

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia

O umedecimento do comprimido de misoprostol não aumenta sua eficácia no preparo da cérvix antes da aspiração manual intrauterina em abortamentos de primeiro trimestre

Ricardo Pedrini Cruz

Porto Alegre, 2017

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia

O umedecimento do comprimido de misoprostol não aumenta sua eficácia no preparo da cérvix antes da aspiração manual intrauterina em abortamentos de primeiro trimestre

Ricardo Pedrini Cruz

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Francalacci Savaris

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

Porto Alegre, 2017

CIP - Catalogação na Publicação

Cruz, Ricardo Pedrini

O umedecimento do comprimido de misoprostol não aumenta sua eficácia no preparo da cérvix antes da aspiração manual intrauterina em abortamentos de primeiro trimestre / Ricardo Pedrini Cruz. -- 2017. 53 f.

Orientador: Ricardo Francalacci Savaris.

Tese (Doutorado) -- 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, 2017.

1. Misoprostol. 2. Preparo da cérvix. 3. Aspiração Manual Intra-uterina. 4. Abortamento. I. Savaris, Ricardo Francalacci, orient. II. Título.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Dr. Ricardo Francalacci Savaris, por me propiciar esta oportunidade de crescimento pessoal e profissional;

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

À minha esposa e aos meus filhos pela alegria e prazeres vividos em cada etapa 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 pesquisador;

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

LISTA DE ABREVIATURAS	4
LISTA DE TABELAS	5
LISTA DE FIGURAS	6
RESUMO	7
ABSTRACT	8
INTRODUÇÃO	9
REVISÃO DA LITERATURA	11
1. Estratégia usada para localizar e selecionar as informações	11
2. Mapa conceitual	13
3. Misoprostol	13
3.1. Histórico	14
3.2. Farmacologia	15
3.2.1. Farmacocinética e vias de administração	15
3.2.2. Efeitos adversos e contraindicações.	16
3.2.3. Apresentações do misoprostol (Europa, Brasil, América do Norte)	16
3.3. Uso clínico	17
3.3.1. Uso do misoprostol no primeiro trimestre da gravidez	17
3.3.2. Ensaio clínicos com umidificação do misoprostol	18
3.3.3. Ensaios clínicos com misoprostol seco	19
3.3.4. Ensaios clínicos com misoprostol e o pH vaginal	20
JUSTIFICATIVA	21
HIPÓTESES	22
OBJETIVOS	23
Principal	23
Secundários	23
REFERÊNCIAS	24
ARTIGO EM INGLÊS	29
CONSIDERAÇÕES FINAIS	48
PERSPECTIVAS	49
ANEXOS	50
Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	50
INSTRUMENTO PARA COLETA DE DADOS	51

LISTA DE ABREVIATURAS

AMIU: Aspiração manual intrauterina.

FEBRASGO: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia

FLASOG: Latin American Federation of the Societies of Obstetrics and Gynecology

ITT: Intention to treat

MVA: Manual vacuum aspiration

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Estratégia de busca de referências bibliográficas	10
Table 1. Characteristics of the study population	44

LISTA DE FIGURAS

Figure 1. Presentation of Brazilian 200 µg misoprostol tablet (bar in cm).....	45
Figure 2. CONSORT flow diagram showing patient selection	46
Figure 3. (A) Cervical dilation in the wet and dry misoprostol groups. (B) Correlation between vaginal pH and cervical dilation	47

RESUMO

Objetivos: O objetivo do nosso estudo foi verificar se a umidificação dos comprimidos com formulação brasileira de misoprostol vaginal aumenta a dilatação cervical antes da aspiração manual por vácuo (AMIU), em comparação com o uso de misoprostol seco nos abortos espontâneos no primeiro trimestre. O objetivo secundário foi verificar se houve correlação entre o pH vaginal e o grau de dilatação cervical usando um comprimido de misoprostol umedecido ou seco.

Métodos: Estudo unicêntrico, duplo cego e randomizado, com 46 pacientes com aborto espontâneo de primeiro trimestre foram alocados aleatoriamente para o tratamento com 400 µg de misoprostol seco ou umedecido (com 200 µl de água destilada).

Resultados: A dilatação cervical mediana (intervalo) nos grupos úmido e seco foi de 8 mm (6-12 mm) e 7 mm (5-10 mm), respectivamente ($p = 0,06$). O tempo médio entre a inserção de misoprostol e a realização do procedimento não diferiu entre os grupos seco (406 min, intervalo 180-550 min) e molhado (448 min, intervalo 180-526 min) ($p = 0,1$). Não foi encontrada correlação entre o pH vaginal e a dilatação cervical usando dados contínuos ($p = 0.57$; $r = 0.08$; intervalo de confiança de 95% -0.02, 0.3) ou dados dicotômicos (pH ≤ 5 / > 5 , dilatação cervical ≥ 8 mm ou < 8 mm; $p = 0,8$).

Conclusão: Não foi observada diferença na dilatação cervical entre o uso de misoprostol umedecido e não umedecido antes do AMIU.

Palavras-chave: Misoprostol; Preparo da cérvix; Aspiração Manual Intra-uterina; Abortamento.

ABSTRACT

Objectives: The aim of our study was to ascertain whether moistening the Brazilian formulation of vaginal misoprostol tablets increases cervical dilation before manual vacuum aspiration (MVA), compared with use of dry misoprostol, in first-trimester miscarriage. The secondary objective was to ascertain whether there was any correlation between vaginal pH and the degree of cervical dilation using a moistened or dry misoprostol tablet.

Methods: In a single-centre, double-blind, randomised trial, 46 patients with first-trimester miscarriage were randomly allocated to treatment with dry or moistened (with 200 µl distilled water) 400µg of misoprostol.

Results: The median (range) cervical dilation in the wet and dry groups was 8 mm (6–12 mm) and 7 mm (5–10 mm), respectively ($p=0.06$). The median time between misoprostol insertion and carrying out the procedure did not differ between the dry (406 min, range 180–550 min) and wet (448 min, range 180–526 min) groups ($p=0.1$). No correlation was found between vaginal pH and cervical dilation using continuous data ($p=0.57$; $r=0.08$; 95% confidence interval -0.02, 0.3) or dichotomous data (pH ≤ 5 / >5 ; cervical dilation ≥ 8 mm or <8 mm; $p=0.8$).

Conclusion: No difference was observed in cervical dilation between moistened and non-moistened misoprostol use prior to MVA.

Keywords: Misoprostol; Cervical Priming; Manual Vacuum Aspiration; Miscarriage.

INTRODUÇÃO

A Organização Mundial de Saúde define o aborto como a perda de um feto até 23 semanas de gestação e pesando até 500 g [1]. No Brasil, o Ministério da Saúde do Brasil define como a perda de um feto até 20 ou 22 semanas de gravidez e pesando até 500 g [2]. Em geral, cerca de 12-15% das gestações clinicamente reconhecidas terminam em aborto; a maioria ocorre antes de 12 semanas de gravidez [3]. Estima-se que cerca de 68.000 mulheres morrem no mundo a cada ano como resultado de procedimentos de abortamento inseguros [4]. Na América Latina e no Caribe, os abortos são a principal causa de morte materna [5].

A aspiração manual intrauterina (AMIU) tem sido usada como tratamento de escolha para abortos de primeiro trimestre de acordo com diferentes sociedades de obstetrícia e ginecologia [6,7]. O uso do misoprostol tem sido defendido por muitos autores para a preparação do colo do útero antes da AMIU com a finalidade de reduzir complicações do procedimento [8–10].

Misoprostol ($[\pm]$ -metil-11 α , 16-dihydroxy-16-methyl-9-oxoprost-13E-en-1-oate) é um análogo sintético da prostaglandina E1 e possui diferentes apresentações no mundo, com diferentes componentes e concentrações na sua composição e comprimidos de diferentes formatos [11–13]. Na maior parte do mundo, o misoprostol é comercializado como um comprimido de formato hexagonal, com 200 μ g em cada comprimido. Este fármaco tem sido usado por diferentes vias de administração (oral, sublingual, bucal, retal ou vaginal) [14] e com diferentes protocolos para o tratamento de aborto [15].

No Brasil, o comprimido de 200 µg é apresentada em forma de gota, feita especificamente para uso vaginal (figura 1). Sua formulação contém dióxido de silício coloidal, spray de lactose seca, estearato de magnésio e croscarmelose de sódio [16], que é diferente da formulação comercializada na Europa [17] ou nos Estados Unidos [11].

