .....                               | 13 |
| 3.1.2 Contraindicações à ITP: .....                          | 14 |
| 3.1.3 Complicações da ITP: .....                             | 14 |
| 3.2 A maturação cervical:.....                               | 14 |
| 3.3 Métodos de maturação cervical: .....                     | 15 |
| 3.4 O Misoprostol: .....                                     | 16 |
| 3.4.1 Via oral: .....  | 17 |
| 3.4.2 Via vaginal: .....                                     | 17 |
| 3.4.3 Via sublingual: .....                                  | 18 |
| 4 Metodologia.....   | 19 |
| 4.1 Desenho de estudo: .....                                 | 19 |
| 4.2 Fontes de dados/ estratégia de busca:.....               | 19 |
| 4.3 Identificação dos estudos.....                           | 19 |
| 4.3.1 Critérios de inclusão:.....                            | 19 |
| 4.3.2 Critérios de exclusão .....                            | 19 |
| 4.4 Seleção dos estudos:.....                                | 20 |
| 4.5 Extração de dados: .....                                 | 20 |
| 4.6 Análise da qualidade metodológica dos artigos:.....      | 20 |
| 4.7 Considerações éticas: .....                              | 20 |
| 5. Resultados .....  | 21 |
| 6. Discussão.....  | 27 |
| 7. Conclusão .....   | 31 |
| REFERÊNCIAS .....  | 32 |
| ANEXOS.....  | 35 |
| ANEXO A – Checklist CONSORT.....                             | 35 |
| ANEXO B – Análise da qualidade metodológica dos artigos..... | 36 |

## 1. Introdução:

A indução do trabalho de parto (ITP) é uma prática obstétrica muito comum, que cresceu exponencialmente nas últimas décadas. Atualmente, muitas induções são feitas ao redor do mundo, sendo as taxas ainda maiores em países desenvolvidos. (1) De acordo com os dados encontrados na literatura, os percentuais de indução atualmente giram entorno de 24,5% nos Estados Unidos e de 6,8 a 33% na Europa. (2) Um grande estudo feito nos Estados Unidos e que envolveu 1573 gestantes com gravidez única, encontrou taxas ainda maiores, e revelou que 41% dessas mulheres passou por um processo de tentativa de ITP. (3)

A ITP é definida como um processo de estimulação do útero para início artificial do trabalho de parto, processo que muitas vezes ocorre espontânea e fisiologicamente. (1) A maioria dos partos induzidos necessitam de maturação prévia do colo uterino, pois na ausência de trabalho de parto ele se encontra rígido, fechado e posterior, necessitando passar por um remodelamento para que o parto vaginal tenha início e sucesso. (4) (5) Atualmente existem diferentes métodos para maturação cervical e posterior ITP, que podem ser classificados entre farmacológicos e mecânicos. Nesse contexto, um dos métodos farmacológicos mais utilizados são as Prostaglandinas, que se mostraram benéficas ao mimetizar as mudanças que ocorrem no colo uterino durante o trabalho de parto espontâneo (5) , contribuindo assim para o sucesso da indução, visto que um colo desfavorável aumenta as chances de o procedimento ser malsucedido. (6)

O Misoprostol é um análogo sintético da Prostaglandina E1, utilizado há mais de 35 anos como agente indutor do trabalho de parto, porém descrito originalmente para prevenção de úlceras gástricas causadas por anti-inflamatórios não esteroidais. (5) (7) Foi inicialmente utilizado para indução do trabalho de parto em um feto vivo em 1991(7) , sendo atualmente um fármaco largamente utilizado e, segundo a OMS (Organização Mundial da Saúde) possui efetividade comprovada em diversos estudos. Além disso, é um fármaco barato e que pode ser mantido à temperatura ambiente, estando disponível, atualmente, em mais de 80 países. (8)

No Brasil, está disponível desde 1998 para uso exclusivo em hospitais, e atualmente é reconhecido pela Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo) e pelo Ministério da Saúde como fármaco alternativo a ser utilizado para maturação cervical e ITP com feto vivo (7) (9).

Contudo ainda existem relatos de sérias complicações com a utilização do medicamento, como rupturas e contrações uterinas excessivas (4) (10). Uma metanálise realizada em 2016 comparou diferentes métodos de maturação cervical para ITP, e concluiu que o Misoprostol administrado por via vaginal foi um dos métodos mais efetivos na condução do parto vaginal antes de 24 horas. Apesar de o uso do Misoprostol por via vaginal se mostrar mais efetivo do que ocitocina e Dinoprostona para ITP (6), esse método se relacionou com as maiores taxas de taquissístolia uterina (11), sendo essa a complicação mais comum da via vaginal.

Além disso, a metanálise realizada citou a via oral como a mais efetiva no sentido de reduzir taxas de cesariana, bem como o risco de taquissístolia. (11) Contudo existe certa divergência na literatura quanto a efetividade da via de administração vaginal comparada à oral (7).

Diante do cenário de citado, é evidente que as vias de administração oral e vaginal possuem uma maior quantidade de estudos disponíveis na literatura, além de serem as vias mais utilizadas na prática. Atualmente existe um grande debate sobre quais seriam as doses, vias de administração e frequências de administração ideais (11), e por isso muitos estudos focaram em estudar doses mais baixas do medicamento e diferentes vias de administração para comparação da efetividade, a fim de observar as diferenças na frequência de complicações.(1) (4)(5)

Apesar de ter sua eficácia comprovada através de diversos ensaios clínicos realizados, complicações ainda são observadas com o uso do Misoprostol. As vias de administração oral e vaginal são as mais utilizadas e estudadas, sendo que a frequência de complicações se altera de acordo com a dose de medicamento, via utilizada e frequência da administração. Alguns estudos encontraram que a via sublingual de administração pode ser muito efetiva na ITP, como uma revisão sistemática que comparou essa via com a vaginal, em 2008. (7) No entanto, a literatura atual ainda carece de estudos nesse sentido. Nesse contexto, o trabalho em questão busca comparar a via de administração sublingual do Misoprostol com a via vaginal, uma via já muito utilizada e que apresenta complicações comprovadas, como taquissístolia fetal. Portanto, o intuito do estudo é que sejam criadas maiores informações quanto à via mais segura, menos arriscada e mais efetiva para as gestantes que necessitam passar por uma tentativa de ITP.

**1. Objetivo:**

Avaliar a efetividade e a segurança do uso do Misoprostol por via sublingual, comparado com a via vaginal.

## **2. Revisão de literatura:**

### **3.1 Trabalho de parto espontâneo e ITP:**

O trabalho de parto é o processo que ocorre nas últimas horas da gestação, caracterizado por contrações uterinas fortes e dolorosas, e posterior expulsão do feto e da placenta. Para que esse processo ocorra, o corpo da gestante sofre diversas mudanças fisiológicas, que preparam tanto o útero quanto o cérvix para o trabalho de parto através de sinais endócrinos e parácrinos vindos tanto da mãe quanto do feto. (12) (13)

A ITP ocorre quando o trabalho de parto, geralmente de desenvolvimento espontâneo em condições habituais, se inicia mediante o uso de métodos artificiais, em mulheres a partir da 22ª semana de gravidez (14). Por causar desconforto na gestante e não ser um procedimento livre de riscos, a ITP deve ser realizada apenas diante de uma clara indicação, e a mãe e o bebê devem ser monitorados de perto durante todo o processo (1).

#### **3.1.1 Indicações da ITP:**

As indicações para ITP divergem de acordo com os diferentes países e instituições, porém envolvem situações – sejam elas maternas ou fetais – nas quais o benefício da interrupção artificial da gestação supera os benefícios de aguardar o início espontâneo do trabalho de parto. Somado a isso, a indução deve ser considerada apenas quando a via vaginal é a mais apropriada para o nascimento do bebê. (15) (2)(3)

As principais indicações do procedimento foram descritas pela *American Academy of Family Physicians*, pelo RCOG (*Royal College of Obstetricians and Gynaecologists*) e pelo ACOG (*American College of Obstetricians and Gynecologists*). (14)

As atuais indicações incluem: Gestação pós-termo - idade gestacional de 41 semanas completas ou mais -, ruptura das membranas amnióticas sem trabalho de parto, distúrbios hipertensivos, morte fetal, restrição do crescimento fetal, corioamionite, oligodidrânio, (13) gravidez múltipla, sangramento vaginal e complicações médicas maternas, (1) como diabetes, hipertensão crônica (13) e doença cardíaca (14).

Uma revisão sistemática incluiu 34 estudos e identificou apenas a gestação pós-termo e a ruptura de membranas amnióticas sem trabalho de parto como fortes indicações. As outras foram classificadas como indicações fracas (14) (3).

