

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia

**Dosagem mais baixa de misoprostol para preparo cervical no aborto espontâneo no primeiro trimestre (MISO200): um ensaio clínico randomizado**

**Aluna: Michele Strelow Moreira**

Porto Alegre, 2022.

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia

**Dosagem mais baixa de misoprostol para preparo cervical no aborto espontâneo no primeiro trimestre (MISO200): um ensaio clínico randomizado**

**Aluna: Michele Strelow Moreira**

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Francalacci Savaris

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre no Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Porto Alegre, 2022.

### CIP - Catalogação na Publicação

Moreira, Michele Strelow

Dosagem mais baixa de misoprostol para preparo cervical no aborto espontâneo no primeiro trimestre (MISO200): um ensaio clínico randomizado / Michele Strelow Moreira. -- 2022.

51 f.

Orientador: Ricardo Francalacci Savaris.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia, Porto Alegre, BR-RS, 2022.

1. Abortamento. 2. Aspiração Manual Intrauterina.  
3. Misoprostol. I. Savaris, Ricardo Francalacci,  
orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

## **Agradecimentos**

Agradeço ao meu orientador, Prof. Dr. Ricardo Francalacci Savaris, pela paciência e principalmente, por me propiciar esta oportunidade de crescimento pessoal e profissional.

Ao farmacêutico clínico, Daniel Mendes da Silva, por ter me incentivado e ajudado durante esses 5 anos.

Ao meu marido e aos meus filhos pela alegria e prazeres vividos em cada etapa da vida.

À minha família, pelo incentivo e apoio em todas as etapas da vida.

Ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre pela sua excelência no atendimento e ensino na área da saúde.

Ao Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, extensivo a todos seus contratados, pelo atendimento prestado à população.

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia da UFRGS, agradeço a oportunidade de continuar minha formação acadêmica e aprimoramento como pesquisadora.

Aos docentes do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia da UFRGS pelos conhecimentos e experiência transmitidos.

Aos pacientes que através de suas colaborações, permitem que os conhecimentos médicos possam ser aprimorados, possibilitando uma crescente melhoria no atendimento humano.

## Sumário

<b>AGRADECIMENTOS .....</b>	<b>4</b>
<b>LISTA DE ABREVIATURAS.....</b>	<b>7</b>
<b>LISTA DE TABELAS .....</b>	<b>8</b>
<b>LISTA DE FIGURAS.....</b>	<b>9</b>
<b>RESUMO E PALAVRAS-CHAVE .....</b>	<b>10</b>
<b>ABSTRACT AND KEYWORDS .....</b>	<b>11</b>
<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>12</b>
<b>2. REVISÃO SISTEMATIZADA DA LITERATURA .....</b>	<b>14</b>
<b>2.1. Estratégia de busca.....</b>	<b>14</b>
<b>2.2. Mapa conceitual.....</b>	<b>15</b>
<b>3. ABORTAMENTO .....</b>	<b>15</b>
<b>3.1. Definição.....</b>	<b>15</b>
<b>3.2. Epidemiologia .....</b>	<b>16</b>
<b>3.4. Etiologia.....</b>	<b>16</b>
<b>4. MISOPROSTOL .....</b>	<b>16</b>
<b>4.1. Histórico .....</b>	<b>16</b>

<b>4.2. Propriedades Farmacodinâmicas.....</b>	<b>19</b>
<b>4.3. Propriedades Farmacocinéticas .....</b>	<b>20</b>
<b>4.4. Reações adversas .....</b>	<b>21</b>
<b>4.5. Estudos com misoprostol na indução do abortamento.....</b>	<b>22</b>
<b>4.6. Tratamento preconizado com uso exclusivo de Misoprostol .....</b>	<b>23</b>
<b>5. JUSTIFICATIVA .....</b>	<b>26</b>
<b>6. HIPÓTESES .....</b>	<b>27</b>
<b>7. OBJETIVO .....</b>	<b>28</b>
<b>7.1. Principal .....</b>	<b>28</b>
<b>7.2. Secundário.....</b>	<b>28</b>
<b>8. REFERÊNCIAS .....</b>	<b>29</b>
<b>9. ARTIGO EM INGLÊS .....</b>	<b>34</b>
<b>10. PERSPECTIVA .....</b>	<b>49</b>
<b>11. ANEXO.....</b>	<b>50</b>
<b>ANEXO 1 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO .....</b>	<b>50</b>
<b>ANEXO 2 – INSTRUMENTO PARA COLETA DE DADOS .....</b>	<b>51</b>

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

AMIU	Aspiração manual intrauterina
DIU	Dispositivo intrauterino
SCIELO	Scientific Electronic Library Online
FEBRASGO	Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia
RENAME	Relação Nacional de Medicamentos Essenciais do Ministério da Saúde
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
µg	Micrograma

## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1: Estratégia de busca de referências bibliográficas

Table 1: Characteristics of the study population

Table 2: Outcomes on cervical dilatation using two doses of misoprostol



## **LISTA DE FIGURAS**

Figura 1. Fórmulas estruturais prostagladina E1, prostagladina E2 e misoprostol

Figura 2. Concentração plasmática média do ácido de misoprostol de acordo com o tempo, segundo a via de administração sublingual, oral e vaginal.

Figure 1. CONSORT flow diagram showing patient selection

## RESUMO E PALAVRAS-CHAVE

**Objetivo:** Comparar a eficácia na preparação do colo uterino antes da Aspiração Manual Intrauterina a Vácuo (AMIU) usando 200µg ou 400µg de misoprostol vaginal, inserindo em um tempo médio de 6 horas antes da AMIU no aborto espontâneo do primeiro trimestre.

**Método:** Ensaio clínico randomizado, triplo-cego, de não inferioridade. Pacientes entre 18 e 50 anos, com diagnóstico de aborto espontâneo, foram elegíveis para o estudo. Os pacientes foram alocados para receber 200µg ou 400µg de misoprostol antes da AMIU. O desfecho primário foi a necessidade de dilatar o colo uterino com dilatadores mecânicos (dilatadores de Hegar). Como desfecho secundário, dilatação cervical  $\geq 8$  mm antes do procedimento foi considerada bem sucedida. Uma diferença de  $<25\%$  foi considerada não inferior.

**Resultados:** Entre 21 de dezembro de 2016 e 6 de outubro de 2019, 269 mulheres foram examinadas. Após a triagem, 105 e 106 mulheres foram randomizadas para receber 200µg e 400µg de misoprostol, respectivamente. A dilatação cervical mecânica não foi necessária em 84,8% (IC 95%= 77% a 90%) e 96,2% (IC 95%= 91% a 99%), nos grupos de 200µg e 400µg, respectivamente [diferença = 11,5% (IC 95%= 3,7% a 19,2%)]. A dilatação cervical de  $\geq 8$  mm foi de 52,4% (IC de 95%= 42,9% a 61,7%) no grupo de misoprostol 200µg, enquanto no grupo de 400 µg foi de 71,7% (IC 95%= 62,5% a 79,4%) [diferença = 19,3% (IC 95%= 6,5 a 32,2)].

**Conclusão:** Após um tempo médio de 6 horas, 200µg de misoprostol vaginal não é inferior a 400µg de misoprostol para o preparo cervical antes da AMIU, no aborto espontâneo no primeiro trimestre. Essa não-inferioridade não foi observada quando o critério  $\geq 8$ mm foi considerado.

**Palavras-chave:** Abortamento; Misoprostol; Aspiração Manual Intrauterina.

## **ABSTRACT AND KEYWORDS**

**Objective:** To compare the efficacy of priming the uterine cervix before Manual Vacuum Aspiration (MVA) using 200µg or 400µg of vaginal misoprostol, inserted a mean time of 6 hours before MVA in first trimester miscarriage.

**Study Design:** Randomized, triple-blind, non-inferiority clinical trial. Patients between 18 and 50 years old, with a diagnosis of miscarriage, were eligible for the study. Patients were allocated to receive either 200µg or 400µg of misoprostol before the MVA. The primary outcome was the need to dilate the uterine cervix with mechanical dilators (Hegar dilators). As a secondary outcome, cervical dilatation  $\geq 8$  mm before the procedure was considered successful. A difference of  $< 25\%$  was considered as non-inferior.

**Results:** Between December 21, 2016 and October 6, 2019, 269 women were screened. After screening, 105 and 106 women received 200µg and 400µg of misoprostol, respectively. Mechanical cervical dilatation was not necessary in 84.8% (95%CI= 77% to 90%) and 96.2% (95%CI= 91% to 99%), in the 200µg and 400µg groups, respectively [difference = 11.5% (95%CI= 3.7% to 19.2%)]. Cervical dilatation of  $\geq 8$  mm was 52.4% (95%CI= 42.9% to 61.7%) in the 200µg misoprostol group, while in the 400 µg group was 71.7% (95%CI= 62.5% to 79.4%) [difference = 19.3% (95%CI= 6.5 to 32.2)].

**Conclusion:** After a mean time of 6 hours, 200µg of vaginal misoprostol is not inferior to 400µg of misoprostol for cervical priming before MVA, in first trimester miscarriage. This non-inferiority was not observed when the  $\geq 8$ mm criterion was considered.

**Keywords** - cervical dilation, first trimester, miscarriage, misoprostol, uterine aspiration.

## 1. INTRODUÇÃO

Aborto espontâneo é definido como a interrupção da gravidez até 20-22 semanas, ou os produtos da gravidez com peso inferior a 500 gramas (Dugas and Slane 2021). Aproximadamente 20% das gestações abortam no primeiro trimestre (Regan and Rai 2000). Nos casos de abortos retidos e incompletos, o esvaziamento uterino é um dos procedimentos recomendados. De acordo com as diretrizes internacionais, a evacuação uterina pode ser realizada por tratamento farmacológico ou cirúrgico no primeiro trimestre da gestação (World Health Organization; “Medical Management of First-Trimester Abortion” 2014) .

A Aspiração Manual Intrauterina a Vácuo (AMIU) está associada à diminuição da perda sanguínea, menos dor e menor duração do procedimento comparada à curetagem com cureta fenestrada (Tunçalp, Gülmezoglu, and Souza 2010). Atualmente, a AMIU é o procedimento de escolha para tratamento do abortamento, sendo recomendada pela Organização Mundial de Saúde (World Health Organization 2015) e pela Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (Morris et al. 2017).

O uso do medicamento misoprostol antes de procedimentos abortivos demonstrou ser mais eficaz do que o placebo, reduzindo a necessidade de dilatação cervical manual e o tempo cirúrgico (Webber and Grivell 2015). Ensaios clínicos randomizados mostraram que 400 µg de misoprostol vaginal, até 3 horas antes da AMIU, foi eficaz para o preparar a cérvix antes da evacuação uterina (Morris et al. 2017; Lumbiganon et al. 1999). Um estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego, comparando mulheres alocadas aleatoriamente no grupo misoprostol de 200 µg ou 400 µg, foi realizado usando a AMIU, três ou quatro horas após a inserção dos comprimidos de misoprostol. O grau de dilatação cervical pré aspiração foi medido com velas de Hegar. Os autores verificaram que a dilatação obtida com 200µg era de 23,3%, enquanto o obtido com 400µg foi de 96% (Morris et al. 2017). Este regime foi recomendado pela Federação Internacional de Obstetrícia e Ginecologia.

