

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

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

**EFEITO DO MISOPROSTOL NAS TAXAS DE EXPULSÃO DO DISPOSITIVO
INTRAUTERINO DE COBRE INSERIDO NO PÓS-PARTO: UM ESTUDO
PILOTO**

Mariana Ongaratto Scherer

Porto Alegre, 2021

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

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

**EFEITO DO MISOPROSTOL NAS TAXAS DE EXPULSÃO DO DISPOSITIVO
INTRAUTERINO DE COBRE INSERIDO NO PÓS-PARTO: UM ESTUDO
PILOTO**

Mariana Ongaratto Scherer

Orientador: Profa Jaqueline Neves Lubianca

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, 2021

CIP - Catalogação na
Publicação

Scherer, Mariana Ongaratto
EFEITO DO MISOPROSTOL NAS TAXAS DE EXPULSÃO
DO DISPOSITIVO INTRAUTERINO DE COBRE INSERIDO NO
PÓS-PARTO: UM ESTUDO PILOTO / Mariana
Ongaratto Scherer. -- 2021.
53 f.
Orientadora: Jaqueline Neves Lubianca.

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, 2021.

1. intrauterine device. 2. puerperium. 3.
contraception. 4. misoprostol. I. Neves Lubianca,
Jaqueline, orient. II. Título.

*"São precisamente as perguntas para as quais não existem
respostas que marcam os limites das possibilidades
humanas e traçam as fronteiras da nossa existência".*

Milan Kundera

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Elizete e Ilton Scherer, por serem meus maiores exemplos de dedicação, disciplina e ética; por não medirem esforços para que eu tivesse uma excelente formação.

À minha futura colega de profissão, Paula Merello, por todo auxílio na pesquisa, incentivo e dedicação ao projeto.

Ao meu namorado, Maurício Rissinger, por sempre acreditar em mim, incentivar meu crescimento e apoiar as minhas decisões.

Às minhas colegas de residência médica, Anna Luiza, Fernanda, Julia, Mariana e Marcelle, por deixarem a caminhada para formação em Ginecologia e Obstetrícia mais leve.

AGRADECIMENTOS

À minha Professora Orientadora Jaqueline, por ter acreditado no meu potencial e guiado meus passos.

A todos os Professores, da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul e do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pelas lições, exemplos e inspiração.

À toda a equipe de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pela parceria, convivência, oportunidades e ensinamentos.

Ao amigo Gabriel Cardozo Muller, pelo auxílio constante na análise estatística, pela paciência e profissionalismo.

A todos os colegas que auxiliaram na produção do artigo, pela parceria e ajuda constante.

SUMÁRIO

1. LISTA DE ABREVIATURAS	7
2. RESUMO	8
3. ABSTRACT	9
4. INTRODUÇÃO	11
5. REVISÃO DA LITERATURA	12
5.1. Estratégia de busca na literatura	12
5.2. Mapa Conceitual	14
5.3. Diu de cobre no pós-parto imediato	14
5.4. Uso do misoprostol em obstetrícia	17
6. JUSTIFICATIVA	20
7. HIPÓTESES	20
7.1. Hipótese Nula	20
7.2. Hipótese Alternativa	20
8. OBJETIVOS	21
8.1. Objetivo Primário	21
8.2. Objetivo Secundário	21
9. REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA	21
10. ARTIGO EM INGLÊS	29
11. CONSIDERAÇÕES FINAIS	46
12. PERSPECTIVAS	46
13. ANEXOS	48

1. LISTA DE ABREVIATURAS

DIU - Dispositivo intrauterino

MAC - Método contraceptivo

TCLE - Termo de consentimento livre e esclarecido

HCPA - Hospital de Clínicas de Porto Alegre

CO - Centro Obstétrico

DPP - DIU pós parto

HPP - Hemorragia pós-parto

2. RESUMO

Introdução

A implementação de anticoncepção reversível de longa duração (LARC) ainda é um desafio no pós parto. O uso do dispositivo intrauterino (DIU) de cobre é uma opção segura e de baixo custo, mas que ainda não possui boa aceitação devido às taxas de expulsão maiores quando comparada à inserção de intervalo (6 a 8 semanas pós-parto). O misoprostol, medicação uterotônica, amplamente utilizada *off label* em ginecologia e obstetrícia, pode auxiliar na redução da taxa de expulsão do DIU inserido no pós-parto. O objetivo principal deste estudo é determinar se o emprego de misoprostol por via retal após a inserção do DIU no pós-parto imediato pode diminuir as taxas de expulsão precoce do dispositivo.

Material e Métodos

Em um ensaio clínico randomizado duplo-cego, 40 pacientes foram alocadas em dois grupos, o grupo intervenção e o grupo controle (sem tratamento). Todas as pacientes tinham idade acima de 16 anos e idade gestacional acima de 32 semanas, apresentavam intenção de parto vaginal e desejavam a inserção de DIU pós-parto. O DIU foi inserido em até 10 minutos após a expulsão da placenta. O grupo intervenção recebeu 600 mcg de misoprostol por via retal após a inserção do DIU. Os pacientes foram avaliados após 6 semanas por meio de ultrassom. A análise estatística foi realizada usando o teste exato de Fisher para variáveis categóricas ou teste t de Student para comparação das médias em amostras independentes. Estimou-se risco relativo (RR) com intervalo de confiança (IC) de 95%.

Resultados

O seguimento médio foi de 5,9 (+- DP) semanas. Na avaliação por ultrassom, encontrou-se 9/18 (50,0%) das pacientes com dispositivo normoposicionado intraútero no grupo controle e 13/20 (65,0%) no grupo da intervenção (RR = 1,24; IC95% 0,70–2,17, p = 0,510). Não houve eventos adversos associados à dosagem ou administração de misoprostol.

Conclusão

Até o presente momento, não existe nenhum estudo que tenha avaliado o uso de uterotônicos após a colocação do DIU no período pós-parto. Esse estudo piloto mostrou menores taxas de expulsão do DIU no grupo que recebeu misoprostol, ainda sem diferença estatística devido ao pequeno tamanho de amostra. Além disso, esse estudo avaliou a elegibilidade e o número de indivíduos necessários para um ensaio clínico a posteriori.

Palavras-chave: dispositivo intrauterino; puerpério; anticoncepção; misoprostol.

3. ABSTRACT

Objective

The copper intrauterine device (IUD) is a safe and economical contraception option for puerperium that is still not widely accepted because of the high expulsion rates. Misoprostol is widely used in obstetric practice and can help improve uterine tonus after delivery. The primary purpose of this study was to determine if misoprostol after IUD insertion postpartum can decrease the expulsion rates of intrauterine IUDs identified by transvaginal ultrasound at the review visit.

Study Design

This pilot clinical trial randomized 40 patients equally into two groups, a control and an intervention group. All patients were women aged >16 years and >32 gestational weeks in whom vaginal birth was expected, and IUD insertion postpartum was planned. The IUD was inserted within 10 min of the expulsion of the placenta. The intervention group received 600 mcg of misoprostol through the rectal route after IUD insertion. The patients were evaluated after 6 weeks using an ultrasound. Statistical analysis was performed using Fisher's exact test or t-test, as appropriate. We estimated the RR with a 95% confidence interval (CI).

Results

The mean follow-up was at 5.9 weeks. In the ultrasound evaluating, we found 9/18 (50.0%) patients with intrauterine device in the control group, as had 13/20 (65.0%) in the misoprostol group (RR, 1.24; 95% CI, 0.70–2.17, $p = 0.510$). There were no adverse events associated with the dosage or administration of misoprostol.

Conclusion

To the best of our knowledge, there are no similar studies in the literature. Despite no statistical significance, this pilot study showed the lowest rates of IUD expulsion in the misoprostol group. In addition, this study assessed the eligibility and the number of subjects required for a posteriori clinical trial.