### **3.1.2 Contraindicações à ITP:**

As contraindicações maternas envolvem incisão uterina prévia, anatomia pélvica contraída ou distorcida, anormalidades na implantação placentária e condições como herpes genital ativa ou câncer cervical. Já as contraindicações fetais incluem macrossomia importante, hidrocefalia grave, má apresentação ou estado fetal não estimulante. (13)

### **3.1.3 Complicações da ITP:**

As possíveis complicações da ITP já relatadas são embolia do fluido amniótico, complicação rara; (16) ruptura uterina (17); taquissístolia, definida como sendo mais de cinco contrações em 10 minutos, ao longo de uma janela de 30 minutos. (18)

## **3.2 A maturação cervical:**

Duas mudanças no colo uterino são fundamentais para a condução do parto vaginal, o apagamento (ou esvaecimento) e a dilatação, que ocorrem como resultado das contrações e em um colo uterino já maturado. Durante a gestação, o colo uterino é uma estrutura rígida, fechada, firme e consistente, que funciona como barreira física de proteção contra microrganismos e de manutenção do feto, ao resistir às forças gravitacionais impostas pela expansão intrauterina (19) (13). No trabalho de parto espontâneo as mudanças que ocorrem no organismo da gestante promovem, dentre outras alterações, um remodelamento cervical, que o torna mais macio e flexível, sendo assim mais favorável ao parto vaginal (5).

Na remodelação tecidual profunda para amadurecimento do colo uterino ocorre rotura de fibras de colágeno, alteração das glicosaminoglicanos, edema de estroma cervical, aumento da produção de citocinas (20) e extensa invasão de neutrófilos com liberação de proteases e collagenases (15).

Um colo uterino amadurecido aumenta as chances de sucesso da ITP, torna o parto menos prolongado, além de diminuir a chance de evolução para cesariana e outras complicações (15). A evolução para parto cesáreo está associada com um maior risco de complicações como eventos trombóticos, hemorragias e endometrites (21). Portanto, se o parto induzido está indicado e o colo uterino ainda não é favorável, métodos de maturação devem ser utilizados, situação que ocorre em mais da metade dos casos (20).

O status de maturação do colo uterino pode ser determinado através do escore de Bishop, um sistema de escore pélvico desenvolvido por Edward Bishop na década de 1960. O Índice de Bishop (Quadro 1) utiliza os níveis de dilatação, esvaecimento, consistência, posição e altura da apresentação do colo uterino para definir se o nível de amadurecimento do colo uterino é favorável à ITP. (15) (22) Em cada característica, a gestante pode ganhar de 0 a 2 pontos, e a partir de 5 pontos o cérvix é classificado como favorável à ITP. Algumas referências descrevem um colo desfavorável com uma pontuação menor do que 6. (20)(23)(24) Quanto maior a pontuação, mais favorável e amadurecido está o colo uterino e caso seja menor do que o esperado, está recomendada a maturação artificial do colo antes do início do processo de ITP (15). Um escore acima de 8 indica que as chances de sucesso na ITP assemelha-se às chances do trabalho de parto espontâneo (20).

**Quadro 1 - Índice de Bishop - Assistência ao Parto e Tucorgia (FEBRASGO)**

| Características        | 0 pontos            | 1 ponto      | 2 pontos             |
|------------------------|---------------------|--------------|----------------------|
| Dilatação              | 0,5 cm              | 0,5 a 1,5 cm | > 1,5 cm             |
| Esvaecimento           | Ausente             | 0 a 50%      | > 50%                |
| Consistência           | Firme               | Médio        | Macio                |
| Posição cervical       | Posterior           | Medianizado  | Anterior             |
| Altura da apresentação | Acima do plano zero | Plano zero   | Abaixo do plano zero |

### 3.3 Métodos de maturação cervical:

Atualmente estão disponíveis métodos mecânicos e farmacológicos que atuam no amadurecimento cervical para ITP. Um dos métodos mecânico mais utilizados para indução do trabalho de parto é o cateter *Foley*, sendo um método descrito primeiramente em 1967 e com bom custo-benefício. (10) Das técnicas farmacológicas mais utilizadas estão os análogos das

prostaglandinas, que possuem a capacidade de atuar na maturação cervical e ainda realizar a indução do trabalho de parto,(4) ao mimetizarem as mudanças do parto espontâneo por meio da ativação da colagenase, remodelação da matriz extracelular e estimulação das contrações uterinas.(5) As prostaglandinas sintéticas dispõem de um maior tempo de biodisponibilidade, visto que as prostaglandinas endógenas possuem um rápido metabolismo. (21)

A ocitocina é muito utilizada para induzir partos em gestantes com colo uterino maturado, porém diante de um colo imaturo, esse fármaco relaciona-se com um percentual elevado de partos prolongados e aumento da incidência de cesáreas.(4) (23) Por conta disso, sua utilização na maturação cervical foi praticamente abandonada.(25)

Entre os análogos sintéticos das isoformas naturais das Prostaglandinas encontram-se a Dinoprostona e o Misoprostol. A Dinoprostona é um análogo da Prostaglandina E2, utilizado especialmente na forma de gel de aplicação intra-cervical ou intravaginal para amadurecimento do colo. O Misoprostol é o análogo sintético da Prostaglandina E1, originalmente utilizado para tratar úlceras gástricas causadas por AINES. Vem sendo largamente empregado na obstetrícia devido à ação útero tônica e de amadurecimento cervical (26). A Dinoprostona comparada com o Misoprostol é de custo elevado e termolábil, apesar de ser um método seguro e eficaz.(10) (25)

Ambos os medicamentos são aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA), porém a Dinoprostona possui um risco fetal mais elevado, não podendo ser utilizada antes do terceiro trimestre de gestação devido ao risco de teratogênese (24).

### **3.4 O Misoprostol:**

Apesar de o seu uso original estar relacionado com o tratamento de úlceras gástricas, o Misoprostol possui um extenso uso ginecológico e obstétrico no aborto médico, maturação cervical, indução do trabalho de parto, manejo da hemorragia pós-parto e manejo do aborto espontâneo. Este fármaco se mostra tão eficaz quanto outras prostaglandinas, porém possui o benefício de ser de baixo custo, não requerer refrigeração, ser largamente disponível e estar relacionado com poucos efeitos colaterais, sendo os mais frequentes diarreia e tremores, que possuem rápida duração. (21)(26)

A farmacocinética do Misoprostol é caracterizada por absorção e excreção rápidas, além de extenso metabolismo. Contudo, essas propriedades dependem da via que é feita a administração do medicamento (21), podendo ela ser oral, vaginal, sublingual, bucal ou retal (26). As vias



oral e vaginal possuem uma ampla disponibilidade de estudos e revisões, sendo as mais utilizadas atualmente. Além disso, os efeitos do fármaco são dose dependentes, sendo que muitos estudos buscaram definir a rota e a dose ideais do Misoprostol para amadurecimento cervical e ITP. O medicamento é disponível em tabletes de 100 mcg ou 200 mcg. (27)

#### **3.4.1 Via oral:**

O Misoprostol é rapidamente e completamente absorvido após a administração oral, apesar de sofrer uma extensa metabolização hepática (28). Uma metanálise comparou a administração de Misoprostol por via oral com a via vaginal em 5096 gestantes, e encontrou uma menor taxa de hiperestimulação uterina e de Apgar reduzido nos primeiros 5 min. Foi comentado que a via oral está relacionada com menores taxas de cesarianas, porém o método foi considerado tão efetivo quanto a administração por via oral e o uso da Dinoprostona. Estudos mostram que a dose ideal para administração oral é de 50 mcg (21).

#### **3.4.2 Via vaginal:**

Quando administrado por via vaginal o tablete de 100 mcg deve ser preparado para uma dose mais baixa – a maioria dos estudos utilizaram doses entre 25 e 50 mcg. Existe divergência na literatura quanto à dose ideal para administração vaginal, com estudos que compararam as doses citadas e encontraram resultados similares e outros que encontraram uma maior frequência de complicações com a dose de 50 mcg, apesar de um menor tempo decorrido até o parto vaginal. O ACOG recomenda que seja utilizado um quarto do tablete de 100 mcg como dose inicial, ou seja, 25 mcg do medicamento, por conta do risco reduzido de complicações.(27)(29)

Os níveis plasmáticos de Misoprostol se elevam de forma gradual, assim como ocorre com o declínio, sendo que 6 horas depois da administração ainda são detectados valores plasmáticos do fármaco. (26) Além disso, estudos mostraram que a absorção vaginal pode ser incompleta, lenta e variável de gestante para gestante, pelo fato de o tablete não ser desenvolvido para a administração vaginal e pela absorção depender de características da mucosa vaginal. (21)(26) A literatura atual mostra que a via em questão pode ser muito atrativa devido ao baixo custo, maior tempo para atingir o pico de concentração plasmática e níveis plasmáticos mais reduzidos, porém essa via apresentou um maior risco de hiperestimulação uterina – taquissístolia com alterações na frequência cardíaca fetal – comparada à via oral. (21)(27)

### **3.4.3 Via sublingual:**

O tablete de Misoprostol pode ser dissolvido e absorvido em até 20 minutos através da via sublingual, e estudos mostram o menor tempo para início de ação observado, além de estar associada à maior biodisponibilidade, por não sofrer a metabolização hepática, como acontece na via oral.(26) (28) A via de administração sublingual é uma via promissora e detentora de poucas informações quanto ao uso, necessitando de mais estudos de eficácia e comparação com outras vias mais utilizadas.