O uso de 200 µg de misoprostol foi menos eficaz do que 400 µg para dilatação cervical. No entanto, após 2-4 horas da introdução de 200 µg de misoprostol na vagina, o colo uterino apresentava uma dilatação compatível com uma vela número 5 de Hegar, sendo significativamente diferente do placebo (Mohammadian et al. 2015).

Em uma revisão da Cochrane, os autores concluíram que, na medida que o tempo passa entre a administração do misoprostol e o procedimento cirúrgico, doses mais baixas são tão eficazes e resultam em taxas mais baixas de efeitos colaterais (Webber and Grivell 2015).

Existem poucos dados sobre a eficácia de 200 µg de misoprostol no amadurecimento cervical após 6 horas de sua aplicação intravaginal em uma população de mulheres nulíparas e multíparas, as quais são normalmente atendidas nas Unidades de Emergência Ginecológica.

Devido a questões administrativas, na emergência ginecológica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, o tempo médio entre a inserção do misoprostol na vagina e o procedimento é de 6 horas. Até onde sabemos, não foi possível identificar nenhum ensaio clínico comparando o uso vaginal de 200 µg e 400 µg de misoprostol 6 horas antes da AMIU em uma população de nulíparas e multíparas.

O objetivo deste estudo é comparar a eficácia da preparação do colo uterino antes da AMIU usando 200µg ou 400µg de misoprostol vaginal, inserido em um tempo médio de 6 horas antes da AMIU, no aborto de primeiro trimestre.

A presente dissertação irá revisar os aspectos epidemiológicos, etiológicos e a utilização do misoprostol no tratamento do abortamento espontâneo.

## 2. REVISÃO SISTEMATIZADA DA LITERATURA

### 2.1. Estratégia de busca

A busca de artigos para a revisão da literatura usando as seguintes palavras-chave segundo MeSH e Descritores em Ciências da Saúde (DeCs): 1) (misoprostol) AND ((abortion) OR (miscarriage)); 2) (misoprostol) AND (vaginal); 3) (misoprostol) AND (first-trimester); 4) (misoprostol) AND (cervical priming); 5) (misoprostol) NOT (sublingual) NOT (oral); e 6) (Misoprostol) AND [(abortion) OR (miscarriage)] AND (vaginal) AND (first-trimester) AND (cervical priming) NOT (sublingual) NOT (oral).

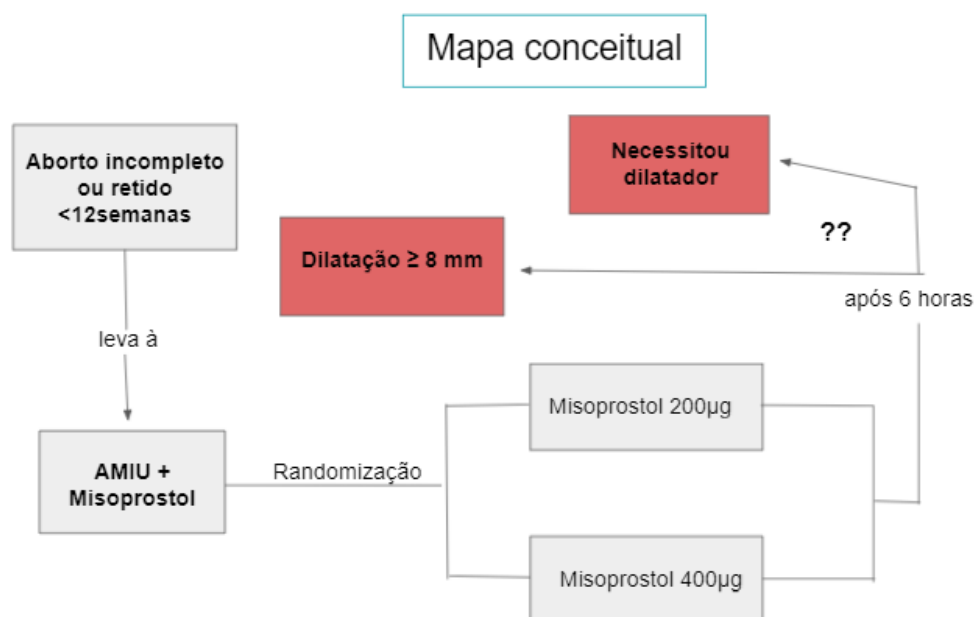
A pesquisa foi realizada nas bases de dados Pubmed, Cochrane, LILACS e SciELO, sem limite de tempo em novembro de 2020. Após análise dos títulos e resumo foram selecionados os artigos para serem lidos na íntegra. Os resultados das buscas são sumarizados na tabela 1.

Tabela 1: Estratégia de busca de referências bibliográficas.

Palavras-chave	PUBMED	Cochrane	LILACS	SciELO
Misoprostol AND Abortion OR Miscarriage	2031	1014	116	98
Misoprostol AND Vaginal	1404	1863	120	66
Misoprostol AND Cervical priming	145	166	1	0
Misoprostol AND first-trimester	722	296	0	19
Misoprostol NOT sublingual NOT oral	4135	1891	0	0
(Misoprostol) AND [(abortion) OR (miscarriage)] AND (vaginal) AND (first-trimester) AND (cervical priming) NOT (sublingual) NOT (oral)	22	0	0	0

Após busca por ensaio clínico e ensaio randomizado, 22 artigos foram identificados. Não foram identificados, trabalhos comparando a dilatação cervical entre 200 µg e 400µg de misoprostol por via vaginal, usando um intervalo de 6 horas. Doses menores podem reduzir custos, gerar menos efeitos colaterais, mantendo a qualidade da dilatação uterina.

## 2.2. Mapa conceitual



## 3. ABORTAMENTO

### 3.1. Definição

O Ministério da Saúde do Brasil define abortamento como a perda do concepto de até 20 ou 22 semanas ou 500 gramas. Os termos “abortamento” e “aborto” algumas vezes são empregados como sinônimos, porém “abortamento” refere-se ao processo e “aborto”, ao produto eliminado (Brasil, Ministério da Saúde 2014).

### **3.2. Epidemiologia**

Estima-se que 23 milhões de abortamentos ocorrem a cada ano, o que se traduz em 44 perdas gestacionais a cada minuto (Quenby et al. 2021). No Brasil, entre 2008 e 2016, houve cerca de 212 mil internações por ano para procedimentos relacionados com o abortamento (Cardoso, Vieira, and Saraceni 2020).

Entre 1995 e 2000, estatísticas de vários países europeus mostram taxas inferiores a 10 óbitos/100.000 nascidos vivos, com o abortamento sendo realizado em condições seguras, não se constituindo a mais importante causa de óbito (Alexander et al. 2003).

### **3.4. Etiologia**

A grande maioria dos abortamentos ocorre no primeiro trimestre de gravidez e se estima que cerca de 80% decorrem de alterações genéticas, sendo a trissomia autossômica a disfunção mais frequente (Warren and Silver 2008; Simpson 2007) .

Entre outros fatores etiológicos relacionados ao abortamento, destacam-se a idade materna, a diabetes não controlada, tireoidopatias, síndrome dos ovários policísticos, infecções maternas, sinéquias intrauterinas, miomas intramurais e submucosos, trombofilias, tabagismo, álcool e traumas graves (Javert 1961).

## **4. MISOPROSTOL**

O misoprostol, um produto sintético, metil análogo da prostaglandina E1 (PGE1), tem recebido maior atenção para a indução do trabalho de parto e do abortamento. Inicialmente, foi descoberta atuação relevante do misoprostol sobre o sistema gastrointestinal, que passou a ser utilizado para tratamento de úlceras pépticas, com efeitos colaterais menores que outros tratamentos utilizados na época. Posteriormente, sugeriu-se uma ação sobre o sistema genital, que culminou em abortamentos (Nicholson et al. 2008) e o medicamento passou a ser utilizado indiscriminadamente com esta finalidade (Brasil, Ministério da Saúde 2014) .

### **4.1. Histórico**

A atividade biológica do misoprostol é conhecida desde a década de 1960. Em 1973, o laboratório SEARLE analisou estudos comparando as fórmulas estruturais das



prostaglandinas E1 e E2 indicando que a única diferença é a presença da dupla ligação na posição C5, C6 de E2 (Figura 1) (Herting and Nissen 1986).

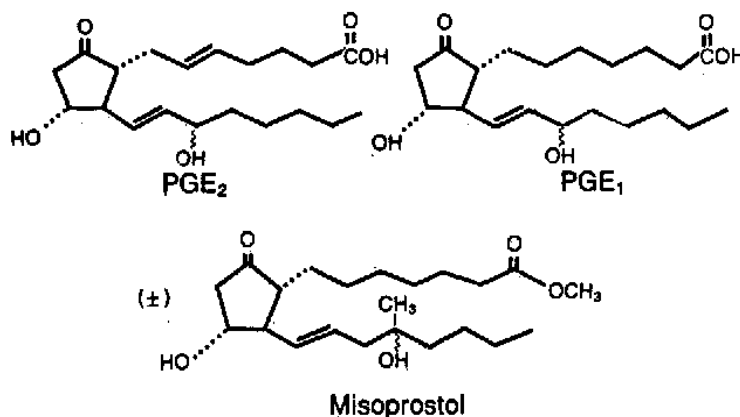


Figura 1. Fórmulas estruturais prostaglandina E1, prostaglandina E2 e misoprostol (Herting and Nissen 1986)

A primeira modificação realizada foi o deslocamento do grupamento hidroxila da posição 15 da cadeia lateral da prostaglandina E1 natural para a posição 16. A seguir, foi realizada a adição de um radical metil no carbono 16, aumentando significativamente a potência e a duração da ação, quando administrado oralmente (Tang, Gemzell-Danielsson, and Ho 2007). Diferenças na estrutura das prostaglandinas podem produzir compostos com ações clínicas diferentes.

O misoprostol foi originalmente desenvolvido para o tratamento da úlcera gástrica pela companhia farmacêutica Suíça Searle (agora Pfizer) e comercializada com o nome de Cytotec®, em 1973 nos Estados Unidos, para o tratamento da úlcera péptica. Nos anos 80, o Cytotec obteve uma reputação *off-label* de uterotônico que estimulava a cérvix uterina a amolecer, e o útero a contrair. Nos anos 90, a patente da Searle para o Cytotec® expirou e não foi renovada, muito provavelmente pelo seu uso *off-label*, e por estar associado ao mercado negro do aborto (MacDonald 2021).