Keywords: intrauterine device; puerperium; contraception; misoprostol.

4. INTRODUÇÃO

O dispositivo intrauterino (DIU) de cobre é conhecido no mundo todo e um dos métodos contraceptivos (MAC) mais utilizados [1]. Por ter alta taxa de aceitação e baixo custo, o DIU de cobre mantém-se popular e uma opção segura para a maioria das mulheres que buscam anticoncepção duradoura, principalmente em países subdesenvolvidos [2]. A inserção após o parto traz vantagens como redução da dor durante o procedimento, oportunidade de atendimento, uma vez que o médico e a paciente encontram-se no mesmo cenário, menor custo e a capacidade de promover anticoncepção no período crítico do puerpério [3]. Contudo, o DIU inserido após a dequitação placentária apresenta maior chance de deslocar ou ser expulso se comparado com a inserção usual, após 6 semanas do parto [4].

O emprego de misoprostol, um análogo sintético da prostaglandina E₂, como uterotônico é largamente conhecido [5]. Trata-se de medicação segura e de rápida ação uterotônica, que não necessita de cuidados no armazenamento, possuindo estabilidade em temperatura ambiente [6]. Os comprimidos de misoprostol podem ser administrados por outras vias além da oral, promovendo contração uterina eficaz [7].

Ao promover aumento da contratilidade uterina, o misoprostol pode ser uma alternativa para diminuir as taxas de expulsão dos DIUs quando inseridos após o parto. Esse estudo avaliou se há benefícios significativos com o emprego deste fármaco logo após a inserção do dispositivo de cobre.

5. REVISÃO DA LITERATURA

5.1. Estratégia de busca na literatura

Foi realizada uma pesquisa nas bases de dados PubMed, LILACS e Clinical Trials com os *Mesh* termos “misoprostol”, “post partum”, “intrauterine device”, “cooper intrauterine device”, "contraceptive device" e “postpartum period”. As combinações de busca e os artigos encontrados estão exemplificados na tabela 1. O período de tempo analisado foi os últimos 5 anos. A pesquisa foi realizada no dia 5 de abril de 2021. Os artigos avaliados foram selecionados após revisão dos resumos, conforme área de interesse. Alguns artigos foram selecionados por estarem relacionados ou constarem nas referências dos trabalhos selecionados anteriormente. Nenhum artigo foi selecionado na busca do Clinical Trial.

Tabela 1. Busca nas bases de dados

	Encontrados	Excluídos	Total
PubMed	1549	1476	73
Postpartum Period AND Misoprostol AND Intrauterine Device	1	1	0
Postpartum Period AND Misoprostol	58	45	13
Postpartum Period AND Intrauterine Device,	4	3	1
Cooper			
Postpartum Period AND Intrauterine Device	649	616	33

Postpartum Period AND Contraceptive Device	708	686	22
Misoprostol AND Intrauterine Device, Cooper	0	0	0
Misoprostol AND Intrauterine Device	67	63	4
Misoprostol AND Contraceptive Device	62	62	0
LILACS	1397	1355	42
Postpartum Period AND Misoprostol AND Intrauterine Device	0	0	0
Postpartum Period AND Misoprostol	6	6	0
Postpartum Period AND Intrauterine Device, Cooper	2	2	0
Postpartum Period AND Intrauterine Device	636	612	24
Postpartum Period AND Contraceptive Device	629	601	18
Misoprostol AND Intrauterine Device, Cooper	0	0	0
Misoprostol AND Intrauterine Device	69	69	0
Misoprostol AND Contraceptive Device	57	57	0

Entre os estudos encontrados foram selecionados trabalhos em inglês cujo título e resumo apresentavam evidente relação com o tema do estudo. Estudos duplicados ou que, após leitura na íntegra, não tinham relação com o tema, foram excluídos. Um total de 115 trabalhos foram selecionados para leitura na íntegra.

5.2. Mapa Conceitual



Imagem 1. Mapa Conceitual

5.3. Diu de cobre no pós-parto imediato

O pós-parto apresenta-se como oportunidade para implementação de LARCs, como DIU de cobre, DIU hormonal e o implante subdérmico [4]. Neste período a paciente encontra-se motivada, em ambiente hospitalar e em contato com o serviço médico, caracterizando-se como um momento oportuno para promover a anticoncepção [8]. Contudo, o puerpério imediato é um período delicado para a mulher, que sofre mudanças físicas e emocionais relacionadas ao parto [3]. O aconselhamento contraceptivo, portanto, para ser bem-sucedido, deve ser iniciado durante o pré-natal, enfatizando riscos e benefícios do uso de LARC no período do puerpério [9].

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), o planejamento familiar no puerpério tem como objetivo prevenir gestações não planejadas no primeiro ano após o parto [10]. Estudos mostram que 40 a 57% das pacientes mantêm relações sexuais sem proteção nesse período e que pelo menos 70% das gestações em menos de um ano após o parto não são planejadas [7, 11]. Além disso, intervalo menor que 18 meses entre uma gravidez e outra está associado a piores desfechos materno-fetais [4].

Tradicionalmente a discussão sobre MAC no pós-parto ocorre na primeira consulta do puerpério, entre 6 a 8 semanas após o nascimento [12]. Contudo, grande parte das pacientes não retornam para avaliação médica e esse é o principal fator associado a gestações consecutivas em menos de 12 meses [13]. É mais provável que a paciente procure o serviço de saúde devido a uma nova gestação dentro do primeiro ano após o parto, quando comparado com uma paciente que recebeu DIU logo após dequitação placentária [14]. Em países em desenvolvimento, por exemplo, o parto pode ser o único contato da paciente com o médico, o qual deve ater-se a oportunidade de promover anticoncepção adequada [15].

A implementação de programas que incentivam a inserção de DIU não-hormonal no pós-parto tem como objetivo diminuir as taxas de gestação não planejadas e aumentar o intervalo entre as mesmas [3]. Vários países, principalmente da África, como Uganda e Etiópia, além da Índia, Estados Unidos e Escócia, por exemplo, já implementaram programas para promover LARC no pós-parto, utilizando DIU de cobre [16, 11, 17, 18, 19, 20]. Durante a gestação e o puerpério, as pacientes encontram-se mais motivadas a iniciar um método contraceptivo eficaz, pois entendem a necessidade de recuperar a saúde e a forma física, de estar bem nutrida para amamentar e de estar

disponível para cuidar daquele recém-nascido[16]. Durante a amamentação, o DIU de cobre é uma opção bastante lembrada, já que nesse momento opções com estrogênio podem refletir reduções no volume de leite produzido, dado ainda clinicamente controverso [21].

Vários autores têm documentado menor desconforto e dor na inserção do DIU logo após a dequitação placentária se comparado com técnica padrão, entre 6 a 8 semanas após o parto [4, 22]. Além disso, as pacientes parecem estar mais focadas em seus recém-nascidos e distraídas do procedimento, o que parece levar a redução do desconforto durante a inserção do DIU no pós-parto imediato [3].

As taxas de expulsão do DIU variam com o momento de inserção, variando entre 0 a 5% na inserção *standard*, ou seja, entre 6 e 8 semanas após o parto, 8% se inserido antes da histerorrafia na cesárea e de 5 a 25% no pós-parto vaginal [4]. Contudo, a maioria destes estudos são coortes pequenas, o que reduz a acurácia destes resultados [23]. Perfuração uterina ou transfixação do DIU durante a inserção no pós-parto é pouco provável, uma vez que o útero está mais complacente e de maior tamanho do que o usual [24]. As taxas de expulsão tendem a ser menores quando o DIU é inserido em menos de 10 minutos após dequitação placentária se comparado com a inserção entre 10 minutos e 72 horas pós parto [25]. Uma revisão sistemática da Cochrane publicada em 2014 reuniu 9 trabalhos sobre DIU pós-parto e mostrou ser tão seguro quanto a inserção *standard*, mesmo com maior chance de expulsão do método [26].

