

VISÃO GERAL DO PROJETO

Misoprostol para hemorragia pós-parto: passando da pesquisa à realidade

A Gynuity Health Projects e parceiros trabalham desde 2004 em um programa de pesquisa com o apoio da Bill & Melinda Gates Foundation (Fundação Bill e Melinda Gates) para ajudar no estabelecimento da segurança, eficácia e adequação do misoprostol para a prevenção e tratamento da hemorragia pós-parto (HPP) em uma variedade de ambientes clínicos. Em 2009, em colaboração com parceiros, a Gynuity embarcou em uma iniciativa de acompanhamento para responder a perguntas de pesquisa restantes, tratar de questões operacionais e de serviços de parto relacionadas às aplicações do misoprostol, inseridas no nível da comunidade, influências políticas e diretrizes da prática clínica para melhor refletir a evidência e promover o uso adequado.

EXPERIÊNCIA

A HPP continua a ser uma das principais causas de morte materna no mundo, apesar de existirem medicamentos relativamente simples para preveni-la ou tratá-la. Nos países desenvolvidos as mulheres raramente morrem de HPP - quase todas dão à luz em hospitais onde profissionais de saúde qualificados podem administrar intervenções clínicas adequadas, incluindo a terapia com drogas, transfusão de sangue e cirurgia de emergência. Por outro lado, para as mulheres nos países em desenvolvimento, muitas das quais dão à luz em domicílio ou em instituições de saúde mal equipadas, essas intervenções são muitas vezes indisponíveis ou de má qualidade.

A causa mais comum de HPP é a atonia uterina - uma falha do útero em contrair-se corretamente após o nascimento da criança. O padrão de tratamento para a prevenção de HPP devido à atonia uterina é o manejo ativo do terceiro período do parto (MATP) do trabalho de parto.¹ O tratamento de primeira linha tradicional inclui o uso de uma droga uterotônica, massagem uterina e compressão bimanual. A ocitocina é a droga mais amplamente utilizada na prevenção e tratamento da HPP.

O misoprostol, uma prostaglandina, oferece várias vantagens potenciais sobre a ocitocina para o manejo da HPP

devido à atonia uterina em situações com recursos limitados. É largamente disponível nos países em desenvolvimento, é relativamente barato, pode ser transportado e armazenado sem refrigeração, e pode ser administrado sem uma injeção. Até recentemente, porém, as pesquisas são insuficientes para recomendar um regime específico ou via de administração, ou para apoiar o uso de misoprostol em ambientes comunitários e por profissionais de nível inferior.

Até 2009, a Gynuity Health Projects e colegas completaram cinco grandes ensaios controlados randomizados para avaliar o potencial do misoprostol na prevenção e tratamento da HPP. Os resultados deste trabalho conjunto avançaram os conhecimentos sobre a segurança, eficácia, viabilidade e aceitação do misoprostol para as mulheres. Estes ensaios ajudaram a preencher lacunas de conhecimento importantes, e seus resultados serão utilizados para atualizar e esclarecer as políticas globais e diretrizes clínicas. As principais conclusões foram as seguintes:



Para a prevenção da HPP, o misoprostol oral (600 mcg) pode ser administrado com segurança e eficácia por profissionais de saúde de nível mais baixo (Mobeen et al., 2010). Este estudo, realizado em um ambiente comunitário no noroeste do Paquistão, confirmou descobertas anteriores (Hoj et al., 2005; Derman et al., 2006; Walraven et al., 2005) que uma dose oral de 600 mcg de misoprostol é segura e eficaz, que pode ser usada para a prevenção da HPP, onde a ocitocina não está disponível ou acessível, e que parteiras tradicionais podem ser treinadas para seu uso adequado.

¹ O manejo ativo do terceiro período do trabalho de parto, muitas vezes abreviado como MATP, é um conjunto de intervenções clínicas composto por: administração de uma droga uterotônica (geralmente ocitocina), tração do cordão umbilical controlada e massagem uterina.