Em 1999, o Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas lançou um boletim de prática endossando o medicamento e educando seus membros sobre seus usos para indução do parto. Em resposta, Searle emitiu uma carta desaconselhando fortemente o uso de Cytotec por mulheres grávidas devido às suas propriedades abortivas e lembrando os médicos de que a

empresa não tinha conduzido testes com relação às suas indicações reprodutivas (Cullen 2006). Consequentemente, seu uso começou a ser restrito em muitos hospitais e farmácias.

A venda de misoprostol ficou severamente restringida, ou suspensa, pelas autoridades de saúde pelas preocupações sobre o "uso indevido" - por exemplo, no Brasil, Chile e México. Nesses locais, o misoprostol poderia ser adquirido no mercado negro por preços altamente inflacionados (Zordo 2016; Drabo 2019). Mesmo em jurisdições onde o aborto é legal, e relativamente acessível, o medicamento ainda é alvo de polêmica.

Então, em 1984, o misoprostol foi introduzido no Brasil pelo laboratório Searle, com o nome comercial de Cytotec®. Embora licenciado para o tratamento de úlcera gástrica e duodenal, logo ganhou popularidade como medicamento abortivo (Mengue and Dal Pizzol 2008).

Relatos de casos publicados no período de 1991 a 1992 chamaram a atenção para um possível efeito teratogênico do misoprostol. A hipótese gerada pelos relatos de casos desencadeou a realização de estudos comparativos, todos no Brasil, demonstrando uma associação positiva entre misoprostol utilizado durante a gestação por via oral e/ou vaginal, em diferentes concentrações, e anomalias congênitas. (Mengue and Dal Pizzol 2008)

Em 1993, duas cartas publicadas no mesmo volume da revista *The Lancet* mostraram dados sobre o uso elevado do medicamento no Brasil para a indução do aborto. (Costa and Vessey 1993; Coêlho et al. 1993).

Em 1998, a ANVISA editou a Portaria 344/1998 para limitar o acesso ao medicamento misoprostol apenas aos estabelecimentos hospitalares, impedindo seu acesso nas farmácias (BRASIL, Ministério da Saúde 1998).

O Brasil, através do laboratório Hebron S/A Indústrias Químicas e Farmacêutica, foi um dos primeiros países a produzir independentemente um medicamento à base de misoprostol. O primeiro produto foi o comprimido com 25 µg de misoprostol para administração vaginal, indicado para indução do parto com colo imaturo, com o nome comercial de Prostokos®.

Após os estudos comprovando a bioequivalência do produto nacional com o produto importado (Cytotec®), a Anvisa aprovou, em novembro de 2001, o registro do Prostokos® 25 µg para indução do parto. Em março de 2005, foi aprovado o registro do Prostokos® 200 µg

para indução de aborto legal e, em 2006, o Prostokos® 100 µg, para indução de parto com feto morto de 22 a 30 semanas de gestação (Ariha, Lapa, and Pisaneschi 2010).

Em 2005, o laboratório Pfizer, que distribuía o medicamento à base de misoprostol no Brasil (Cytotec®), deixou de comercializá-lo, cancelando seu registro junto à ANVISA. Os hospitais que realizavam os abortos permitidos por lei passaram, desta forma, a fazer uso do Prostokos® (Ariha, Lapa, and Pisaneschi 2010).

Em 2010, o misoprostol foi incluído na lista de medicamentos essenciais pela Organização Mundial da Saúde, decisão que foi adotada também pelo Brasil. O medicamento foi inserido na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais do Ministério da Saúde (RENAME/MS – 2010).

O processo de controle do misoprostol estabelecido pela Anvisa permite somente a liberação do medicamento nos estabelecimentos hospitalares credenciados, visando seu uso racional, com prescrição e acompanhamento médico, em local e instalações adequadas, a fim de garantir a segurança na administração e a eficácia do medicamento para o fim a que se destina.

#### **4.2. Propriedades Farmacodinâmicas**

O misoprostol é um análogo sintético da prostaglandina E1, de ocorrência natural, diferenciado estruturalmente, devido à presença do grupo metil éster em C-1 e do grupo metila em C-16, em vez de C-15. O grupo metil éster é responsável pelo aumento da potência antissecretória, bem como pelo aumento da duração de ação desse fármaco que, no fígado, sofre hidrólise, transformando-se no ácido misoprostol, principal metabólito ativo. O misoprostol exerce ação direta nos receptores das prostaglandinas, com atuação no colágeno cervical, provocando mudanças na sua estrutura físico-química, ocasionando amolecimento, apagamento e maturação do colo uterino, favorecendo sua dilatação, além de promover e estimular a contração miométrial (Allen and O'Brien 2009).

As prostaglandinas apresentam diversos efeitos sobre o organismo. Na cérvix uterina atuam sobre a matriz extracelular, com dissolução das fibras do colágeno, aumento do ácido hialurônico e aumento do conteúdo de água na cérvix. Além disso, relaxam as desorganizadas fibras de músculo liso da cérvix e facilitam a dilatação, ao mesmo tempo em que permitem o acréscimo do cálcio intracelular, promovendo contração uterina eficaz e suave. Todos estes

mecanismos permitem o progressivo esvaecimento e a dilatação cervical, concomitante ao discreto aumento inicial da atividade uterina (Arias 2000).

### 4.3. Propriedades Farmacocinéticas

O primeiro estudo sobre farmacocinética do misoprostol, comparando a via de administração oral com a vaginal, foi realizado em 1997 nos Estados Unidos. Diferenças farmacocinéticas foram observadas entre as duas vias de administração, explicando as diferenças encontradas na prática clínica (Zieman et al. 1997).

Diferentemente da via oral, ocorre um aumento gradual na concentração plasmática após a administração vaginal do misoprostol, alcançando-se nível máximo após 70 a 80 minutos e seguindo um lento declínio, com nível da droga ainda detectável após seis horas. Assim, em função da concentração prolongada no soro do misoprostol administrado por via vaginal, sugere-se que, nesta via, devam ser utilizados intervalos mais longos entre as doses do que na via oral (Figura 2) (Zieman et al. 1997).

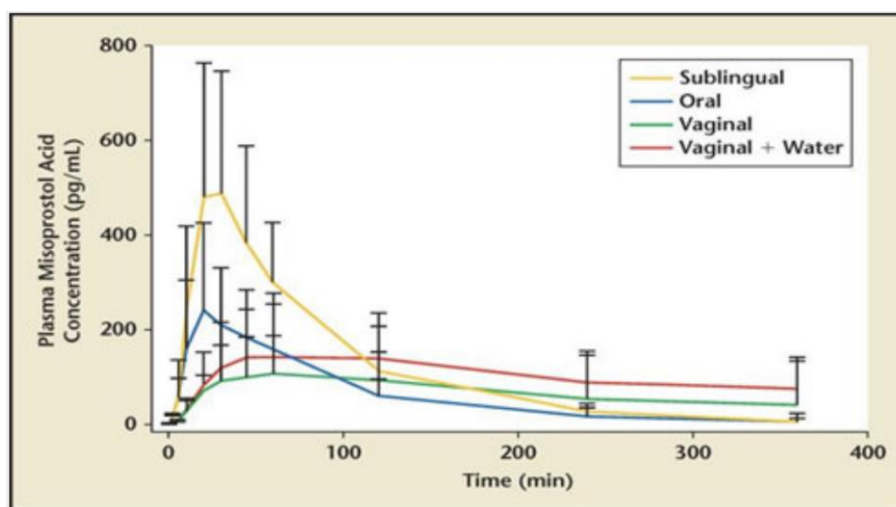


Figura 2. Concentração plasmática média do ácido de misoprostol de acordo com o tempo, segundo a via de administração sublingual, oral e vaginal. (Tang, Gemzell-Danielsson, and Ho 2007)

Estudos farmacocinéticos demonstraram que a absorção e eliminação do misoprostol pelo organismo diferem quando a droga é administrada por via oral, sublingual ou vaginal. Por via oral, os níveis séricos máximos são alcançados 20 a 30 minutos após a ingestão da droga, restando baixos níveis 4 horas após. Quando administrado por via vaginal, o pico máximo do misoprostol no plasma é alcançado entre 40 e 60 minutos, mantendo-se estável por até 2 horas

após a aplicação. A redução de 60 a 70% do pico máximo dos níveis séricos, é alcançada 4 horas após a administração, ainda detectável 6 horas após a administração. (Bygdeman 2003).

A vida média plasmática do misoprostol é de aproximadamente 30 minutos. Por via vaginal, o primeiro passo no metabolismo hepático, presente nas outras vias, não ocorre, mantendo os níveis plasmáticos elevados por um período mais prolongado. Deste modo, a diferença na ação sobre a contratilidade uterina representa provavelmente a diferença no índice de absorção e metabolismo (Gemzell-Danielsson, Bygdeman, and Aronsson 2006).

#### **4.4. Reações adversas**

De acordo com o protocolo misoprostol do Ministério da saúde, os principais efeitos adversos (todos dose-dependentes) são: náuseas, vômitos, dor abdominal e diarreia ocorrem em 10 a 30% dos casos e são mais frequentes quando utilizadas dose mais altas, intervalos mais curtos entre as doses e se administra pela via oral e sublingual. (Brasil, Ministério da Saúde 2014).

Estudos têm demonstrado que a dose ideal em termos de eficácia e efeitos colaterais é de 400 µg (Singh and Fong 2000). Os efeitos secundários, descritos durante o uso do misoprostol e de outras prostaglandinas, incluem dor abdominal discreta na maioria dos pacientes, diarreia (dose dependente), flatulência, náuseas, vômitos, fadiga, cefaleia, febre, calafrios, sangramento prolongado e abundante, dependendo da idade gestacional. Estes efeitos tendem a diminuir nas primeiras horas, após a eliminação do feto, podendo se prolongar por 24 a 48 horas.

Os principais efeitos adversos observados com a administração do misoprostol são calafrios, diarreia, náuseas, vômitos, taquissístolia, hiperestimulação uterina, hipertermia e eliminação de mecônio (Alfirevic 2001; Hofmeyr, Gülmezoglu, and Pileggi 2010).

A ruptura uterina tem sido associada à utilização do misoprostol para indução do parto, o que o torna contraindicado para indução do parto em gestações com cicatriz uterina (Wing, Lovett, and Paul 1998). Em um estudo, a ruptura de incisão uterina foi observada em dois casos de gestantes com cesariana anterior que tiveram o parto induzido com misoprostol, no total de 17 pacientes estudadas. O misoprostol foi administrado na dosagem de 25 µg a cada seis horas até um máximo de quatro doses. No primeiro caso de ruptura verificou-se evolução do trabalho de parto dentro de 23 horas até a dilatação total, com período expulsivo de duas horas. Utilizou-

se nova dose de misoprostol e ocitocina, com diagnóstico de corioamnionite durante o trabalho de parto. No segundo caso foram administradas três doses de misoprostol. Foi observada na primeira dose a manutenção de contrações regulares durante oito horas. Após 27 horas da primeira dose, com 4 cm de dilatação, a parturiente foi submetida à cesariana de emergência, com suspeita (confirmada) de ruptura uterina (Wing, Lovett, and Paul 1998).