O uso de contraceptivos hormonais combinados não são indicados em até 42 dias do pós-parto por aumentarem risco de trombose venosa profunda (critério de

elegibilidade 3 e 4) [27]. Por outro lado, o dispositivo intrauterino de cobre é uma opção segura, reversível e acessível no puerpério [16]. Todavia, é necessário que as pacientes se apresentem para um seguimento adequado, assegurando, assim, que o DIU tenha permanecido dentro do útero [28]. Uma boa anamnese e exame físico, com a visualização dos fios do DIU saindo do orifício cervical no exame especular podem ser suficientes para garantir que não ocorreu expulsão, e o seu adequado posicionamento poderá ser identificado através de ultrassonografia pélvica transvaginal, em cenários onde o exame possa ser realizado [1].

5.4. Uso do misoprostol em obstetrícia

O misoprostol foi inicialmente desenvolvido para o tratamento de úlceras gástricas em 1985 [29]. O comércio desta medicação no Brasil iniciou em 1986, deixando de ser comercializado em farmácias em 1999, tornando-se medicação de uso restrito hospitalar [6]. Inicialmente foi usado apenas em casos de morte fetal intraútero até o segundo trimestre, quando a ocitocina não é eficaz. Atualmente, o misoprostol é usado *off-label* em obstetrícia na prevenção e tratamento de hemorragia pós-parto (HPP), indução de parto, abortamento e maturação da cérvix uterina antes de procedimentos [30].

O misoprostol é um análogo sintético da prostaglandina E1 que possui um papel importante na contração uterina [5]. Após administrado, aumenta o tônus uterino ao promover a entrada de cálcio nas células do miométrio [6]. Por tratar-se de uma droga inicialmente de uso oral, a comercialização é feita em comprimidos de 25 mcg e 200

mcg. [8]. Entretanto, a apresentação via oral não impede a absorção do fármaco por outras vias, como retal, sublingual, tópica bucal e vaginal [31]. Não há contra-indicações para o uso de misoprostol no pós-parto e, embora a medicação possa ser encontrada no leite materno, não impede a amamentação [5].

Comparando com outros uterotônicos, o misoprostol é uma droga segura, que apresenta vantagens como a não necessidade de refrigeração, baixo custo e o fácil manuseio [32, 33]. Em relação a ocitocina *versus* misoprostol, quando se trata de indução ao parto, os estudos mostraram [34]:

- a. Tendência para menor falha de atingir trabalho de parto em 24 horas com misoprostol.
- b. Tendência para menor uso de anestesia epidural com misoprostol.
- c. Presença de hiperestimulação uterina sem alteração da frequência cardíaca fetal (taquissistolia) com misoprostol.
- d. Dados inconsistentes sobre taxa de cesáreas.
- e. Sem diferença significativa em desfechos perinatais e maternos.

Para a aplicabilidade na ginecologia e obstetrícia, o misoprostol já foi estudado em mais de 30 dosagens em diferentes vias de administração [8]. Por apresentar vias alternativas além da oral, é largamente utilizado associado com ocitocina e ergometrina no tratamento e prevenção de hemorragia pós-parto [9]. Além disso, o uso de 600 mcg de misoprostol tem sido recomendado no pós-parto em locais onde a ocitocina não está disponível, uma vez que a ação uterotônica desta medicação promove contração uterina em alguns minutos [34, 35]. Os estudos mostram que as gestantes que receberam

misoprostol apresentam menos sangramento uterino do que aquelas que não receberam a medicação ou receberam placebos [29].

Hipertermia, calafrios, diarreia e náuseas são os efeitos adversos mais comuns do misoprostol [29]. Devido a ação da prostaglandina E no centro de termorregulação, o surgimento de febre é recorrente [30]. Reações adversas estão associadas, principalmente, com altas dosagens via oral de misoprostol, acima de 600 mcg [8, 35, 36]. O uso sublingual apresenta um rápido pico de concentração na corrente sanguínea, causando mais efeitos adversos [35]. Outras rotas de administração, como retal e vaginal, parecem apresentar menos efeitos indesejados [8, 36]. A via retal, de fato, é a que apresenta menos efeitos colaterais, devido a absorção mais lenta se comparado com as demais formas [36]. Os sintomas podem aparecer até 3 horas após o uso da medicação e, na maioria dos casos, são autolimitados e não requerem tratamento [37].

6. JUSTIFICATIVA

Até o momento, não foram identificadas maneiras de reduzir a taxa de expulsão do DIU inserido no período pós-parto imediato [4]. Por tratar-se de uma opção segura, barata e de fácil acesso para contracepção nesse período, medidas que possam reduzir o número de DIU expulsos são fundamentais. Este estudo piloto propõe-se a identificar se há benefício com o emprego do misoprostol via retal quando o DIU de cobre é inserido nos primeiros 10 minutos após a dequitação da placenta, no pós-parto imediato.

7. HIPÓTESES

7.1. Hipótese Nula

Não há diferença na taxa de expulsão do DIU pós-parto entre o grupo intervenção e placebo.

7.2. Hipótese Alternativa

O misoprostol reduz a taxa de expulsão do DIU pós-parto.

8. OBJETIVOS

8.1. Objetivo Primário

Avaliar se o uso de 600 mcg de misoprostol via retal administrado após inserção de DIU pós-placentário diminui a taxa de expulsão do dispositivos intrauterinos, na sexta ou mais semanas de puerpério.

8.2. Objetivo Secundário

Avaliar as taxas de expulsão do DIU com cobre em mulheres que usaram o misoprostol e aquelas do grupo controle e determinar o número de indivíduos necessários para realização de um ensaio clínico.

9. REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Dole, D. M., & Martin, J. (2017). What Nurses Need to Know About Immediate Postpartum Initiation of Long-Acting Reversible Contraception. *Nursing for Women's Health*, 21(3), 186–195. <https://doi.org/10.1016/j.nwh.2017.04.003>
2. Muganyizi, P. S., Kimario, G., Ponsian, P., Howard, K., Sethi, M., & Makins, A. (2018). Clinical outcomes of postpartum intrauterine devices inserted by midwives in

Tanzania. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, 143, 38–42. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12603>

3. Carr, S. L., Singh, R. H., Sussman, A. L., Rogers, R. G., Pereda, B., & Espey, E. (2018). Women's experiences with immediate postpartum intrauterine device insertion: a mixed-methods study. *Contraception*, 97(3), 219–226. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2017.10.008>

4. Singh, S., Das, V., Agarwal, A., Dewan, R., Mittal, P., Bhamrah, R., ... Blumenthal, P.D. (2016). A dedicated postpartum intrauterine device inserter: Pilot experience and proof of concept. *Global Health Science and Practice*, 4(1), 132–140. <https://doi.org/10.9745/GHSP-D-15-00355>

5. Vallera, C., Choi, L. O., Cha, C. M., & Hong, R. W. (2017). Uterotonic Medications: Oxytocin, Methylergonovine, Carboprost, Misoprostol. *Anesthesiology Clinics*, 35(2), 207–219. <https://doi.org/10.1016/j.anclin.2017.01.007>

6. Sandro, A., Souza, R., Maria, M., Amorim, R., Antônio, A., & Costa, R. (2009). Farmacocinética e farmacodinâmica do misoprostol em Obstetrícia. *FEMINA*, Dezembro 2009, vol 37 no 12

7. Khan, R. U., El-Refaey, H., Sharma, S., Sooranna, D., & Stafford, M. (2004). Oral, rectal, and vaginal pharmacokinetics of misoprostol. *Obstetrics and Gynecology*, 103(5 I), 866–870. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000124783.38974.53>.