No Hospital de Clínicas de Porto Alegre, a AMIU é indicada para abortos de primeiro trimestre, sendo precedida pelo preparo da cérvix com 400 µg de misoprostol, pelo menos 3 horas antes do procedimento, conforme descrito na literatura [18]. O uso do misoprostol sem umedecimento com água baseia-se no trabalho publicado por Creining *et al.* [19]. No entanto, outros autores relataram maior eficácia no preparo cervical com o umedecimento do comprimido de misoprostol [20]. Estes resultados conflitantes podem estar relacionados às diferenças na apresentação, formulação, protocolo de administração do misoprostol ou devido ao pH vaginal. Alguns autores relataram correlação positiva entre pH baixo e maior eficácia do misoprostol [21]. A sociedade Latino-Americana de Ginecologia e Obstetrícia recomenda o umedecimento de comprimidos de misoprostol antes da AMIU, com base em um trabalho que evidenciou uma concentração sérica de misoprostol maior nessas pacientes [22]. Esta recomendação, no entanto, pode não ter expressão clínica. No nosso conhecimento, não existem estudos investigando a eficácia da formulação brasileira de misoprostol, umedecidos ou secos, para preparo da cérvix antes da AMIU no aborto espontâneo de primeiro trimestre. Portanto, o objetivo deste estudo é verificar se umedecer os comprimidos de misoprostol comercializados no Brasil pode aumentar a dilatação do colo do útero em mulheres em aborto espontâneo de primeiro trimestre com indicação de AMIU. Como objetivo secundário, verificamos se há

correlação entre o pH vaginal e o grau de dilatação cervical com comprimido de misoprostol umedecido ou seco.

REVISÃO DA LITERATURA

1. Estratégia usada para localizar e selecionar as informações

A busca de artigos para a revisão da literatura foi realizada com as seguintes palavras-chave: 1) “wet misoprostol”; 2) “moistened misoprostol”; 3) cervical priming; 4) “Misoprostol” AND “cervical priming”; 5) “Misoprostol” AND “cervical dilation”; e 6) “Misoprostol” AND “cervical dilatation”.

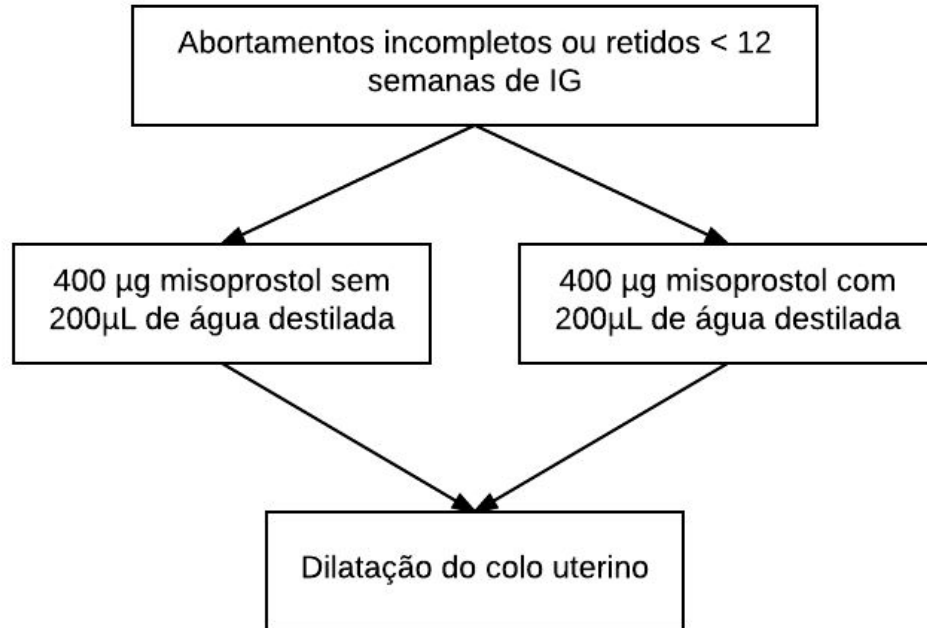
A pesquisa foi realizada nas bases de dados Pubmed, Cochrane, LILACS, SciELO e Portal de Periódicos CAPES, sem limite de tempo. Outros artigos foram encontrados através da busca das referências dos artigos encontrados. Após análise dos títulos e resumo foram selecionados os artigos para serem lidos na íntegra. Os resultados das buscas são sumarizados na tabela 1.

Tabela 1: Estratégia de busca de referências bibliográficas.

Palavras-chave	PubMed	Cochrane	LILACS	SciELO	Capes
1- "Wet misoprostol"	6	1	8	0	1
2- "Moistened misoprostol"	8	9	8	0	28
3- "Cervical priming"	253	198	425	2	743
4- "Misoprostol" AND "cervical priming"	133	1	137	0	494
5- "Misoprostol" AND "cervical dilation"	61	65	128	2	559
6- "Misoprostol" AND "cervical dilatation"	140	2	226	3	677
5- "Wet misoprostol" AND "cervical priming"	0	0	0	0	0
6- "Wet misoprostol" AND "cervical dilation"	0	0	0	0	0
7- "Wet misoprostol" AND "cervical dilatation"	0	0	0	0	0

Acessado em 19/11/17

2. Mapa conceitual



Pacientes atendidas na emergência do Hospital de Clínicas com abortamento de primeiro trimestre após verificação de critérios de inclusão e exclusão foram randomizadas para receber 400 µg misoprostol via vaginal com e sem 200µL de água destilada. Após 4h, a dilatação do colo uterino é averiguada com cânulas de Karmann.

3. Misoprostol

Misoprostol é um análogo sintético da prostaglandina E1 (15-deoxy-16-hydroxy-16-methyl PGE1). O misoprostol protege a mucosa gástrica através da diminuição da secreção de ácido e aumento da produção de muco e

bicarbonato no estômago, tendo sido inicialmente usado para tratamento de úlceras pépticas [23]. Posteriormente descobriu-se sua ação sobre a musculatura uterina e cérvix, possuindo indicação para indução de abortamento, assistência no esvaziamento uterino em abortos retidos, preparo da cérvix uterina, indução do parto e tratamento de atonia uterina [23,24].

3.1. Histórico

Por volta de 1930, Kurzrok e Lieb [25] notaram que o sêmen humano causava contrações uterinas e von Euler cunhou o termo "prostaglandina" para descrever a substância biologicamente ativa nos extratos seminais [26]. Após a Segunda Guerra Mundial, as pesquisas foram retomadas. Samuelsson *et al.* [27] elucidaram as estruturas químicas das prostaglandinas e seus caminhos biossintéticos. Na década de 1960, diversos estudos analisaram as implicações das prostaglandinas na indução do parto, asma, artrite, doença ulcerosa péptica, hipertensão, disfunção plaquetária e doença periodontal [28]. Já pela década de 70, as prostaglandinas primárias e seus análogos sintéticos não se mostraram benéficas na maior parte das áreas estudadas previamente, ficando restritas a poucas áreas, como indução do parto e tratamento de doença ulcerosa péptica [28].

O misoprostol foi desenvolvido pela Searle em 1973 [29]. Foi introduzido no Brasil apenas em 1984 pelo laboratório Searle com o nome comercial de Cytotec®. Inicialmente foi licenciado para o tratamento de úlcera gástrica e duodenal [30]. O produto foi comercializado sem restrições nas farmácias até julho de 1991, quando o Ministério da Saúde proibiu a venda, sem apresentação e retenção da prescrição

médica [30] e, em 1993, foi revelado o elevado uso do medicamento no Brasil para a indução do aborto [31,32].

3.2. Farmacologia

3.2.1. Farmacocinética e vias de administração

Misoprostol possui diferentes vias de administração: oral, bucal, sublingual, vaginal e retal [23]. Entre essas vias, a oral e sublingual estão associadas com menor tempo de início da ação, sendo a via sublingual a com maior pico de concentração plasmática [33]. A via vaginal está associada com o início de ação mais tardio e maior tempo para o pico da ação [33]. Contudo, a diminuição da concentração plasmática também se dá de forma mais lenta, com consequente maior bioavaliabilidade [33]. Alguns estudos apontaram a via vaginal como a mais efetiva que a via oral [34,35]. Esses achados foram fortalecidos por estudos de farmacocinética que demonstraram superior biodisponibilidade quando o misoprostol era administrado por via vaginal [33,36]

O misoprostol administrado por via bucal possui um tempo para pico de concentração plasmática e uma queda gradual da concentração plasmática semelhante aos da via vaginal, porém com menor bioatividade quando comparado às vias vaginal e sublingual [37,38]

A via retal é a que possui o início de ação mais lento [39]. Novamente a concentração sérica, refletindo a bioatividade após a administração via retal permanece com níveis inferiores aos do misoprostol administrado por via vaginal [37].

O misoprostol possui como via de excreção principal a urinária. Portanto pacientes com insuficiência renal podem apresentar aumento da sua bioatividade e as

concentrações plasmáticas máxima. Todavia não existe dose de ajuste recomendada em pacientes com insuficiência renal [23].

3.2.2. Efeitos adversos e contraindicações.

O uso do misoprostol pode causar cólicas abdominais, com incidência proporcional ao aumento das doses e frequências administradas [23].

Já foi relatado tremores e hipertermia com doses mais elevadas [40].