Um relato de caso relacionou anemia hemolítica aguda com acantocitose ao uso de altas doses de misoprostol (Filippini et al. 2007). Todavia, são necessárias novas evidências para confirmação desta associação. Outro relato de caso evidenciou um caso de morte materna devido à superdosagem de misoprostol oral, com o objetivo de promover abortamento. A paciente ingeriu 12 mg da medicação e apresentou falência de múltiplos órgãos, sinais de abdome agudo e instabilidade hemodinâmica com hemorragia digestiva superior. Submeteu-se à laparotomia exploradora com evidência de necroses esofágica e gástrica (Henriques et al. 2007).

Em relação aos relatos de caso, não se pode estabelecer associação causal e deve-se ainda frisar que ambos os relatos referem-se ao uso de doses de misoprostol elevadas, que não são habitualmente utilizadas na prática clínica.

#### **4.5. Estudos com misoprostol na indução do abortamento**

Em 30 anos de uso, o misoprostol veio ocupar um lugar de destaque entre as alternativas de métodos de preparo cervical e indução do parto, seja a termo ou não.

Em 1960, já era sabido do efeito das prostaglandinas no útero, embora não fosse observado em estudos animais (Kauppinen et al. 1970). Mesmo assim, dois estudos foram realizados em mulheres que estavam em busca de aborto legal no primeiro trimestre de gestação. O tratamento realizado foi de duas doses de 400µg de misoprostol, administrado com 4-5 horas de intervalo. O primeiro estudo relatou que o misoprostol causou aumento na frequência e intensidade das contrações comparado ao placebo (Herting and Nissen 1986). No segundo estudo, a administração do misoprostol foi associada a incidência de sangramento uterino, quando comparado ao placebo (Herting and Nissen 1986).

Em um outro estudo, gestantes do segundo trimestre receberam 200 mg de mifepristone e, após 36 a 48 horas, foram randomizadas entre a administração de 200µg de misoprostol oral ou vaginal, a cada 3 horas, no máximo 5 doses nas primeiras 24 horas. As

mulheres que receberam misoprostol oral também receberam um placebo vaginal (vitamina B6), enquanto as que receberam misoprostol vaginal receberam um placebo oral. Se eles não abortassem, um segundo curso era dado pela mesma rota. O percentual de mulheres que abortou em 24 horas no grupo vaginal (90%; 44 de 49; 95% CI= 78,2% a 95,5%) foi significativamente maior do que no grupo oral (69%; 34 de 49; 95% CI= 55,4% a 80,5%) (Ho et al. 1997).

Para estudar a eficácia de um regime de repetidas doses de misoprostol vaginal no manejo do primeiro trimestre, 104 gestantes no primeiro trimestre foram tratadas com uma dose inicial de 400 µg de misoprostol via vaginal e, após quatro horas, outras doses de 400µg foram dadas, chegando ao máximo de três doses. A taxa de expulsão total foi de 85,6%. Cinquenta das 104 (48,1%, 95% CI= 38,7% a 57,5%) mulheres foram submetidas à evacuação cirúrgica. Em 36 (34,6%, 95% CI = 26,2% a 44,2%) foram obtidos produtos mínimos, ou não e estes foram considerados abortos completos (Seyam et al. 2008).

Uma meta-análise verificou que regimes que aumentavam a dose apresentavam mais efeitos colaterais; 600µg misoprostol via sublingual, ou 800µg misoprostol via vaginal, como a primeira dose foi mais eficaz para se obter um aborto completo dentro de 24 horas. A idade gestacional variou entre 8 e 13 semanas. Pode-se explicar que uma única dose alta de misoprostol pode ter produzido aborto completo na maioria das mulheres. Foi descoberto que o tratamento menos eficaz era o 400 µg de misoprostol via oral. Devido ao efeito de primeira passagem pelo fígado, reduziu muito a biodisponibilidade do medicamento. Rotas alternativas de administração como vaginal e sublingual evitam o efeito de primeira passagem do fígado porque permitem que os medicamentos sejam absorvidos diretamente na circulação sistêmica (Wu et al. 2017)

#### **4.6. Tratamento preconizado com uso exclusivo de Misoprostol**

De acordo com o Protocolo do Ministério da Saúde para esvaziamento uterino no 1º trimestre de gestação (aborto legal ou retido), o uso do misoprostol é orientado da seguinte forma:

- 1ª opção: Misoprostol – 4 comprimidos de 200µg (800µg) via vaginal a cada 12 horas (3 doses-0,12 e 24 horas).
- 2ª opção: Misoprostol – 2 comprimidos de 200 µg (400 µg) via vaginal a cada 8 horas).

Em 2017, a Federação Internacional de Obstetrícia e Ginecologia produziu um gráfico detalhando doses recomendadas de misoprostol quando usado sozinho, para uma variedade de indicações ginecológicas e obstétricas.

Gestantes com até 13 semanas de gestação a recomendação:

- Para interrupção da gestação é de 800 µg via sublingual a cada 3 horas ou via vaginal/via bucal a cada 3–12 horas (2–3 doses).
- Para aborto retido, 800 µg via vaginal a cada 3 horas (x2) ou 600 µg via sublingual a cada 3 horas (x2).
- Aborto incompleto é recomendado 600 µg via oral (x1) ou 400 µg via sublingual (x1) ou 400–800 µg via vaginal (x1)
- Preparação cervical para aborto cirúrgico, 400 µg, sublingual, 1 hora antes da cirurgia ou via vaginal, 1 hora antes do procedimento.

Gestantes entre 13-26 semanas de gestação:

- Para interrupção da gestação 13-24 semanas é de 400µg via vaginal/ sublingual/ bucal (nas bochechas) após 3 horas. 23-26 semanas é de 200µg após 4 horas.
- Para morte fetal, 200µg via vaginal/ sublingual/ bucal (nas bochechas) após 4-6 horas.
- Para aborto inevitável 200µg via vaginal/ sublingual/ bucal (nas bochechas) após 6 horas.
- Preparação cervical para aborto cirúrgico, 13-19 semanas, 400µg via vaginal, 3-4 horas antes do procedimento.

Gestantes >26 semanas de gestação:

- Para interrupção da gestação entre 27-28 semanas é de 200µg via vaginal/ sublingual/ bucal (nas bochechas) a cada 4 horas. 23-26 semanas é de 200µg após 4 horas. ≥ 28 semanas, 100µg via vaginal/ sublingual/ bucal (nas bochechas) a cada 6 horas.
- Para morte fetal, 27-28 semanas de gestação, usar 100µg via vaginal/ sublingual/ bucal (nas bochechas) a cada 4 horas. ≥ 28 semanas, 25µg via vaginal a cada 6 horas ou 25µg via oral a cada 2 horas.
- Indução de parto a recomendação é de 25µg via vaginal a cada 6 horas ou 25µg via oral a cada 2 horas.



Uso pós-parto:

- Profilaxia hemorragia pós-parto: 600 µg via oral (x1) ou prevenção secundária hemorragia pós-parto 800 µg via sublingual (x1).
- Tratamento de hemorragia pós-parto 800 µg via sublingual (x1). (Morris et al. 2017).

## **5. JUSTIFICATIVA**

Os estudos realizados não são conclusivos se existe maior eficácia na dilatação uterina utilizando misoprostol 400 µg ou 200 µg após um período de 6 horas, como preparo do colo uterino antes do esvaziamento com AMIU. Um estudo prospectivo mostra-se necessário para avaliar qual tratamento apresenta melhores resultados no preparo cérvice uterina. Nesse sentido, podemos utilizar um estudo de não inferioridade.

## **6. HIPÓTESES**

Hipótese nula (H0)

A porcentagem da dilatação cervical com 200µg de misoprostol, mais o valor de 25%, é menor do que a porcentagem esperada no grupo controle (400 µg misoprostol) de 96%.

Hipótese alternativa (H1)

A porcentagem da dilatação cervical com 200µg de misoprostol, mais o valor de 25%, é maior ou igual a porcentagem esperada no grupo controle (400 µg misoprostol) de 96%.

## **7. OBJETIVO**

### **7.1. Principal**

Comparar a eficácia do preparo da cérvix uterina antes do procedimento de aspiração manual intrauterina, usando 200µg ou 400µg de misoprostol por via vaginal, inserido em um tempo médio de 6 horas, em abortamento de 1º trimestre.

### **7.2. Secundário**

Foi feita uma comparação entre os dois grupos em relação ao diâmetro cervical inicial. O diâmetro cervical inicial foi medido com cânula de Karmann, começando com uma cânula com um diâmetro em milímetros igual ou 1 mm menor do que a idade gestacional, até que a cânula maior fosse facilmente introduzida no útero (do tamanho 4 ao 12). Uma dilatação aceitável foi de 8 mm. Uma dilatação cervical  $\geq 8$ mm foi considerado um desfecho bem-sucedido, conforme sugerido na literatura (Fong, Singh, and Prasad 1998).

Escore de dor antes do procedimento foram outro resultado secundário. Uma escala visual analógica/numérica (EVA/EVN), variando de zero (sem dor) a 10 (pior dor possível), era cegamente obtido pela enfermeira responsável pouco antes do procedimento.

Tempo cirúrgico, desde a entrada na sala de cirurgia até a saída, medido em minutos, complicações cirúrgicas, ou seja, sangramento uterino, laceração cervical e readmissão hospital, em até 30 dias devido a complicações relacionadas ao procedimento foram obtidas para comparação. O sangramento uterino foi determinado quando medidas adicionais eram tomadas no final do procedimento, por exemplo, uso de metilergometrina intramuscular; a laceração cervical foi determinada quando suturas eram necessárias.