## 4 Metodologia

### 4.1 Desenho de estudo:

Esse estudo se trata de uma revisão sistemática sem metanálise.

### 4.2 Fontes de dados/ estratégia de busca:

- Para a busca dos estudos foram utilizadas como bases de dados Biblioteca Cochrane, Pubmed e Medline
- As buscas foram feitas utilizando os seguintes termos MeSH e indicadores booleanos: *“Induced Labor” AND “Administration, sublingual” AND “Misoprostol”*
- Foi feita uma busca manual de artigos a partir das referências dos estudos selecionados para a revisão
- A revisão foi baseada no protocolo PRISMA

### 4.3 Identificação dos estudos

#### 4.3.1 Critérios de inclusão:

- Desenho de estudo: Ensaios clínicos randomizados e não randomizados
- Características dos participantes: Mulheres gestantes a partir da 22<sup>a</sup> semana de idade gestacional e com indicações claras para indução do trabalho de parto.
- Intervenção: Uso do Misoprostol para indução do trabalho de parto pelas vias sublingual ou vaginal
- Desfechos: Tempo decorrido até o parto vaginal, variação do escore de Bishop e frequência de taquissístole e outras complicações
- Ano de publicação: Estudos publicados entre 2009 e 2020.
- Idioma: Estudos publicados em inglês, português e espanhol.

#### 4.3.2 Critérios de exclusão

- Artigos que abordem o uso do Misoprostol associado a outras drogas
- Relatos de casos, revisões sistemáticas, resumos e séries de casos

#### **4.4 Seleção dos estudos:**

Dois autores fizeram uma busca independente dos estudos, utilizando os indicadores booleanos, termos MESH, critérios de inclusão e bases de dados citados, entre os meses de fevereiro e março de 2021. Os estudos selecionados foram submetidos a leitura do título e resumo também de forma independente, e os potencialmente elegíveis foram selecionados para leitura na íntegra e análise dos critérios de inclusão. As discrepâncias foram resolvidas através de discussão entre os dois autores.

#### **4.5 Extração de dados:**

Para a extração de dados, dois autores fizeram extrações independentes a partir dos estudos selecionados para a análise. Foram extraídas características do estudo quanto ao local de realização, anos de realização e tamanho da amostra. Além disso foram extraídas informações quanto à via de administração, dosagem do medicamento, número de doses utilizadas, idade da gestante, tempo desde a indução até o parto vaginal, complicações neonatais, frequência de taquissístole, frequência de hiperestimulação uterina, taxa de cesariana e mudança no escore de Bishop.

#### **4.6 Análise da qualidade metodológica dos artigos:**

Para a análise da qualidade metodológica dos estudos foi utilizada a ferramenta CONSORT - *Consolidated Standards of Reporting Trials* (Anexo A). Tal ferramenta consiste em uma lista de checagem com 22 itens (os quais a omissão pode provocar desvios na avaliação do tratamento) e um fluxograma que compreende os quatro estágios de um ensaio clínico. Foram incluídos apenas estudos com pontuação maior ou igual a 70%.

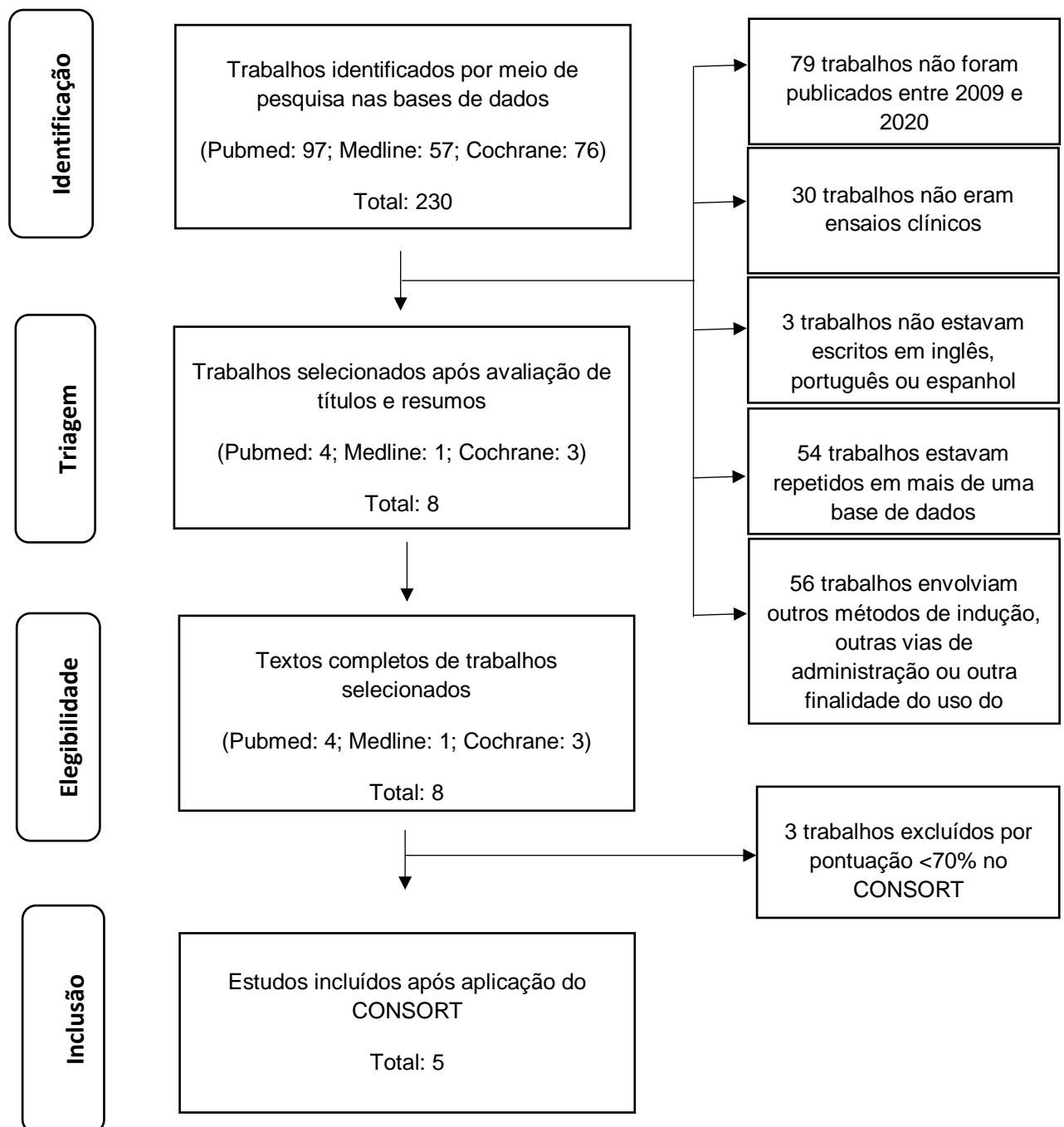
#### **4.7 Considerações éticas:**

Como o presente estudo se trata de uma revisão sistemática, não foi necessária a submissão ao CEP segundo o que define a Resolução 466/12 do CONEP.

## 5. Resultados

A pesquisa foi feita nas bases de dados Pubmed, Medline e *Cochrane Central Register of Controlled Trials*, com os termos MESH “*Induced Labor*”, “*Administration, sublingual*” e “*Misoprostol*”. Foram encontrados inicialmente 230 artigos, dos quais foram eliminados 225 por não se encaixarem nos critérios de inclusão, por estarem repetidos em mais de uma base de dados e por não alcançarem pontuação acima de 70% no checklist CONSORT (ANEXO B). Portanto, foram incluídos nesta revisão 5 artigos (Figura 1)

**Figura 1: Fluxograma de seleção dos artigos da revisão**



Todos os estudos selecionados se tratavam de ensaios clínicos randomizados e foram publicados no período entre 2009 e 2020. Os estudos foram encontrados nas bases de dados Pubmed, Cochrane e Medline e todos alcançaram uma pontuação acima de 70% no checklist CONSORT. Dois destes artigos continham dados do Irã, um do Uruguai, um do Brasil e um do Egito. O tamanho amostral variou de 126 a 480, sendo o estudo Zahan *et al.*(30) com a maior quantidade de participantes analisadas. O tamanho amostral total foi de 1.106 gestantes (TABELA 1).