Os efeitos adversos são autolimitados e são mais comuns na administração sublingual devido sua farmacocinética, apresentando picos elevados de concentração sérica [38].

A dose tóxica não é conhecida [23]. Doses elevadas podem produzir sintomas como sedação, tremor, convulsões, dispnéia, dor abdominal, diarreia, febre, palpitações, hipotensão e bradicardia [23].

3.2.3. Apresentações do misoprostol (Europa, Brasil, América do Norte)

Existem diferentes apresentações do misoprostol comercializadas pelo mundo. No Brasil, o misoprostol comercializado para uso vaginal têm uma aparência de uma gota e contém 200 µg do princípio ativo (Figura 1). Sua formulação contém dióxido de silicone coloidal, spray de lactose seca, estearato de magnésio e croscarmelose de sódio [41], diferente da composição comercializada na Europa [42] e nos Estados Unidos [11].

3.3. *Uso clínico*

Misoprostol pode ser usado para abortamento clínico, preparo cervical e indução do parto [24,33–35,43–45].

Misoprostol não é usado como primeira linha para o tratamento da atonia uterina, podendo ser uma opção em pacientes que não respondam aos demais fármacos (ocitocina, metil-ergometrina) ou que quando há contra-indicação a eles [23,46]. Alguns trabalhos têm avaliado o uso de 600 µg misoprostol por via oral ou sublingual para hemorragia pós parto [46,47]. Uma meta-análise comparando misoprostol ao placebo, demonstrou prevenção da hemorragia pós parto e da hemorragia grave após o parto em 24% e 41%, respectivamente [47]. Em casos de sangramentos vaginais, o misoprostol não é indicado [23].

Em relação ao preparo da cérvix, um estudo randomizado avaliou 56 pacientes que iriam realizar curetagem e comparou o preparo da cérvix com uso ou não de 200 µg de misoprostol por via vaginal, mostrando benefício no grupo em que o misoprostol foi administrado (Mohammadian et al. 2015).

Em relação a indução de parto, dose única de misoprostol 800 µg por via sublingual pode ser usado com segurança para indução de parto em terceiro trimestre [48].

3.3.1. Uso do misoprostol no primeiro trimestre da gravidez

Misoprostol pode ser usado no abortamento de primeiro trimestre isoladamente ou em associação com mifepristona [21]. O uso de 800 µg de misoprostol por via vaginal a cada 24h por até 3 doses possui taxas de abortos completos de 88– 91% em mulheres com <8 semanas de gestação [49,50]. Outros

estudos usando 800 µg de misoprostol por via vaginal como dose inicial seguido de 400 µg a cada 3h por mais 3-4 doses atingiram um aborto completo em 86-96% das mulheres [51–53]. Estudo realizado com 41 pacientes tratadas com 800 µg de misoprostol por via vaginal realizando um segundo ciclo caso a evacuação uterina não ocorresse em 24h evidenciou taxa de sucesso de 78% [54].

Um estudo randomizado com 652 pacientes comparando 800 µg de misoprostol por via vaginal com curetagem foi realizado para comparar o sangramento pós tratamento [55]. Os autores evidenciaram uma diminuição dos níveis de hemoglobina maior no grupo que recebeu misoprostol (0,7 g/dL; desvio padrão, 1.2) quando comparado com a curetagem (0.2 g/dL; DP, 0.9; P <.001), concluindo que o sangramento era maior e mais prolongado no grupo que realizou abortamento medicamentoso.

3.3.2. Ensaio clínicos com umidificação do misoprostol

Muitos estudos têm sido realizados para avaliar se o umedecimento do comprimido de misoprostol administrado por via vaginal aumenta da eficácia do princípio ativo. O primeiro estudo randomizado comparou um grupo que recebeu misoprostol seco com outro que recebeu a comprimido umedecido com água, evidenciando uma maior taxa de abortamento no segundo grupo, porém sem nível de significância [56]. Outro estudo randomizado conduzido com 81 gestantes de segundo trimestre que receberam 800 µg de misoprostol umedecido (com 3 ml de solução salina) ou não, via vaginal, evidenciou que não havia diferença entre os grupos em relação às taxas de abortamento [57]. Pongsatha *et al.*, em um estudo randomizado com 179 pacientes, comparou a eficácia e os efeitos adversos na interrupção da

gestação de segundo trimestre através da administração intravaginal de 400 µg de misoprostol umedecido com solução salina ou com ácido acético. Esses autores não evidenciaram diferença estatística entre os grupos [58]. Outro estudo com 80 gestantes de primeiro trimestre randomizadas para receber 800 µg de misoprostol por via vaginal com ou sem adição de solução salina não demonstrou diferenças de abortamentos entre os grupos (73% e 64% respectivamente, $p=0,38$) [15].

Contudo, existem alguns trabalhos que evidenciaram uma melhor eficácia do comprimido de misoprostol quando umidificado. Um estudo randomizado de farmacocinética analisou a administração de 400 µg misoprostol em 4 diferentes grupos: sublingual, oral, comprimido seco via vaginal e comprimido umedecido via vaginal [33]. Esses autores evidenciaram que a via sublingual apresentou o maior pico de concentração sérica em relação às demais vias. Os autores não evidenciaram diferença estatística entre os grupos que usaram comprimido vaginal seco ou umedecido; entretanto o grupo com comprimido umedecido apresentou uma maior área abaixo da curva. Outro estudo randomizado conduzido para avaliar a farmacocinética do uso vaginal do comprimido de misoprostol, quando umedecido, com solução salina ou de ácido acético, ou seca, nas concentrações plasmáticas nos 3 diferentes grupos [59]. Os autores concluíram que as pacientes em que receberam comprimidos umedecidos com solução fisiológica ou com ácido acético apresentaram uma melhor absorção, quando comparadas às que receberam comprimidos secos.

3.3.3. Ensaio clínico com misoprostol seco

Um estudo randomizado comparando a administração vaginal de um comprimido de 800 µg de misoprostol seco ou umedecido para abortamento, em

mulheres que receberam metotrexato, não demonstrou diferença estatística entre os grupos, quando avaliado a eficácia do processo de abortamento [19].

3.3.4. Ensaio clínico com misoprostol e o pH vaginal

Alguns autores sugeriram que o pH vaginal possa influenciar na eficácia do misoprostol. Yilmaz *et al.*, randomizou 66 gestantes de segundo trimestre com indicação de interrupção de gestação com administração intravaginal de 800 µg de misoprostol em dois grupos, o primeiro (grupo A) com os comprimidos umedecidos com 3 ml de ácido acético a 5% e o segundo (grupo B) com comprimidos umedecidos com 3 ml de solução salina. A mediana (variação) de tempo para o abortamento foi significativamente mais rápido no primeiro grupo [P < 0.001; grupo A: 8h (2-24); grupo B: 14h (3-46)] [20]. Estudo randomizado para abortamentos do segundo semestre comparando a acidificação ou não da vagina com gel de ácido acético 3% antes da administração do misoprostol evidenciou diferença estatística entre as taxas de abortamento em favor das pacientes do primeiro grupo [60].

JUSTIFICATIVA

A umidificação do comprimido de misoprostol pode possibilitar uma melhor efetividade no preparo do colo uterino antes da AMIU, diminuindo risco de complicações como sangramento, estenose cervical, lacerações cervicais, perfuração uterina, dentre outras.

Os trabalhos não existentes não avaliam o efeito direto do misoprostol no cérvix uterina. A maioria deles avalia como desfecho primário com as taxas de abortamentos.

HIPÓTESES

H_0

Não há diferença nas médias de dilatação (em mm) da cérvix uterina entre o grupo que recebeu comprimido de misoprostol seco e o grupo que recebeu o misoprostol umedecido.

H_1

Há diferença nas médias de dilatação (em mm) da cérvix uterina entre o grupo que recebeu comprimido de misoprostol seco e o grupo que recebeu o misoprostol umedecido.

OBJETIVOS

Principal

Avaliar se a umidificação do comprimido de misoprostol pode aumentar a dilatação da cérvix uterina em pacientes com abortamento de primeiro trimestre que serão submetidas à AMIU.

Secundários

Avaliar se há correlação do pH vaginal (≥ 5 / < 5) com a dilatação cervical (≥ 8 mm/ < 8 mm).