## 8. REFERÊNCIAS

- Alexander, Sophie, Katherine Wildman, Weihong Zhang, Martin Langer, Christian Vutuc, and Gunilla Lindmark. 2003. “Maternal Health Outcomes in Europe.” *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology* 111 Suppl 1 (November): S78–87.
- Alfirevic, Z. 2001. “Oral Misoprostol for Induction of Labour.” *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd001338>.
- Allen, Rebecca, and Barbara M. O’Brien. 2009. “Uses of Misoprostol in Obstetrics and Gynecology.” *Reviews in Obstetrics and Gynecology* 2 (3): 159–68.
- Arias, F. 2000. “Pharmacology of Oxytocin and Prostaglandins.” *Clinical Obstetrics and Gynecology* 43 (3): 455–68.
- Arilha, Maragareth, Thaís de Souza Lapa, and Tatiane Crenn Pisaneschi. 2010. “Aborto Medicamentoso No Brasil.” In *Aborto Medicamentoso No Brasil*, 200–200.
- BRASIL, Ministério da Saúde. 1998. “Área Técnica de Saúde Da Mulher. Parto, Aborto E Puerpério: Assistência Humanizada à Mulher.” Ministério da Saúde Brasília.
- Brasil, Ministério da Saúde. 2014. *Atenção Humanizada Ao Abortamento: Norma Técnica*. Edited by M. Saúde Brasil. 2nd ed. Ministério da Saúde.
- Bygdeman, Marc. 2003. “Pharmacokinetics of Prostaglandins.” *Best Practice & Research. Clinical Obstetrics & Gynaecology* 17 (5): 707–16.
- Cardoso, Bruno Baptista, Fernanda Morena Dos Santos Barbeiro Vieira, and Valeria Saraceni. 2020. “Abortion in Brazil: What Do the Official Data Say?” *Cadernos de Saude Publica* 36Suppl 1 (Suppl 1): e00188718.
- Coelho, H. L., A. C. Teixeira, A. P. Santos, E. B. Forte, S. M. Morais, C. La Vecchia, G. Tognoni, and A. Herxheimer. 1993. “Misoprostol and Illegal Abortion in Fortaleza, Brazil.” *The Lancet* 341 (8855): 1261–63.

- Costa, S. H., and M. P. Vessey. 1993. "Misoprostol and Illegal Abortion in Rio de Janeiro, Brazil." *The Lancet* 341 (8855): 1258–61.
- Cullen, Michael. 2006. "Important Drug Warning Concerning Unapproved Use of Intravaginal or Oral Misoprostol in Pregnant Women for Induction of Labor Abortion." *St. Louis: Skokie, IL Searle*.
- Drabo, Seydou. 2019. "A Pill in the Lifeworld of Women in Burkina Faso: Can Misoprostol Reframe the Meaning of Abortion." *International Journal of Environmental Research and Public Health* 16 (22). <https://doi.org/10.3390/ijerph16224425>.
- Dugas, Carla, and Valori H. Slane. 2021. "Miscarriage." In *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
- Filippini, Alida, Giuliano Villa, Roberto Corrocher, and Lucia De Franceschi. 2007. "Acute Hemolytic Anemia with Acanthocytosis Associated with High-Dose Misoprostol for Medical Abortion." *Annals of Emergency Medicine* 50 (3): 289–91.
- Fong, Y. F., K. Singh, and R. N. Prasad. 1998. "A Comparative Study Using Two Dose Regimens (200 Microg or 400 Microg) of Vaginal Misoprostol for Pre-Operative Cervical Dilatation in First Trimester Nulliparae." *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 105 (4): 413–17.
- Gemzell-Danielsson, Kristina, Marc Bygdeman, and Annette Aronsson. 2006. "Studies on Uterine Contractility Following Mifepristone and Various Routes of Misoprostol." *Contraception* 74 (1): 31–35.
- Henriques, Alexandra, Alexandre V. Lourenço, Ana Ribeirinho, Helena Ferreira, and Luís M. Graça. 2007. "Maternal Death Related to Misoprostol Overdose." *Obstetrics and Gynecology* 109 (2 Pt2): 489–90.
- Herting, R. L., and C. H. Nissen. 1986. "Overview of Misoprostol Clinical Experience." *Digestive Diseases and Sciences* 31 (2 Suppl): 47S – 54S.

Hofmeyr, G. Justus, A. Metin Gülmezoglu, and Cynthia Pileggi. 2010. "Vaginal Misoprostol for Cervical Ripening and Induction of Labour." *Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 10 (October): CD000941.

Ho, P. C., S. W. Ngai, K. L. Liu, G. C. Wong, and S. W. Lee. 1997. "Vaginal Misoprostol Compared with Oral Misoprostol in Termination of Second-Trimester Pregnancy." *Obstetrics and Gynecology* 90 (5): 735–38.

Javert, C. T. 1961. "The Incompetent Cervix." *New York State Journal of Medicine* 61 (April): 1262–67.

Kauppinen, M. A., Erkki Tamminen, Kalle Achté, Lars Philip Bengtsson, Pekka Ylöstalo, Ulla Roth-Brandel, and Atef H. Moawad. 1970. *A Comparative Study on the Influence of Prostaglandin E1, Oxytocin, and Ergometrin on the Pregnant Human Uterus: By Ulla Roth-Brandel, Marc Bygdeman & Nils Wiqvist. An Evaluation of the Possible Use of Prostaglandin E1, E2, and F2a for Induction of Labour, by Ulla Roth-Brandel & Malcolm Adams. Effect of Intravenous Administration of Prostaglandin E1 and F2a on the Contractility of the Non-Pregnant Human Uterus in Vivo.* Northern Association of Obstetricians and Gynaecologists.

Lumbiganon, P., J. Hofmeyr, A. M. Gülmezoglu, A. Pinol, and J. Villar. 1999. "Misoprostol Dose-Related Shivering and Pyrexia in the Third Stage of Labour. WHO Collaborative Trial of Misoprostol in the Management of the Third Stage of Labour." *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 106 (4): 304–8.

MacDonald, Margaret E. 2021. "Misoprostol: The Social Life of a Life-Saving Drug in Global Maternal Health." *Science, Technology & Human Values* 46 (2): 376–401.

"Medical Management of First-Trimester Abortion." 2014. *Contraception* 89 (3): 148–61.

Mengue, Sotero Serrate, and Tatiane da Silva Dal Pizzol. 2008. "Misoprostol, Abortion and Congenital Malformations." *Revista Brasileira de Ginecologia E Obstetrícia* 30 (6): 271–73.

Mohammadian, Shima, Anahita Tavana, Shahrzad Tavana, Aida Mohammadian, and Masoumeh Fallahian. 2015. "Cervical Priming by Misoprostol before Diagnostic Dilatation and

Curettage: A Randomized Clinical Trial.” *Journal of Reproduction & Infertility* 16 (3): 162–66.

Morris, Jessica L., Beverly Winikoff, Rasha Dabash, Andrew Weeks, Anibal Faundes, Kristina Gemzell-Danielsson, Nathalie Kapp, et al. 2017. “FIGO’s Updated Recommendations for Misoprostol Used Alone in Gynecology and Obstetrics.” *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12181>.

Nicholson, James M., Samuel Parry, Aaron B. Caughey, Sarah Rosen, Allison Keen, and George A. Macones. 2008. “The Impact of the Active Management of Risk in Pregnancy at Term on Birth Outcomes: A Randomized Clinical Trial.” *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 198 (5): 511.e1–15.

Quenby, Siobhan, Ioannis D. Gallos, Rima K. Dhillon-Smith, Marcelina Podeseck, Mary D. Stephenson, Joanne Fisher, Jan J. Brosens, et al. 2021. “Miscarriage Matters: The Epidemiological, Physical, Psychological, and Economic Costs of Early Pregnancy Loss.” *The Lancet* 397 (10285): 1658–67.

Regan, L., and R. Rai. 2000. “Epidemiology and the Medical Causes of Miscarriage.” *Bailliere’s Best Practice & Research. Clinical Obstetrics & Gynaecology* 14 (5): 839–54.

Seyam, Y. S., M. A. Flamerzi, M. M. Abdallah, and B. Ahmed. 2008. “Vaginal Misoprostol in the Management of First Trimester Non-Viable Pregnancy.” *Qatar Medical Journal*. <https://doi.org/10.5339/qmj.2008.1.9>.

Simpson, Joe Leigh. 2007. “Causes of Fetal Wastage.” *Clinical Obstetrics and Gynecology* 50 (1): 10–30.

Singh, K., and Y. F. Fong. 2000. “Preparation of the Cervix for Surgical Termination of Pregnancy in the First Trimester.” *Human Reproduction Update* 6 (5): 442–48.

Tang, O. S., K. Gemzell-Danielsson, and P. C. Ho. 2007. “Misoprostol: Pharmacokinetic Profiles, Effects on the Uterus and Side-Effects.” *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2007.09.004>.



Tunçalp, Ozge, A. Metin Gülmezoglu, and João Paulo Souza. 2010. “Surgical Procedures for Evacuating Incomplete Miscarriage.” *Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 9 (September): CD001993.

Warren, Jennifer E., and Robert M. Silver. 2008. “Genetics of Pregnancy Loss.” *Clinical Obstetrics and Gynecology* 51 (1): 84–95.

Webber, Kylie, and Rosalie M. Grivell. 2015. “Cervical Ripening before First Trimester Surgical Evacuation for Non-Viable Pregnancy.” *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd009954.pub2>.

Wing, D. A., K. Lovett, and R. H. Paul. 1998. “Disruption of Prior Uterine Incision Following Misoprostol for Labor Induction in Women with Previous Cesarean Delivery.” *Obstetrics and Gynecology* 91 (5 Pt 2): 828–30.

World Health Organization. 2012. “Unsafe Abortion Incidence and Mortality: Global and Regional Levels in 2008 and Trends during 1990-2008.” World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/75173/?sequence=1>.

2015. *Abortamento Seguro: Orientação Técnica e de Políticas Para Sistemas De Saúde*. World Health Organization.

Wu, Hang-Lin, Sheeba Marwah, Pei Wang, Qiu-Meng Wang, and Xiao-Wen Chen. 2017. “Misoprostol for Medical Treatment of Missed Abortion: A Systematic Review and Network Meta-Analysis.” *Scientific Reports* 7 (1): 1664.

Zieman, M., S. K. Fong, N. L. Benowitz, D. Banskter, and P. D. Darney. 1997. “Absorption Kinetics of Misoprostol with Oral or Vaginal Administration.” *Obstetrics and Gynecology* 90 (1): 88–92.

Zordo, Silvia De. 2016. “The Biomedicalisation of Illegal Abortion: The Double Life of Misoprostol in Brazil.” *História, Ciências, Saúde--Manguinhos* 23 (1): 19–36.

## 9. ARTIGO EM INGLÊS

O presente estudo foi aceito para publicação na revista *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* em dezembro de 2021.

(Impact Factor=2.435)

Title: Lower and Extended Dosage of Misoprostol for Cervical Ripening in 1st Trimester Miscarriage (MISO200): a Randomized Clinical Trial

Michele STRELOW, Pharmacist, MSc

*Graduate School in Health Sciences: Gynecology and Obstetrics, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil*

Jackson MAISSIAT, Mr.

*Medical Student at the Department of Obstetrics and Gynecology, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, School of Medicine, Porto Alegre, RS, Brazil*

Michele S. SAVARIS, Mrs.

*Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil*

Daniel M da SILVA, Pharmacist, MSc., Ph.D

*Emergency Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil*

Ricardo F. SAVARIS, MD, MSc, Ph.D

*Department of Obstetrics and Gynecology, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, School of Medicine, Porto Alegre, RS, Brazil*

All the authors in the study report no conflicts of interest

Funding: Fundação Incentivo Pesquisa e Eventos Grant 16-0309

Role of the funding source: financial support for office supplies

This study was conducted at the Gynecologic Emergency Unit from Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil

1) Date of registration at the [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov): November 6th, 2016

2) Date of initial participant enrollment: December 21, 2016

3) Clinical trial identification number: NCT02957305

4) URL of the registration site: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02957305>

5) raw data is available at <https://doi.org/10.7910/DVN/VEADDE>

Corresponding author:

Ricardo F Savaris, MD, Ph.D.  
Hospital de Clínicas de Porto Alegre - Serv. Ginecologia e Obstetrícia  
Rua Ramiro Barcelos, 2350/1124  
Porto Alegre, RS, Brazil  
90035-903  
[rsavaris@hcpa.edu.br](mailto:rsavaris@hcpa.edu.br)  
phone: +55 51 33598117

Abstract word count: 262

Word count: 2600

### **Highlights**

The use of 200µg of misoprostol may be used for priming uterine cervix before manual vacuum aspiration in first-trimester miscarriage.

## **Abstract**

**Objective:** To compare the efficacy of priming the uterine cervix before Manual Vacuum Aspiration (MVA) using 200µg or 400µg of vaginal misoprostol, inserted a mean time of 6 hours before MVA in first trimester miscarriage.

**Study Design:** Randomized, triple-blind, non-inferiority clinical trial. Patients between 18 and 50 years old, with a diagnosis of miscarriage, were eligible for the study. Patients were allocated to receive either 200µg or 400µg of misoprostol before the MVA. The primary outcome was the need to dilate the uterine cervix with mechanical dilators (Hegar dilators). As a secondary outcome, cervical dilatation  $\geq 8$  mm before the procedure was considered successful. A difference of  $< 25\%$  was considered as non-inferior.

**Results:** Between December 21, 2016 and October 6, 2019, 269 women were screened. After screening, 105 and 106 women received 200µg and 400µg of misoprostol, respectively. Mechanical cervical dilatation was not necessary in 84.8% (95%CI 77% to 90%) and 96.2% (95%CI 91% to 99%), in the 200µg and 400µg groups, respectively [difference = 11.5% (95%CI 3.7% to 19.2%)]. Cervical dilatation of  $\geq 8$  mm was 52.4% (95%CI 42.9% to 61.7%) in the 200µg misoprostol group, while in the 400 µg group was 71.7% (95%CI 62.5% to 79.4%) [difference = 19.3% (95%CI 6.5 to 32.2)].

**Conclusion:** After a mean time of 6 hours, 200µg of vaginal misoprostol is not inferior to 400µg of misoprostol for cervical priming before MVA, in first trimester miscarriage. This non-inferiority was not observed when the  $\geq 8$ mm criterion was considered.

**Keywords** - cervical dilation, first trimester, miscarriage, misoprostol, uterine aspiration

## Introduction

Miscarriage is defined by the World Health Organization as the interruption of pregnancy up to 20-23 weeks, or the products of pregnancy weighing less than 500 grams[1]. According to international guidelines, uterine evacuation can be achieved either by pharmacological or by surgical treatment in the first trimester of pregnancy[2,3].

Vacuum aspiration is associated with decreased blood loss, low levels of pain, and a shorter duration of the procedure[4]. Currently, MVA is the technique recommended by the American College of Obstetricians and Gynecologists[5], by the International Federation in Obstetrics and Gynaecology (FIGO)[6], and by the Brazilian Ministry of Health [7]. Although the Society of Family Planning does not recommend routine cervical priming for first-trimester surgical abortion [8], the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists guidelines state routine cervical preparation before surgical abortion may be beneficial in all cases, but is particularly beneficial where risk factors for cervical injury or uterine perforation exist, such as adolescents aged  $\leq 17$  years, advanced gestational age (particularly among multiparae), cervical anomalies or previous surgery, or when a less experienced surgeon is operating [9], which is the case within teaching hospitals with residents. Resident physicians are more likely to perform failed abortions [10].

In a Cochrane review, the authors concluded that when adequate time elapses between misoprostol administration and surgical procedure, lower doses are as effective and result in lower rates of side-effects[11].

Due to hospital administrative issues, all of our procedures are scheduled in the afternoon, yielding a median time of 6 hours between the insertion of misoprostol into the vagina and the procedure. The standard care of MVA at our gynecologic emergency unit (GEU) consists in prescribing nothing by mouth, continuous intravenous dextrose 5% in water solution (1.5 ml/min), 400 $\mu$ g of misoprostol for priming the uterine cervix, and intravenous dipyron monohydrate (1g) if needed for pain, before the MVA procedure. The MVA procedure is performed under general anesthesia, by an anesthesiologist, in the operating room. General anesthesia should be employed in centers where it is available and by the patient's decision, according to Brazilian Health Ministry.[7]

Without changing the standard of care, this trial questioned the efficacy of 200  $\mu$ g of misoprostol for priming the uterine cervix before MVA over an extended period of time, in first-trimester miscarriage.

After a PUBMED search using the following terms (misoprostol) AND (abortion) OR (miscarriage) AND ((vaginal)) AND (cervical priming) NOT (oral)) NOT (sublingual), filtered to randomized clinical trial (September 11, 2021), 16 articles were retrieved. To the best of our knowledge, we were not able to identify any clinical trial comparing the vaginal use of 200 $\mu$ g and 400 $\mu$ g of misoprostol 6 hours before MVA in a nullipara and multipara population.

The objective of this study is to compare the efficacy of priming the uterine cervix before MVA using 200 $\mu$ g or 400 $\mu$ g of vaginal misoprostol, inserted for a mean time of 6 hours

before MVA in first-trimester miscarriage. These results may be used by international guidelines, as WHO[3] and FIGO.[12]

## **Methods**

### *Trial design, ethical approval, and Funding*

This is a prospective, randomized, parallel, two-armed, triple-blind, non-inferiority clinical trial with a 1:1 ratio. Ethical approval was obtained by the Internal Review Board at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) and registered in the ClinicalTrials.gov registry: NCT02957305. All patients gave their written consent before entering the study. FIPE (Fundação Incentivo Pesquisa e Eventos) only provided financial support for office supplies, under Grant 16-0309.

### *Participants*

Patients between 18 and 50 years old attending the GEU at HCPA with a diagnosis of miscarriage were eligible to participate in the study if they were scheduled for first-trimester (from 5 to 11 weeks of pregnancy) MVA. Gestational age was determined by ultrasound. Gestational age of those with retained products of conception was considered according to the previous ultrasound performed within the last 7 days. Miscarriage was defined as the absence of a fetal heartbeat in an embryo with a craniocaudal length >7mm[13], a gestational sac with a mean diameter >25mm without any inner structure, no gestational development as demonstrated by two consecutive ultrasounds at least one week apart[5,14], or the presence of products of conception inside the uterus measuring >15mm[15]. Exclusion criteria included evidence of current pelvic infection (total white blood cells >14,000 cells/ml[16], presence of pus leaking from inside the uterine cervix, history of cervical incompetence, hypovolemic shock (systolic pressure <90mmHg), Marfan syndrome, congestive heart failure, chronic obstructive pulmonary disease, known allergy to misoprostol, open internal cervical os at presentation (diagnosed clinically by vaginal examination), known coagulopathy, twin pregnancy, previous conization of the cervix, concomitant use of IUD, presence of ectopic pregnancy, or refusal to participate.

Data were collected at the GEU at HCPA, a tertiary teaching hospital in Porto Alegre, RS, Brazil.

### *Intervention*

Patients were screened and enrolled in the GEU on the day of their procedure. After enrollment, they were randomized to receive the intervention. The intervention included the digital introduction of one or two tablets of misoprostol (misoprostol tablets of 200 µg each - Prostokos; Hebron, Caruaru, Brazil) into the vagina. The control arm received 2x200µg of misoprostol, while the experimental arm, 1x200 µg. Tablets were placed in the posterior

vaginal fundus before MVA, in the morning (until 11 a.m.). In the afternoon (after 4 p.m.), MVA was performed under general anesthesia in an operating room. The procedure was performed by 28 different ObGyn residents during their rotation, under staff supervision, over a period of 3 years.

### *Outcome measures*

A successful main outcome was considered when the attending physician obtained a sufficient spontaneous dilatation without additional dilatation to perform MVA. The need for a Hegar dilator to achieve proper cervical dilatation was considered as a proxy for not having a proper cervical ripening.

As a secondary outcome, a comparison was made between the two groups relative to the initial cervical diameter. The initial cervical diameter was measured with Karmann cannula, starting with a cannula with a diameter in millimeters equal to or 1 mm less than the gestational age, until the biggest cannula was easily introduced into the uterus (from size 4 to 12). An acceptable dilatation was 8mm. A cervical dilatation  $\geq 8$ mm was considered a successful outcome, as suggested in the literature[17].

Pain scores before the procedure were another secondary outcome. A verbal analog scale (VAS), ranging from zero (no pain) to 10 (worst possible pain), was blindly obtained by the attending nurse just before the procedure.

Surgical time, from entering the operating room, until leaving it, measured in minutes, surgical complications, i.e., uterine bleeding, cervical laceration, and hospital readmission, within 30 days due to complications related to the procedure were obtained for comparison. Uterine bleeding was determined when additional measures were taken by the end of the procedure, e.g., use of intramuscular methylergometrine; cervical laceration was determined when sutures were required.

### *Sample size*

Sample size was calculated according to the literature for a non-inferiority trial[18]. We expected that cervical dilatation would be achieved in 96% of the cases using 400 $\mu$ g of misoprostol and 86% in the 200 $\mu$ g group. If there is a true difference in favor of the 400 $\mu$ g treatment of 10% (96% vs 86%), then at least 184 patients were required to be 95% sure that the upper limit of a one-sided 97.5% confidence interval (or equivalently a 95% two-sided confidence interval) would exclude a difference in favor of the 400  $\mu$ g group of more than 25%.

The determination of non-inferiority margins was based on the literature.[19] The noninferiority margin is normally determined by dividing by 2 the effect of the active drug, compared to placebo/new treatment. The efficacy of 200  $\mu$ g and 400  $\mu$ g of vaginal

misoprostol to achieve a cervical dilation > 8 mm was 23.3% and 96%, respectively using a 3 hour period. [19] The non-inferiority margin was determined using a conservative difference of 33%, instead of 50%, between the 200µg effect (23.3%), compared to the 400µg dose (96.7%), i.e.,  $73.4 / 3 = 24.46$ . [17,19,20]

### *Randomization*

Sequence generation for randomization was obtained from an online application ([www.randomization.com](http://www.randomization.com)) and patients were allocated in blocks of four, as suggested in the literature[23].