**Tabela 1 - Características gerais dos artigos selecionados**

| <b>Autor</b>                     | <b>Local</b>        | <b>Ano</b> | <b>Tipo de estudo</b>   | <b>Tamanho amostral</b> | <b>Pontuação strobe</b> |
|----------------------------------|---------------------|------------|---|-------------------------|-------------------------|
| <b>Conde <i>et al.</i>(31).</b>  | Montevideo, Uruguai | 2017       | Ensaio clínico randomizado, mono-cego                           | 102                     | 19,5 (78%)              |
| <b>Gattás <i>et al.</i>(32).</b> | Recife, Brasil      | 2020       | Ensaio clínico randomizado, triplo-cego                         | 198                     | 22,25 (89%)             |
| <b>Jahromi <i>et al.</i>(33)</b> | Shiraz, Irã         | 2016       | Ensaio clínico randomizado, triplo-cego, controlado por placebo | 200                     | 19,75 (79%)             |
| <b>Sharami <i>et al.</i>(34)</b> | Rasht, Irã          | 2014       | Ensaio de equivalência duplo-cego, randomizado e controlado     | 126                     | 19,25 (77%)             |
| <b>Zahan <i>et al.</i>(30)</b>   | Assiut, Egito       | 2009       | Estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo          | 480                     | 18 (72%)                |

Entre os cinco artigos analisados, a idade média das gestantes incluídas no grupo vaginal variou entre 26.7 e 23.5 e entre 28.2 e 23.75 no grupo sublingual. Os cinco artigos trouxeram as idades gestacionais (IG) médias da população analisada em semanas, que não apresentaram uma variação muito significativa. No grupo vaginal as IG médias variaram entre 40.7 e 39 semanas, enquanto no grupo sublingual, variaram entre 40.69 e 38.7. Os escores de Bishop iniciais

médios das gestantes do grupo sublingual variaram de 2.2 a 4.84, enquanto nas gestantes do grupo vaginal, variaram de 2.1 a 4.8. Gattás *et al.* (32) utilizou a mediana (3) para representar o escore, variando de 2 – 4. (TABELA 2)

**Tabela 2 - Características da população analisada**

| <b>Autor</b>                     | <b>Idade da mãe grupo vaginal</b> | <b>Idade da mãe grupo sublingual</b> | <b>Idade gestacional grupo vaginal</b> | <b>Idade gestacional grupo sublingual</b> | <b>Escore de Bishop inicial</b>                             |
|----------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------|--|---|---|
| <b>Conde <i>et al.</i>(31).</b>  | 24.94 (6.92)                      | 23.75 (6.10)                         | 40.02 (1.45)                           | 39.92 (1.37)                              | Grupo sublingual: 2.80 (1.27)<br>Grupo vaginal: 3.06 (1.22) |
| <b>Gattás <i>et al.</i>(32).</b> | 25.9 (6.4)                        | 26.5 (6.9)                           | 39.1 (1.5)                             | 38.7 (1.4)                                | Grupo sublingual: 3 (2 – 4)<br>Grupo vaginal: 3 (2 – 4)     |
| <b>Jahromi <i>et al.</i>(33)</b> | 26.59 (4.63)                      | 25.94 (4.21)                         | 40.62 (1.09)                           | 40.69 (0.92)                              | Grupo sublingual: 4.84 (1.50)<br>Grupo vaginal: 4.78 (1.54) |
| <b>Sharami <i>et al.</i>(34)</b> | 23.5 (4.3)                        | 25 (4.6)                             | 39 (1)                                 | 39 (0.8)                                  | Grupo sublingual: 2.3 (0.6)<br>Grupo vaginal: 2.1 (0.7)     |
| <b>Zahan <i>et al.</i>(30)</b>   | 26.7 (2.8)                        | 28.2 (2.5)                           | 40.7 (1.8)                             | 40.5 2.0                                  | Grupo sublingual: 2.2 (1.2)<br>Grupo vaginal: 2.4 (1.2 )    |

Todos os estudos selecionados utilizaram doses entre 12.5 µg e 50 µg de Misoprostol sublingual e entre 25 µg e 50 µg de Misoprostol vaginal. Além disso, o intervalo entre as doses variou entre 4 e 6 horas, com um máximo de 8 doses utilizadas, no estudo Gattás *et al.* (32). O estudo Conde *et al.* (31) utilizou apenas 1 dose de medicamento, com um acompanhamento de 6 horas (TABELA 3)

**Tabela 3 - Características dos estudos selecionados por doses e intervalo entre doses de Misoprostol**

| <b>Autor</b>                     | <b>Dosagem de Misoprostol sublingual</b> | <b>Dosagem de Misoprostol vaginal</b> | <b>Número máximo de doses utilizadas</b> | <b>Intervalo entre as doses</b> | <b>Uso de ocitocina</b>                                |
|----------------------------------|--|---------------------------------------|--|---------------------------------|--|
| <b>Conde <i>et al.</i>(31).</b>  | 50 µg                                    | 50 µg                                 | 1 dose                                   | -                               | Não  |
| <b>Gattás <i>et al.</i>(32).</b> | 12.5 µg                                  | 25 µg                                 | 8 doses                                  | 6 horas                         | Sim<br>Grupo sublingual: 33.7%<br>Grupo vaginal: 24%   |
| <b>Jahromi <i>et al.</i>(33)</b> | 25 µg                                    | 25 µg                                 | 6 doses                                  | 4 horas                         | Não  |
| <b>Sharami <i>et al.</i>(34)</b> | 25 µg                                    | 50 µg                                 | 4 doses                                  | 4 horas                         | Sim<br>Grupo sublingual: 20.6%<br>Grupo vaginal: 9.5%  |
| <b>Zahan <i>et al.</i>(30)</b>   | 50 µg                                    | 50 µg                                 | 4 doses                                  | 6 horas                         | Sim<br>Grupo sublingual: 36.7%<br>Grupo vaginal: 38.3% |

Apenas dois dos artigos trouxeram o tempo médio decorrido desde a indução até o parto vaginal, que variou entre 497.10 e 792 minutos no grupo sublingual e entre 511.67 e 786 minutos no grupo vaginal. A taxa de cesariana foi incluída em todos os estudos, e variou entre 15.9 e 57.1% no grupo sublingual e entre 13.53 e 56% no grupo vaginal. A anormalidade de contração uterina mais trazida foi a frequência média de taquissístole, que variou entre 0 e 4,7% no grupo sublingual e entre 3 e 12%. Os estudos Jahromi *et al.* (33), Sharami *et al.*(34) e Zahan *et al.*(30) trouxeram também a frequência de Hiperestimulação uterina, que variou entre 5 e 6,7% no grupo sublingual e entre 2 e 10,4% no grupo vaginal. A complicação neonatal mais trazida nos estudos foi a admissão na UTI neonatal e o estudo Conde *et al.*(31) não incluiu complicações neonatais em sua análise. Apenas 2 estudos incluíram na análise a média da mudança no escore de Bishop após 6 horas de administração do Misoprostol, que variou entre 3.7 e 5.47 pontos no grupo sublingual e entre 4.1 e 5.25 pontos no grupo vaginal (TABELA 4).



Tabela 4 - Características dos estudos selecionados segundo desfechos

| Autor                     | Tempo decorrido até o parto vaginal (min)   | Taxa de cesariana (%)   | Anormalidade de contração uterina (%)   | Complicações neonatais  | Mudança no escore de Bishop  |
|---------------------------|---|---|---|---|--|
| <b>Conde et al.(31).</b>  | -   | Grupo sublingual: 10 (21.28)<br>Grupo vaginal: 7 (13.73)                          | Taquissístole:<br>Grupo sublingual: 1 (1.96)<br>Grupo vaginal: 3 (5.88)   | -   | Após 6 horas:<br><br>Grupo sublingual: 5.47 (3.66)<br><br>Grupo vaginal: 5.25 (3.46) |
| <b>Gattás et al.(32).</b> | -   | Grupo sublingual: 56 (57.1%)<br>Grupo vaginal: 56 (56%)                           | Taquissístole:<br>Grupo sublingual: 1 (1%)<br>Grupo vaginal: 12 (12%)   | → Mecônio:<br><br>Grupo sublingual: 6 (6.1%)<br><br>Grupo vaginal: 11 (11%)<br><br>→ Admissão na UTI neonatal:<br><br>Grupo sublingual: 1 (1%)<br><br>Grupo vaginal: 1 (1%)<br><br>→ Ressuscitação neonatal:<br><br>Grupo sublingual: 4 (4.1%)<br><br>Grupo vaginal: 2 (2%) | -  |
| <b>Jahromi et al.(33)</b> | Grupo sublingual: 497.10±291.49<br><br>Grupo vaginal: 511.67±308.46<br><br>Valor de p: 0.73 | Grupo sublingual: 22 (22%)<br><br>Grupo vaginal: 14 (14%)<br><br>Valor de p: 0.14 | Hiperestimulação uterina com BCF não tranquilizador:<br><br>Grupo sublingual: 13 (13%)<br><br>Grupo vaginal: 7 (7%)<br><br>Valor de p: 0.15 | → Admissão na UTI neonatal:<br><br>Grupo sublingual: 11 (11%)<br><br>Grupo vaginal: 7 (7%)<br><br>Valor de p: 0.32  | -  |

