

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

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

4.1. Histórico	16
4.2. Propriedades Farmacodinâmicas.....	19
4.3. Propriedades Farmacocinéticas	20
4.4. Reações adversas	21
4.5. Estudos com misoprostol na indução do abortamento.....	22
4.6. Tratamento preconizado com uso exclusivo de Misoprostol	23
5. JUSTIFICATIVA	26
6. HIPÓTESES	27
7. OBJETIVO	28
7.1. Principal	28
7.2. Secundário.....	28
8. REFERÊNCIAS	29
9. PERSPECTIVA	34
10. ANEXO.....	35
ANEXO 1 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	35
ANEXO 2 – INSTRUMENTO PARA COLETA DE DADOS	36

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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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).

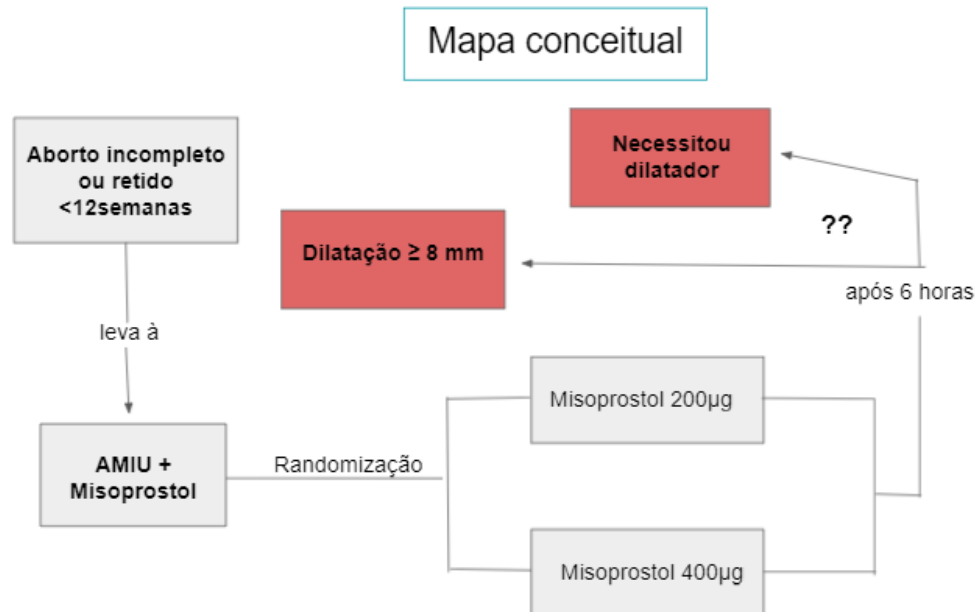
A pesquisa foi realizada nas bases de dados Pubmed, Cochrane, LILACS e SciELO, sem limite de tempo em novembro de 2020. Após análise dos títulos e resumo foram selecionados os artigos para serem lidos na íntegra. Os resultados das buscas são sumarizados na tabela 1.

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).

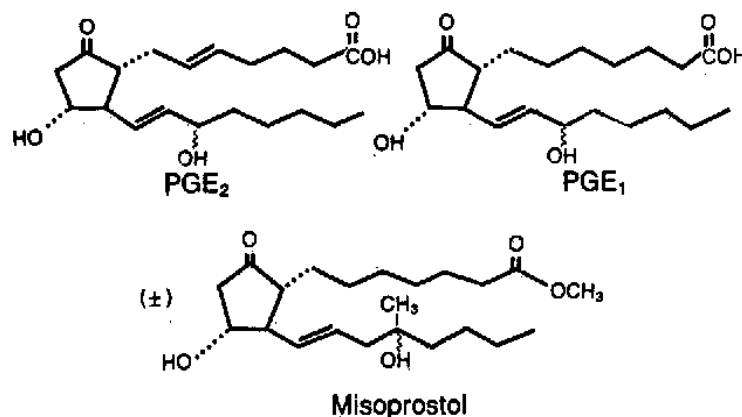


Figura 1. Fórmulas estruturais prostaglandina E1, prostaglandina E2 e misoprostol (Herting and Nissen 1986)

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 (Arihla, 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® (Arihla, 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).

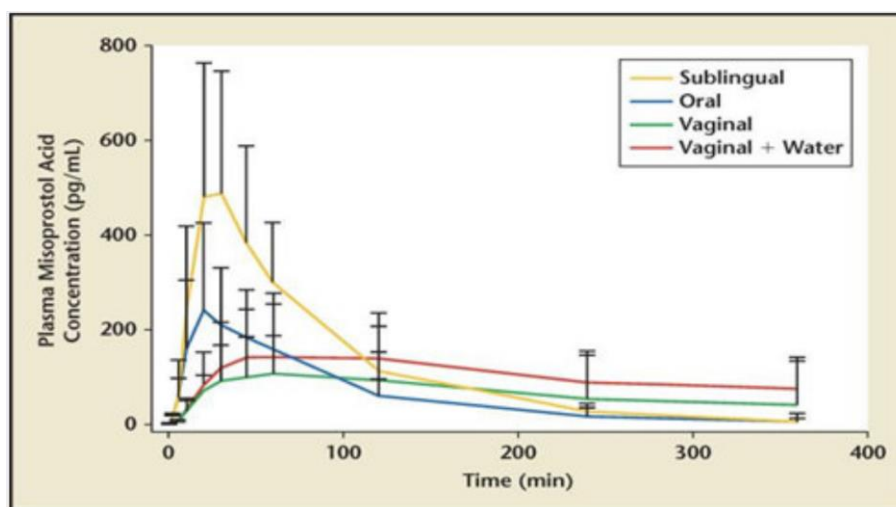


Figura 2. Concentração plasmática média do ácido de misoprostol de acordo com o tempo, segundo a via de administração sublingual, oral e vaginal. (Tang, Gemzell-Danielsson, and Ho 2007)

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 ≥ 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. 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.

10. 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 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 ()