The allocation concealment mechanism was obtained by using numerically coded, sequenced, and sealed opaque envelopes. The envelopes were only opened after inclusion of the patients in the study. Random sequence allocation was performed by one of the researchers (DMDS) who did not interact with the patients.

Staff from the GEU enrolled the patients. Another researcher (RFS) assigned participants to the intervention, introduced the tablets but did not perform the procedure.

### *Blinding*

The investigator responsible for the procedure, the patients, and those who performed the statistical analysis were blinded to the treatment. Statistical analysis was automatically performed by a pivot table as daily data were added to our database. Google Forms and Google Sheets (Google LLC, Menlo Park, CA, USA) were used to gather and analyze the data, respectively.

To reduce bias and maintain blinding, the introduction of misoprostol into the vagina was performed twice during digital examination. The second time, either a second tablet was introduced, or not. Patients were not able to see the preparation of the introduction of misoprostol. those that performed the procedure were blind to the randomization.

### *Statistical methods*

Statistical analysis was performed using the Fisher exact test and a 95% confidence interval for binary outcomes. For continuous variables, the Student t-test or Mann-Whitney U test was applied if data had a normal or abnormal distribution, respectively. Normal distribution was verified by the D'Agostino-Pearson omnibus normality test. Statistical analysis was performed using GraphPad Prism version 8.4.1 for Mac, GraphPad Software, San Diego, California, USA.



## Results

Between December 21, 2016, and October 19, 2019, 269 women with first-trimester miscarriages were screened for the study. Of these, 58 did not meet the inclusion criteria and were excluded (Figure 1).

The remaining 211 women were randomly assigned to one of two treatment groups: 106 women received 400µg of misoprostol, while 105 women received 200µg of misoprostol. No losses occurred after randomization. Further details are depicted in Figure 1.

The mean time between misoprostol insertion into the vagina and the initiation of the procedure was similar in both groups. Further details of the sample population are presented in Table 1.

Table 2 depicts the primary and secondary outcomes. The non-inferiority result (i.e., <25%) was met when the need for cervical dilatation was considered but not in the  $\geq 8$ mm criteria. The mean (standard deviation) pain values before the procedure were 1.3 (2.6) and 1.8(2.9) in 200µg and 400µg groups, respectively.

Uterine hemorrhage was observed in the 400µg (1 out of 106; 0.9%) and in the 200µg group (1 out of 105; 0.9%); cervical laceration, due to tenaculum tears, was observed in 2 cases in the 200µg group (1.9%) and none in the 400µg group. Cervical lacerations were managed with a single suture. Two cases in the 400µg group had hospital readmission for retained product of conception. There was no significant difference in surgical time between groups. One case, in each group, had full elimination of the products of the conception before the procedure and no intrauterine aspiration was needed. One patient in the 200 µg group was multiparous, while the other was nulliparous. The study raw data is available at <https://doi.org/10.7910/DVN/VEADDE>.

## Discussion

This study reports the results on the use of vaginal misoprostol at a dosage of 200µg for an extended period (a mean period of 6 hours) before MVA in a population of nulliparous and multiparous women. We found that the difference between groups was 11.5%, with a 95% CI 3.7% to 19.2%, fulfilling the non-inferiority result (i.e., <25%). Post-hoc analysis of cervical dilatation in mm, comparing both groups with our sample size, revealed that 200µg is non-inferior to 400µg up to a 1.49mm difference (considering a power of 90% and an alpha error = 1%). In most cases, a 7 mm cannula was sufficient for a complete uterine evacuation.

Our results are different from a previous study[17]. While Fong et al [17] found a cervical dilatation  $\geq 8$ mm in 23.3% (7 out of 30; 95%CI 11.7 to 40.9%) and 96.6% (29 out of 30; 95%CI 83.3 to 99.4%) in the 200µg and 400µg misoprostol groups, respectively, we found that cervical dilatation was  $\geq 8$ mm in 52.3% (55 out of 105; 95%CI 42.9% to 61.6%) and 71.7% (76 out of 106; 95%CI 62.4% to 79.4%) in the 200µg and 400µg groups, respectively. These results are significantly different as can be seen by the confidence interval. Possible

explanations for these differences can be related to the larger sample size and differences between the populations; more than 50% of the patients of our study were multiparous. Further studies are necessary to explain why cervical dilatation was lower in the 400µg group.

When the difference in mm of cervical dilatation was considered, we obtained similar results. The 1.49mm difference between groups, although statistically significant, may not be clinically significant. The rate of complications was low in both groups, and this is in accordance with the literature [11]. Two cases of cervical laceration in the 200µg group (1.9%) were performed by the same resident, and the lacerations were managed with a single suture. Pain values before the procedure were similar between groups (Table 2). The low levels of pain were possibly explained by the use of dipyrone as needed.

This study has a few limitations. All procedures were performed at just one location, in the first trimester of miscarriage, and patients underwent general anesthesia. Nevertheless, surgical management in an operating theatre under general anesthetic has been recommended by some guidelines[13]. The use of the 8mm criterion is open to criticism and it should be viewed with caution. An early pregnancy, i.e., 5-6 weeks, does not need a wide cervix to perform MVA, most of the procedures were performed using a 7 mm cannula.

The study design reinforces the validity of the study. Proper randomization would reduce bias related to covariates that may influence the outcome. The studied population and the different skill levels of the residents and attending physicians represent a real scenario at a gynecologic emergency unit, where nullipara and multipara women with miscarriage were treated; these results may be applied to places with scarce resources.

## **Conclusions**

After a mean time of 6 hours, 200µg of vaginal misoprostol is 11.5% inferior to 400µg of misoprostol for cervical priming before MVA in first trimester miscarriage, which is within the pre-established limit of non-inferiority (i.e., <25%); this non-inferiority, however, was not observed when the  $\geq 8$ mm criterion was considered.

## **Declaration of competing Interest**

None.

## **Funding**

This work was supported by FIPE (Fundação Incentivo Pesquisa e Eventos), under Grant 16-0309. The financial support provided office supplies only.

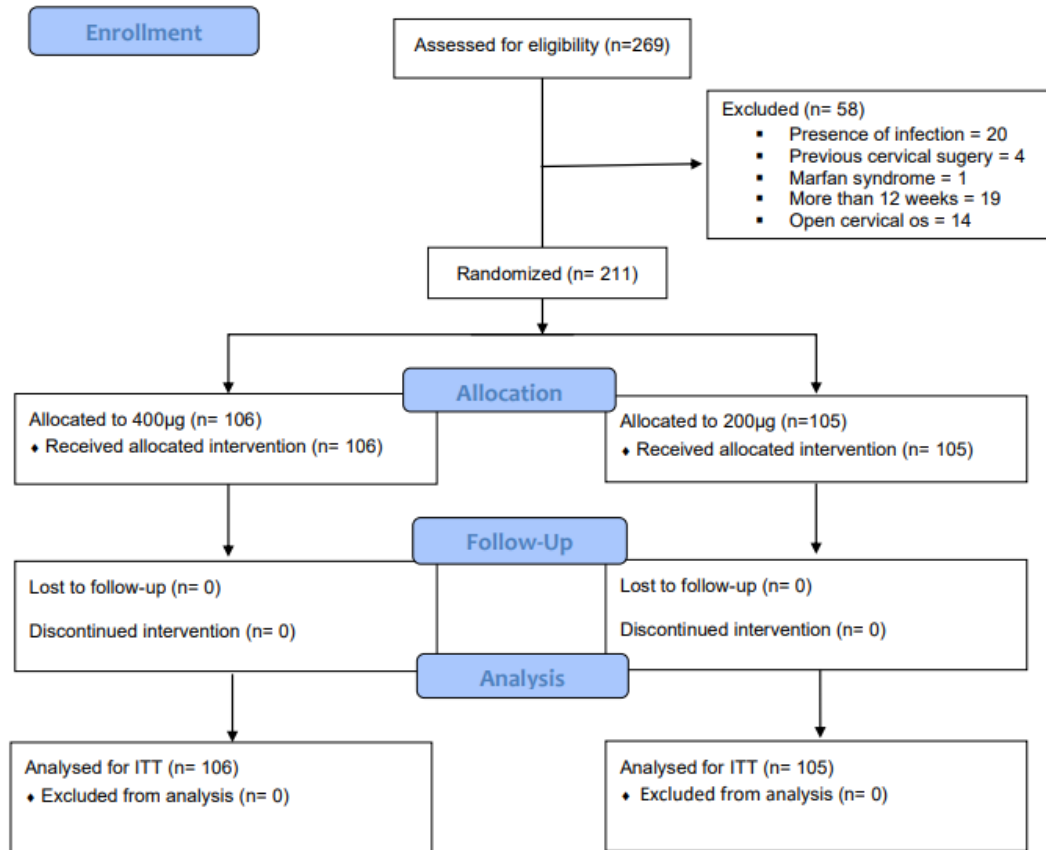
## **References**

- [1] Dugas C, Slane VH. Miscarriage. StatPearls [Internet], StatPearls Publishing; 2019.

- [2] World Health Organization. Medical Management of Abortion. Geneva: World Health Organization; 2018.
- [3] World Health Organization. Safe Abortion: Technical and Policy Guidance for Health Systems. 2012.
- [4] Tunçalp O, Gülmezoglu AM, Souza JP. Surgical procedures for evacuating incomplete miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD001993. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001993.pub2>.
- [5] American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Gynecology. ACOG Practice Bulletin no. 200: Early pregnancy loss. *Obstet Gynecol* 2018;132:e197–207. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002899>.
- [6] FIGO. Consensus Statement: Uterine Evacuation. International Federation of Gynecology and Obstetrics 2011. <https://www.figo.org/news/figo-consensus-statement-uterine-evacuation#:~:text=Recommendation%20Evacuate%20the%20uterus%20with,dilatation%20and%20curettage%20or%20D%26C>. (accessed March 31, 2021).
- [7] BRAZIL. MINISTRY OF HEALTH, Department of Health Care, Technical Area for Women's Health. [Humanized abortion care: technical guidelines]. 2nd ed. Brasília: BRAZIL. MINISTRY OF HEALTH; 2011.
- [8] Allen RH, Goldberg AB. Cervical dilation before first-trimester surgical abortion (<14 weeks' gestation). *Contraception* 2016;93:277–91. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2015.12.001>.
- [9] RCOG. The Care of Women Requesting Induced Abortion Evidence-based Clinical Guideline Number 7. *Rcog.org.uk* 2011. [https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/abortion-guideline\\_web\\_1.pdf](https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/abortion-guideline_web_1.pdf) (accessed July 31, 2021).
- [10] Kaunitz AM, Rovira EZ, Grimes DA, Schulz KF. Abortions that fail. *Obstet Gynecol* 1985;66:533–7.
- [11] Webber K, Grivell RM. Cervical ripening before first trimester surgical evacuation for non-viable pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015:CD009954. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009954.pub2>.
- [12] Morris JL, Winikoff B, Dabash R, Weeks A, Faundes A, Gemzell-Danielsson K, et al. FIGO's updated recommendations for misoprostol used alone in gynecology and obstetrics. *Int J Gynaecol Obstet* 2017;138:363–6. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12181>.
- [13] Ectopic pregnancy and miscarriage: diagnosis and initial management | Guidance | NICE. National Institute for Health and Care Excellence 2019. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng126> (accessed March 31, 2021).
- [14] Newbatt E, Beckles Z, Ullman R, Lumsden MA, on behalf of the Guideline Development Group. Ectopic pregnancy and miscarriage: summary of NICE guidance. *BMJ* 2012;345:e8136–e8136. <https://doi.org/10.1136/bmj.e8136>.
- [15] Nielsen S, Hahlin M. Expectant management of first-trimester spontaneous abortion. *The Lancet* 1995;345:84–5. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(95\)90060-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(95)90060-8).
- [16] Lurie S, Rahamim E, Piper I, Golan A, Sadan O. Total and differential leukocyte counts percentiles in normal pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;136:16–9. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2006.12.013>.