Tabela 4 – Características dos estudos selecionados segundo desfechos (continuação)

| Autor                     | Tempo decorrido até o parto vaginal (min)   | Taxa de cesariana (%)  | Anormalidade de contração uterina (%)   | Complicações neonatais   | Mudança no escore de Bishop  |
|---------------------------|---|--|---|--|--|
| <b>Sharami et al.(34)</b> | <p>Grupo sublingual: 792 (20.4)</p> <p>Grupo vaginal: 786 (18.6)</p> <p>Valor de p: 0.863</p> | <p>Grupo sublingual: 10 (15.9)</p> <p>Grupo vaginal: 18 (28.6)</p>                           | <p>→ Taquissístole</p> <p>Grupo sublingual: 0</p> <p>Grupo vaginal: 2 (3.2)</p> <p>Valor de p: 0.496</p> <p>→ Hiperestimulação:</p> <p>Grupo sublingual: 5 (7.9)</p> <p>Grupo vaginal: 2 (3.2)</p> <p>Valor de p: 0.44</p>  | <p>→ Admissão na UTI neonatal:</p> <p>Grupo sublingual: 1 (1.6)</p> <p>Grupo vaginal: 2 (3.2)</p> <p>Valor de p: 1</p>   | <p>Após 6 horas:</p> <p>Grupo sublingual: 3.7 (2.4)</p> <p>Grupo vaginal: 4.1 (2.1)</p> <p>Valor de p: 0.321</p> |
| <b>Zahan et al.(30)</b>   | -   | <p>Grupo sublingual: 71 (29.6%)</p> <p>Grupo vaginal: 80 (33.3%)</p> <p>Valor de p: 0.52</p> | <p>→ Taquissístole:</p> <p>Grupo sublingual: 10 (4.7%)</p> <p>Grupo vaginal: 12 (5.0%)</p> <p>→ Hipertonia:</p> <p>Grupo sublingual: 8 (3.3%)</p> <p>Grupo vaginal: 9 (3.85)</p> <p>→ Hiperestimulação:</p> <p>Grupo sublingual: 16 (6.7%)</p> <p>Grupo vaginal: 25 (10.4%)</p> <p>Valor de p: NS</p> | <p>→ Admissão na UTI :</p> <p>Grupo sublingual: 4 (1.6%)</p> <p>Grupo vaginal: 5 (2.1%)</p> <p>Valor de p: NS</p> <p>→ Mecônio no fluido amniótico:</p> <p>Grupo sublingual: 33 (13.8%)</p> <p>Grupo vaginal: 39 (16.3%)</p> <p>Valor de p: NS</p> |  |

## 6. Discussão

O presente estudo baseou-se na análise de cinco ensaios clínicos randomizados, com um tamanho amostral total de 1.106 gestantes, com características maternas e obstétricas semelhantes e índice de Bishop médio inicial variando de 2.2 a 4.84 no grupo sublingual e de 2.1 a 4.78 no grupo vaginal. . Em todos os trabalhos analisados, a via sublingual mostrou-se tão eficaz quanto a via vaginal para a indução do trabalho de parto, o que confirma o resultado encontrado por Souza *et al.* em uma revisão sistemática semelhante realizada em 2008 (7). Além disso, a frequência de desfechos indesejados não mostrou variação significativa entre as duas vias de administração.

A Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) recomenda no seu *guideline* de 2017 o uso do Misoprostol por via vaginal para indução do trabalho de parto na dose de 25 µg a cada 6 horas. Chama atenção que na presente revisão, apenas um dos cinco estudos selecionados utilizou a posologia recomendada, estando os demais majoritariamente em desacordo com as recomendações da FIGO. O estudo de Gattás *et al.*(32) utilizou a dose recomendada para uso vaginal, sendo a dose sublingual de 12,5 µg. Contudo parece não existir consenso ou evidência de qualidade na literatura para o uso sublingual da droga para induzir o trabalho de parto, sendo que a própria FIGO apresenta recomendações apenas para as vias vaginal e oral para esse fim. Os outros quatro estudos utilizaram esquemas variados de dosagens, em desacordo com a FIGO, contribuindo para a falta de uniformidade nos resultados. Adicionalmente, chama atenção que o estudo de Conde *et al* (31) utilizou apenas uma dose, insuficiente para a análise adequada da eficácia e da segurança da via.

A anormalidade de contração uterina mais analisada nos ensaios clínicos selecionados foi a frequência de taquissístole, não estando presente apenas no estudo de Jahromi *et al.* (33). A frequência de taquissístole, apesar de se mostrar mais elevada nas gestantes que fizeram uso da via vaginal, não apresentou variações significativa entre os dois grupos, apenas no estudo Gattás *et al.*, que encontrou a maior variação deste desfecho (1% no grupo sublingual versus 12% no grupo vaginal). Souza *et al.*, na sua revisão sistemática, encontrou uma possível dose dependência entre este desfecho e o uso sublingual (7). Além disso, Caliskan *et al.* conduziu um estudo randomizado publicado em 2005, que mostrou uma frequência de taquissístole maior do que a média encontrada no presente estudo (17,5%) com o uso da droga sublingual em uma dose mais elevada de 50 µg, o que corrobora com os achados encontrados na revisão feita em 2008 (35). Esse resultado provavelmente se deve à farmacocinética do Misoprostol

administrado através da via sublingual, na qual a droga atinge os maior níveis séricos, o que foi confirmado pelo ensaio clínico publicado por Tang *et al.*, em 2002, que analisou a farmacocinética da droga pelas vias vaginal, sublingual e oral (28). Contudo, neste artigo, doses divergentes do Misoprostol sublingual obtiveram resultados semelhantes quanto ao desfecho taquissístole, o que vai de encontro aos resultados citados acima e provavelmente ocorreu devido à heterogeneidade entre os estudos selecionados.

As complicações neonatais mais citadas nos estudos selecionados foram admissão na UTI neonatal e mecônio no líquido amniótico. Observou-se uma discreta predominância de apresentações destes desfechos no grupo vaginal, porém as diferenças percentuais entre os dois grupos não são significativas e não mostraram grande relação com a posologia da droga. Estes resultados são confirmados por dois ensaios clínicos conduzidos por Feitosa *et al.* e Bartusevicius *et al.* O primeiro autor utilizou doses de 25 µg através das duas vias em questão e encontrou porcentagens iguais de admissão na UTI e uma diferença de apenas 1% na apresentação de mecônio no líquido amniótico. (37) Da mesma forma, Bartusevicius *et al.* encontrou percentuais iguais dos dois desfechos tanto na administração sublingual quanto vaginal, apesar de utilizar doses diferentes das encontradas nos demais estudos, de 50 µg sublingual e 25 µg vaginal (38). Além disso, Wolf *et al.* conduziu um ensaio clínico publicado em 2005, que mostrou menores taxas de mecônio e admissão na UTI neonatal com uso de Misoprostol sublingual na dosagem 50 µg do que na de 100 µg (39). Estes resultados sugerem que não existem diferenças entre as complicações neonatais entre o Misoprostol sublingual e vaginal, além de provavelmente não existir uma dose dependência.

Apesar de o objetivo do Misoprostol na indução do trabalho de parto ser o amadurecimento do colo uterino, – medido através do índice de Bishop – a avaliação da mudança desse escore após a administração da droga não foi uniformemente avaliada nos artigos incluídos, pois apenas os artigos de Conde *et al.* (31) e Sharami *et al.* (34) referiam esse desfecho em seus resultados. Entretanto, a taxa de cesariana foi o parâmetro mais avaliado, sendo referido por todos os ensaios clínicos presentes nessa revisão, o que contraria a compreensão de que o Misoprostol é utilizado na indução do parto para a maturação cervical. Avaliar a eficácia da droga em questão a partir da taxa de cesariana não seria o ideal, pois, de acordo com o conhecimento da fisiopatologia da dilatação cervical, a indicação da prostaglandina é amadurecer o colo uterino, e, então, se necessário, induzir com ocitocina. Ao contrário do que os estudos avaliaram, o ideal seria analisar o nível de maturação do cérvix através do Índice de Bishop, já que existem outros fatores que podem induzir o parto vaginal. Da mesma forma, Souza *et al.*, em sua revisão

sistemática que não incluiu os estudos publicados nos últimos 10 anos, também analisou apenas o desfecho clínico, que seria a taxa de cesariana (7).