REFERÊNCIAS

1. Technical Working Group on the Prevention and Management of Unsafe Abortion (1992: Geneva, Switzerland), World Health Organization. Maternal Health and Safe Motherhood Programme. The Prevention and management of unsafe abortion : report of a technical working group, Geneva, 12-15 April 1992. Geneva : World Health Organization; 1993; Available: <http://www.who.int/iris/handle/10665/59705>
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Área Técnica de Saúde da Mulher. Brasília: Ministério da Saúde; 2005.
3. Regan L, Rai R. Epidemiology and the medical causes of miscarriage. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2000;14: 839–854.
4. Grimes DA, Benson J, Singh S, Romero M, Ganatra B, Okonofua FE, et al. Unsafe abortion: the preventable pandemic. *Lancet.* 2006;368: 1908–1919.
5. Say L, Chou D, Gemmill A, Tunçalp Ö, Moller A-B, Daniels J, et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *The Lancet Global Health.* 2014;2: e323–e333.
6. Neilson JP, Gyte GML, Hickey M, Vazquez JC, Dou L. Medical treatments for incomplete miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; CD007223.
7. American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice bulletin no. 143: medical management of first-trimester abortion. *Obstet Gynecol.* 2014;123: 676–692.
8. Brasil M da S, editor. Brasil, Ministério da Saúde. Urgências e emergências maternas: guia para diagnóstico e conduta em situações de risco de morte materna. BRASIL, Ministério da Saúde; 2000. pp. 119–119.
9. Adalafat neto J. Violência Sexual e Interrupção da Gestação Prevista em Lei - Manual de Orientação. FEBRASGO, editor. FEBRASGO; 2004.
10. BRASIL, Ministério da Saúde, editor. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Atenção Humanizada ao Abortamento: norma técnica. 2nd ed. BRASIL, Ministério da Saúde; 2011.
11. Ahmed SU, Mahajan RR. Vaginal tablets comprising misoprostol and methods of making and using the same [Internet]. US Patent. 8148560, 2012. Available: <http://www.google.ch/patents/US8148560>
12. Chen D, Lin H-I, Lu S-B, Tsay R-J. Improved stabilization of Misoprostol [Internet]. European Patent. 0896823, 2002. Available:

<http://www.google.com/patents/EP0896823B1?cl=en>

13. Jean-Pierre, Paris. Blister pack of mifepristone and misoprostol [Internet]. Patent. EP 1941886 A1, 2008. Available: Available from: <https://data.epo.org/publication-server/pdf-document?pn=1941886&ki=A1&cc=EP>
14. Marret H, Simon E, Beucher G, Dreyfus M, Gaudineau A, Vayssière C, et al. Overview and expert assessment of off-label use of misoprostol in obstetrics and gynaecology: review and report by the Collège national des gynécologues obstétriciens français. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015;187: 80–84.
15. Gilles JM, Creinin MD, Barnhart K, Westhoff C, Frederick MM, Zhang J. A randomized trial of saline solution–moistened misoprostol versus dry misoprostol for first-trimester pregnancy failure. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190: 389–394.
16. Hebrom. Prostokos ® (Misoprostol) - formulation - ANVISA [Internet]. 2014 [cited 2016 Dec 24] [Internet]. [cited 12 Oct 2017]. Available: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=10359822014&pldAnexo=2312985
17. Selvaraj S, Elumalai B, Arunachalam M, Venugopal P. Misoprostol dispersible tablet - EP 2965750 [Internet]. European Patent Office. 2016 [cited 2016 Apr 7] [Internet]. [cited 12 Oct 2017]. Available: <https://data.epo.org/publication-server/rest/v1.0/publication-dates/20160113/patents/EP2965750NWA1/document.pdf>
18. Fong YF, Singh K, Prasad RN. A comparative study using two dose regimens (200 microg or 400 microg) of vaginal misoprostol for pre-operative cervical dilatation in first trimester nulliparae. *Br J Obstet Gynaecol.* 1998;105: 413–417.
19. Creinin MD, Carbonell JL, Schwartz JL, Varela L, Tanda R. A randomized trial of the effect of moistening misoprostol before vaginal administration when used with methotrexate for abortion. *Contraception.* 1999;59: 11–16.
20. Yilmaz B, Kelekci S, Ertas IE, Kahyaoglu S, Ozel M, Sut N, et al. Misoprostol moistened with acetic acid or saline for second trimester pregnancy termination: a randomized prospective double-blind trial. *Hum Reprod.* 2005;20: 3067–3071.
21. Tang OS, Ho PC. The pharmacokinetics and different regimens of misoprostol in early first-trimester medical abortion. *Contraception.* 2006;74: 26–30.
22. Velazco Boza AJ GR. The use of misoprostol in obstetrics and gynaecology. In: Faúndes A, editor. *Therapeutic abortion.* FLASOG; 2007. pp. 64–82.
23. Vallera C, Choi LO, Cha CM, Hong RW. Uterotonic Medications: Oxytocin, Methylergonovine, Carboprost, Misoprostol. *Anesthesiol Clin.* 2017;35: 207–219.
24. Mohammadian S, Tavana A, Tavana S, Mohammadian A, Fallahian M. Cervical Priming by Misoprostol before Diagnostic Dilatation and Curettage: A Randomized Clinical Trial. *J Reprod Infertil.* 2015;16: 162–166.

25. Kurzrok R LCC. Biochemical studies of human semen: II. The action of semen on the human uterus. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1930;28: 268–272.
26. Euler US. Zur Kenntnis der pharmakologischen Wirkungen von Nativsekreten und Extrakten männlicher accessorischer Geschlechtsdrüsen. *Naunyn-Schmiedebergs Archiv für Experimentelle Pathologie und Pharmakologie*. 1934;175: 78–84.
27. Samuelsson B. The Prostaglandins. *Angewandte Chemie International Edition in English*. 1965;4: 410–416.
28. Collins PW. Misoprostol: Discovery, development, and clinical applications. *Med Res Rev*. 1990;10: 149–172.
29. Watkinson G, Hopkins A, Akbar FA. The therapeutic efficacy of misoprostol in peptic ulcer disease. *Postgrad Med J*. 1988;64 Suppl 1: 60–77.
30. Mengue SS, Dal Pizzol T da S. Misoprostol, aborto e malformações congênitas. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2008;30: 271–273.
31. Coêlho HL, Teixeira AC, Santos AP, Forte EB, Morais SM, La Vecchia C, et al. Misoprostol and illegal abortion in Fortaleza, Brazil. *Lancet*. 1993;341: 1261–1263.
32. Costa SH, Vessey MP. Misoprostol and illegal abortion in Rio de Janeiro, Brazil. *Lancet*. 1993;341: 1258–1261.
33. Tang OS, Schweer H, Seyberth HW, Lee SWH, Ho PC. Pharmacokinetics of different routes of administration of misoprostol. *Hum Reprod*. 2002;17: 332–336.
34. el-Refaey H, Calder L, Wheatley DN, Templeton A. Cervical priming with prostaglandin E1 analogues, misoprostol and gemeprost. *Lancet*. 1994;343: 1207–1209.
35. Ho P, Ngai S, Liu K, Wong G, Lee S. Vaginal misoprostol compared with oral misoprostol in termination of second-trimester pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*. 1997;90: 735–738.
36. Zieman M, Fong S, Benowitz N, Banskter D, Darney P. Absorption kinetics of misoprostol with oral or vaginal administration. *Obstetrics & Gynecology*. 1997;90: 88–92.
37. Meckstroth KR, Whitaker AK, Bertisch S, Goldberg AB, Darney PD. Misoprostol administered by epithelial routes: Drug absorption and uterine response. *Obstet Gynecol*. 2006;108: 582–590.
38. Schaff EA, DiCenzo R, Fielding SL. Comparison of misoprostol plasma concentrations following buccal and sublingual administration. *Contraception*. 2005;71: 22–25.
39. Khan R-U, El-Refaey H. Pharmacokinetics and Adverse-Effect Profile of Rectally Administered Misoprostol in the Third Stage of Labor. *Obstetrics & Gynecology*.

2003;101: 968–974.

40. Lumbiganon P, Hofmeyr J, Metin Gulmezoglu A, Pinol A, Villar J, For the WHO Collaborative Trial of Misoprostol in the Management of the Third Stage of Labour. Misoprostol dose-related shivering and pyrexia in the third stage of labour. *BJOG*. 1999;106: 304–308.
41. Hebron. Prostokos ® (Misoprostol) - formulation - ANVISA [Internet]. 2014 [cited 24 Dec 2016]. Available: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=10359822014&pIdAnexo=2312985
42. Selvaraj S, Elumalai B, Arunachalam M, Venugopal P. Misoprostol dispersible tablet - EP 2965750. In: European Patent Office [Internet]. 13 Jan 2016 [cited 7 Apr 2016]. Available: <https://data.epo.org/publication-server/rest/v1.0/publication-dates/20160113/patents/EP2965750NWA1/document.pdf>
43. Ngai SW, Tang OS, Lao T, Ho PC, Ma HK. Oral misoprostol versus placebo for cervical dilatation before vacuum aspiration in first trimester pregnancy. *Hum Reprod*. 1995;10: 1220–1222.
44. Ngai SW, Yeung KC, Lao T, Ho PC. Oral misoprostol versus mifepristone for cervical dilatation before vacuum aspiration in first trimester nulliparous pregnancy: a double blind prospective randomised study. *Br J Obstet Gynaecol*. 1996;103: 1120–1123.
45. Ashok PW, Penney GC, Flett GMM, Templeton A. An effective regimen for early medical abortion: a report of 2000 consecutive cases. *Hum Reprod*. 1998;13: 2962–2965.
46. Blum J, Alfirevic Z, Walraven G, Weeks A, Winikoff B. Treatment of postpartum hemorrhage with misoprostol. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2007;99: S202–S205.
47. Oladapo OT. Misoprostol for preventing and treating postpartum hemorrhage in the community: A closer look at the evidence. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2012;119: 105–110.
48. Mousa HA, Blum J, Abou El Senoun G, Shakur H, Alfirevic Z. Treatment for primary postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; CD003249.
49. Jain JK, Dutton C, Harwood B, Meckstroth KR, Mishell DR Jr. A prospective randomized, double-blinded, placebo-controlled trial comparing mifepristone and vaginal misoprostol to vaginal misoprostol alone for elective termination of early pregnancy. *Hum Reprod*. 2002;17: 1477–1482.
50. Zikopoulos KA. Early pregnancy termination with vaginal misoprostol before and