8. Immediate postpartum long-acting reversible contraception. Committee Opinion No. 670. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2016; 128: e 32 – 7. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31898-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31898-0)

9. Washington, C. I., Jamshidi, R., Thung, S. F., Nayeri, U. A., Caughey, A. B., & Werner, E. F. (2015). Timing of postpartum intrauterine device placement: A costeffectiveness analysis. *Fertility and Sterility*, 103(1), 131–137. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.09.03224>

10. Pfitzer, A., MacKenzie, D., Blanchard, H., Hyjazi, Y., Kumar, S., Lisanework Kassa, S., ... Smith, J. M. (2015). A facility birth can be the time to start family planning: Postpartum intrauterine device experiences from six countries. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, 130(S2), S54–S61. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2015.03.008>

11. Benfield, N., Hawkins, F., Ray, L., McGowan, A., Floyd, K., Africa, D., ... Levi, E. (2018). Exposure to routine availability of immediate postpartum LARC: effect on attitudes and practices of labor and delivery and postpartum nurses. *Contraception*, 97(5), 411–414. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2018.01.017>

12. Marangoni, M., Laporte, M., Surita, F., Kraft, M. B., Bahamondes, L., & Juliato, C. R. T. (2021). One-year follow up on post-placental IUD insertion: A randomized clinical trial. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 100(4), 596–603. doi:10.1111/aogs.14081.

13. Harney, C., Dude, A., & Haider, S. (2017). Factors associated with short interpregnancy interval in women who plan postpartum LARC: a retrospective study. *Contraception*, 95(3), 245–250. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2016.08.012>
14. Sonalkar, S., Hunter, T., Gurney, E. P., McAllister, A., & Schreiber, C. A. (2018). A Decision Analysis Model of 1-Year Effectiveness of Intended Postplacental Compared With Intended Delayed Postpartum Intrauterine Device Insertion. *Obstetrics and Gynecology*, 132(5), 1211–1221. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002926>
15. Halder, A., Sowmya, M. S., Gayen, A., Bhattacharya, P., Mukherjee, S., & Datta, S. (2016). A Prospective Study to Evaluate Vaginal Insertion and Intra-Cesarean Insertion of Post-Partum Intrauterine Contraceptive Device. *Journal of Obstetrics and Gynecology of India*, 66(1), 35–41. <https://doi.org/10.1007/s13224-014-0640-2>
16. Gonie, A., Worku, C., Assefa, T., Bogale, D., & Girma, A. (2018). Acceptability and factors associated with post-partum IUCD use among women who gave birth at bale zone health facilities, Southeast-Ethiopia. *Contraception and Reproductive Medicine*, 3(1), 1–8. <https://doi.org/10.1186/s40834-018-0071-z>
17. Pleah, T., Hyjazi, Y., Austin, S., Diallo, A., Dao, B., Waxman, R., & Karna, P. (2016). Increasing use of postpartum family planning and the postpartum IUD: Early experiences in west and central Africa. *Global Health Science and Practice*, 4, S140–S152. <https://doi.org/10.9745/GHSP-D-16-00039>
18. Karra, M., Canning, D., Foster, S., Shah, I. H., Senanayake, H., Ratnasiri, U. D. P., & Pathiraja, R. P. (2017). Location and content of counselling and acceptance of

postpartum IUD in Sri Lanka. *Reproductive Health*, 14(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/s12978-017-0304-7>

19. Vlassoff, M., Diallo, A., Philbin, J., Kost, K., & Bankole, A. (2016). Cost-effectiveness of two interventions for the prevention of postpartum hemorrhage in Senegal. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, 133(3), 307–311. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2015.10.015>

20. Cooper, M., & Cameron, S. (2018). Successful implementation of immediate postpartum intrauterine contraception services in Edinburgh and framework for wider dissemination. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, 143, 56–61. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12606>

21. Oduyebo, T., Zapata, L. B., Boutot, M. E., Tepper, N. K., Curtis, K. M., D'Angelo, D. V., ... Whiteman, M. K. (2019). Factors associated with postpartum use of longacting reversible contraception. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 221(1), 43.e1-43.e11. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.03.005>

22. Kanakuze, C. A., Kaye, D. K., Musabirema, P., Nkubito, P., & Mbalinda, S. N. (2020). Factors associated with the uptake of immediate postpartum intrauterine contraceptive devices (PPIUCD) in Rwanda: a mixed methods study. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 20 (1). doi:10.1186/s12884-020-03337-5

23. Gurney, E. P., Sonalkar, S., McAllister, A., Sammel, M. D., & Schreiber, C. A. (2018). Six-month expulsion of postplacental copper intrauterine devices placed after

vaginal delivery. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 219(2), 183.e1-183.e9. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.05.032>

24. Makins, A., Taghinejadi, N., Sethi, M., Machiyama, K., Munganyizi, P., Odongo, E.,... Arulkumaran, S. (2018). FIGO postpartum intrauterine device initiative: Complication rates across six countries. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, 143, 20–27. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12600>

25. Rodriguez, M. I., Evans, M., & Espey, E. (2014). Advocating for immediate postpartum LARC: Increasing access, improving outcomes, and decreasing cost. *Contraception*, 90(5), 468–471. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2014.07.001>

26. M, L. L., Alissa, B., David, H., Gretchen, S., & AAM, V. V. H. (2015). Immediate postpartum insertion of intrauterine device for contraception. In *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003036.pub3>

27. Makins, A., & Cameron, S. (2020). Post pregnancy contraception. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. doi:10.1016/j.bpobgyn.2020.01.

28. Laporte, M., Marangoni, M. J., Surita, F., Juliato, C.T., Miadaira, M., Bahamondes, L. (2020). Postplacental placement of intrauterine devices: A randomized clinical trial. *Contraception*, , 101(3), 153–158. doi:10.1016/j.contraception.20.

29. Hobday, K., Hulme, J., Belton, S., Homer, C. S., & Prata, N. (2018). Communitybased misoprostol for the prevention of post-partum haemorrhage: A

narrative review of the evidence base, challenges and scale-up. *Glob Public Health*, 13(8), 1081–1097. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.1080/17441692.2017.1303743>

30. Quibel, T., Ghout, I., Goffinet, F., Salomon, L. J., Fort, J., Javoise, S., ... Rozenberg, P. (2016). Active Management of the Third Stage of Labor With a Combination of Oxytocin and Misoprostol to Prevent Postpartum Hemorrhage: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol*, 128(4), 805–811. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.1097/AOG.000000000000162626>

31. Khan, R. U., El-Refaey, H., Sharma, S., Sooranna, D., & Stafford, M. (2004). Oral, rectal, and vaginal pharmacokinetics of misoprostol. *Obstetrics and Gynecology*, 103(5 I), 866–870. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000124783.38974.53>

32. Oladapo, O. T., Fawole, B., Blum, J., & Abalos, E. (2012). Advance misoprostol distribution for preventing and treating postpartum haemorrhage. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2) <https://doi.org/10.1002/14651858.cd009336.pub2>

33. Lang, D. L., Zhao, F.-L., & Robertson, J. (2015). Prevention of postpartum haemorrhage: cost consequences analysis of misoprostol in low-resource settings. *BMC Pregnancy Childbirth*, 15, 305. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.1186/s12884-015-0749-z>

34. Muhammad, R., Isah, A., Agida, T., & Akaba, G. (2019). A prospective study to compare the effectiveness of adjunctive rectal misoprostol or oxytocin titration in the prevention of primary post-partum haemorrhage in at risk patients. *Afr Health Sci*, 19(1), 1517–1524. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.4314/ahs.v19i1.25>

35. Chaudhuri, P., & Majumdar, A. (2016). A randomized trial of sublingual misoprostol to augment routine third-stage management among women at risk of postpartum hemorrhage. *Int J Gynaecol Obstet*, 132(2), 191–195. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijgo.2015.06.064>