Nessa revisão, Conde *et al.* e Sharami *et al.* trouxeram a variação do escore de Bishop. No primeiro estudo foi encontrada uma variação de 2,67 pontos no grupo sublingual e 2,19 pontos no grupo vaginal. Enquanto isso, no segundo estudo, foi encontrada uma variação de 1,4 pontos no grupo sublingual e 2 pontos no grupo vaginal. A dose administrada por via sublingual no segundo estudo foi de 25 µg, mais baixa do que o estudo citado inicialmente, que utilizou uma dose de 50 µg, o que provavelmente pode explicar a menor variação no índice de Bishop neste caso. Contudo, em ambos os estudos, foi analisada apenas a mudança do índice após 6 horas do início da indução, ou seja, após a administração de apenas uma dose da medicação. Dessa forma, provavelmente os resultados sejam menos fidedignos para análise do efeito do Misoprostol na maturação do colo uterino, visto que o uso de apenas uma dose não seria o ideal. (31) (34)

Nassar *et al.*, em seu ensaio clínico publicado em 2007, analisou a mudança do escore de Bishop desde a admissão até a última dose da droga administrada, e encontrou uma variação média de 4.2 pontos, tanto no grupo sublingual quanto no grupo vaginal (36). Isto sugere uma melhor capacidade de maturação do colo uterino pela droga após a administração de doses subsequentes. Desta forma, são necessários mais estudos que analisem o desfecho mudança no escore de Bishop para que a capacidade de amadurecimento do colo uterino com uso do Misoprostol, através das duas vias em questão, seja analisada.

Apesar de as duas vias analisadas na presente revisão mostrarem pouca variação na eficácia e nos desfechos, os benefícios do uso do Misoprostol por via sublingual chamam atenção, pois, além de uma farmacocinética mais eficaz, considera-se também o conforto da gestante. Diferente do que ocorre na administração vaginal, a via sublingual não exige que sejam feitos toques vaginais para administração da medicação. Nassar *et al.*, em um ensaio clínico realizado em 2007, comparou a satisfação das gestantes após uso do Misoprostol a partir das duas vias em questão. De acordo com os resultados encontrados, aproximadamente 39% das gestantes que fizeram o uso da via vaginal relataram que iriam preferir o uso de outra via em uma próxima indução, sendo esse percentual de apenas 3% nas gestantes que fizeram o uso sublingual. Esse resultado provavelmente mostra uma preferência e maior conforto da via sublingual para as gestantes (36)

Por fim, vale destacar que no presente estudo e através das evidências científicas encontradas na literatura sugere-se que a via sublingual seja tão eficaz e segura quanto a via vaginal. Entretanto, observou-se que a análise dos dados foi dificultada devido a presença de desfechos e posologias heterogêneas nos ensaios clínicos selecionados. Dessa forma, para avaliar com maior garantia a eficácia e, principalmente, a segurança da via, são necessários novos estudos mais uniformes, voltados para avaliação de desfechos desfavoráveis e que avaliem não só a incidência de cesáreas, mas também, a variação do escore de Bishop. Deste modo, a maturação do colo uterino dentro do processo de ITP utilizando-se a via sublingual pode contribuir para um maior conforto das gestantes, aliada ao fato de que induções bem sucedidas contribuem para evitar cesáreas desnecessárias.

## **7. Conclusão**

O presente estudo avaliou a eficácia e a segurança do uso sublingual do Misoprostol comparado ao uso vaginal, utilizando um tamanho amostral de 1.106 gestantes. A análise dos resultados sugere que a via sublingual seja tão eficaz e segura quanto à via vaginal para a maturação cervical na indução do trabalho de parto. Contudo, devido à fragilidade e heterogeneidade dos artigos, novos estudos são necessários para que se avaliem desfechos mais uniformes.

## REFERÊNCIAS

1. BELLINGHAM FA. Induction of labour. *Med J Aust.* 1954;2(14):545–8.
2. Marconi AM. Recent advances in the induction of labor. *F1000Research.* 2019;8:1829.
3. Mozurkewich E, Chilimigras J, Koepke E, Keeton K, King VJ. Indications for induction of labour: A best-evidence review. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2009;116(5):626–36.
4. Filipa Carvalho David, Joaquim Gonçalves de Jesus. *Indução Do Trabalho De Parto: Métodos Farmacológicos E Não Farmacológicos.* 2017;285. Available from: <https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/109185/2/233485.pdf>
5. Stephenson ML, Wing DA. Misoprostol for induction of labor. *Semin Perinatol* [Internet]. 2015;39(6):459–62. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.semperi.2015.07.008>
6. Hofmeyr GJ, Gülmezoglu AM, Pileggi C. Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(1).
7. Souza ASR, Amorim MMR, Feitosa FEL. Comparison of sublingual versus vaginal misoprostol for the induction of labour: A systematic review: Systematic review. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2008;115(11):1340–9.
8. Tang J, Kapp N, Dragoman M, De Souza JP. WHO recommendations for misoprostol use for obstetric and gynecologic indications. *Int J Gynecol Obstet* [Internet]. 2013;121(2):186–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijgo.2012.12.009>
9. Koch DM, Rattmann YD. Use of misoprostol in the treatment of postpartum hemorrhage: a pharmacoepidemiological approach. *Einstein (Sao Paulo).* 2020;18:eAO5029.
10. Chen W, Xue J, Peprah MK, Wen SW, Walker M, Gao Y, *et al.* A systematic review and network meta-analysis comparing the use of Foley catheters, misoprostol, and dinoprostone for cervical ripening in the induction of labour. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2016;123(3):346–54.
11. Sheibani L, Wing DA. A safety review of medications used for labour induction. *Expert Opin Drug Saf* [Internet]. 2018;17(2):161–7. Available from: <https://doi.org/10.1080/14740338.2018.1404573>
12. Irani RA, Foster S. Overview of the mechanisms of induction of labor. *Semin Perinatol* [Internet]. 2015;39(6):426–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.semperi.2015.07.001>
13. F. Gary Cunningham, Kenneth J. Leveno, Bloom SL, Spong CY, Jodi S. Dashe, Barbara L. Hoffman, *et al.* *Williams Obstetrics 24TH edition.*
14. Souza A, Costa A, Coutinho I, Noronha Neto C, Amorim M. *Indução do Trabalho de Parto: conceitos e particularidades.* *Femina.* 2010;38:185–94.
15. Baracat EC, Brum IR, Tomaz G, Kahhale S, Arkader J. *Assistência ao Parto e Tocurgia.* 1–324 p.



16. Kramer MS, Rouleau J, Baskett TF, Joseph K. Amniotic-fluid embolism and medical induction of labour: a retrospective, population-based cohort study. *Lancet*. 2006;368(9545):1444–8.
17. Palatnik A, Grobman WA. Induction of labor versus expectant management for women with a prior cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2015;212(3):358.e1-358.e6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2015.01.026>
18. ACOG. Practice Bulletin Clinical Management Guidelines for Obstetrician - Intrapartum Fetal Heart Rate Monitoring: Nomenclature, Interpretation, and General Management Principles. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2009;114(106):192–202. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21422879>
19. Word RA, Li XH, Hnat M, Carrick K. Dynamics of cervical remodeling during pregnancy and parturition: Mechanisms and current concepts. *Semin Reprod Med*. 2007;25(1):69–79.
20. Management C, For G. ACOG practice bulletin no. 107: Induction of labor. *Obstet Gynecol*. 2009;114(2 PART 1):386–97.
21. Yount SM, Lassiter N. The Pharmacology of Prostaglandins for Induction of Labor. *J Midwifery Women's Heal*. 2013;58(2):133–44.
22. Laughon SK, Zhang J, Troendle J, Sun L, Reddy UM. Using a simplified bishop score to predict vaginal delivery. *Obstet Gynecol*. 2011;117(4):805–11.
23. Moraes Filho OB de, Cecatti JG, Feitosa FE de L. Métodos para indução do parto. *Rev Bras Ginecol e Obs*. 2005;27(8):493–500.
24. Rohrbacher I. Métodos terapêuticos de maturação cervical.
25. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Área Técnica de Saúde da Mulher. Parto , Aborto e Puerpério: Assistência Humanizada à Mulher [Internet]. Vol. 13, Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia. 2010. 44–55 p. Available from: [http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0104423011704055%5Cnhttp://www.revistas.usp.br/rlae/article/view/2392%5Cnhttp://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-72032014000400152&lng=en&nrm=iso&tlng=pt%5Cnhttp://pepsic.bvsalud.org/s](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0104423011704055%5Cnhttp://www.revistas.usp.br/rlae/article/view/2392%5Cnhttp://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032014000400152&lng=en&nrm=iso&tlng=pt%5Cnhttp://pepsic.bvsalud.org/s)
26. Tang OS, Gemzell-Danielsson K, Ho PC. Misoprostol: Pharmacokinetic profiles, effects on the uterus and side-effects. *Int J Gynecol Obstet*. 2007;99(SUPPL. 2):160–7.
27. Wing DA, Lyons Gaffaney CA. Vaginal misoprostol administration for cervical ripening and labor induction. *Clin Obstet Gynecol*. 2006;49(3):627–41.
28. Tang OS, Schweer H, Seyberth HW, Lee SWH, Ho PC. Pharmacokinetics of different routes of administration of misoprostol. *Hum Reprod*. 2002;17(2):332–6.
29. Farah LA, Sanchez-Ramos L, Rosa C, Del Valle GO, Gaudier FL, Delke I, *et al*. Randomized trial of two doses of the prostaglandin E1 analog misoprostol for labor induction. *Am J Obstet Gynecol*. 1997;177(2):364–71.
30. Zahran KM, Shahin AY, Abdellah MS, Elsayh KI. Sublingual versus vaginal misoprostol for induction of labor at term: A randomized prospective placebo-controlled study. *J Obstet Gynaecol Res*. 2009;35(6):1054–60.