Para as mulheres que sofrem HPP, o misoprostol sublingual (800 mcg) é um tratamento seguro, eficaz e aceitável (Winikoff et al., 2010; Blum et al., 2010). Esses ensaios, realizados em cinco países (Burkina Faso, Equador, Egito, Turquia e Vietnã), forneceram as maiores evidências atualizadas sobre

Que sabemos	Perguntas de pesquisa sem resposta a serem abordadas na próxima fase
Misoprostol demonstrou ser eficaz em ambientes hospitalares.	Misoprostol pode ser eficaz em ambientes comunitários? <ul style="list-style-type: none"> Misoprostol pode ser rotineiramente administrado para a prevenção HPP fora do ambiente de pesquisa? A dose de 800 mcg sublingual é segura para o tratamento de HPP em instituições de saúde de nível mais baixo e para nascimentos em domicílio?
Uso do misoprostol está associado com febre.	Uma dose menor poderia manter a eficácia, mas reduzir os efeitos colaterais? <ul style="list-style-type: none"> Vale a pena criar a base de evidência para o uso da dose de 600 mcg sublingual?
Misoprostol demonstrou funcionar na prevenção e tratamento da HPP.	Misoprostol pode ser utilizado tanto para prevenção como para tratamento da HPP na mesma mulher? <ul style="list-style-type: none"> Qual é o efeito do misoprostol utilizado para prevenção E tratamento? Quais são os elementos de um bem sucedido modelo de prevenção E tratamento de HPP? Os efeitos colaterais são toleráveis? <p>Os recursos limitados são melhor gastos na prevenção primária universal ou se direcionados para a prevenção secundária?</p> <ul style="list-style-type: none"> Quais são os resultados clínicos, a viabilidade do programa, o custo e a aceitabilidade de dois modelos de comunidades diferentes de tratamento da HPP usando misoprostol?
Misoprostol, a ocitocina em Uniject® e os componentes do MATP podem ser eficazes na prevenção da HPP.	Qual é a eficácia programática e de custo de cada uma dessas intervenções?

a eficácia do misoprostol para o tratamento da HPP. Os resultados mostraram que 800 mcg de misoprostol sublingual atuam bem no controle do sangramento pós-parto, tanto em ambientes onde a profilaxia uterotônica é rotineiramente administrada durante o terceiro período do trabalho de parto como naqueles em que não é.

Para as mulheres que recebem ocitocina para tratar HPP, o uso associado do misoprostol não fornece nenhum benefício adicional. Um grande estudo em vários países, conduzido em colaboração com a Organização Mundial de Saúde em cinco países (Argentina, Egito, África do Sul, Tailândia e Vietnã), não mostrou nenhum benefício da administração de 600 mcg de misoprostol sublingual ao mesmo tempo em que uterotônicos convencionais para o tratamento da HPP (Widmer et al., 2010). Outro estudo (Hofmyer et al., 2011) que avalia o uso associado do misoprostol para a prevenção da HPP, realizado na África do Sul, Uganda e Nigéria, também não mostrou nenhum efeito benéfico. Em ambos os estudos, o misoprostol foi associado com aumento dos efeitos colaterais.

A PRÓXIMA FASE: DE PESQUISA À REALIDADE

Os ensaios de pesquisa da Gynuity fornecem fortes evidências para apoiar o potencial do misoprostol na prevenção e tratamento da HPP. No entanto, uma série de questões científicas, programáticas e políticas ainda permanecem sem resposta (ver tabela abaixo). A Gynuity procura abordar as questões críticas operacionais e de serviços de parto relacionadas às evidências baseadas na utilização do misoprostol para prevenção e tratamento da HPP, particularmente na comunidade e nos níveis mais baixos de tratamento.

A Gynuity também pretende influenciar políticas internacionais e nacionais, orientação técnica e prática clínica, para que reflitam com precisão esse novo corpo de evidência.

As principais áreas de atividade incluem:

1. Pesquisa baseada na comunidade

Misoprostol e Uniject®: a nova pesquisa irá comparar a eficácia do programa do misoprostol e o dispositivo de ocitocina Uniject®. Quatro grandes ensaios randomizados com base na comunidade testarão a segurança, eficácia, viabilidade e aceitabilidade do misoprostol versus ocitocina administrada via Uniject® em instalações de nível primário e em partos efetuados em domicílio.