- [17] Fong YF, Singh K, Prasad RNV. A comparative study using two dose regimens (200 mug or 400 mug) of vaginal misoprostol for pre-operative cervical dilatation in first trimester nulliparae. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1998;105:413–7.  
<https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1998.tb10126.x>.
- [18] Blackwelder WC, Chang MA. Sample size graphs for “proving the null hypothesis.” *Controlled Clinical Trials* 1984;5:97–105. [https://doi.org/10.1016/0197-2456\(84\)90116-8](https://doi.org/10.1016/0197-2456(84)90116-8).
- [19] Singh K, Fong YF, Prasad RN, Dong F. Randomized trial to determine optimal dose of vaginal misoprostol for preabortion cervical priming. *Obstet Gynecol* 1998;92:795–8.  
[https://doi.org/10.1016/s0029-7844\(98\)00281-6](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(98)00281-6).
- [20] Hahn S. Understanding noninferiority trials. *Korean J Pediatr* 2012;55:403–7.  
<https://doi.org/10.3345/kjp.2012.55.11.403>.
- [21] Altman DG, Bland JM. Statistics notes: How to randomise. *BMJ* 1999;319:703–4.  
<https://doi.org/10.1136/bmj.319.7211.703>.

**Figure 1. CONSORT flow diagram showing patient selection.**



**Table 1: Characteristics of the study population.**

Characteristic	Misoprostol 200µg (n=105)	Misoprostol 400µg (n=106)
Age in years, median (range)	31 (15-49)	30 (16-46)
Ethnicity n (%)		
White	77 (73.33%)	76 (71.7%)
Black	26 (24.76%)	29 (27.3%)
Brazilian indian	1 (0.95%)	0
Asian	1 (0.95%)	1 (0.95%)
Gravida, median (range)	2 (1 to 8)	2 (1 to 8)
Nullipara - n (%)	49(46.6)	44 (41.5)
Parity, median (range)	1 (0 to 6)	1 (0 to 7)
Miscarriage, median (range)	1 (1 to 4)	1 (1 to 7)
Gestational age (weeks; mean - SD)	7.1 (1.5)	7(1.4)
Incomplete abortion	14 (13.3%)	10(9.4%)
Missed abortion (complete retention)	91(86.7%)	96(90.6%)
Weeks of pregnancy at procedure n		
5	16 (15.2)	19 (17.9)
6	30 (28.6)	30 (28.3)
7	17 (16.2)	17 (16)
8	23 (21.9)	26 (24.5)
9	14 (13.3)	9 (8.5)
10	5 (4.8)	5 (4.7)
Time from tablet insertion until procedure [mean (SD)]	6 h 37 min (1h 28 min)	6 h 38 min (1h 47 min)

**Table 2: Outcomes on cervical dilatation using two doses of misoprostol.**

Outcome	Misoprostol 200µg (n=105)	Misoprostol 400µg (n=106)	p-value
Cervical dilatation			
no need of mechanical dilatation n (%; 95%CI)	89 (85.7%; 77% to 90%)	102(96.2%; 91% to 99%)	
difference %(95%CI)	11.5% (3.7% to 19.2%)		
≥ 8 mm [n (%; 95%CI)]	55(52.4%;42.9% to 61.7%)	76(71.7%;62.5% to 79.4%)	
difference %(95%CI)	19.3% (6.5% to 32.2%)		
before procedure - mm [mean (SD)]	7.0 (2.9)	8.2 (2.1)	0.001 <sup>a</sup>
difference of means±SEM (group 400µg - 200µg)	1.17 ± 0.35		
Pain scores (VAS) before procedure - median (range)	0 (0 to 10)	0 (0 to 10)	0.9 <sup>b</sup>
Bleeding after the procedure, n%	1(0.9)	1(0.9)	1 <sup>c</sup>
laceration of the cervix, n%	2(1.9)	0	0.2 <sup>c</sup>
Duration [minutes] of the procedure - median (range)	15 (0 to 40)	15 (0 to 35)	0.06 <sup>b</sup>
Hospital readmission - n (%)	0	2(1.8)	0.4 <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Student t-test with Welch's correction

<sup>b</sup> Mann-Whitney test

◦ Fisher's exact test  
VAS = Verbal Analog Score



## **10. PERSPECTIVA**

Tendo como objetivo um melhor preparo da cérvix uterina para diminuição dos riscos atribuídos à instrumentação do colo uterino, dever-se-á considerar a realização de trabalhos com o uso de 200µg em aborto incompleto.

## 11. ANEXO

### Anexo 1 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

#### **Termo de Consentimento Livre e Esclarecido** (Via do paciente)

Estamos realizando um estudo sobre uma forma mais eficaz de realizar a evacuação uterina em casos de abortamento. Você está sendo convidada para participar deste estudo, chamado "Ensaio Clínico Randomizado duplo cego entre Misoprostol 400 µg e Misoprostol 200 µg" na dilatação uterina em casos de abortamento de 1º trimestre.

O objetivo deste estudo é avaliar se utilizar uma dose de 200 µg de um medicamento chamado misoprostol pode ser igualmente eficaz a dose atualmente utilizada de ao invés de 400 µg. Esta medicação promove a dilatação uterina, de modo que não seja necessário utilizar outros instrumentos que façam isso de maneira mecânica.

No HCPA, o misoprostol 400µg tem sido utilizado por muitos anos. É possível que não exista diferença entre essas duas doses de tratamento, mas, isso deve ser comprovado através de um estudo comparativo, como esse. Se verificarmos que a utilização de uma dose de 200 µg apresente a mesma ação da dose pré-estabelecida, poderá ser adotada a dose menor como padrão reduzindo os possíveis efeitos colaterais deste medicamento.

Sua participação é totalmente voluntária. Se você aceitar participar deste estudo, poderá ser sorteada para participar de um de dois grupos: o grupo em que as pacientes receberão o 400 µg do medicamento ou do grupo que receberá 200 µg do medicamento.

Os passos seguintes do procedimento serão realizados igualmente em todas as pacientes. Esses medicamentos serão inteiramente gratuitos.

Os possíveis efeitos colaterais deste medicamento são: diarreia, vômito, náuseas, febre e calafrios.

A senhora tem a liberdade de recusar a fazer parte desse trabalho. Se houver necessidade de ficar sabendo qual o medicamento que a senhora tomou será possível, sem prejuízo ao seu cuidado.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela participação no estudo e o participante não terá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos.

Os pesquisadores se comprometem em manter o sigilo e privacidade dos dados de identificação pessoal dos participantes, sendo os resultados divulgados de maneira agrupada, sem a identificação dos indivíduos que participaram do estudo.

Para esclarecimentos, poderá telefonar para 33598040 ou 997781966, falar com o Dr. Ricardo Savaris responsável pela pesquisa.

O Comitê de Ética em Pesquisa poderá ser contatado para esclarecimento de dúvidas, através do telefone 33597640, de segunda a sexta-feira das 8h às 17h).

Este documento se encontra em duas vias de igual conteúdo e valor.

Eu, abaixo assinada, ciente dos termos acima descritos, aceito participar dessa pesquisa.

Nome do participante \_\_\_\_\_ Assinatura \_\_\_\_\_

Nome do responsável \_\_\_\_\_ Assinatura \_\_\_\_\_ (se aplicável)

Nome do pesquisador \_\_\_\_\_ Assinatura \_\_\_\_\_

(aquele que conduziu o processo de consentimento)

Local e data: \_\_\_\_\_

Anexo 2 – Instrumento para coleta de Dados

Colar etiqueta da paciente  
aqui

**PROTOCOLO PROJETO MISOPROSTOL-200 16-0309**

Nome da paciente: \_\_\_\_\_

Idade: \_\_\_\_\_

Prontuário: \_\_\_\_\_ Telefone de contato: \_\_\_\_\_

Data da internação: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_ Data da alta: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

**Branca ( ) Preta ( ) Parda ( ) Índio ( ) Amarela ( )**

**Gesta: Para: Aborto:**

**Idade gestacional aproximada :**

**Critério de inclusão**

Tem indicação de esvaziamento Uterino	Sim( ) Não ( )
Gestação menor de 12 semanas	Sim( ) Não ( )

qualquer **não exclui**

**Critérios de exclusão (sim):**

Possui alguma comorbidade (insuficiência cardíaca congestiva, doença pulmonar obstrutiva crônica)?	<input type="checkbox"/> Sim( ) Não ( )
É alérgica ou fez uso de misoprostol?	Sim( ) Não ( )
Faz uso de DIU?	Sim( ) Não ( )
Possui cirurgia prévia do colo do útero (conização)?	Sim( ) Não ( )
É gravidez ectópica?	Sim( ) Não ( )
Está em choque hipovolêmico?	Sim( ) Não ( )
Possui incompetência cervical?	Sim( ) Não ( )
Paciente com aborto / aborto infectados (presença de febre, pus do colo do útero, leucocitose [ $> 14000$ ])?	Sim( ) Não ( )
É gestação gêmea?	Sim( ) Não ( )
Possui síndrome de Marfan?	Sim( ) Não ( )
Paciente com coagulopatia?	Sim( ) Não ( )
Paciente com abertura de colo cervical (4 mm de dilatação no momento da consulta)?	Sim( ) Não ( )
História de manipulação intra-uterina com objetos contaminados.	Sim( ) Não ( )

**Assinar termo de consentimento**

Prescrever medicamento randomizado do projeto 16-0309 COM

Randomização: Tratamento # \_\_\_\_\_, colocado às

**Desfecho:** dilatação adequada para procedimento ( )  
dilatação NÃO adequada para procedimento ( )