31. Conde A, Ben S, Tarigo J, Artucio S, Varela V, Grimaldi P, *et al.* Comparison between vaginal and sublingual misoprostol 50 µg for cervical ripening prior to induction of labor: randomized clinical trial. *Arch Gynecol Obstet.* 2017;295(4):839–44.
32. Gattás DSMB, De Amorim MMR, Feitosa FEL, Da Silva-Junior JR, Ribeiro LCG, Souza GFA, *et al.* Misoprostol administered sublingually at a dose of 12.5 µg versus vaginally at a dose of 25 µg for the induction of full-term labor: A randomized controlled trial. *Reprod Health.* 2020;17(1):1–9.
33. Jahromi BN, Poorgholam F, Yousefi G, Salarian L. Sublingual versus vaginal misoprostol for the induction of labor at term: A randomized, triple-blind, placebo-controlled clinical trial. *Iran J Med Sci.* 2016;41(2):79–85.
34. Sharami SH, Milani F, Faraji R, Bloukimoghadam K, Salamat F, Momenzadeh S, *et al.* Comparison of 25 µg Sublingual and 50 µg Intravaginal Misoprostol for Cervical Ripening and Labor: A Randomized Controlled Equivalence Trial. *Arch Iran Med.* 2014;17(10):652–6.
35. Caliskan E, Bodur H, Ozeren S, Corakci A, Ozkan S, Yucesoy I. Misoprostol 50 µg sublingually versus vaginally for labor induction at term: A randomized study. *Gynecol Obstet Invest.* 2005;59(3):155–61.
36. Nassar AH, Awwad J, Khalil AM, Abu-Musa A, Mehio G, Usta IM. A randomised comparison of patient satisfaction with vaginal and sublingual misoprostol for induction of labour at term. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2007;114(10):1215–21.
37. Feitosa FEL, Sampaio ZS, Alencar CA, Amorim MMR, Passini R. Sublingual vs. vaginal misoprostol for induction of labor. *Int J Gynecol Obstet.* 2006;94(2):91–5.
38. Bartusevicius A, Barcaite E, Krikstolaitis R, Gintautas V, Nadisauskiene R. Sublingual compared with vaginal misoprostol for labour induction at term: A randomised controlled trial. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2006;113(12):1431–7.
39. Wolf SB, Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM. Sublingual misoprostol for labor induction: A randomized clinical trial. *Obstet Gynecol.* 2005;105(2):365–71.
40. Ayati S, Vahidroodsari F, Farshidi F, Shahabian M, Aghaeed MA. Vaginal versus sublingual misoprostol for labor induction at term and post term: A randomized prospective study. *Iran J Pharm Res.* 2014;13(1):299–304.
41. Khan O, Khan M, Akhtar R. Comparing the efficacy of sublingual misoprostol and vaginal misoprostol for induction of labor at term live pregnancy.pdf. 2018.
42. Sheela CN, John C, Preethi R. Comparison of the efficacy and safety of sublingual misoprostol with that of vaginal misoprostol for labour induction at term. *J Obstet Gynaecol (Lahore).* 2015;35(5):469–71.
43. Gattás DS de MB, Souza ASR, de Souza CGF, Florentino AV de A, Nóbrega BV, Fook VP de OL, *et al.* Baixa dose de misoprostol sublingual (12,5 µg) para indução do parto. *Rev Bras Ginecol e Obstet.* 2012;34(4):164–9.

## ANEXOS

## ANEXO A – Checklist CONSORT



**CONSORT 2010** lista de comprobación de la información que hay que incluir al comunicar un ensayo clínico aleatorizado \*

| Sección/tema  | Ítem nº | Ítem de la lista de comprobación  | Informado en página nº |
|---|---------|---|------------------------|
| <b>Título y resumen</b>   |         |   |                        |
|   | 1a      | Identificado como un ensayo aleatorizado en el título   |                        |
|   | 1b      | Resumen estructurado del diseño, métodos, resultados y conclusiones del ensayo (para una orientación específica, véase "CONSORT for abstracts")   |                        |
| <b>Introducción</b>   |         |   |                        |
| Antecedentes y objetivos  | 2a      | Antecedentes científicos y justificación  |                        |
|   | 2b      | Objetivos específicos o hipótesis   |                        |
| <b>Métodos</b>  |         |   |                        |
| Diseño del ensayo   | 3a      | Descripción del diseño del ensayo (p. ej., paralelo, factorial), incluida la razón de asignación  |                        |
|   | 3b      | Cambios importantes en los métodos después de iniciar el ensayo (p. ej., criterios de selección) y su justificación   |                        |
| Participantes   | 4a      | Criterios de selección de los participantes   |                        |
|   | 4b      | Procedencia (centros e instituciones) en que se registraron los datos   |                        |
| Intervenciones  | 5       | Las intervenciones para cada grupo con detalles suficientes para permitir la replicación, incluidos cómo y cuándo se administraron realmente  |                        |
| Resultados  | 6a      | Especificación a priori de las variables respuesta (o desenlace) principal(es) y secundarias, incluidos cómo y cuándo se evaluaron  |                        |
|   | 6b      | Cualquier cambio en las variables respuesta tras el inicio del ensayo, junto con los motivos de la(s) modificación(es)  |                        |
| Tamaño muestral   | 7a      | Cómo se determinó el tamaño muestral  |                        |
|   | 7b      | Si corresponde, explicar cualquier análisis intermedio y las reglas de interrupción   |                        |
| <b>Aleatorización:</b>  |         |   |                        |
| Generación de la secuencia  | 8a      | Método utilizado para generar la secuencia de asignación aleatoria  |                        |
|   | 8b      | Tipo de aleatorización; detalles de cualquier restricción (como bloques y tamaño de los bloques)  |                        |
| Mecanismo de ocultación de la asignación                                    | 9       | Mecanismo utilizado para implementar la secuencia de asignación aleatoria (como contenedores numerados de modo secuencial), describiendo los pasos realizados para ocultar la secuencia hasta que se asignaron las intervenciones |                        |
| Implementación  | 10      | Quién generó la secuencia de asignación aleatoria, quién seleccionó a los participantes y quién asignó los participantes a las intervenciones   |                        |
| Enmascaramiento   | 11a     | Si se realizó, a quién se mantuvo cegado después de asignar las intervenciones (p. ej., participantes, cuidadores, evaluadores del resultado) y de qué modo   |                        |
|   | 11b     | Si es relevante, descripción de la similitud de las intervenciones  |                        |
| Métodos estadísticos  | 12a     | Métodos estadísticos utilizados para comparar los grupos en cuanto a la variable respuesta principal y las secundarias  |                        |
|   | 12b     | Métodos de análisis adicionales, como análisis de subgrupos y análisis ajustados  |                        |
| <b>Resultados</b>   |         |   |                        |
| Flujo de participantes (se recomienda encarecidamente un diagrama de flujo) | 13a     | Para cada grupo, el número de participantes que se asignaron aleatoriamente, que recibieron el tratamiento propuesto y que se incluyeron en el análisis principal   |                        |
|   | 13b     | Para cada grupo, pérdidas y exclusiones después de la aleatorización, junto con los motivos   |                        |
| Reclutamiento   | 14a     | Fechas que definen los periodos de reclutamiento y de seguimiento   |                        |
|   | 14b     | Causa de la finalización o de la interrupción del ensayo  |                        |
| Datos basales   | 15      | Una tabla que muestre las características basales demográficas y clínicas para cada grupo   |                        |
| Números analizados  | 16      | Para cada grupo, número de participantes (denominador) incluidos en cada análisis y si el análisis se basó en los grupos inicialmente asignados   |                        |
| Resultados y estimación   | 17a     | Para cada respuesta o resultado final principal y secundario, los resultados para cada grupo, el tamaño del efecto estimado y su precisión (como intervalo de confianza del 95%)  |                        |
|   | 17b     | Para las respuestas dicotómicas, se recomienda la presentación de los tamaños del efecto tanto absoluto como relativo   |                        |
| Análisis secundarios  | 18      | Resultados de cualquier otro análisis realizado, incluido el análisis de subgrupos y los análisis ajustados, diferenciando entre los especificados a priori y los exploratorios   |                        |
| Daños (Perjuicios)  | 19      | Todos los daños (perjuicios) o efectos no intencionados en cada grupo (para una orientación específica, véase "CONSORT for harms")  |                        |
| <b>Discusión</b>  |         |   |                        |
| Limitaciones  | 20      | Limitaciones del estudio, abordando las fuentes de posibles sesgos, las de imprecisión y, si procede, la multiplicidad de análisis  |                        |
| Generalización  | 21      | Posibilidad de generalización (validez externa, aplicabilidad) de los hallazgos del ensayo  |                        |
| Interpretación  | 22      | Interpretación consistente con los resultados, con balance de beneficios y daños, y considerando otras evidencias relevantes  |                        |
| <b>Otra información</b>   |         |   |                        |
| Registro  | 23      | Número de registro y nombre del registro de ensayos   |                        |
| Protocolo   | 24      | Dónde puede accederse al protocolo completo del ensayo, si está disponible  |                        |
| Financiación  | 25      | Fuentes de financiación y otras ayudas (como suministro de medicamentos), papel de los financiadores  |                        |