Modelos para prevenção da HPP: os modelos existentes de serviços de parto para o misoprostol concentram-se na prevenção primária da HPP. O objetivo deste estudo é comparar

duas estratégias em nível de comunidade, tanto o uso universal de 600 mcg do misoprostol via oral no momento do parto para a prevenção primária da HPP ou administração seletiva de 800 mcg do misoprostol sublingual para mulheres com perda de 350 ml de sangue para a prevenção secundária da HPP.

Análise de custo: pouco se sabe sobre os custos e benefícios de programas em grande escala com foco no misoprostol para prevenção da HPP. Realizaremos análises de custo para modelos selecionados de prevenção e tratamento da HPP.

Autoadministração: há dados limitados sobre a eficácia da autoadministração do misoprostol pelas mulheres para prevenção da HPP nos partos em domicílio. Um ensaio randomizado irá testar a eficácia da autoadministração nesses ambientes.

2. Pesquisa clínica

Misoprostol e febre: em um ensaio anterior, taxas incomuns de febre alta foram observadas entre as participantes do estudo no Equador que receberam 800 mcg do misoprostol sublingual para tratamento da HPP. Os estudos examinarão uma dose reduzida do misoprostol (600 mcg) e sua relação com a temperatura corporal elevada no Equador, e a dose de 800 mcg em outras populações de alta altitude e/ou Andinas.

Segurança na prevenção e tratamento com misoprostol: o perfil de segurança e eficácia do misoprostol utilizado para a prevenção, e depois novamente para tratar a mesma mulher que passa por hemorragia, é desconhecido. Uma pesquisa posterior avaliará a segurança e eficácia do uso de doses repetidas para fins profiláticos e terapêuticos.

Ocitocina administrada via intravenosa (IV) e intramuscular (IM): estudos anteriores combinaram dados para a ocitocina administrada via IM e IV, quando administrada como parte do MATP. Análises recentes sugerem que as duas formas não são igualmente boas. Nossa pesquisa irá comparar esses dois métodos de administração.

Desenvolver indicadores da necessidade de tratamento da HPP: dados de ensaios anteriores da Gynuity mostram que quase 50% das mulheres que perdem mais de 500 ml de sangue não sofrem morbidades, mesmo se não forem tratadas, levando ao questionamento a respeito do valor deste marcador para HPP. Em colaboração com a University of Liverpool e da OMS, pretendemos examinar a relação entre padrões de sangramento pós-parto e resultados da saúde materna para avaliar a adequação do marcador de 500 ml como a definição internacional da HPP. Nós também avaliaremos outros indicadores clínicos que podem ser mais úteis para determinar quando uma mulher requer tratamento.

3. Política e apoio

Desenvolvimento de materiais: desenvolvimento de materiais clínicos e de políticas que resumem as conclusões da pesquisa em curso sobre HPP para uma série de audiências. Esses materiais incluem diretrizes clínicas atualizadas para o tratamento da HPP para profissionais de nível médio e desenvolvimento de um resumo da política, entre outros.

Apoio e orientação técnica: fornecer aos governos e agências internacionais as ferramentas e informações para projetar e implementar programas de serviço de parto, monitorar e avaliar as atividades, e entender as últimas pesquisas.

Mudança na política: buscar a mudança na política em apoio do misoprostol para HPP em nível de país, através da identificação de porta-vozes potenciais e estratégias para a atualização em nível nacional das listas de drogas essenciais e normas em nível de país.

Mensagens de advocacia: desenvolvimento de uma agenda de advocacia baseada em evidências e plano de comunicações em parceria com os principais intervenientes internacionais e regionais, para harmonizar e divulgar mensagens sobre o uso do misoprostol para a prevenção e manejo da HPP.

Aprovação reguladora/registo: colaboração com agências governamentais e companhias farmacêuticas que fabricam produtos de misoprostol para incentivar registro, aprovação e/ou introdução do misoprostol para indicações na HPP.