- after 42 days gestation. *Hum Reprod.* 2002;17: 3079–3083.
51. Singh K, Fong YF, Dong F. A viable alternative to surgical vacuum aspiration: repeated doses of intravaginal misoprostol over 9 hours for medical termination of pregnancies up to eight weeks. *BJOG.* 2003;110: 175–180.
 52. Tang OS, Miao BY, W.H. Lee S, Ho PC. Pilot study on the use of repeated doses of sublingual misoprostol in termination of pregnancy up to 12 weeks gestation: efficacy and acceptability. *Hum Reprod.* 2002;17: 654–658.
 53. Tang OS, Xu J, Cheng L, W.H. Lee S, Ho PC. Pilot study on the use of sublingual misoprostol with mifepristone in termination of first trimester pregnancy up to 9 weeks gestation. *Hum Reprod.* 2002;17: 1738–1740.
 54. Murchison A, Duff P. Misoprostol for uterine evacuation in patients with early pregnancy failures. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190: 1445–1446.
 55. Davis AR, Hendlish SK, Westhoff C, Frederick MM, Zhang J, Gilles JM, et al. Bleeding patterns after misoprostol vs surgical treatment of early pregnancy failure: results from a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196: 31.e1–7.
 56. Ngai SW, Tang OS, Chan YM, Ho PC. Vaginal misoprostol alone for medical abortion up to 9 weeks of gestation: efficacy and acceptability. *Hum Reprod.* 2000;15: 1159–1162.
 57. Yilmaz B, Kelekci S, Ertas IE, Ozel M, Sut N, Mollamahmutoglu L, et al. Randomized comparison of second trimester pregnancy termination utilizing saline moistened or dry misoprostol. *Arch Gynecol Obstet.* 2007;276: 511–516.
 58. Pongsatha S, Tongsong T. Randomized controlled study comparing misoprostol moistened with normal saline and with acetic acid for second-trimester pregnancy termination. Is it different? *J Obstet Gynaecol Res.* 2011;37: 882–886.
 59. Lee VCY, Yung SSF, Li RHW, Watzer B, Schweer H, Ng EHY, et al. A randomized comparison of pharmacokinetics of a single vaginal dose of dry misoprostol or misoprostol moistened with normal saline or with acetic acid. *Hum Reprod.* 2011;26: 2981–2987.
 60. Abd-El-Maeboud KHI, Ghazy A, Ibrahim A, Hassan N, El-Bohoty A, Gamal-El-Din I. Vaginal acidity enhancement with a 3% acetic acid gel prior to misoprostol treatment for pregnancy termination in the midtrimester. *Int J Gynaecol Obstet.* 2012;119: 248–252.

ARTIGO EM INGLÊS

Title: Moistening the new vaginal misoprostol tablets: does it increase the efficacy of cervical priming before manual vacuum aspiration in first-trimester miscarriage? A randomised clinical trial

Ricardo Pedrini Cruz^a, Mariana Hollmann Scheffler^b, Daniel Mendes da Silva^a, Ernesto de Paula Guedes Neto^c and Ricardo Francalacci Savaris^b

^aPrograma de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Ginecologia e Obstetrícia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil; ^bDepartment of Gynaecology and Obstetrics, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil; ^cClínica Mulher, Porto Alegre, Brazil

CONTACT

Ricardo Francalacci Savaris, Department of Gynaecology and Obstetrics, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rua Ramiro Barcelos, 2350, Porto Alegre, RS, Brazil, 90035-903

rsavaris@hcpa.edu.br

Abstract

Objectives: The aim of our study was to ascertain whether moistening the Brazilian formulation of vaginal misoprostol tablets increases cervical dilation before manual vacuum aspiration (MVA), compared with use of dry misoprostol, in first-trimester miscarriage. The secondary objective was to ascertain whether there was any correlation between vaginal pH and the degree of cervical dilation using a moistened or dry misoprostol tablet.

Methods: In a single-centre, double-blind, randomised trial, 46 patients with first-trimester miscarriage were randomly allocated to treatment with dry or moistened (with 200 µl distilled water) 2 x 200µg of misoprostol.

Results: The median (range) cervical dilation in the wet and dry groups was 8 mm (6–12 mm) and 7 mm (5–10 mm), respectively ($p=.06$). The median time between misoprostol insertion and carrying out the procedure did not differ between the dry (406 min, range 180–550 min) and wet (448 min, range 180–526 min) groups ($p=.1$). No correlation was found between vaginal pH and cervical dilation using continuous data ($p=.57$; $r=0.08$; 95% confidence interval -0.02, 0.3) or dichotomous data (pH ≤ 5 / >5 ; cervical dilation ≥ 8 mm or <8 mm; $p=.8$).

Conclusion: No difference was observed in cervical dilation between moistened and non-moistened misoprostol use prior to MVA.

Trial registration: ClinicalTrials.gov (NCT02522078).

KEYWORDS

Cervical priming; manual vacuum aspiration; miscarriage; misoprostol

Introduction

Miscarriage is defined by the World Health Organization as the premature loss of a foetus up to 23 weeks of pregnancy and weighing up to 500g [1]. Overall, about 12–15% of clinically recognised pregnancies end in miscarriage, mostly before 12 weeks [3]. It is estimated that worldwide about 68,000 women die each year as a result of unsafe abortion procedures [3].

Manual vacuum aspiration (MVA) has been used as the main treatment for first-trimester miscarriages on the recommendation of different obstetric and gynaecological societies [4–6]. The use of misoprostol is widely advocated for cervical priming prior to the MVA procedure, in order to reduce the possibility of injury to the uterus and cervix [7–9].

Misoprostol ((\pm) -methyl-11 α , 16-dihydroxy-16-methyl-9-oxoprost-13E-en-1-oate) is a synthetic analogue of the natural prostaglandin E1 and has different presentations throughout the world, with different components, concentrations and tablet formats [10–12]. Misoprostol is widely sold as a 200 μ g compressed, hexagonally shaped tablet. It has been used in a variety of routes (i.e. oral, sublingual, buccal, rectal or vaginal [8]) and in different regimens for treating miscarriage [13].

In Brazil, the 200 μ g tablet has a different presentation: it is sold as a large teardrop-shaped tablet specifically made for vaginal use (Figure 1). Its formulation contains colloidal silicon dioxide, dried lactose spray, magnesium stearate and croscarmellose sodium [14], which is different from the European [12] or American presentations [10]. In our institution, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, a tertiary teaching hospital in Brazil, cervical priming for MVA in first-trimester miscarriage is

performed with 400 µg dry misoprostol, at least 3 h prior to the procedure, as described in the literature [15]. The use of dry misoprostol is based on a report by Creinin et al. [16]. Other authors, however, have reported higher efficacy of cervical priming with wet misoprostol [17]. These conflicting results may be related to the differences in presentation, formulation or regimen of misoprostol, as stated above, or due to the vaginal pH. It has been reported that there is a positive correlation between lower pH and effectiveness of misoprostol [18]. To the best of our knowledge, there are no studies investigating the efficacy of the Brazilian formulation of misoprostol tablets, either moistened or dry, for cervical ripening prior to MVA in first-trimester miscarriage. The primary objective of this study was therefore to verify whether moistening Brazilian misoprostol tablets increased the degree of cervical dilation in women scheduled for MVA in first-trimester miscarriage. The secondary objective was to ascertain whether there was any correlation between vaginal pH and the degree of cervical dilation using a moistened or dry misoprostol tablet.

Methods

Trial design and participants

This study was a randomised, double-blind trial with a 1:1 ratio, following the CONSORT guidelines.