36. Sweed, M., El-Said, M., Abou-Gamrah, A., & Ali, M. (2019). Comparison between 200, 400 and 600 microgram rectal misoprostol before cesarian section: A randomized clinical trial. *J Obstet Gynaecol Res*, 45(3), 585–591. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.1111/jog.13883>

37. Ugwu, I. A., Oluwasola, T. A., Enabor, O. O., Anayochukwu-Ugwu, N. N., Adeyemi, A. B., & Olayemi, O. O. (2016). Randomized controlled trial comparing 200µg and 400µg sublingual misoprostol for prevention of primary postpartum hemorrhage. *Int J Gynaecol Obstet*, 133(2), 173–177. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijgo.2015.09.026>

10. ARTIGO EM INGLÊS

Misoprostol effect on expulsion rates of Copper Intrauterine Device in Immediate Postpartum: A Pilot Clinical Trial

Mariana Ongaratto Scherer ^{a; b; ;} Paula Nunes Merello ^{a; b;} Fernanda Oliveira Castilhos ^{a; b;} Jaqueline Neves Lubianca ^{a; b; 1}

^a Gynecology and Obstetrics Division, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), 90035-003 Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil

^b Gynecology and Obstetrics Department, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Ramiro Barcelos 2400, Zip code 90035-003 Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil

¹ Corresponding author: jlubianca@hcpa.edu.br

- **Abstract**

Objective: The copper intrauterine device (IUD) is a safe and economical contraception option for puerperium that is still not widely accepted because of the high expulsion rates. Misoprostol is widely used in obstetric practice and can help improve uterine tonus after delivery. The primary purpose of this study was to determine if misoprostol after IUD insertion postpartum can decrease the expulsion rates of intrauterine IUDs identified by transvaginal ultrasound at the review visit.

Study Design: This pilot clinical trial randomized 40 patients equally into two groups, a control and an intervention group. All patients were women aged >16 years and >32 gestational weeks in whom vaginal birth was expected, and IUD insertion postpartum

was planned. The IUD was inserted within 10 min of the expulsion of the placenta. The intervention group received 600 mcg of misoprostol through the rectal route after IUD insertion. The patients were evaluated after 6 weeks using an ultrasound. Statistical analysis was performed using Fisher's exact test or t-test, as appropriate. We estimated the OR with a 95% confidence interval (CI).

Results: The mean follow-up was at 5.9 weeks. In the ultrasound evaluating, we found 9/18 (50.0%) patients with intrauterine device in the control group, as had 13/20 (65.0%) in the misoprostol group (RR, 1.24; 95% CI, 0.70–2.17, $p = 0.510$). There were no adverse events associated with the dosage or administration of misoprostol.

Conclusion: To the best of our knowledge, there are no similar studies in the literature. Despite no statistical significance, this pilot study showed the lowest rates of IUD expulsion in the misoprostol group. In addition, this study assessed the eligibility and the number of subjects required for a *posteriori* clinical trial.

Keywords: Intrauterine Device; Misoprostol; Contraception; Puerperium.

1. Introduction

The copper intrauterine device (IUD) is widely known and used as a long-acting reversible contraceptive (LARC) [1]. When inserted as a postpartum IUD (PPIUD), it can help avert unwanted pregnancies and increase the interval between pregnancies [2], thus preventing adverse maternal and infant health outcomes [3]. However, insertion of the IUD during the immediate postpartum period (within 10 minutes after delivery) presents a 10 % higher rate of device expulsion than the rate of 1.8% seen following standard insertion (after 6 weeks of delivery) [4]. Most women do not follow up for a

routine visit after delivery; hence, they are more likely to be pregnant again in less than a year than those with PPIUD [5].

During the first year after childbirth, 40%–57% of women have unprotected sexual intercourse, and at least 70% of the pregnancies during this period are unplanned [6]. Only a few options are available for contraception during the puerperium, other than progestogen only pills or injection [7], besides LARCs, such as IUD and implants. More patients have been interested in long-term contraception in recent times, and there is a good opportunity to recommend LARC [8]. In some countries, the patient's only contact with medical care, over a long period, might be during delivery, and the physician, nurses, and hospital social services should use the opportunity to promote adequate contraception [9].

The opportunity to promote contraception during the postpartum period can be extremely valuable; however, it is vital to offer lasting and effective options for all patients. The use of misoprostol immediately after insertion of the IUD could reduce the rates of spontaneous expulsion of the device as misoprostol promotes uterine contractility and closure of the cervix, thereby increasing the retention of the IUD inserted after delivery. The present study aimed to assess whether rectal misoprostol after inserting the 380A copper T intrauterine device reduced the expulsion rate of intrauterine devices. To the best of our knowledge, there are no similar studies in the literature, and this pilot study was conducted to assess the applicability and the number of subjects required for a posteriori clinical trial.

2. Material and Methods

This pilot, randomized, double-blind study was conducted from August to December 2020 at the Obstetric Center (OC) of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), a tertiary and university hospital that handles approximately 300 births per month. This study was approved by the hospital ethics committee (AGHUse pesquisa: 2019-0719 CAAE: 30633719.0.0000.5327). All the subjects signed the informed consent form.

2.1 Population

The study participants were pregnant women admitted to the HCPA obstetric center for a vaginal delivery. Patients who choose Copper IUD as postpartum contraception and agreed to participate in the study should meet the inclusion criteria and sign the consent form. Inclusion criteria were age above 18 years or above 16 years accompanied by a legal guardian, gestational age greater than or equal to 32 weeks, and vaginal delivery as a gestational outcome. Patients with a diagnosis of chorioamnionitis, sepsis, postpartum hemorrhage, and those with a known uterine anatomical abnormality or copper allergy were excluded.

2.2. Methods

Patients who opted for IUD placement during the postpartum period but did not wish to participate in the study received the same IUD and were excluded from randomization. Enrolled patients could withdraw from the study at any time without any impact on the IUD placement or the postpartum review visit.

The intrauterine devices used were provided by the Public Health Service (model T copper Cu 380A) for contraception. Sealed envelopes containing the signed consent form and the randomization group (control or intervention) for each pregnant woman in the study were deposited at the OC.

Overall, 40 patients were randomized into two groups. Demographic data were collected directly from the electronic medical records. In both groups, the TCu 380A IUD was inserted within 10 min of placental delivery. Twenty patients received 600 mcg of misoprostol, equivalent to 3 tablets of 200 mcg, inserted rectally. To ensure blinding, the control group underwent the same procedure, digital rectal examination, but without drug administration. Both groups received intramuscular oxytocin to prevent puerperal hemorrhage.

The misoprostol dosage was finalized based on data from studies that demonstrated better uterine contraction with a minimum dose of 600 mcg. Rectal absorption reportedly has the least probability of adverse effects.

IUD was inserted by a physician who provided birth assistance. The physician used an insertion method recommended by the Brazilian Ministry of Health [17]. Patients who opted for labor analgesia received standard treatment already stipulated by the HCPA anesthesiology service, with spinal and/or epidural block.

The main outcome was the position of the IUD identified by transvaginal ultrasound at the review visit between 5 and 6 weeks after delivery. An evaluator blinded to the groups performed an ultrasound evaluation using the Diagnostic Ultrasound System model SSA-580A (Toshiba Medical Systems). IUD positioned inside the endometrial cavity and above the internal cervical orifice (ICO) was considered normal. Women whose IUDs were partially expelled or malpositioned (for example, rotated in the endometrial cavity or below the ICO) were regarded as having abnormal positioning, and the IUD was subsequently removed. An option for inserting a new device was offered to the patients with a missing or displaced device. Secondary

outcomes were information about IUD insertion during the prenatal period, episiotomy, labor analgesia, and pain during IUD insertion, according to a visual analog scale.