REFERÊNCIAS

Blum, J., Winikoff, B., Raghavan, R., Dabash, R., Cherine Ramadan, M., Dilbaz, B., Dao, B., Durocher, J., Yalvac, S., Diop, A., Dzuba, I. G., Ngoc, N.T.N. "Treatment of Post-partum Haemorrhage with Sublingual Misoprostol Versus Oxytocin in Women Receiving Prophylactic Oxytocin: A Double-Blind, Randomised, Non-inferiority Trial." *Lancet* 375, no. 9710 (2010): 217–23.

Derman, R.J., Kodkany, B.S., Goudar, S.S., Geller, S.E., Naik, V.A., Bellad, M.B., Patted, S.S., Patel, A., Edlavitch, S.A., Hartwell, T., Chakraborty, H., Moss, N. "Oral Misoprostol in Preventing Postpartum Haemorrhage in Resource-poor Communities: A Randomised Controlled Trial." *Lancet* 368 (2006): 1248–53.

Durocher, J., Bynum, J., León, W., Barrera, G., Winikoff, B. "High fever following postpartum administration of sublingual misoprostol." *BJOG* (May 2010); 117:845–852.

Høj, L., Cardoso, P., Nielsen, B.B., Hvidman, L., Nielsen, J., Aaby, P. "Effect of Sublingual Misoprostol on Severe Postpartum Haemorrhage in a Primary Health Centre in Guinea-Bissau: Randomised Double Blind Clinical Trial." *BMJ* 331 (2005): 723.

Hofmeyr, G.J., Fawole, B., Mugerwa, K., Godi, N. P., Blignaut, Q., Mangesi, L., Singata, M., Brady, L., Blum, J. "Administration of 400 µg of Misoprostol to Augment Routine Active Management of the Third Stage of Labor." *International Journal of Gynaecology and Obstetrics* 112, no. 2 (2011): 98–102. doi:10.1016/j.ijgo.2010.08.019

Mobeen, N., Durocher, J., Zuberi, N. F., Jahan, N., Blum, J., Wasim, S., Walraven, G., Hatcher, J. "Administration of Misoprostol by Trained Traditional Birth Attendants to Prevent Postpartum Haemorrhage in Homebirths in Pakistan: A Randomised Placebo-Controlled Trial." *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, Epub December 2010. doi: 10.1111/j.1471-0528.2010.02807x

Widmer, M., Blum, J., Hofmeyr, G.J., Carroli, G., Abdel-Aleem, H., Lumbiganon, P., Ngoc, N.T.N., Wojdyla, D., Thinkhamrop, J., Singata, M., Mignini, L.E., Abdel-Aleem, M. A., Thach, T.S., Winikoff, B. "Misoprostol as Adjunct Treatment to Standard Uterotonics for Treatment of Postpartum Haemorrhage: A Multicentre, Double-Blind Randomised Trial." *Lancet* 375, no. 9728 (2010): 1808–13.

Winikoff, B., Dabash, R., Durocher, J., Darwish, E., Ngoc, N.T.N., León, W., Raghavan, S., Medhat, I., Chi, H. T. K., Barrera, G., and Blum, J. "Treatment of Post-partum Haemorrhage with Sublingual Misoprostol Versus Oxytocin in Women Not Exposed to Oxytocin During Labour: A Double-Blind, Randomised, Non-inferiority Trial." *Lancet* 375, no. 9710 (2010): 210–16.

ORGANIZAÇÕES COLABORADORAS

A Gynuity colabora com várias agências parceiras, Ministérios da Saúde e pesquisadores individuais. Os principais parceiros incluem:

Aga Khan Development Network

ChildFund International

Concept Foundation

Family Care International

Guttmacher Institute

International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)

Population Services International (PSI)

University of California, San Francisco

University of Illinois, Chicago

University of Liverpool

World Health Organization



For further information about this initiative, please contact:

Gynuity HEALTH PROJECTS Gynuity Health Projects • 15 East 26th St, Suite 1617
New York, NY 10010 USA • pubinfo@gynuity.org

 Family Care International • 588 Broadway, Suite 503
New York, NY 10012 USA • pphproject@familycareintl.org