All women attending the gynaecological emergency unit of Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil, with pregnancy <12 weeks of gestation, confirmed by ultrasound, and a diagnosis of miscarriage were invited to participate in the study. Women were included if they had a closed cervix and were scheduled for MVA. MVA was indicated for those with a non-viable embryo, based on the absence of

a heartbeat in an embryo with a crown–rump length ≥ 7.0 mm or an empty gestational sac with a mean diameter ≥ 25.0 mm, measured on two transvaginal ultrasounds with a 7 day interval [4], and for those with retained products of conception, diagnosed with an endometrial thickness >15 mm [19–22]. Those who refused to participate in the study and those with ectopic pregnancy, congestive heart failure, chronic obstructive pulmonary disease, hypovolaemic shock (defined as diastolic pressure <60 mmHg at presentation), cervical incompetence, septic abortion as previously described [23], twin pregnancy, Marfan syndrome, any cervical dilation prior to the procedure, history of cervical conisation, current use of an intrauterine device or known allergy to misoprostol were excluded.

Intervention

Written consent was obtained from eligible patients invited to participate in the study. Patients were randomised to receive 2x200 μg dry or wet misoprostol (Prostokos; Hebron, Caruaru, Brazil). This medication is currently recommended by the Brazilian Ministry of Health for use in such cases [24]. After randomisation, vaginal pH was measured in the posterior fornix of the vagina using pH indicator strips (pH 0-14 strips, reference 1.09535.0001; Merck, Darmstadt, Germany), under speculum examination. The pH was measured a few seconds before placing the misoprostol tablets into the posterior vaginal fornix. The tablets were introduced either dry or moistened with 200 μl distilled water. This amount of water was sufficient to humidify the tablet without dissolving it. After at least 3 h, patients received MVA according to the standard technique, under general anaesthesia.

Baseline cervical width at the beginning of the procedure was assessed by the largest Karman cannula that could be inserted into the cervix without resistance.

Cannulas were inserted in descending order, starting with a 12 mm size.

Outcome measures

Cervical dilation (measured in mm) was chosen as the primary outcome measure, as opposed to other clinical outcomes such as procedure time, because of the suggestion in some trials that cervical priming was higher with wet misoprostol [17].

Correlation of vaginal pH and cervical dilation was the secondary outcome measure.

Sample size

A sample size of at least 20 patients in each arm was calculated for a superiority trial to achieve 90% power to detect an increase in cervical dilation from 8 mm in the dry misoprostol group to 10 mm in the wet misoprostol group, with a significance level of 1% and an anticipated standard deviation (obtained from our local database) of 1.6.

Randomization

Participants were randomly assigned to wet or dry misoprostol according to a computer-generated randomisation list (www.randomization.com). Patients were allocated in blocks of four, as suggested in the literature [25].

The allocation sequence was concealed using coded numerically sequenced opaque sealed envelopes. The envelopes were opened after inclusion of the patients in the study. The investigator responsible for the procedure and the patients were blinded to the treatment. A third investigator was responsible for moistening, or not, the misoprostol tablets and introducing them into the vagina.

Statistical methods

Statistical analysis was carried out using Student *t* test, after confirming normal distribution of the sample; otherwise a non-parametric test (i.e. Mann–Whitney *U* test)

was performed. Normal distribution was analysed using the D'Agostino–Pearson omnibus normality test. Correlation between vaginal pH and cervical dilation was verified using Pearson's correlation coefficient and the χ^2 test for dichotomous data (pH ≤ 5 ; cervical dilation ≥ 8 mm or < 8 mm). GraphPad Prism 6 (GraphPad Software, La Jolla, CA, USA) was used to analyse the data.

Ethics approval

The study was approved by the ethics committee of Hospital de Clínicas de Porto Alegre (number 15-0115) and was registered at ClinicalTrials.gov (NCT02522078). Informed consent was obtained from all participants before randomisation.

Results

Between 5 August 2015 and 29 February 2016, 54 women with retained or incomplete first-trimester miscarriage were screened for the study at the emergency gynaecological unit at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Of these, eight did not meet the inclusion criteria and were excluded. The remaining 46 women were randomly assigned to one of two treatment groups: 23 women received wet misoprostol tablets and 23 received dry misoprostol tablets. One participant in each group had no data on cervical dilation and one in the wet group did not have her vaginal pH measured. Histopathological reports confirmed the diagnosis of retained products of conception in all women who underwent MVA. Details on enrolment, allocation, follow-up and analysis are given in Figure 2. For each group, we analysed per protocol 22 participants, and per intention to treat (ITT), 23 participants. In the ITT analysis, we considered the missing value to be the average of the whole group. The baseline data of the study population showed no significant differences between the

groups (Table 1).

In the primary outcome, the median cervical dilation in the wet and dry groups was 8 mm (range 6-12 mm) and 7 mm (range 5-10 mm), respectively ($p=.06$, Mann–Whitney U test; Figure 3(A)). The same results were observed in the ITT analysis ($p=.06$, Mann–Whitney U test [data not shown]).

In the secondary outcome, no correlation was observed between vaginal pH and cervical dilation using either continuous data ($p=.57$; $r=0.08$; 95% confidence interval [CI] -0.02, 0.3; Figure 3(B)) or dichotomous data (cervical dilation cut-off >8 mm and ≤ 8 mm; pH cut-off >5 and ≤ 5 ; $p=.8$, χ^2 test [data not shown]).

Discussion

Findings and interpretation

Moistening the Brazilian misoprostol tablets did not increase the degree of cervical dilation in women undergoing MVA in first-trimester miscarriage. This result is in line with data reported by other investigators, using a different range of misoprostol doses and gestational trimesters [13,26,27]. For instance, Gilles et al. [13], in a randomised study comprising 80 patients with first-trimester pregnancy failure, showed that expulsion rates were not higher after moistening 800 μg misoprostol tablets with saline solution. Other randomised trials found no statistical difference between 400 μg [26] or 800 μg [27] misoprostol tablets, either dry or moistened. However, it has been shown that environmental humidity can alter misoprostol tablets composition, impacting adversely upon clinical efficacy [28]. Irrespective of different populations and outcome measures, similar results have been found with wet and dry misoprostol tablets [27].

Nevertheless, our results differ from those of other investigators [17,29]. Lee et

al. [29] showed that moistening misoprostol tablets with normal saline or 5% acetic acid increased serum concentrations in comparison with the dry tablet; however, those authors did not evaluate the efficacy of misoprostol for cervical priming. Thus, it is plausible to infer that there is no linear correlation between serum concentration of misoprostol and cervical priming.

No influence of vaginal pH on the effect of misoprostol on cervical priming was observed. There was no correlation between vaginal pH and cervical dilation in women undergoing MVA in first-trimester miscarriage. Similar findings were observed when data were analysed for a dichotomous outcome. These findings are not, however, in accordance with those of others [18,30]. Possible explanations for these differences may be due to the measured outcome (i.e. delivery) or to the study population. Abd-El-Maeboud et al. [18,30] studied second trimester pregnancies, whereas we studied first-trimester miscarriage. The differences may therefore be explained by the different populations and measured outcomes. Our outcome measure was the degree of dilation of the cervix, using a standard cannula, an outcome related to the efficacy of misoprostol in priming the cervix.

Strengths and weaknesses of the study

Our study has some limitations. It did not measure serum concentrations of misoprostol, which might have provided additional information to explain the results. A cervical tonometer could have been used to measure the cumulative pressure needed to dilate the cervix to accommodate an 8 mm cannula [31]; however, it was more practical to use different Karman cannulas, as they have a consistent difference in diameter of 1 mm.

Our study has several strengths. The sample comprised more than 20

participants per arm, giving enough power (98.6%) to identify a 2 mm difference in cervical dilation, which is clinically relevant. The study was well-designed using block randomisation and correct blinding. Special care was taken to double-blind the participants, and CONSORT guidelines were followed. Furthermore, our data are consistent, both by ITT and per protocol. Likewise, the same results were found using different methods to compare vaginal pH and cervical dilation, either as a continuum or as a dichotomous outcome; it is known that dichotomisation inflates type-I errors [32].

Differences in results and conclusions in relation to other studies

To the best of our knowledge, this is the first study to analyse the cervical priming efficacy of dry or moistened Brazilian misoprostol tablets. Direct comparisons with other studies are therefore not possible.

Relevance of the findings: implications for clinicians

Our data provide evidence that wet misoprostol is not superior to dry misoprostol for cervical priming. Clinicians do not need to moisten the Brazilian misoprostol tablet in order to improve cervical priming.

Unanswered questions and future research

Although our trial did not show any benefit of moistening the misoprostol tablet for cervical priming, future research may address whether cervical priming is improved in a shorter period of time.

Conclusion

In first-trimester miscarriage treated with MVA, moistened Brazilian misoprostol tablets are not superior to dry misoprostol tablets for cervical priming if the procedure is performed 3 h after tablet insertion. No correlation was found between vaginal pH and

the efficacy of misoprostol in cervical priming.

Disclosure statement

The authors declare that there is no conflict of interest associated with this manuscript.

Funding

This work was supported by the Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE) under grant 15-0115.