In the literature available until the planning of this pilot study, we could not identify similar studies that could be used as a basis for sample calculation. Furthermore, the available studies showed widely varying expulsion rates, which could not be used for sample calculation. This pilot study included a sample of 40 patients to assess the effectiveness of the intervention. Based on the results obtained from this pilot study, we intend to calculate the sample size needed for a randomized clinical trial with adequate statistical power.

2.3. Statistics

Data were analyzed using R (v 4.0.2 R Core Team (2020) R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) and RStudio (v1.1.456, RStudio Team (2020) software RStudio: Integrated Development for R. RStudio, PBC, Boston, MA), mainly using the packages “exact”, “dplyr”, “epitools” in their latest versions.

Categorical variables are described as absolute and relative frequencies, and differences between groups were analyzed using Fisher’s exact test. Quantitative variables were evaluated for the symmetry of their distribution and tested for normality using the Shapiro–Wilk test, and differences were compared using Student’s t-test. For all comparisons, differences were considered statistically significant at $p < 0.05$. Risk estimates and confidence intervals were calculated by adjusting for small samples. The sample size was calculated using the GPower software [18], using risk estimates for the primary outcome, comparing the difference between groups using Fisher’s exact test, with a statistical power of 80% and an alpha of 0.05.

3. Results

Overall, 40 patients agreed to participate in the study and were randomized to the intervention or control group, with 20 participants in each group. The time between delivery of the placenta and placement of the IUD was < 10 minutes in all patients. No ultrasound guidance was used while placing the IUD. The follow-up period was between 4 and 11 weeks postpartum (mean 5.9 weeks). Due to the COVID-19 pandemic, some patients did not follow up on the predetermined date, requiring telephone contact for rescheduling the visit. Two patients in the control group did not attend the follow-up visit and were excluded from the study.

There were no cases of diarrhea, vomiting, or serious adverse effects in patients receiving misoprostol. No uterine perforations or complications related to IUD placement were identified. Among the 38 patients who returned for a follow-up visit, 11 (28.9%) had received information about the possibility to have an IUD insertion in the immediate postpartum period only at labor admission (did not receive any information at prenatal care).

Baseline characteristics, including demographic characteristics for the entire cohort, are shown in Table 1. There was no difference between the groups. The data showed homogeneity between the groups and adequate randomization.

Table 1. Demographic Data

	Total n = 38	Control Group n = 18	Treatment group n = 20	p - value
Age (mean, DV)	26.47 ± 6.48	26.11 ± 7.49	26.80 ± 5.58	0.748
BMI (mean, DV)	31.62 ± 6.00	32.06 ± 6.54	31.25 ± 5.63	0.689

Self-declared color				0.230
(%)				
White	27 (71.1)	13 (72.2)	14 (70)	
Black	9 (23.7)	3 (16.7)	6 (30)	
Brown	2 (5.3)	2 (11.1)	0 (0)	
Education (%)				0.540
Primary School	15 (39.5)	9 (50.0)	6 (30.0)	
High School	18 (47.4)	7 (38.9)	11 (55.0)	
University	5 (13.2)	2 (11.1)	3 (15.0)	
Total Pregnancies*				1.000
(%)				
1	7 (18.4)	4 (22.2)	3 (15.0)	
2	7 (18.4)	3 (16.7)	4 (20.0)	
3	13 (34.2)	6 (33.3)	7 (35.0)	
4 or more	11 (28.9)	5 (27.8)	6 (30.0)	
Smoking (yes) (%)	8 (21.0)	3 (17.3)	5 (25.0)	0.818

n=absolute number; * Total pregnancies including vaginal births, cesarean deliveries, and abortions; DV: Standard Deviation.

The results are presented in Table 2. In addition to the assessment between the control and intervention groups, other factors that could affect the final positioning of the IUD were evaluated. Data on episiotomy, labor analgesia, and pain/discomfort at the time of device insertion were analyzed.

Table 2. Comparison of results between the two randomized groups

	Control n = 18	Treatment n = 20	p - value	RR	IC 95%
IUD intrauterine (yes) **	9 (50.0)	13 (65.0)	0.510	1.24	0.70–2.17
Labor analgesia (yes) **	9 (50.0)	11 (55.0)	1.000	1.05	0.57–1.92
Episiotomy (yes) **	6 (33.3)	4 (20.0)	0.46	0.54	0.18–1.62
IUD pain insertion (yes) **	3 (16.7)	5 (25.0)	0.70	1.19	0.33–4.28

** %

Among the 38 participants, 22 had a normal positioned IUD in ultrasound evaluation. One patient with malpositioned IUD sought emergency care in the control group because of uterine infection before the postpartum visit. One patient of the intervention group expelled the IUD one day after delivery before leaving the hospital.

The G*Power program (v3.1, Universität Düsseldorf: Psychologie, Dusseldorf, Germany) was used to estimate the sample size required for conducting a randomized clinical trial. The proportion of patients with correct positioning outcome were considered: 0.5 for the control group and 0.65 for the intervention group. For the effect size, an alpha of 0.05 and statistical power of 0.8 was considered, given a superiority randomized clinical trial design. The value of n = 366 patients was identified as the effective size with equal randomization into two groups (n = 183) (Figure 2).

4. Discussion

The medical literature was reviewed before and during this research. To the best of our knowledge, there are no studies investigating the use of misoprostol for IUD

insertion. The dose of the selected medication was adequate and no adverse effects were observed. The rectal administration route also did not show major adverse events, in addition to the advantage of not requiring venous access or causing harm to the patient. The cost, storage, and access to medication are easy and can be reproduced even in countries with poor health infrastructure.

Several previous studies on the insertion of IUD immediately after placenta expulsion have reported similar IUD expulsion rates, which is concordant with our results [3]. Compared to other analyses, early IUD postpartum insertion could overcome the higher risk of expulsion or misplaced IUD, mainly if the administration of the contraceptive method is continued and the postpartum visit is encouraged.

Misoprostol, a synthetic prostaglandin E1 analog, used off-label in obstetric practice, has some advantages such as thermal stability, affordability, and can be administered through various routes [10]. More than 30 different doses of misoprostol through various routes of administration have been studied [11]. Since misoprostol was initially used orally, it was manufactured into 25 mcg and 200 mcg dose tablets [11]. However, absorption is reportedly unaffected even though the same doses are administered through rectal, sublingual, topical buccal, or vaginal routes [12].

Misoprostol is widely used to prevent hemorrhage in labor [13]. Misoprostol 600 µg is recommended for use postpartum if oxytocin is not available, as its uterotonic action promotes uterine contraction within a few minutes [14]. Rectal administration is safe and has a slower absorption curve than oral administration, and it promotes effective uterine contraction with few or no adverse effects [15]. Hyperthermia, chills, diarrhea, and nausea are the most common adverse effects, mainly associated with high oral doses [16].

This analysis has several limitations. With no other studies reporting the misoprostol use after IUD insertion, we could not compare the dose and administration route and the influence in IUD expulsion. In addition, we were unable to calculate the ideal sample for this study since there are no similar analyses in the literature. Various physicians performed the IUD insertion, and even after following instructions provided for the research team about IUD technique insertion, different levels of insertion skills can influence the IUD final position.

There is a need for a larger study to determine the feasibility and rationale of using misoprostol following IUD insertion in the immediate postpartum period. A clinical trial is already planned to be underway at the Hospital de Clínicas in Porto Alegre, along the same lines as this pilot study, using these preliminary results as a basis for sample calculation.

5. Conclusion

This randomized, double-blind clinical trial pilot was designed to determine the benefits of using misoprostol after postpartum copper IUD insertion, the effectiveness of the study methods, and the calculation of an effective sample size for a clinical trial. The current study could be considered successful in terms of fulfilling these objectives.

Despite no statistically significant results, there was a lower rate of IUD expulsions in the group that used misoprostol. In addition, we identified the number of patients required for a clinical trial, which is adequate and plausible.