\* Recomendamos de modo encarecido leer esta lista de comprobación junto con "the CONSORT 2010 Explanation and Elaboration" para aclarar dudas importantes sobre todos los ítems. Si procede, también recomendamos leer las extensiones de CONSORT para ensayos aleatorizados por conglomerados, ensayos de no-inferioridad y equivalencia, tratamientos no farmacológicos, intervenciones de medicamentos herbales y ensayos pragmáticos. Se están preparando otras extensiones para éstas y para referencias actualizadas relevantes, relacionadas con esta lista de verificación, véase [www.consort-statement.org](http://www.consort-statement.org)

## ANEXO B – Análise da qualidade metodológica dos artigos

| Item                   | Nº | Recomendação                                      | <i>Ayati et al.(40)</i> | <i>Conde et al.(31)</i> | <i>Gattás et al.(32)</i> | <i>Jahromi et al.(33)</i> | <i>Khan, Khan, Akhtar (41)</i> | <i>Sharami et al.(34)</i> | <i>Sheela, John, Preethi (42)</i> | <i>Zahran et al.(30)</i> |
|------------------------|----|---|-------------------------|-------------------------|--------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-----------------------------------|--------------------------|
| <b>Título e resumo</b> |    |   |                         |                         |                          |                           |                                |                           |                                   |                          |
|                        | 1a | Desenho de estudo identificado no título          | 0,5                     | 0,5                     | 0,5                      | 0,5                       | 0                              | 0,5                       | 0                                 | 0,5                      |
|                        | 1b | Resumo estruturado                                | 0,5                     | 0,5                     | 0,5                      | 0,5                       | 0,5                            | 0,5                       | 0,5                               | 0,5                      |
| <b>Introdução</b>      |    |   |                         |                         |                          |                           |                                |                           |                                   |                          |
|                        | 2a | Antecedentes científicos e justificativa          | 0,5                     | 0,5                     | 0,5                      | 0,5                       | 0,5                            | 0,5                       | 0,5                               | 0,5                      |
|                        | 2b | Objetivos e hipóteses                             | 0,25                    | 0,25                    | 0,25                     | 0,25                      | 0,25                           | 0,5                       | 0                                 | 0,25                     |
| <b>Métodos</b>         |    |   |                         |                         |                          |                           |                                |                           |                                   |                          |
| Desenho do ensaio      | 3a | Descrição do desenho de ensaio                    | 0,25                    | 0,5                     | 0,5                      | 0,5                       | 0,25                           | 0,5                       | 0,5                               | 0,5                      |
|                        | 3b | Mudanças nos métodos após iniciar o ensaio        | 0                       | 0                       | 0                        | 0                         | 0                              | 0                         | 0                                 | 0                        |
| Participantes          | 4a | Critérios de seleção                              | 0,5                     | 0,5                     | 0,5                      | 0,5                       | 0,5                            | 0,5                       | 0,5                               | 0,5                      |
|                        | 4b | Procedência dos dados                             | 0,5                     | 0,5                     | 0,5                      | 0,5                       | 0,5                            | 0,5                       | 0,5                               | 0,5                      |
| Intervenções           | 5  | Detalhes das intervenções que permitem replicação | 1                       | 0,5                     | 1                        | 1                         | 1                              | 1                         | 1                                 | 1                        |

|                                     |     |  |      |      |      |      |      |      |      |      |
|-------------------------------------|-----|--|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Resultados                          | 6a  | Variáveis primárias e secundárias, incluindo como e quando foram avaliadas | 0,5  | 0,5  | 0,5  | 0,5  | 0    | 0,5  | 0,5  | 0,5  |
|                                     | 6b  | Qualquer troca nas variáveis e o motivo                                    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    |
| Tamanho amostral                    | 7a  | Como foi determinado o tamanho amostral                                    | 0,5  | 0,25 | 0,5  | 0    | 0,5  | 0,25 | 0    | 0,5  |
|                                     | 7b  | Se houver, explica análise de intermédio e as regras de interrupção        | 0,25 | 0,25 | 0,25 | 0,25 | 0,25 | 0,25 | 0,25 | 0,25 |
| Geração da sequência                | 8a  | Método utilizado para gerar a sequência aleatória                          | 0,25 | 0,5  | 0,5  | 0    | 0,5  | 0,5  | 0    | 0,5  |
|                                     | 8b  | Tipo de aleatorização  | 0,5  | 0,5  | 0,5  | 0,5  | 0    | 0,5  | 0    | 0    |
| Mecanismo de ocultação da sequência | 9   | Mecanismo utilizado para implementar a sequência e passos da ocultação     | 0    | 1    | 1    | 1    | 0,5  | 1    | 0    | 1    |
| Implementação                       | 10  | Quem gerou, quem implementou e quem atribuiu os participantes              | 0    | 1    | 1    | 0,5  | 0    | 0,5  | 0    | 0,5  |
| Cegamento                           | 11a | Quem foi cegado e como   | 0    | 0    | 0,5  | 0,5  | 0    | 0,5  | 0    | 0,25 |
|                                     | 11b | Descrição da similaridade das intervenções                                 | 0    | 0    | 0,5  | 0,5  | 0,25 | 0,5  | 0    | 0,5  |



|                           |         |   |      |      |     |      |   |     |     |      |
|---------------------------|---------|---|------|------|-----|------|---|-----|-----|------|
|                           | 17<br>b | Para desfechos binários, apresentação de tamanhos de efeito absolutos e relativos                                     | 0,25 | 0,25 | 0,5 | 0,25 | 0 | 0,5 | 0   | 0,25 |
| Análises auxiliares       | 18      | Resultados de quaisquer análises realizadas   | 1    | 1    | 1   | 1    | 1 | 1   | 1   | 1    |
| Danos                     | 19      | Todos os danos ou efeitos indesejados   | 1    | 1    | 1   | 1    | 0 | 1   | 1   | 1    |
| <b>Discussão</b>          |         |   |      |      |     |      |   |     |     |      |
| Limitações                | 20      | Limitações do estudo, abordando as fontes dos potenciais vieses, imprecisão, e, se relevante, relevância das análises | 0,5  | 1    | 1   | 1    | 0 | 0,5 | 0,5 | 1    |
| Generalização             | 21      | Validade externa e aplicabilidade dos achados   | 1    | 1    | 1   | 1    | 1 | 1   | 1   | 1    |
| Interpretação             | 22      | Interpretação dos resultados, balanço dos benefícios e danos, considerando outras evidências relevantes               | 1    | 1    | 1   | 1    | 1 | 1   | 1   | 1    |
| <b>Outras informações</b> |         |   |      |      |     |      |   |     |     |      |
| Registro                  | 23      | Número de inscrição e nome do estudo clínico registrado   | 0    | 1    | 1   | 1    | 0 | 1   | 0   | 0    |

|           |    |   |        |     |     |     |     |     |       |     |
|-----------|----|---|--------|-----|-----|-----|-----|-----|-------|-----|
| Protocolo | 24 | Onde o protocolo completo do estudo clínico pode ser acessado | 0      | 1   | 1   | 0   | 0   | 0   | 0     | 0   |
| Fomento   | 25 | Fontes de financiamento e outros apoios                       | 1      | 0   | 0,5 | 1   | 0,5 | 0   | 0     | 0   |
|           |    | Total de pontos   | 62,16% | 78% | 89% | 79% | 54% | 77% | 43,2% | 72% |