References

- [1] World Health Organization, Regional Office for Europe. Definitions and indicators in Family Planning Maternal & Child Health and Reproductive Health used in the WHO Regional Office for Europe. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe 2000.
- [2] Regan L, Rai R. Epidemiology and the medical causes of miscarriage. *Baillière's Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2000;14:839–854.
- [3] Grimes DA, Benson J, Singh S, et al. Unsafe abortion: the preventable pandemic. *Lancet* 2006;368:1908–1919.
- [4] Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Ectopic pregnancy and miscarriage: diagnosis and initial management in early pregnancy of ectopic pregnancy and miscarriage. London: RCOG 2013.
- [5] American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin. Clinical management guidelines of obstetrician–gynecologists. Number 67, October

2005. Medical management of abortion. *Obstet Gynecol* 2005;106:871–882.
- [6] Brazilian Federation of Gynecology and Obstetrics Associations. FEBRASGO Obstetrics treaty. Revinter 2000.
- [7] Webber K, Grivell RM. Cervical ripening before first trimester surgical evacuation for non-viable pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;11:CD009954.
- [8] Goldberg AB, Allen RH. Misoprostol before first trimester surgical abortion: a patient-centered approach. *Contraception* 2016;94:576–577.
- [9] Grossman D, Constant D, Lince-Deroche N, et al. A randomized trial of misoprostol versus laminaria before dilation and evacuation in South Africa. *Contraception* 2014;90:234–241.
- [10] Ahmed SU, Mahajan RR. Vaginal tablets comprising misoprostol and methods of making and using the same US 8148560 B2. Available from: www.google.ch/patents/US8148560 (accessed 7 April 2016).
- [11] Chen D, Lin HI, Lu SB, Tsay RJ. Improved stabilization of misoprostol EP 0896823 B1. Available from: www.google.com/patents/EP0896823B1?cl=en (accessed 7 April 2016).
- [12] Selvaraj S, Elumalai B, Arunachalam M, Venugopal P. Misoprostol dispersible tablet EP 2965750. Available from: <https://data.epo.org/publication-server/rest/v1.0/publication-dates/20160113/patents/E2965750NWA1/document.pdf> (accessed 7 April 2016).
- [13] Gilles JM, Creinin MD, Kurt B, et al. A randomized trial of saline solution–moistened misoprostol versus dry misoprostol for first-trimester pregnancy failure. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:389–394.

- [14] Hebron. Prostokos (misoprostol). Available from: www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=10359822014&pIdAnexo=2312985 (accessed 24 December 2016).
- [15] Fong YF, Singh K, Prasad RN. A comparative study using two dose regimens (200 microg or 400 microg) of vaginal misoprostol for pre-operative cervical dilatation in first trimester nulliparae. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:413–417.
- [16] Creinin MD, Carbonell JL, Schwartz JL, et al. A randomized trial of the effect of moistening misoprostol before vaginal administration when used with methotrexate for abortion. *Contraception* 1999;59:11–16.
- [17] Yilmaz B, Kelekci S, Ertas IE, et al. Misoprostol moistened with acetic acid or saline for second trimester pregnancy termination: a randomized prospective double-blind trial. *Hum Reprod* 2005;20:3067–3071.
- [18] Abd-El-Maeboud KH, Ghazy A, Ibrahim A, et al. Vaginal acidity enhancement with a 3% acetic acid gel prior to misoprostol treatment for pregnancy termination in the midtrimester. *Int J Gynecol Obstet* 2012;119:248–252.
- [19] Wijesinghe PS, Padumadasa GS, Palihawadana TS, Marleen FS. A trial of expectant management in incomplete miscarriage. *Ceylon Med J* 2011;56:10–13.
- [20] Dangalla DPR, Goonewardene IMR. Surgical treatment versus expectant care in the management of incomplete miscarriage: a randomised controlled trial. *Ceylon Med J* 2012;57:140–145.
- [21] Nadarajah R, Quek YS, Kuppanan K, et al. A randomised controlled trial of expectant management versus surgical evacuation of early pregnancy loss. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014;178:35–41.
- [22] Al-Ma'ani W, Solomayer E-F, Hammadeh M. Expectant versus surgical

management of first-trimester miscarriage: a randomised controlled study. *Arch Gynecol Obstet* 2014;289:1011–1015.

[23] Savaris RF, de Moraes GS, Cristovam RA, Braun RD. Are antibiotics necessary after 48 hours of improvement in infected/septic abortions? A randomized controlled trial followed by a cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:301.e1–5.

[24] Brazil Ministry of Health. Labour induction. In: *Delivery, abortion and puerperium: humanized assistance to women* [in Portuguese]. Brasília: Ministry of Health 2001.

[25] Altman DG, Bland JM. Statistics notes: how to randomise. *BMJ* 1999;319:703–704.

[26] Tang OS, Schweer H, Seyberth HW, et al. Pharmacokinetics of different routes of administration of misoprostol. *Hum Reprod* 2002;17:332–336.

[27] Ngai SW, Tang OS, Chan YM, Ho PC. Vaginal misoprostol alone for medical abortion up to 9 weeks of gestation: efficacy and acceptability. *Hum Reprod* 2000;15:1159–1162.

[28] Berard V, Fiala C, Cameron S, et al. Instability of misoprostol tablets stored outside the blister: a potential serious concern for clinical outcome in medical abortion. *PLoS One* 2014;9:e112401.

[29] Lee VCY, Yung SSF, Li RHW, et al. A randomized comparison of pharmacokinetics of a single vaginal dose of dry misoprostol or misoprostol moistened with normal saline or with acetic acid. *Hum Reprod* 2011;26:2981–2987.

[30] Abd-El-Maeboud KH, Ghazy AA, Nadeem AA et al. Effect of vaginal pH on the efficacy of vaginal misoprostol for induction of midtrimester abortion. *J Obstet Gynaecol Res* 2008;34:78–84.

[31] Radulovic N, Norström A, Ekerhovd E. Outpatient cervical ripening before first-trimester surgical abortion: a comparison between misoprostol and isosorbide mononitrate. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007;86:344–348.

[32] Austin PC, Brunner LJ. Inflation of the type I error rate when a continuous confounding variable is categorized in logistic regression analyses. *Stat Med* 2004;23:1159–1178.

Table 1: Characteristics of the study population.

Characteristic	Misoprostol		<i>p</i> -value
	Wet (<i>n</i> =23)	Dry (<i>n</i> =23)	
Age in years, median (range)	27 (17-45)	29 (16-42)	0.9 ^a
Parity, median (range)	1 (0-8)	1 (0-3)	0.1 ^a
Ethnicity			0.05 ^b
White	16	7	
Black	6	14	
Asian	1	1	
Native Brazilian	0	1	
Gestational age in weeks, median (range)	8 (5-11)	7 (5-12)	0.5 ^a
Incomplete miscarriage, <i>n</i> (%)	19 (82.6)	16 (69.6)	0.3 ^b
Initial vaginal pH, median (range)	5 (4-7)	5 (4-7)	0.7 ^a
Time (min) between misoprostol introduction and MVA procedure, median (range)	448 (180-526)	406 (180-550)	0.1 ^a

^aMann–Whitney *U* test.

^b χ^2 test for trend.



Figure 1. Presentation of Brazilian 200 μg misoprostol tablet (bar in cm).