Acknowledgments: We would like to thank Editage (www.editage.com) for English language editing. We would like to thank Gabriel Muller for statistics support.

Competing interests: None.

Disclosures: The authors declare that they have no conflicts of interest related to this work

Funding: None.

References

1. Muganyizi, P. S., Kimario, G., Ponsian, P., Howard, K., Sethi, M., & Makins, A. (2018). Clinical outcomes of postpartum intrauterine devices inserted by midwives in Tanzania. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, 143, 38–42. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12603>
2. Carr, S. L., Singh, R. H., Sussman, A. L., Rogers, R. G., Pereda, B., & Espey, E. (2018). Women’s experiences with immediate postpartum intrauterine device insertion: a mixed-methods study. *Contraception*, 97(3), 219–226. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2017.10.008>
3. Gurney, E. P., Sonalkar, S., McAllister, A., Sammel, M. D., & Schreiber, C. A. (2018). Six-month expulsion of postplacental copper intrauterine devices placed after vaginal delivery. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 219(2), 183.e1-183.e9. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.05.032>
4. Averbach SH, Ermias Y, Jeng G, Curtis KM, Whiteman MK, Berry-Bibee E, Jamieson DJ, Marchbanks PA, Tepper NK, Jatlaoui TC (2020). Expulsion of intrauterine devices after postpartum placement by timing of placement, delivery type, and intrauterine device type: a systematic review and meta-analysis. *American Journal*

of Obstetrics and Gynecology, 223(2), 177–188. <https://doi.org/10.1016/J.AJOG.2020.02.045>

5. Sonalkar, S., Hunter, T., Gurney, E. P., McAllister, A., & Schreiber, C. A. (2018). A Decision Analysis Model of 1-Year Effectiveness of Intended Postplacental Compared With Intended Delayed Postpartum Intrauterine Device Insertion. *Obstetrics and Gynecology*, 132(5), 1211–1221. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002926>

6. Harney, C., Dude, A., & Haider, S. (2017). Factors associated with short interpregnancy interval in women who plan postpartum LARC: a retrospective study. *Contraception*, 95(3), 245–250. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2016.08.012>

7. Pfitzer, A., MacKenzie, D., Blanchard, H., Hyjazi, Y., Kumar, S., Lisanework Kassa, S., ... Smith, J. M. (2015). A facility birth can be the time to start family planning: Postpartum intrauterine device experiences from six countries. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, 130(S2), S54–S61. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2015.03.008>

8. Gonie, A., Worku, C., Assefa, T., Bogale, D., & Girma, A. (2018). Acceptability and factors associated with post-partum IUCD use among women who gave birth at bale zone health facilities, Southeast-Ethiopia. *Contraception and Reproductive Medicine*, 3(1), 1–8. <https://doi.org/10.1186/s40834-018-0071-z>

9. Halder, A., Sowmya, M. S., Gayen, A., Bhattacharya, P., Mukherjee, S., & Datta, S. (2016). A Prospective Study to Evaluate Vaginal Insertion and Intra-Cesarean Insertion of Post-Partum Intrauterine Contraceptive Device. *Journal of Obstetrics and Gynecology of India*, 66(1), 35–41. <https://doi.org/10.1007/s13224-014-0640-2>

10. Quibel, T., Ghout, I., Goffinet, F., Salomon, L. J., Fort, J., Javoise, S., ... Rozenberg, P. (2016). Active Management of the Third Stage of Labor With a Combination of Oxytocin and Misoprostol to Prevent Postpartum Hemorrhage: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol*, 128(4), 805–811. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.1097/AOG.000000000000162626>

11. Khan, R. U., El-Refaey, H., Sharma, S., Sooranna, D., & Stafford, M. (2004). Oral, rectal, and vaginal pharmacokinetics of misoprostol. *Obstetrics and Gynecology*, 103(5 I), 866–870. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000124783.38974.53>

12. Chaudhuri, P., Mandi, S., & Mazumdar, A. (2014). Rectally administrated misoprostol as an alternative to intravenous oxytocin infusion for preventing postpartum hemorrhage after cesarean delivery. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 40(9), 2023–2030. doi:10.1111/jog.12464

13. Owonikoko, K. M., Arowojolu, A. O., & Okunlola, M. A. (2011). Effect of sublingual misoprostol versus intravenous oxytocin on reducing blood loss at cesarean section in Nigeria: A randomized controlled trial. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 37(7), 715–721. doi:10.1111/j.1447-0756.2010.01399.x

14. Chaudhuri, P., & Majumdar, A. (2016). A randomized trial of sublingual misoprostol to augment routine third-stage management among women at risk of postpartum hemorrhage. *Int J Gynaecol Obstet*, 132(2), 191–195. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijgo.2015.06.064>

15. Maged, A. M., Fawzi, T., Shalaby, M. A., Samy, A., Rabee, M. A., Ali, A. S., Deeb, W. S. (2019). A randomized controlled trial of the safety and efficacy of

preoperative rectal misoprostol for prevention of intraoperative and postoperative blood loss at elective cesarean delivery. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. doi:10.1002/ijgo.12922

16. Hobday, K., Hulme, J., Belton, S., Homer, C. S., & Prata, N. (2018). Community based misoprostol for the prevention of post-partum hemorrhage: A narrative review of the evidence base, challenges and scale-up. *Glob Public Health*, 13(8), 1081–1097. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.1080/17441692.2017.1303743>

17. Saúde, M. da. (2018). MANUAL TÉCNICO PARA PROFISSIONAIS DE SAÚDE-DIU COM COBRE T Cu 380 A. <http://www.saude.gov.br/editora>. Link [http://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/wp-content/uploads/2018/12/manual_diu_08_2018.pdf]

18. Faul, F., Erdfelder, E., Lang, A.-G., & Buchner, A. (2007). G*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behavior Research Methods*, 39, 175-191