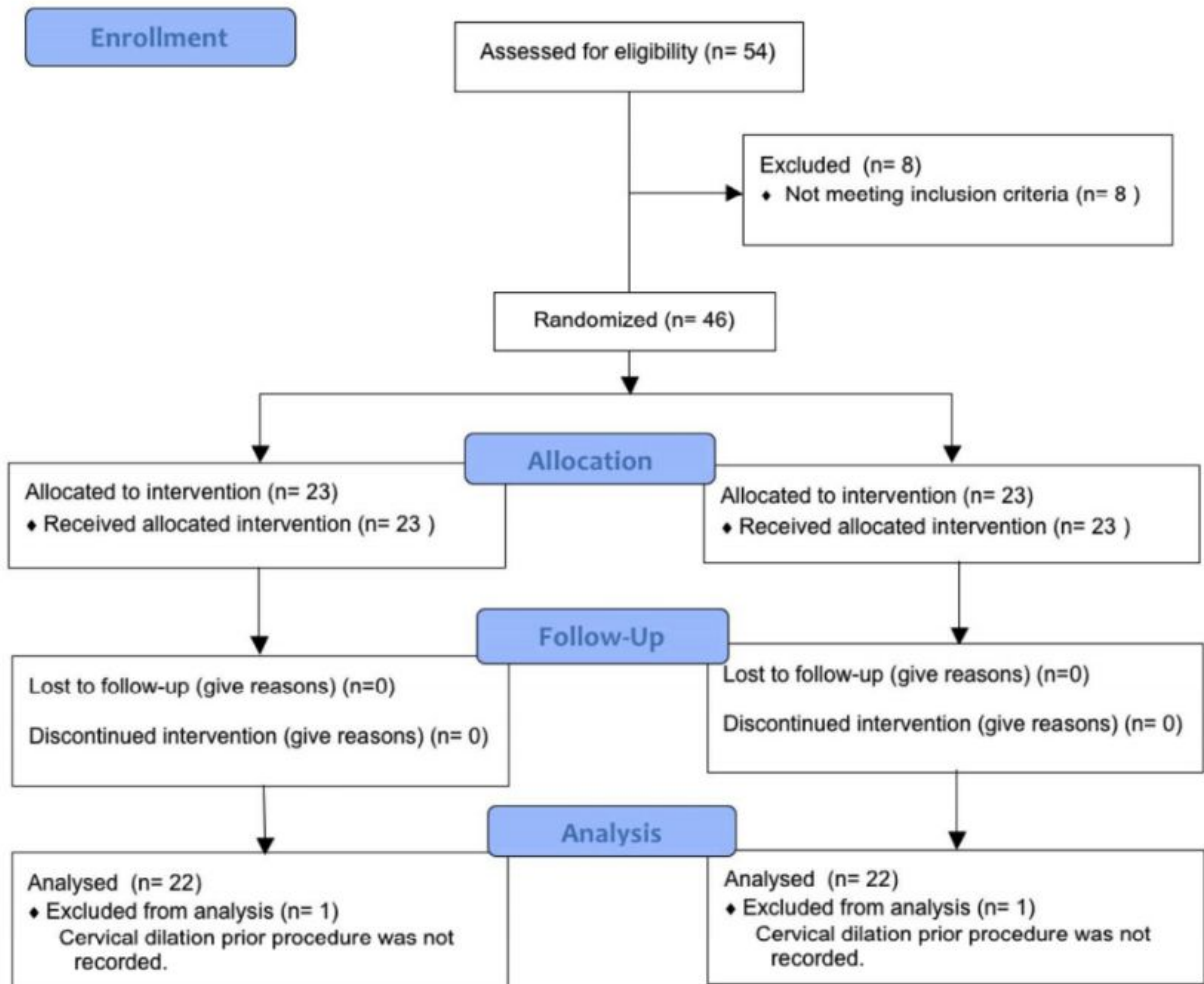


Figure 2. CONSORT flow diagram showing patient selection.

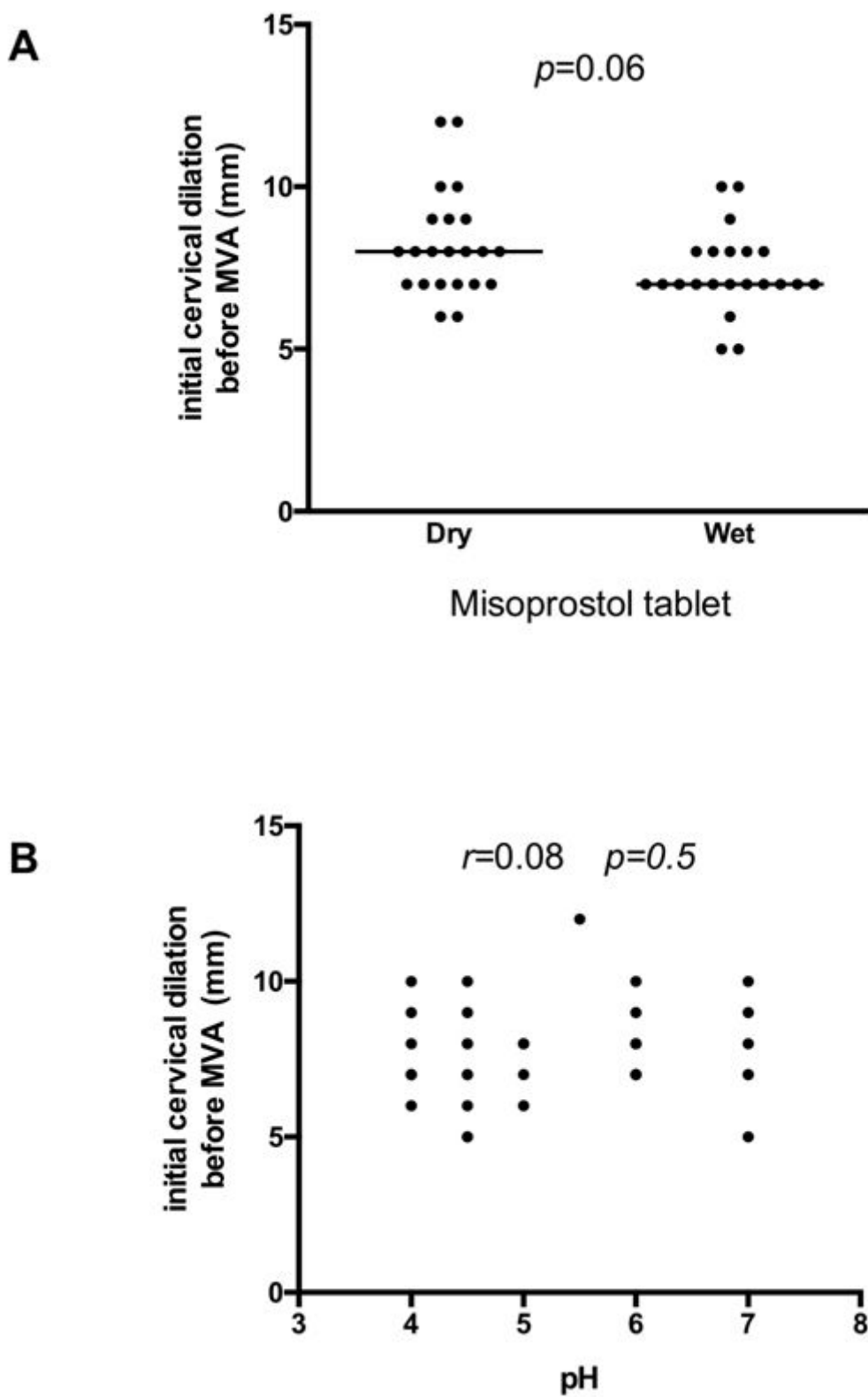


Figure 3. (A) Cervical dilation in the wet and dry misoprostol groups. (B) Correlation between vaginal pH and cervical dilation.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerando um melhor preparo da cérvix uterina para diminuição dos riscos atribuídos pela instrumentação do colo uterino, o presente trabalho mostra que não há justificativa do umedecimento dos comprimidos de misoprostol. Existe uma considerável literatura comparando a umidificação dos comprimidos de misoprostol. Contudo nenhum desses trabalhos havia correlacionado seu uso com a dilatação da cérvix.

PERSPECTIVAS

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 randomizados com diferentes posologias do misoprostol e sua combinação com outros fármacos.

ANEXOS

Número da paciente: _____

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

PROJETO MISO 15-0115

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 entre Misoprostol molhado Versus Misoprostol seco na dilatação uterina em casos de abortamento*.

O objetivo deste estudo é avaliar se a modificação na forma de administrar um medicamento chamado misoprostol (molhado) comparada com a forma atualmente utilizada (seco) pode apresentar benefícios para a paciente. 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 tem sido utilizado seco por muitos anos. É possível que não exista diferença entre essas duas formas de tratamento, mas, isso deve ser comprovado através de um estudo comparativo, como esse. Se verificarmos que molhar o comprimido aumenta a ação do medicamento, poderá ser adotada a forma de administração molhada para todas as pacientes que apresentarem a condição estudada.

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 medicamento molhado, ou do grupo que receberá o medicamento seco. Os passos seguintes do procedimento serão realizados igualmente em todas as pacientes. Os possíveis efeitos colaterais relacionados com essa pesquisa, molhar ou não o comprimido, são inexistentes. 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 97781966, 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.

Esse 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: _____

INSTRUMENTO PARA COLETA DE DADOS

Número da paciente: _____

Projeto MISO 15-0115

Prontuário: _____ Idade: _____

Data: _____

Etnia: Branco () Pardo () Negro () Indígena () Amarelo ()

Critérios de inclusão

CRITÉRIO	SE PRESENTE, marque X
idade gestacional no dia de hoje < 12 semanas?	() sim () não
Tem indicação de esvaziamento uterino com misoprostol	() sim () não
colo fechado	() sim () não

Qualquer não exclui a paciente do estudo

Critérios de exclusão

CRITÉRIO	SE PRESENTE, marque X
Insuficiência cardíaca	() sim () não
Doença Pulmonar Obstrutiva crônica	() sim () não
Choque hipovolêmico (PAd < 60mmHg)	() sim () não
Insuficiência istmocervical	() sim () não
Aborto infectado	() sim () não
Gemelaridade	() sim () não
Síndrome de Marfan	() sim () não
Alérgica a misoprostol	() sim () não
Discrasia sanguínea	() sim () não
Colo com dilatação (pérvio 1 polpa)	() sim () não

Qualquer sim exclui a paciente do estudo

pH DA VAGINA: _____

Randomização # ____: Tratamento A () Tratamento B ()

Colocação do comprimido às: _____

Horário do procedimento: _____

Dilatação inicial do colo uterino com cânula #: _____

Comprimido estava inteiro? Sim () Não ()