Figure legends

Figure 1. Selection, randomization, and follow-up

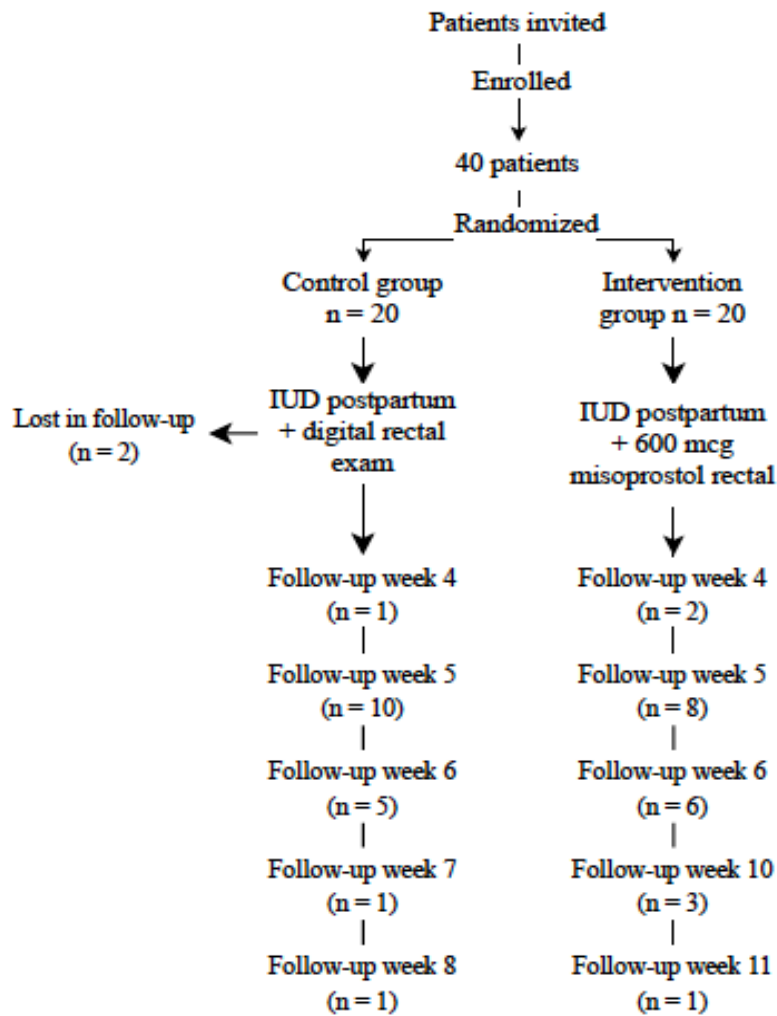
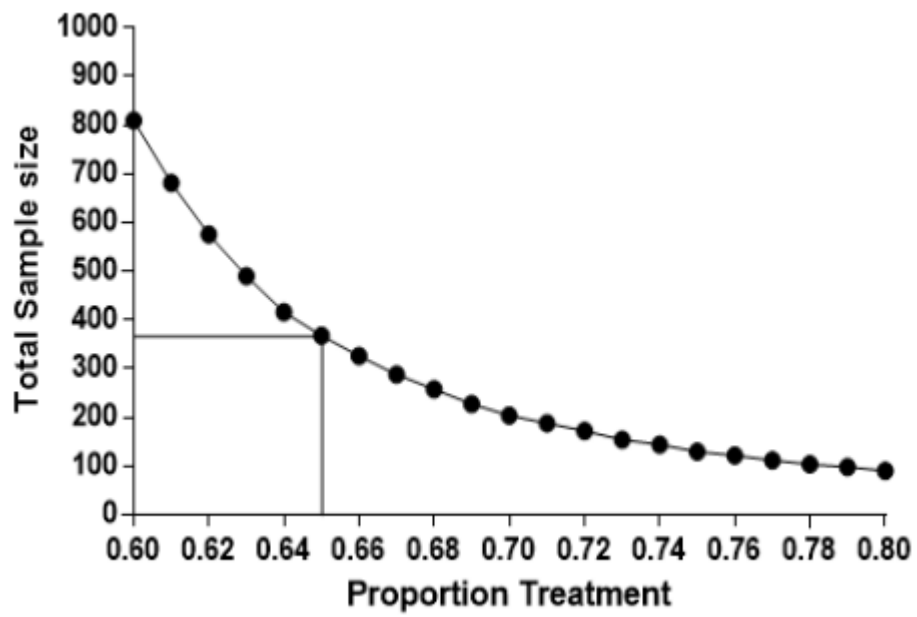


Figure 2. Estimated Sample size



y-axis: total sample size; x-axis: proportion of IUDs in the normal position.

11. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O uso de LARC ainda não é a principal opção para contracepção oferecida no puerpério, mesmo havendo a discussão sobre sua segurança e benefício. Incentivar e aumentar as taxas de aceitação são tarefas importantes a serem desenvolvidas. O DIU de cobre inserido no pós-parto imediato é uma forma de promover a contracepção duradoura e segura. Se faz necessário encontrar maneiras de diminuir as taxas de expulsão do DIU no pós-parto, principal motivo pelo qual este método ainda encontra relutâncias entre médicos e pacientes.

12. PERSPECTIVAS

Este ensaio clínico piloto, randomizado e duplo cego foi desenvolvido com a finalidade de identificar se há benefício no uso de misoprostol após DIU de cobre no pós-parto, a aplicabilidade do projeto e cálculo amostral para um ensaio clínico. Considerando estes objetivos, é possível afirmar que este trabalho obteve sucesso.

Mesmo sem resultados estatisticamente significativos, houve maior taxa de sucesso no grupo que utilizou misoprostol. Além disso, foi identificado um número de pacientes necessários para um ensaio clínico, que se mostrou adequado e plausível.

Na literatura médica revisada não foram identificados trabalhos que propõem o uso do misoprostol para tal finalidade. A dose da medicação escolhida mostrou-se eficiente e adequada e não foram identificados efeitos adversos. A via de administração

retal também não evidenciou contratempos, além da vantagem de dispensar acessos venosos ou causar dano ao paciente. O custo, armazenamento e acesso a medicação é fácil e pode ser reproduzida em diversas instituições. Entretanto, mais estudos são necessários para definição de dose de misoprostol.

13. ANEXOS

13.1. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nº do projeto CAAE 30633719.0.0000.5327

Título do Projeto: Misoprostol após DIU de cobre no pós-parto: um estudo piloto.

Você está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa cujo objetivo é aumentar as taxas de sucesso do DIU de cobre inserido logo após o parto. Esta pesquisa está sendo realizada pelo Programa de pós-graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Se você aceitar o convite, sua participação na pesquisa envolverá a colocação do DIU de cobre logo após o parto e a utilização ou não de três comprimidos de misoprostol 200mcg via retal. A opção de receber a medicação será aleatória, você não saberá se a recebeu ou não. Dessa forma, conseguiremos identificar se o misoprostol ajuda a manter o DIU dentro do útero. No momento da alta, você receberá uma data para retornar ao hospital em 6 semanas, para que seja realizada uma ecografia. Assim saberemos se o seu DIU encontra-se no útero. Caso esteja deslocado, o dispositivo será removido e você receberá orientações sobre como prevenir uma nova gestação.

Os possíveis riscos ou desconfortos decorrentes da participação na pesquisa podem ser decorrentes do uso do misoprostol. Pode surgir febre, diarreia, náusea, vômitos ou dor abdominal do tipo cólica.

Os possíveis benefícios decorrentes da participação na pesquisa são diminuição do sangramento pós-parto, o aumento das chances do DIU de cobre estar bem posicionado, além do retorno e orientação sobre anticoncepção caso o dispositivo esteja deslocado. Você estará contribuindo para que novas descobertas tragam benefício a outras mulheres.

Sua participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você decida não participar, ou ainda, desistir de participar e retirar seu consentimento, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que você recebe ou possa vir a receber na instituição.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela sua participação na pesquisa e você não terá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos.

Caso ocorra alguma intercorrência ou dano, resultante de sua participação na pesquisa, você receberá todo o atendimento necessário, sem nenhum custo pessoal.

Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou seja, o seu nome não aparecerá na publicação dos resultados.

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com o pesquisador responsável professora Jaqueline Lubianca, pelo telefone 51 981416246, com a pesquisadora Mariana Ongaratto Scherer, ou com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), pelo telefone (51) 33597640, ou no 2º andar do HCPA, sala 2229, de segunda à sexta, das 8h às 17h.

Esse Termo é assinado em duas vias, sendo uma para o participante e outra para os pesquisadores.

Nome do participante da pesquisa

Assinatura

Nome do pesquisador que aplicou o Termo

Assinatura

Local e Data: _____

13.2. Coleta de Dados

PRONTUÁRIO:

ESTADO CIVIL:

ESCOLARIDADE:

FUMA () SIM () NÃO

Se sim, QUANTO:

Data do parto:

Episiotomia () sim () não

Laceração () sim () não

Analgesia () sim () não

Fórceps () sim () não

Recebeu orientações sobre DIU no pré-natal? () sim () não

AVALIAÇÃO SUBJETIVA

	1 (muito ruim)	2 (ruim)	3 (regular)	4 (bom)	5 (muito bom)	0 (não se aplica)
orientação sobre DIU no pré natal						
orientações sobre o DIU durante a internação						
atendimento durante parto						

dor na colocação do DIU						
realizar consulta de retorno						
avaliação do uso do DIU até o momento						

PESO:

ALTURA:

ECOGRAFIA

DIU:

- normoposicionado
- abaixo do OCI, mas parcialmente inserido
- localizado totalmente colo do útero
- ausente
- Transfixando útero
- outro, descreva:

Exame Especular:

Fios visíveis sim - necessita cortar fios sim não
 não

Secreção vaginal normal

sugestiva de infecção, se sim, descreva: