

AURÉLIO ANTÔNIO RIBEIRO DA COSTA

**ESTUDO RANDOMIZADO, DUPLAMENTE MASCARADO,
PLACEBO CONTROLADO DO USO DO MISOPROSTOL
VERSUS PLACEBO PARA HISTEROSCOPIA DIAGNÓSTICA
EM MULHERES NA PÓS-MENOPAUSA**

Tese de Doutorado

ORIENTADOR: Prof. Dr. AARÃO MENDES PINTO-NETO

**Unicamp
2006**

AURÉLIO ANTÔNIO RIBEIRO DA COSTA

**ESTUDO RANDOMIZADO, DUPLAMENTE MASCARADO,
PLACEBO CONTROLADO DO USO DO MISOPROSTOL
VERSUS PLACEBO PARA HISTEROSCOPIA DIAGNÓSTICA
EM MULHERES NA PÓS-MENOPAUSA**

Tese de Doutorado apresentada à Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas para obtenção do Título de Doutor em Tocoginecologia, área de Tocoginecologia

ORIENTADOR: Prof. Dr. AARÃO MENDES PINTO-NETO

**Unicamp
2006**

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP**

Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira – CRB-8ª / 6044

C823e

Costa, Aurélio Antônio Ribeiro da

Estudo randomizado, duplamente mascarado, placebo controlado do uso do misoprostol versus placebo para histeroscopia diagnóstica em mulheres na pós-menopausa / Aurélio Antônio Ribeiro da Costa. Campinas, SP: [s.n.], 2006.

Orientador: Aarão Mendes Pinto-Neto
Tese (Doutorado) Universidade Estadual de Campinas.
Faculdade de Ciências Médicas.

1. Menopausa. 2. Histeroscopia. 3. Misoprostol. I. Pinto-Neto, Aarão Mendes. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Diagramação
ASSESSORIA TÉCNICA DO CAISM

BANCA EXAMINADORA DA TESE DE DOUTORADO

Aluno: AURÉLIO ANTÔNIO RIBEIRO DA COSTA

Orientador: Prof. Dr. AARÃO MENDES PINTO-NETO

Membros:

1.

2.

3.

4.

5.

**Curso de Pós-Graduação em Tocoginecologia da Faculdade
de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas**

Data: 12/12/2006

Dedico este trabalho...

*... a todas as pacientes no período da menopausa
onde vêm partir o frescor da juventude
mas percebem a chegada com
solidez da experiência.*

Agradecimentos

Gostaria de agradecer a todas as pessoas que, de alguma forma ou em algum momento, estiveram presentes na elaboração desta tese, mas em especial...

... a Deus, Ser supremo e controlador de tudo e de todos, idealizador dos caminhos que tracei e executei ao longo de minha tênue e inicial trajetória acadêmica. Obrigado pela sublime oportunidade de ajudar meus semelhantes.

Aos meus pais, Sebastião (in memoriam) e Margarida, constantes batalhadores pelo sucesso de minha vida, incentivadores de meu caráter e da boa formação social e pelas fotos dos quadros que ilustraram esta tese. Obrigado pelo amor incondicional!

À Iaponira, minha esposa, fonte inesgotável de inspiração, detentora de minha mais nobre criação, o meu infinito amor. Soberana, comedida e astuta, foi meu alicerce nos momentos de dificuldade e minha plataforma para alçar grandes vôos! Além de contribuir com seus textos para enriquecer a tese!

Às minhas filhas Tainá e Taís, pela compreensão involuntária em relação aos inúmeros momentos de ausência. Meu grande oásis, onde sempre encontrei a luz que justifica a vida.

Ao Professor Aarão Mendes, meu orientador, tornou-se um amigo no qual deposito grande admiração. Profíssinal de inúmeros predicados, sempre com palavras incentivadoras resgatando a percepção de minha real capacidade. Cresci muito cientificamente e agradeço por me permitir ser orientado por um ícone da Tocoginecologia nacional.

À Melania Amorim, amiga e orientadora, modelo de profissionalismo, dedicação pessoal, amor ao próximo e à paciente em particular. Exemplo de dignidade, esforço e companheirismo.

Aos senhores Avaniel Marinho e Israel, por proporcionarem a realização da pesquisa viabilizando financeiramente o projeto, formando uma parceria de sucesso com a Hebron. Amigos, meus mais sinceros agradecimentos!

À Dra. Vilma Guimarães, chefe da ginecologia do IMIP, obrigado pelas oportunidades e pelos sábios conselhos de sempre.

À Dra. Vera Sena, chefe da Tocoginecologia do Hospital Barão de Lucena, que sempre me proporcionou facilidades para realização desta tese, meus mais sinceros agradecimentos!

Ao Dr. Paulo Machado, amigo fiel que sempre ajudou nas horas de necessidade, demonstrando interesse e cuidado com o bom andamento da tese.

À Dra. Telma Cursino, pela habilidade em demonstrar as grandes dificuldades mas sempre apontando os caminhos adequados.

À Dra. Carmem Lúcia, pela atenção dispensada ao andamento dos trabalhos e pela disposição em sempre ajudar.

À Dra. Leila Katz, pelas inúmeras ocasiões de ajuda como minha chefe imediata nos plantões da UTI obstétrica do IMIP.

Aos médicos residentes de Tocoginecologia do IMIP e do hospital Barão de Lucena; todos, sem restrições, ajudaram de forma crucial para a boa realização desta tese. Aos amigos residentes, meus mais sinceros agradecimentos!

À Odimeres Oliveira, secretária da pós-graduação do IMIP, pela inúmeras circunstâncias de ajuda, sempre mantendo o ótimo humor.

À enfermeira Carla Ramos, pela grande ajuda me proporcionando facilidades técnicas no desempenho da tese e por sempre se demonstrar solícita.

Às auxiliares de enfermagem Lúcia de Fátima do Amaral e Raquel Vicente da Silva, do Centro Diagnóstico do CAM/ IIMIP, pela disposição em sempre ajudar, independente do horário.

Às auxiliares do bloco de procedimentos ambulatorias do hospital Barão de Lucena, sempre muito solícitas.

À secretária da Pós-Graduação da Tocoginecologia, Margarete Amado de Souza Donadon, sempre pronta para ajudar, eficiente e prestativa, meus sinceros agradecimentos!

Enfim, a todas as pessoas que se prontificaram a participar desta pesquisa, acreditando que sua colaboração pudesse resultar em benefícios futuros.

Sumário

Símbolos, Siglas e Abreviaturas	ix
Resumo	x
Summary	xii
1. Introdução	14
1.1. INCIDÊNCIA.....	19
1.2. INDICAÇÕES	21
1.3. CONTRA-INDICAÇÕES E COMPLICAÇÕES.....	22
1.4. O MISOPROSTOL	23
1.5. FARMACOLOGIA	25
1.6. EFEITOS COLATERAIS	27
1.7. MISOPROSTOL NO BRASIL	28
1.8. MISOPROSTOL E HISTEROSCOPIA.....	29
2. Objetivos	34
2.1. Objetivo geral	34
2.2. Objetivos específicos.....	34
3. Publicação	36
4. Conclusões	55
5. Referências Bibliográficas	56
6. Bibliografia de Normatizações.....	62
7. Anexos	63
7.1. Anexo 1 – Lista de Checagem.....	63
7.2. Anexo 2 – Critérios Diagnósticos para Infecção do Sítio Cirúrgico	64
7.3. Anexo 3 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	65
7.4. Anexo 4 – Formulário para Coleta de Dados.....	66
7.5. Anexo 5 – Tabela de Números Randômicos	68
7.6. Anexo 6 – Aprovação do Cômite de Ética.....	69

Símbolos, Siglas e Abreviaturas

ACOG	<i>American College of Obstetricians and Gynecologists</i>
CAISM	Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher
CAM	Centro de Atenção à Mulher
CD	Centro Diagnóstico
CDC	<i>Center for Diseases Control and Prevention</i>
CIND	Consenso do Instituto Nacional de Doenças
EVA	Escala Visual Analógica
GnRH	Hormônio Liberador de Gonadotrofinas
IC	Intervalo de Confiança
IMC	Índice de Massa Corpórea
IMIP	Instituto Materno Infantil de Pernambuco
MPS	Ministério da Previdência Social
NCHS	<i>National Center of Health Statistics</i>
NESC	Núcleo de Estudo em Saúde Coletiva
OCI	Orifício Cervical Interno
OR	<i>Odds Ratio</i>

Resumo

Introdução: a histeroscopia é um dos procedimentos mais realizados em ginecologia. Muitos ensaios controlados sugerem vantagens no uso prévio de misoprostol para diminuir a resistência da cérvix uterina; entretanto este tipo de estudo ainda é escasso quando se compara o uso do misoprostol prévio à histeroscopia diagnóstica em mulheres na pós-menopausa. **Objetivo:** avaliar os efeitos intra e pós-operatórios em mulheres na pós-menopausa, submetidas à histeroscopia diagnóstica, sem anestesia, com uso prévio de misoprostol para amadurecimento do colo uterino. **Sujeitos e métodos:** foi realizado um estudo tipo ensaio clínico, duplamente mascarado, randomizado, em pós-menopausadas que se submeteram à histeroscopia diagnóstica sem anestesia no IMIP e no hospital Barão de Lucena, em Recife, Pernambuco. Foram incluídas 120 pacientes alocadas aleatoriamente em dois grupos, sendo 60 com uso de 200µg de misoprostol via vaginal e 60 com uso de 200µg de placebo. Foram estudadas as seguintes variáveis: tempo do procedimento, freqüência e intensidade da dor durante o exame, necessidade de dilatação cervical adicional, efeitos colaterais (sangramento genital, náuseas, vômitos, diarreia, hipertermia) e complicações (perfuração uterina, falso pertuito, laceração cervical, infecções, dor no pós-operatório imediato). Para

análise estatística, utilizaram-se os testes de qui-quadrado de associação, testes exato de Fisher e Mann-Whitney para comparação dos grupos, considerando-se significativo um erro alfa menor que 5%. **Resultados:** os grupos foram semelhantes em relação à média de idade (61,3 e 59,2, $p=0,09$), paridade (04 e 04, $p=0,88$), IMC (27 e 27,5, $p=0,55$) e tempo de menopausa (12,5 *versus* 9,6, $p=0,52$), intervalo entre medicação e exame (8,4 e 8,2, $p=0,4$), meio distensor com CO₂ (39% *versus* 32%, $p=0,44$) e indicações por mioma, espessamento ou sangramento genital ($p=0,52$; 0,37; 0,62, respectivamente). O grupo do misoprostol apresentou menor intensidade da dor durante o procedimento, tanto na comparação das medianas (05 *versus* 07, $p=0,02$) quanto nos escores acima de cinco (44,6% *versus* 66,7%, $p=0,01$). Não houve diferenças entre os grupos com relação à duração do procedimento (2,4 *versus* 2,0 min, $p=0,3$), presença de dor ao exame ou na biópsia ($p=0,74$ e $p=0,19$, respectivamente). Não ocorreu diferença na necessidade de dilatação (17,2 *versus* 20,3, $p=0,66$) nem na presença de efeitos colaterais ou complicações. Também não se observaram diferenças significativas na presença e intensidade da dor após o procedimento. **Conclusão:** o uso prévio de misoprostol parece diminuir a intensidade da dor durante a histeroscopia diagnóstica em pós-menopausadas; entretanto não demonstrou diferenças significativas em relação à diminuição do tempo para o procedimento e nem da necessidade de dilatação cervical entre os grupos, sugerindo não utilizá-lo rotineiramente e sim em alguns casos selecionados.

Palavras-chave: Menopausa, histeroscopia diagnóstica, misoprostol, ensaio clínico randomizado, dor.

Summary

Introduction: hysteroscopy is one of the most useful procedure to study uterine cavity and widely used in gynecologic clinic. Although many controlled clinical trials have shown advantages in the use of misoprostol in releasing uterine resistance, there are few evidence regarding its use before office hysteroscopy in postmenopausal women. **Objective:** to compare the trans and postoperative results of postmenopausal women underwent office hysteroscopy without anesthesia that used misoprostol or placebo previously to the procedure to mature the uterine cervix in two teaching hospitals in Recife. **Patients and methods:** a randomized, double masked, clinical trial was conducted enrolling 120 postmenopausal women who had been submitted to office hysteroscopy without anesthesia at IMIP and Barão de Lucena teaching hospital. Among those patients 60 were randomized allocated in the study group using 200µg of vaginal misoprostol and 60 took part in the placebo group using 200µg of a vaginal placebo. The following variables were studied: duration of the procedure, frequency and intensity of pain during the exam, necessity of additional dilatation, side effect as (genital bleeding, nausea, vomits, diarrhea, and hyperthermia) and complications (uterine perforation, false way, cervical laceration, infections and pain in the immediate postoperative period). For

analysis statistics we used the tests of association qui-square, accurate test of Fisher and Mann-Whitney for comparison of the groups, considering itself significant with lesser alpha error that 5%. **Results:** We found no significant statistic difference between the groups regarding age (61,3 e 59,2, $p=0,09$), parity (04 e 04, $p=0,88$), IMC (27 e 27,5, $p=0,55$), time since menopause (12,5 *versus* 9,6, $p=0,52$), time between medication and hysteroscopy (8,4 e 8,2, $p=0,4$), distensor fluid with CO₂ (39% *versus* 32%, $p=0,44$) and the indication of the exam (myoma, endometrial thickness and postmenopausal bleeding ($p=0,52$; 0,37; 0,62, respectively). There was no differences between the groups with regard to duration of the procedure, presence of pain to the examination or hystopathologic findings. No differences in the necessity of extra cervical dilatation nor in the presence of side effects or complications was observed. We also didn't find any statistic difference regarding the presence and intensity of pain after the procedure. The misoprostol group had less pain during hysteroscopy than placebo group ($p= 0,02$). **Conclusions:** Although the previous use of misoprostol seems to decrease the intensity of pain during the hysteroscopy in postmenopausal women when compared with those who had used placebo, there were no significant difference in duration of procedure and necessity of extra cervical dilataion. Therefore we do not suggest its routinely use, but only in selected cases.

Key words: Hysteroscopy, Misoprostol, Randomized clinical assay, Pain.

1. Introdução

A menopausa é definida como a última menstruação ovário-dependente da vida de uma mulher e representa apenas um ponto, embora marcante, dentro de um estado bem mais amplo chamado climatério. Este, por sua vez, marca a transição do período reprodutivo para o não reprodutivo (Scavuzzi et al., 2003).

Apesar de ser reconhecida há séculos, a menopausa é considerada um fenômeno essencialmente moderno. O envelhecimento da população mundial constitui um processo relativamente recente na história da humanidade, e este crescimento populacional de pessoas de mais idade é definido como retangularização da sociedade moderna. Este processo de transição demográfica e epidemiológica trouxe um conceito novo: a expectativa de envelhecer com qualidade (Pinto-Neto et al., 2003).

As mulheres menopausadas representam hoje parcela significativa da população feminina. Na atualidade, 10% da população mundial atingem os 50 anos de idade (Pinto-Neto et al., 2003). A expectativa de vida no Brasil é de 72,5 anos, podendo ultrapassar os 80 anos em países de Primeiro Mundo.

Estima-se, portanto, que as mulheres passarão mais de um terço de suas vidas na pós-menopausa (Brasil, 2005). Diante destes dados, os profissionais e o sistema de saúde precisam se preparar para o atendimento desta importante parcela da população, uma vez que é clara a feminilização do envelhecimento (Pinto-Neto et al., 2003). Além disso, em muitas destas mulheres se desvendará alguma indicação para estudo da cavidade endometrial (Machado et al., 2003).

A histeroscopia é o método de escolha para avaliação do endométrio, é um procedimento endoscópico utilizado tanto para diagnóstico como tratamento de entidades endometriais, como também de sangramentos uterinos anormais ou mesmo para o seguimento no tratamento de infertilidade e na avaliação de sangramento uterino em mulheres menopausadas (Bradley, 2002).

As primeiras tentativas de avaliação de cavidades do organismo humano por visão direta se iniciaram nos primeiros anos do século 19 (1807) quando Philipp Bozzini desenvolveu o primeiro endoscópio conhecido pela comunidade científica (Rein, 2001). Entretanto, este método foi banido na época devido à inabilidade de seus executores e o conseqüente aparecimento de complicações mais sérias, algumas fatais (Bradley, 2002). Apenas em 1869, quando Pantaleoni usou o citoscópio de Desormeux, modificado por Cruise, para avaliação de uma cavidade uterina, foi que teve início a história da histeroscopia. A partir desse momento surgiram então várias técnicas, desenvolvidas por outros estudiosos como Davi em 1905, Heinebergem 1914, Seymour em 1935, Norment em 1950 e outros (Perez-Medina et al., 2000).

A moderna histeroscopia diagnóstica começou em 1970 quando Edstron e Fernstron descreveram a técnica da histeroscopia usando dextran a 32% para promover a distensão uterina, permitindo visão real da imagem da cavidade uterina. Em 1977 Sciarra e Valle registraram com sucesso o uso de anestesia local (paracervical) para a realização de histeroscopia diagnóstica (Valle, 1981).

A histeroscopia começou a ser realizada no Brasil no final dos anos 80. Neste período inicial destacaram-se os professores Kleber Morais e Walter Pace que divulgaram e disseminaram o procedimento pelo país. Em 1989 foi fundada, no Rio de Janeiro, a Sociedade Brasileira de Histeroscopia, com a presença de Luca Mecaglia e Jacques Hamou (pai da histeroscopia moderna) e, em 1998, a Febrasgo instituiu a Comissão Nacional Especializada em Histeroscopia, reconhecendo a importância da técnica na atual Medicina (Albuquerque Neto e Arruda, 2002).

Com o desenvolvimento tecnológico das ópticas, das lentes e sobretudo do meio de insuflação e distensão uterina, a performance das histeroscopias diagnósticas melhorou, e muitos procedimentos começaram a ser realizados com sucesso, mesmo na ausência de sedação ou anestésicos locais, tornando a histeroscopia um método de fácil realização e que não necessita de cuidados pós-operatórios específicos (Perez-Medina et al., 2000).

Nas últimas décadas, os avanços em fibras ópticas, fontes de luz, lentes de alta resolução e instrumentação endoscópica cirúrgica tornaram a histeroscopia um dos mais importantes métodos diagnósticos e terapêuticos para avaliação

de doenças intra-uterinas, melhorando a curva de aprendizagem, principalmente em programas de residência médica (Rein, 2001; Preutthipan e Herabutya, 1999).

A histeroscopia permite uma visão panorâmica da cavidade uterina e um acesso direto para biópsias de lesões endometriais, aumentando, desta forma, a acurácia do diagnóstico. Contudo, este procedimento pode apresentar alguma dificuldade, principalmente na passagem do aparelho através do orifício cervical interno (OCI). Esta dificuldade é exacerbada quando o procedimento é realizado em pacientes na pós-menopausa devido ao comprimento diminuído e à consistência endurecida da cérvix uterina, situação peculiar desta faixa etária (Ngai et al., 2001).

Assim como na histeroscopia diagnóstica, a ressectoscopia, que é revestida de maior complexidade, torna-se um procedimento com maior grau de dificuldade quando realizado em mulheres na pós-menopausa, principalmente devido à necessidade de dilatação cervical com velas de Hegar, podendo, neste momento, ocorrer alguma lesão provocada pela estenose e atrofia genital. As principais complicações tanto para histeroscopia diagnóstica como para a ressectoscopia são as lacerações cervicais, a formação de falso pertuito e a perfuração uterina (Preutthipan e Herabutya, 2000).

A dor promovida pelo procedimento, muitas vezes, obriga a realização de sedação. Nesta circunstância é criada uma nova situação de risco para um procedimento ambulatorial - o risco anestésico - mesmo porque o prognóstico, na utilização de sedação, pode merecer atenção redobrada em virtude de algumas situações de associação com outras entidades mórbidas (Ngai, 2001).

Observa-se na literatura médica mundial uma constante preocupação em evitar as complicações associadas ao procedimento, criando-se alternativas para proteção do colo contra as lacerações e perfurações do útero. Não menos freqüente são observadas as tentativas de realizar a histeroscopia evitando-se o risco anestésico, principalmente em pacientes hipertensas, cardiopatas ou com alguma doença crônica que poderia colocar a mulher em risco adicional, superpondo-se a necessidade de realizar um procedimento eminentemente ambulatorial (Jansen et al., 2000; George e Basim, 2005).

Em pacientes que se encontram no período de pós-menopausa e apresentam sangramento genital é mandatório a investigação do endométrio a fim de elucidar e afastar casos, principalmente de neoplasias malignas. Entretanto, é nesta faixa etária que ocorrem as doenças crônicas e, por conseguinte, maior risco anestésico (Fung et al., 2002).

O sangramento uterino anormal na peri e pós-menopausa, relacionado ou não com a terapêutica, é um problema clínico freqüente. Embora a causa mais comum de sangramento na pós-menopausa seja a atrofia endometrial, o sangramento uterino também pode fazer parte do cortejo clínico das lesões precursoras do câncer de corpo uterino, as hiperplasias endometriais e do próprio adenocarcinoma (Kurman et al., 1985). A atrofia geralmente se manifesta com sangramentos menos intensos, mas não deve ser o único parâmetro para se estabelecer o diagnóstico, devendo-se realizar a investigação do endométrio notadamente em mulheres acima dos 40 anos ou associadas a fatores de risco como anovulação crônica e obesidade. A incidência de câncer de endométrio

no Brasil é de 14/100.000 mulheres, ressaltando-se a importância da investigação desta entidade (Montgomery et al., 2004).

Atualmente, o método não invasivo mais utilizado para avaliação dos órgãos pélvicos, e principalmente do útero, é a ultra-sonografia pélvica pela via endovaginal. Na menacme não se estabeleceu uma espessura máxima do endométrio, pelo exame ecográfico, para indicar a presença de doença endometrial. Após a menopausa, no entanto, a espessura endometrial acima de 5mm indica a possibilidade de alterações deste sítio (Gupta et al., 2002; Scavuzzi et al., 2003).

Desta forma, a técnica histeroscópica para diagnóstico endometrial possui a vantagem de realizar o exame sob visão direta, permitindo a adoção e o seguimento de condutas mais conservadoras através de biópsias dirigidas (Scavuzzi et al., 2003).

1.1. INCIDÊNCIA

A vídeo-histeroscopia vem sendo cada vez mais utilizada na clínica ginecológica. No início da década de 90, o número de intervenções pelos membros mais ativos da *American Association of Gynecologic Laparoscopists* ultrapassou a marca de 17.000 procedimentos, sendo hoje utilizada em larga escala, uma vez que se tornou um procedimento ambulatorial, sem a necessidade de cuidados específicos (Hulka et al., 1993).

A incidência de histeroscopia no Brasil aumentou muito em virtude da disseminação do procedimento e crescimento de cursos para treinamento e

aperfeiçoamento da técnica. No país já é um dos procedimentos ambulatoriais mais realizados em ginecologia (Campaner et al., 2004). Devido à facilidade de sua execução e à comodidade do diagnóstico, este procedimento torna-se cada vez mais popular entre os profissionais da área também em Pernambuco, seguindo a tendência do país (Pernambuco, 2005).

No Centro Diagnóstico (CD), setor do Instituto Materno Infantil de Pernambuco (IMIP) onde são realizadas as cirurgias ginecológicas por via endoscópica, por mês são realizadas aproximadamente 120 histeroscopias. Destas, 110 são diagnósticas e pouco mais de 35 destes procedimentos são feitos sem sedação. As atividades do CD também fazem parte do conteúdo programático dos residentes do terceiro ano de tocoginecologia em reprodução humana (IMIP, 2004).

O Hospital Barão de Lucena é uma instituição pública do Sistema Único de Saúde (SUS), de nível terciário, onde funcionam programas de Residência Médica e de Enfermagem em várias especialidades como Pediatria, Tocoginecologia, Cirurgia Geral, Clínica Médica, Cirurgia Vascular, Radiologia e Proctologia. O hospital possui 18 leitos de ginecologia e 20 de obstetrícia patológica. Possui ainda ambulatórios de Infertilidade, Ginecologia Geral, Uroginecologia, Oncologia, Pré-natal de Alto risco e Planejamento Familiar. Os procedimentos histeroscópicos também são realizados ambulatorialmente no setor de pequenas cirurgias. Por semana são realizadas, em média, 20 histeroscopias sem analgesia.

Nos serviços onde se realizam procedimentos histeroscópicos percebe-se uma crescente preocupação com a diminuição do desconforto das pacientes durante a passagem do aparelho pelo orifício cervical no momento do exame e, conseqüentemente, diminuir a incidência de lesões cervicais, criação de falso pertuito e principalmente perfuração uterina (Machado et al., 2003). Já é observada, em alguns trabalhos, a tentativa de se usar um mecanismo alternativo para evitar o transtorno causado pela resistência do colo uterino, principalmente em mulheres na pós-menopausa (Arias et al., 2002; Thomas et al., 2002). Nestes serviços ainda não são utilizadas substâncias para amadurecimento prévio da cérvix uterina.

1.2. INDICAÇÕES

Qualquer processo patológico intracavitário pode se beneficiar do diagnóstico endoscópico. A indicação mais freqüente da histeroscopia diagnóstica é o sangramento uterino anormal (Labastida, 1990). Na menacme, os pólipos endocervicais e endometriais, os leiomiomas submucosos, as hiperplasias endometriais, as endometrites e as disfunções endócrinas responsáveis por alterações do ciclo menstrual, podem ser causas de sangramento uterino anormal (Saveli et al., 2003).

Outras indicações que ainda poderiam ser lembradas são as propedêuticas do casal infértil, investigação de malformações uterinas congênitas, busca de DIU perdido e avaliação de acometimento de colo em doenças oncogênicas (Pantton et al., 2004).

Já no período climatérico, o endométrio atrófico, o carcinoma do colo do útero, o carcinoma de endométrio e suas lesões precursoras, os pólipos endocervicais e endometriais e os sangramentos iatrogênicos provocados pela inadequada utilização da terapia de reposição hormonal são responsáveis pelo maior contingente de casos (Albuquerque et al., 2002).

1.3. CONTRA-INDICAÇÕES E COMPLICAÇÕES

As contra-indicações à realização da histeroscopia diagnóstica são poucas, o que por si só já é uma vantagem do método. No período da pós-menopausa podem existir algumas limitações técnicas como a estenose do canal cervical por atrofia devido à diminuição dos receptores estrogênicos ou conseqüente a algum trauma cirúrgico, a prevalência aumentada de doenças crônico-degenerativas e conseqüentemente o risco anestésico aumentado. As contra-indicações absolutas resumem-se à gestação, infecção genital e metrorragia (Propst et al., 2000).

Um excepcional cirurgião não deve ser julgado apenas pela sua destreza manual e seu nível técnico. Um bom cirurgião requer conhecimento das nuances da cirurgia. Necessita de uma boa avaliação pré-operatória, da técnica cirúrgica e de instrumentação, dos exames laboratoriais e principalmente conhecer a abordagem diante das complicações (Bradley, 2002).

As complicações em histeroscopia são pouco freqüentes e podem ser divididas em relacionadas ao procedimento, médias e pós-operatórias. As relacionadas ao procedimento incluem lacerações cervicais, perfuração uterina,

inabilidade para dilatação da cérvix, lesões vesicais e hemorragias (Pantton et al., 2004). Nas complicações médias observam-se hiponatremia, embolia gasosa e absorção excessiva de fluidos. As pós-operatórias incluem endometrites, sinéquias e falha no tratamento dos sintomas (Propst et al., 2000).

A perfuração uterina é uma das complicações que podem ocorrer na ordem de 14 por mil procedimentos. É mais freqüente na histeroscopia cirúrgica e em situações como nuliparidade, uso prévio de agonistas do GnRH, conização uterina prévia, retroversão uterina fixa, excesso de força na introdução do aparelho e em pacientes menopausadas (Bradley, 2002). Na suspeita de perfuração o procedimento é interrompido e quase nunca é necessária intervenção cirúrgica, uma vez que a formação de hematomas intracavitários é incomum.

As complicações infecciosas ocorrem em 0,3% a 1,6% dos casos e na maioria das vezes apresenta-se como infecção do trato urinário, endometrite e muito raramente como abscesso tubo-ovariano. Muitos estudos revelam que a histeroscopia diagnóstica é um procedimento seguro, eficaz e de alto grau de satisfação entre os pacientes (Bradley, 2002).

1.4. O MISOPROSTOL

Vários métodos têm sido indicados para o amadurecimento do colo uterino, com o objetivo de facilitar a passagem do histeroscópio e tornar desnecessária a sedação. As laminarias, as próprias velas de Hegar, as prostaglandinas naturais têm sido exemplos para a tentativa de minimizar os riscos do procedimento.

Uma substância, o misoprostol, mostrou-se relevante, principalmente no que se refere à histeroscopia em mulheres na pós-menopausa, onde a deficiência de estrógeno leva à atrofia genital, um dos principais causadores de complicações (Spirlet, 2002; Thomas et al., 2002; Barcaite et al., 2005).

O misoprostol é um metil-análogo sintético da prostaglandina PGE₁, que tem como principais vantagens a termoestabilidade, menor risco de efeitos colaterais e custo reduzido, quando comparado a prostaglandinas naturais (Song, 2000; Hofmeyr e Goumezoglu, 2002). Foi usado com sucesso no acompanhamento e tratamento de úlceras pépticas (Ngai et al., 1997; Preutthipan e Herabutya, 1999; Ngai et al., 2001). É uma droga utilizada e testada em mais de 60 países em todo o mundo (Preutthipan e Herabutya, 2000), e embora não previsto inicialmente como parte de suas indicações, o misoprostol logo ganhou popularidade em Obstetrícia quando foi descrito o seu uso para interrupção das gestações de primeiro trimestre, em 1986 (Herting e Nissen, 1986). Em seguida o misoprostol também começou a ser utilizado para a interrupção da gravidez com feto morto (Mariane Neto et al., 1987). O misoprostol também se mostrou um agente efetivo para o amadurecimento cervical, com a finalidade de facilitar a introdução de aparelhos de sucção ou curetagem (Ngai et al., 1995; Ngai et al., 1999). A partir daí, os estudos revelaram que o misoprostol, em doses menores, poderia ser usado com sucesso na indução de parto de gravidezes com feto vivo (Maguiles et al., 1992; Hofmeyr e Goumezoglu, 2002).

Recentemente, o misoprostol também se mostrou efetivo no pré-operatório de histeroscopia em mulheres não grávidas, facilitando a dilatação cervical e diminuindo o risco de complicações (Preutthipan e Herabutya, 2000).

Os estudos revelam que o misoprostol pode ser utilizado, para este propósito, de várias formas e apresentações como comprimido ou gel, na apresentação de 400, 200 ou 100µg, ainda podendo ser administrado por via oral, sublingual, retal ou vaginal (Bisharah, 2003).

1.5. FARMACOLOGIA

As prostaglandinas apresentam diversos efeitos sobre a cérvix uterina, atuando basicamente sobre a matriz extracelular, com dissolução das fibras colágenas, aumento do ácido hialurônico e aumento do conteúdo de água na cérvix. Além disso, relaxam o músculo liso da cérvix e facilitam a dilatação, ao mesmo tempo em que permitem o acréscimo do cálcio intracelular, promovendo uma contração uterina suave. Todos estes mecanismos permitem o progressivo esvaecimento e a dilatação cervical concomitante ao discreto aumento inicial da atividade uterina (Arias, 2002).

O elemento inicial da cascata da síntese das prostaglandinas é o ácido araquidônico, formado em consequência da ação da enzima fosfolipase A2 sobre os fosfolípidios da membrana. Este mecanismo é então iniciado por ação da enzima ciclooxigenase (COX) sobre o ácido araquidônico, levando à

formação de substâncias intermediárias, os endoperóxidos, e posteriormente convertidas em prostaglandinas (Blanchard et al., 2002).

Com o melhor conhecimento da bioquímica, da fisiologia e da farmacologia das prostaglandinas postulou-se que estas teriam papel relevante sobre o sistema gastrointestinal. A dificuldade na obtenção, purificação, falta de seletividade, instabilidade metabólica e inativação oral, porém, desestimularam seu uso.

Com a descoberta, em 1973, e desenvolvimento de um análogo sintético da prostaglandina E₁ - o misoprostol -, a terapêutica e a prevenção de afecções gastrointestinais tornaram-se possíveis, apresentando efeitos colaterais mínimos quando comparados com os que ocorrem com as prostaglandinas naturais (Hofmeyr e Gumezoglu, 2002).

A primeira modificação realizada foi o deslocamento do grupamento hidroxila da posição 15 da cadeia lateral da prostaglandina E₁ natural para a posição 16. Esta substituição diminui os efeitos colaterais como tremores, vômitos e diarreia, quando comparados à forma natural, sem alterar a capacidade de inibição da secreção ácida gástrica. Em seguida foi realizada a adição de um radical metil ao carbono 16, aumentando significativamente a potência e duração da ação, quando administrado por via oral (Collins, 1990).

Durante sua fase experimental, esta prostaglandina sintética foi denominada CS-29333, com peso molecular de 382.54 e uma fórmula empírica C₂₂ H₃₈ O₅, sendo estabilizada em dispersão de 1:100 em hidroxipropilmetilcelulose

(Karim, 1987). Sua denominação química é metil-11 α , 16-dihidroxi-16-metil-9-oxoprost-13-em-1-oato.

A absorção do misoprostol é feita de forma rápida após administração oral, atingindo picos plasmáticos em 30 a 60 minutos, sendo rapidamente convertido à forma ácida livre, com uma taxa de ligação à proteína do soro da ordem de 85%. Estudos realizados em modelos experimentais e voluntários sadios identificaram uma eliminação bifásica: a primeira fase, chamada rápida, com tempo de meia-vida de 3 horas em cães, 4 horas em macacos e 1,5 hora em humanos; e uma segunda fase, ou fase lenta, com duração de 144 a 177 horas no homem. Após dose de 200 μ g em voluntários sadios, 90% da droga foi excretada em 8 horas; 64% eliminada via renal e 15% por via fecal (Schoenhard et al., 1985; Zieman et al., 1997).

1.6. EFEITOS COLATERAIS

Os principais efeitos colaterais no uso do misoprostol correspondem à dor tipo cólica em hipogástrico devido à contração da fibra miometrial e o seu controle deve ser realizado colocando à disposição da mulher analgésico por via oral à medida que se considere necessário. Podem-se usar antiinflamatórios não esteróides ou opiáceos. Para a diarreia, deve-se utilizar hidratação adequada e para o controle dos vômitos, antieméticos. Quanto ao sangramento genital, que raramente é excessivo, promove-se o esvaziamento do conteúdo uterino (Moraes Filho et al., 2005).

1.7. MISOPROSTOL NO BRASIL

O misoprostol, com o nome comercial de Cytotec®, droga desenvolvida pela GD Searle & Company, foi autorizado para uso no Brasil, em 1986, para tratar úlceras gástrica e duodenal. Em 1988, a Biolab, laboratório brasileiro, começou a comercializar a droga. O Cytotec® era vendido em farmácias e drogarias sem restrições. O Ministério da Saúde alterou a regulamentação a respeito de como a droga deveria ser comercializada, em julho de 1991, com a intenção de restringir o seu uso como abortivo. Sob novas regulamentações, o Cytotec® pôde ser vendido em farmácias e drogarias, que deviam reter uma cópia da prescrição médica para uso oficial. Em 1998, o Ministério da Saúde suspendeu a produção e venda do misoprostol devido ao descumprimento das determinações do Centro de Vigilância Sanitária. Entretanto, em junho de 1999 o misoprostol voltou a ser comercializado para uso restrito a estabelecimentos hospitalares devidamente cadastrados e credenciados junto à Autoridade Sanitária competente, conforme publicação da Portaria 344 do Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância Sanitária, de 12 de maio de 1998, regulamentada pela Portaria nº 6 de 29 de janeiro de 1999.

Até pouco tempo atrás, uma limitação para o uso do misoprostol com o objetivo de indução do parto em nosso meio era a dosagem disponível, pois o comprimido de Cytotec® vendido no Brasil continha 200µg de misoprostol, enquanto a dose recomendada para indução do parto com feto vivo pelo *American College of Obstetricians and Gynecologists* – ACOG (ACOG, 2000) e pelo Ministério da Saúde do Brasil era de 25µg (Brasil, 2001). A administração

de 25µg de misoprostol, a partir de um comprimido de 200µg, significa fracionar o comprimido em oito porções iguais, o que gera o risco de se obter tanto sub como superdosagem.

Recentemente, Hebron S/A – Indústrias Químicas e Farmacêuticas, disponibilizou no Brasil o Prostokos®, misoprostol em apresentação de comprimido com 25µg (Portaria 344 da Anvisa, de 12/05/1998, registro 1.1557.0044) e em 200µg (2004) para uso vaginal, com indicação precisa para indução do parto e do aborto retido, respectivamente, com venda exclusiva para as maternidades (Brasil, 2002; Brasil, 2004).

1.8. MISOPROSTOL E HISTEROSCOPIA

Diversos estudos, já há algum tempo, tentam demonstrar o uso efetivo de misoprostol previamente à histeroscopia para amadurecimento da cérvix uterina. Estes trabalhos sugerem melhores resultados dos pontos de vista intra e pós-operatórios em pacientes que utilizaram previamente o misoprostol, principalmente nas situações em que o colo se apresenta mais resistente, como em menopausadas ou mulheres submetidas a outros procedimentos anteriores no colo (Preutthipan e Herabutya, 1999; Perez-Medina et al., 2000; Ngai et al., 2001; Thomas et al., 2002; Arias, 2002).

Um estudo tentou determinar as principais causas de falha durante o procedimento, avaliando a associação entre dois tipos de meio para distensão da cavidade uterina (CO₂ e solução salina). Foram analisadas mais de 6.000 pacientes

e, apesar da formação dos grupos ter-se mantido homogênea; estes englobaram pacientes nuligestas, nulíparas, pré e pós-menopausadas. Os autores encontraram como principais causas de falha 82 casos de visualização insatisfatória, 75 casos de desconforto severo, 54 casos de estenose cervical por atrofia genital, dentre outros. Estes números foram bem menores no grupo que utilizou a solução salina como meio de distensão, existindo diferença estatística ($p < 0,05$). Apesar do índice de falha ter sido pequeno entre os grupos (7,6% e 1,7%), foi observado que a atrofia genital consiste em um dos principais motivos de falha na histeroscopia, sendo inclusive a situação mais freqüente entre as pacientes que necessitaram de anestésicos locais (Perez-Medina et al., 2000).

Em outro estudo clínico, randomizado, realizado na Tailândia de outubro de 1997 a setembro de 1998, 91 mulheres realizaram histeroscopia para investigação de infertilidade. Estas pacientes usaram previamente à histeroscopia - cerca de oito horas - 200 μ g de misoprostol ou placebo, em fundo de saco posterior. Foi observado menor comprimento cervical nas mulheres que usaram o misoprostol em comparação com as do grupo-placebo (3,8mm contra 7,8mm, $p < 0,001$). Neste mesmo estudo duplo-cego ficou evidente que em apenas três pacientes do grupo misoprostol (6,5%) foi necessária a dilatação adicional para realização da histeroscopia, quando comparadas com 14 mulheres do grupo-controle (31%), sendo esta diferença significativa ($p = 0,05$). Além disso, a média de duração do procedimento nas pacientes do grupo-placebo foi quase o dobro das do grupo misoprostol ($p < 0,01$) (Preutthipan e Herabutya, 1999).

Da mesma forma, Pretthipam e Herabutya (2000) também avaliaram 152 mulheres em outro estudo clínico, duplo-cego e com alocação aleatória em dois grupos, um utilizando 200µg de misoprostol em fórnix vaginal cerca de oito horas antes da histeroscopia e outro, um grupo-controle com placebo (lactose) nas mesmas condições. Os autores estudaram pacientes em acompanhamento de infertilidade e observaram que também em pacientes nuligestas deste estudo o comprimento do colo ficou menor após o uso prévio de misoprostol (3,8mm e 7,3mm, $p < 0,001$), a necessidade de dilatação adicional foi maior no grupo-controle (94,9%) do que no grupo de estudo (75,3%) e esta diferença teve significância estatística ($p = 0,001$). Um dado avaliado neste estudo foi o tempo necessário para dilatar a cérvix até a vela de Hegar número nove, e a diferença também foi significativa a favor do grupo misoprostol (40s *versus* 120s, $p < 0,001$). As complicações foram raras e as lesões cervicais ocorreram em apenas uma paciente do grupo de estudo contra nove do grupo-controle ($p = 0,01$) (Preutthipan e Herabutya, 2000).

As diferenças culturais e étnicas parecem não ter relevância quanto à resistência da cérvix uterina em casos de atrofia genital. Um ensaio clínico, duplo-cego, realizado no Queen Mary Hospital, em Hong Kong, na China, analisou 37 mulheres em situação de menopausa que foram randomizadas em dois grupos - o grupo-estudo com uso de 400µg de misoprostol oral e o grupo-placebo (vitamina B₆) - sendo que a medicação foi oferecida 12 horas antes do procedimento. Avaliaram-se a necessidade de dilatação adicional do colo, a força necessária para vencer a resistência do orifício cervical interno (OCI), a

duração do procedimento e o índice de complicações. Os resultados foram comparáveis entre si, não se evidenciando diferenças significantes. Contudo, em todas as avaliações os dados apontavam para o grupo do misoprostol como o detentor dos melhores resultados (Ngai et al., 2001).

Em contrapartida, um ensaio realizado no *Mt Sinai Hospital e no Womens's College Hospital*, Canadá, estudou dois grupos de 94 mulheres que utilizaram previamente (12h) 400µg de misoprostol oral ou placebo e tiveram o cuidado de não só determinar associação dos dados entre os grupos, mas também de avaliar o risco ajustado através de regressão logística. Aos cirurgiões, aos médicos da coleta de dados e à paciente não foram revelados os conteúdos dos grupos - misoprostol ou placebo -, mantendo-se o sigilo e garantindo, desta forma, a randomização. Foi observada maior facilidade de dilatação do colo no grupo do misoprostol ($p = 0,08$; OR = 2,6; CI 1,28-5,29), medida através da escala de Likert (Thomas et al., 2002).

Alguns autores recentemente vêm estudando outras vias para a utilização do misoprostol em mulheres não grávidas, com o objetivo de minimizar a resistência da cérvix uterina para procedimentos endoscópicos. Um estudo canadense avaliou 40 nulíparas que usaram, 12 horas antes do exame, 100µg de misoprostol sublingual ou placebo nas mesmas condições. Não foram observadas diferenças significantes entre os grupos no que diz respeito ao diâmetro de dilatação medido com vela de Hegar, tempo de dilatação até vela nove, grau de dificuldade. Entretanto, todas as 40 pacientes tinham recebido injeções de acetato de leuprolide quatro semanas antes do procedimento, o que pode ter influenciado nos resultados (Arias, 2002).

O próprio médico ficaria mais à vontade em realizar a histeroscopia diagnóstica na ausência de sedação se a paciente que usou o misoprostol previamente permanecesse confortável durante o exame.

A maioria dos estudos sobre este assunto é realizada de forma bem controlada e sugere resultados favoráveis ao uso do misoprostol prévio; entretanto as evidências quanto ao uso do misoprostol em histeroscopias diagnósticas ainda são escassas. Além disso, são poucos os trabalhos envolvendo pacientes no período de pós-menopausa.

Em nosso meio não se tem observado ensaios bem controlados, com evidências e graus de recomendação adequados. Inequivocamente, o ensaio clínico bem controlado é o melhor tipo de desenho de estudo para determinar a eficácia de uma intervenção ou tratamento (Moher et al., 2001). Além disso, percebe-se que nem todos os ensaios clínicos envolvidos na associação de misoprostol com histeroscopia reservam os melhores resultados para o uso prévio deste fármaco nesta circunstância, seja pelo número insuficiente da amostra como pela heterogeneidade das pacientes. Todavia, nota-se uma tendência para a obtenção dos bons resultados com uso prévio do misoprostol, mesmo quando a diferença não é significativa (Arias, 2002). Juntando-se a estas assertivas o número reduzido de ensaios clínicos, randomizados e duplamente mascarados abordando a histeroscopia diagnóstica em mulheres na pós-menopausa e o uso prévio de misoprostol, motivaram a elaboração deste estudo para avaliar os resultados intra e pós-operatórios do uso de misoprostol ou placebo para mulheres na pós-menopausa, submetidas à histeroscopia diagnóstica.

2. Objetivos

2.1. Objetivo geral

Avaliar os efeitos intra e pós-operatórios do uso do misoprostol para amadurecimento cervical em mulheres na pós-menopausa, submetidas à histeroscopia diagnóstica sem analgesia.

2.2. Objetivos específicos

Em pacientes submetidas à histeroscopia diagnóstica, com uso prévio de misoprostol vaginal ou placebo:

- Comparar a necessidade de dilatação cervical após o uso de misoprostol ou placebo antes do procedimento;
- Comparar a frequência e intensidade da dor (EVA) durante o procedimento, pinçamento da cérvix e biópsia;
- Comparar o tempo total de duração do procedimento;

- Comparar a presença de efeitos colaterais (sangramento genital, náuseas, vômitos, diarreia, aumento da temperatura);
- Comparar a frequência de complicações como perfuração uterina, falso pertuito, laceração cervical, infecções e dor pós-operatória (com 15, 30, 45 e 60 minutos).

3. Publicação

----- Mensagem encaminhada de ajog@rroho.com -----

Data: Tue, 14 Nov 2006 16:38:00 -0000

De: The American Journal of Obstetrics & Gynecology

<ajog@rroho.com>

Endereço para Resposta (Reply-To): The American Journal of Obstetrics & Gynecology <ajog@rroho.com>

Assunto: Submission Confirmation

Para: aurelio37@oi.com.br

11-14-2006

Dear Aurélio:

This acknowledges the receipt of your submission entitled, "USE OF MISOPROSTOL PRIOR TO HYSTEROSCOPY IN POSTMENOPAUSAL WOMEN. A RANDOMISED, PLACEBO-CONTROLLED, CLINICAL TRIAL.," to the American Journal of Obstetrics and Gynecology.

If any items in the submission checklist were omitted, the submission will be considered incomplete and returned to you for resubmission. We appreciate your attention to these important details.

We will report the results of the manuscript review as soon as possible. Also, you may log onto <http://ees.elsevier.com/ajog> as an author for details on the processing of your manuscript or to view the new Journal format.

Authors submitting articles as of February 1, 2006 should be aware that the publication of their papers will be subject to the new Journal format. The full announcement can be viewed on our Homepage.

Thank you for your submission to the American Journal of Obstetrics and Gynecology.

Sincerely,

Tom Garite, MD Moon Kim, MD
Editor-in-Chief Editor-in-Chief

=====
EDITORIAL OFFICE CONTACTS

West Office: Sandra Perrine perrine@ajog.phxcoxmail.com

East Office: Donna Stroud ajog@rroho.com

----- Final da mensagem encaminhada -----

**USE OF MISOPROSTOL PRIOR TO HYSTEROSCOPY IN POSTMENOPAUSAL
WOMEN. A RANDOMISED, PLACEBO-CONTROLLED, CLINICAL TRIAL**

Aurélio A. R. Costa MD, MSc

MSc, Mother and Infant Health

PhD candidate, *Universidade Estadual de Campinas*, UNICAMP

R. Jornalista Edmundo Bittencourt, 75,

Apt 102/C Boa Vista, Recife, Pernambuco, Brazil

tel 99696494, e-mail aurelio140@rce.neoline.com.br

Aarão Mendes Pinto-Neto PhD

Associate Professor

Department of Obstetrics and Gynaecology, Faculty of Medical Sciences,

Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP.

r Barata Ribeiro, 20, apt 601.

Vila Itapuna, Campinas, São Paulo, Brazil

tel 0311937889400,

aaao@unicamp.br

Melania M. R. Amorim PhD

Doctorate in Gynaecology, UNICAMP

Lecturer, Masters in Mother and Child Health, IMIP

Lecturer, Medical School, Universidade Federal de Campina Grande.

R. Neusa Borburema de Souza, Santo Antônio,

Campina Grande, Paraíba, Brazil.

melamorim@uol.com.br.

2006

USE OF MISOPROSTOL PRIOR TO HYSTEROSCOPY IN POSTMENOPAUSAL WOMEN. A RANDOMISED, PLACEBO-CONTROLLED, CLINICAL TRIAL
Aurélio Ribeiro da Costa MD, Aarão Mendes Pinto-Neto PhD, Melania Amorim PhD

ABSTRACT

AIMS: to compare surgical results of diagnostic hysteroscopy in postmenopausal women using misoprostol for cervical ripening. **METHODS:** a randomised trial was performed in postmenopausal women who received either 200µg of vaginal misoprostol or placebo prior to diagnostic hysteroscopy. Study variables: procedure time, frequency and degree of pain during examination, need for dilation, side effects and complications of hysteroscopy. Statistical analysis: chi-square, Fisher's exact and Mann-Whitney tests were used and results were considered significant when alpha error was <5%. **RESULTS:** there were similarities in age ($p=0.09$), parity ($p=0.88$), BMI ($p=0.55$), time since menopause ($p=0.52$), distension medium CO₂ ($p=0.44$), and indications due to myoma, endometrial thickening or genital bleeding ($p=0.52$; 0.37; 0.62). Pain during the procedure was less severe in the misoprostol group (median of 05 *versus* 07, $p=0.02$), but there were similarities in duration (2.4 *versus* 2.0 min, $p=0.3$), pain on examination and biopsy ($p=0.74$ and 0.19), need for dilation ($p=0.66$), side effects and complications. There were no differences in severity of post-procedure pain. **CONCLUSIONS:** Previous use of misoprostol reduced pain severity during hysteroscopy.

Key Words: Hysteroscopy. Climacteric. Menopause. Misoprostol. Clinical trial.

INTRODUCTION

Misoprostol is a synthetic methyl analogous of PGE₁. Its advantages are thermostability, a lower risk of side effects and reduced costs, if compared to natural prostaglandins^{1,2}. It acts on the extracellular matrix of the cervix dissolving collagen, increasing hyaluronic acid and cervical water by increasing vascular permeability, thus facilitating the passage of neutrophils to tissue stroma. Interleukin 8 produced in the cervix attracts and activates neutrophils, which is an important source of collagenase, facilitating cervical softening³. Its affinity for cellular membrane receptors, bound to protein G, triggers cellular changes as a result of the stimulation of phospholipase C and adenylate cyclase enzymes, thus activating many events in the organism, particularly in the uterus^{2,4}.

Studies demonstrate the use of misoprostol in many formulations: tablets or gel, in presentations of 400, 200 or 100mcg, given by mouth or by the sublingual, rectal or vaginal routes⁵. The absorption of misoprostol occurs rapidly after oral administration, reaching peak plasma concentrations in 30 to 60 minutes, soon converting into its free acid form. Misoprostol acid is 85% bound to serum proteins. After a 200-µg dose, 90% of the drug is excreted within 8 hours, 64% by the kidneys and 15% in the faeces. The bioavailability of vaginally administered misoprostol is three times higher than that by mouth. Following vaginal administration, plasma concentration increases, achieving peaks in 60 minutes. Concentration then slowly declines reaching 60% of the maximum level 240 minutes after administration. These levels remain stable for 4 hours^{6,7}. The main side effects of misoprostol are pain, diarrhoea, vomiting and genital bleeding⁸. Misoprostol has been shown to be effective before hysteroscopy, facilitating cervical dilation and reducing its complications⁹. Moreover, gynaecological assessment of the

uterine cavity may be fraught with difficulties in postmenopausal women who represent a significant part of the female population^{10, 11, 12}.

To facilitate the insertion of the hysteroscope into the uterine cavity, a number of mechanisms have been used, e.g. laminaria, Hegar's dilators and natural prostaglandins. The latter is aimed at reducing risks related to the procedure, including anaesthetic risk in patients with comorbidities. In this context, misoprostol has aroused interest among researchers, mainly in examining postmenopausal women^{13, 14, 15, 16, 17}.

There are few well-controlled trials with adequate evidence and degree of recommendation, particularly in postmenopausal women. Thus, the aim of this study was to compare results of previous use of vaginal misoprostol in postmenopausal women who underwent hysteroscopy without analgesia.

POPULATION AND METHOD

A study of postmenopausal women attending either the Instituto Materno Infantil de Pernambuco (IMIP) or the Hospital Barão de Lucena (HBL), between February and September 2005 was conducted. A double-blind, placebo-controlled randomised clinical trial set out to compare postmenopausal groups undergoing diagnostic hysteroscopy without anaesthesia and with prior use of 200µg of misoprostol or placebo both by the vaginal route for cervical ripening.

Sample size calculation was based on a study where the need for cervical dilation was assessed. Statistical parameters used included a type I error of 0.05 and a power of 80%. A number of 120 women was calculated, 60 of whom were randomly assigned to the previously treated misoprostol group and 60 to the placebo group. Inclusion criteria were an indication for endometrial assessment due to polyps, myomas, endometrial

thickening on ultrasound or genital bleeding and signing a consent form to participate in the study. Exclusion criteria were genital infection or a prior hysteroscopy examination ⁸.

Randomisation as carried out with a computer-generated table of random numbers in Epi-Info, part of Epi-Info 6.04d. Allocation to both study groups only took place after the patients signed their consent forms. Boxes sequentially numbered from one to 120 were prepared and each number corresponded to a tablet of 200 µg misoprostol or placebo (labelled drug A or B), according to the table of random numbers. The 200µg misoprostol tablets were prepared by Hebron, the pharmaceutical industry which also manufactured placebo tablets especially for the research, with shape, size, colour and weight similar to the active drug. The tablets were stored in cardboard boxes and the contents were only known to the pharmacist in charge. After inclusion in the study, the allocated numbered box was opened for each patient and the principal investigator inserted the tablet into the vaginal cul-de-sac. Patients were told to return to the clinic eight hours later. All procedures were carried out by the principal investigator himself in a surgical environment. No anaesthesia was given. In all hysteroscopies, a rigid, standard, four-millimetre hysteroscope with 30° slanted lenses was used (Karl Storz GmbH, Tuttlingen, Germany). The technique was performed as described by Tantini (2002) ¹⁸.

Procedure duration was measured with a Casio[®] chronometer, from the insertion of Hamour's hysteroscope through the external cervical opening to its withdrawal passing through the same route after the examination. The presence and intensity of pain during and after the procedure (15, 30, 45 and 60 minutes) were assessed. Since pain is a naturally subjective experience, it is difficult to measure. Therefore, the use of standardised tools is important to overcome this problem, making it possible to compare

different therapeutic techniques. In this study, a Visual Analogue Scale (VAS) was used to record pain stages, ranging from no pain to the worst imaginable pain. A correlated numeric scale was printed in the back of the scale used here¹⁹.

Before the examination took place, the VAS was presented to the participants, explaining its objectives and procedures to assess pain. Points for assessment were passage of the hysteroscope through the inner cervical os, cervical clamping and the time of biopsy. The need for additional cervical dilation and the presence of side effects such as genital bleeding, nausea, vomiting, diarrhoea and hyperthermia were recorded. Complications such as uterine perforation, false passages, cervical lacerations and infections were assessed according to the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) criteria²⁰. Patients were contacted by telephone eight days after the procedure to evaluate for possible complications.

Statistical analysis was performed with Epi-Info 3.2.2. Bivariate analysis was initially carried out to test randomisation and patient characteristics in both groups (control variables) were compared. Chi square and Fisher's exact tests were used to test the association between categorical variables. Measures of central tendency were used according to variable characteristics. Mann-Whitney tests were used to evaluate eventual differences between ordinal variables (Visual Analogue Scale). Some numerical variables were categorised for analysis, according to their distribution, and different cut-off points were attempted during analysis, such as the variable of procedure duration. In all stages of analysis, an alpha error of less than 5% was considered significant.

The current study is in accordance with the Helsinki Declaration (amended in Hong Kong, 1989) and resolution number 196/96 of the National Health Council of Brazil and was previously approved by the Ethics Committees of participating hospitals.

RESULTS

Out of 120 randomised women, 112 underwent hysteroscopy. Eight women (four in the treatment group and four in the control group) had no examination; one could not tolerate pain during passage of the hysteroscope through the inner cervical os (control group), five had severe stenosis (three in the treatment group and two in the control group), one had prolapsed myoma (treatment group) and one had genital bleeding during examination (treatment group). These were, however, included in the final analysis, with intention to treat (figure 1). There were no differences between the groups regarding proportion of cases undergoing examination, 91% were in the treatment group and 95% in the placebo group ($p=0.35$). The groups were similar in age, parity, number of pregnancies, body mass index (BMI), schooling, time since medication, distension medium, previous cesarean sections or vaginal surgeries, frequency of hypertension, polyposis or uterine myomatosis (table 1).

The frequency of complications was similar in the two groups, one patient developed infection (endometritis), five had cervical tears, three false passages and one uterine perforation after examination (table 2).

The severity of pain (VAS) during the procedure was significantly lower in patients using misoprostol when compared to placebo (median of 05 versus 07, $p=0.02$). However, no differences were observed when pain severity was assessed at the time of cervical clamping or biopsy (table 3).

The mean duration of the procedure was similar in the misoprostol and placebo groups (2.4 versus 2.0 min, $p=0.3$). The presence of pain during cervical clamping, passage of hysteroscope for examination and time of biopsy were also similar (respectively, $p=0.74$; $p=0.32$; $p=0.19$). Moreover, no significant differences were

observed between the groups regarding post-operative pain at 15 ($p=0.74$), 30 ($p= 0.59$), 45 ($p=0.47$) and 60 minutes ($p= 0.29$).

When the severity of post-operative pain was evaluated with a visual analogue scale, no differences were noticed between the groups at 15 and 30 minutes, as well as at 45 and 60 minutes (median of two at 15 minutes and zero at 30 minutes, $p= 0.66$; 0.71 ; 0.73 and 0.30 , respectively).

The need for cervical dilation was similar between the groups (17.2 versus 20.3 ; $p= 0.66$). There were also no differences in the frequency of side effects and complications. Genital bleeding and nausea were the only side effects found (44.8 and 12.3% versus 40.4 e 10.5% ; $p= 0.62$ and 0.70).

DISCUSSION

Misoprostol is a methyl analogous of natural prostaglandins which pharmacologically facilitates cervical ripening^{1,2}. The results of this study show that the use of misoprostol in anticipation of hysteroscopy reduced pain severity during examination in postmenopausal women.

Other studies with similar design support several results of our study, even in situations where the cervix offers some resistance, such as in postmenopausal women or in women with a history of previous cervical procedures^{8, 9, 19, 20, 21}. Other authors have demonstrated advantages in using misoprostol prior to hysteroscopy, since it reduces the presence and severity of perceived pain, duration of the procedure, need for dilation and decreases the number of complications^{8, 12, 14, 15}.

Postmenopausal women were approached in this study. The difficulty in inserting the hysteroscope through the cervical canal, as a consequence of genital atrophy, is the

leading cause of discomfort during examination. Regardless of the method used, stenosis provoked by hypoestrogenism is associated with pain and failure to perform the examination. Perez-Medina *et al*²¹ reported the main causes of procedure failure with two uterine cavity distension media (CO₂ and saline). Six thousand patients were assessed including pre- and postmenopausal patients and women with no history of pregnancy or delivery, despite the homogeneous distribution among the groups. It was found that cervical stenosis due to genital atrophy was the chief cause of failure. Although the groups showed low failure rates (7.6 and 1.7%), genital atrophy represented one of the main reasons for failure in hysteroscopy, and it was the commonest situation amongst patients who needed local anaesthesia.

Although studies with similar methods have shown advantages in using misoprostol prior to hysteroscopy, we found no significant differences in the need for additional dilation, presence of pain during and after the procedure and complications, as observed in a trial carried out in Thailand between October 1997 and September 1998. In the Thai study, 91 women used 200µg of misoprostol or placebo in the posterior cul-de-sac prior to hysteroscopy (around 8 hours before) and a shorter cervical length was observed in the treated group as compared to the placebo group (3.8 against 7.8mm, $p < 0.001$). It was also found that only three patients in the misoprostol group (6.5%) needed additional dilation, compared to 31% in the control group ($p = 0.05$). Moreover, the mean procedure duration in patients from the placebo group was almost twice as long as in the misoprostol group ($p < 0.01$)¹⁵.

The incidence of complications in our study was 16.6%, which is above the expected number according to the literature. It was noticed that only 1.8% of the patients in the treated group had uterine perforation, against 3.8% of the controls ($p=0.56$), the

same occurring with the complication rate (one case of endometritis). Separately, these findings are in agreement with the literature (1%). This situation suggests that the high frequency of cervical lacerations and false passages might be associated with genital atrophy ¹⁶.

Furthermore, the population under investigation had peculiar characteristics, in that they were women in the post menopause, whose number of oestrogen receptors is reduced. One possible explanation for not finding similar results as in the literature might be the parameters used for sample size calculation. Our sample size calculation was based only on the need for dilation ¹⁷. Taking this into consideration, our results were compatible with some double-blinded randomised trials, highlighting a study carried out at the Queen Mary Hospital in Hong Kong, China, evaluating 37 postmenopausal women, randomised into two groups to receive 400µg of misoprostol orally or vitamin B6. The medication was offered 12 hours before the procedure. The need for additional cervical dilation, as well as procedure duration and complications were assessed, but comparable results between the groups, despite a trend towards improvement were in favour of the misoprostol group ¹⁹.

Perhaps postmenopausal women need different doses or intervals, because of their reduced number of prostaglandin receptors and time for adequate drug action, according to ideal plasma concentrations (around six hours). Another trial carried out at the Mt Sinai Hospital and at the Women's College Hospital, Canada also evaluated women with similar characteristics as in this study, dividing them into two groups of 94 and using 400 µg of misoprostol orally or placebo, observing a greater ease of cervical dilation in the misoprostol group ($p = 0.08$; OR = 2.6; 95%CI 1.28-5.29), as measured by the Likert scale ²².

Although other results from our study do not coincide with those of the medical literature, it is worth pointing out that for unequivocal guidance of clinical decision making and establishment of new practices, the best study design for determining intervention or treatment efficacy is the controlled clinical trial, which was used in this investigation^{23, 24, 25}. The main limitation of the study is the sample size calculation based on the need for cervical dilation. In view of this, the number of cases may not have been enough to show differences in relation to other parameters assessed, which characterises a type II statistical error.

The results indicate that previous use of misoprostol by the vaginal route for diagnostic hysteroscopy without anaesthesia reduced pain severity during the procedure. Considering the particularities of postmenopausal women, we believe it is important to carry out more controlled trials to establish the true advantages of misoprostol, and then determine whether or not to adopt this new practice. We must bear in mind that evaluating one's own results is part of the five recommended steps for the practice of Evidence Based Medicine^{22, 25}.

REFERENCES

1. J. Song. Use of misoprostol in obstetrics and gynecology, *Obstet Gynecol Surv* 55 (2000), pp. 503-510.
2. G. J. Hofmeyr, A. M. Gulmezoglu. Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labor (Cochrane Review), *The Cochrane Library Issue 2* (2002), Oxford: Update Software.
3. K. Blanchard, S. Clark, B. Winikoff, G. Gaines, G. Kabani, C. Shannon, Misoprostol for women's health: a review, *Obstet Gynecol* 99 (2002), pp. 316-332.

4. F. Arias, Pharmacology of oxytocin and prostaglandins, Clin Obstet Gynecol 43 (2000), pp. 455–468.
5. M. Bisharah, A Randomized Trial of Sublingual Misoprostol for Cervical Priming Before Hysteroscopy, J Am Gynecol Laparosc 10 (2003), pp.390-391.
6. G. Schoenhard, J. Oppermann, F. E. Kohn, Metabolism and pharmacokinetic studies of misoprostol, Dig Dis Sci 30 (1985), pp.126-128.
7. M. Ziemann, S. K. Fong, N. L. Benowitz, D. Banskter, P. D. Darney, Absortion Kinetics of misoprostol with oral or vaginal administration, Obstet Gynecol 90 (1997), pp.88-92.
8. O. B. Moraes Filho, R. M. Albuquerque, A. J. Pacheco et al, Misoprostol sublingual *versus* vaginal para indução do parto a termo, Rev Bras Ginecol Obstet 27 (2005), pp.24-31.
9. S. Preutthipan, Y. Herabutya, A randomized controlled trial of vaginal misoprostol for cervical priming before hysteroscopy, Obstetrics & Gynecology 94 (1999), pp 427-430.
10. M. K. N. Machado, H. Pina, E. Matos, Acurácia da histeroscopia na avaliação da cavidade uterina em pacientes com sangramento uterino pós-menopausa, Rev. Bras. Ginecol. Obstet 25 (2003), pp. 237-241.
11. A. Scavuzzi, M. Amorim, J. S. Pinho Neto, L. S. Santos, Comparação entre os achados ultra-sonográficos, histeroscópicos e histopatológicos no sangramento uterino da pós-menopausa, Rev. Bras. Ginecol. Obstet 25 (2003), pp. 229-235.
12. A. M. Pinto-Neto, L. H. S. Costa Paiva, G. H. Fonsech-Carvasan. In: C. E. Fernandes. Menopausa: diagnóstico e Tratamento; São Paulo: Ed Segmento (1ed) (2003).pp23-29.

13. A. M. Propst, R. F. Liberman, B. L. Harlow, E.S. Ginsburg, Complications of hysteroscopy surgery: predicting patients at risk, *Obstet Gynecol* 96 (2000), pp.517-520.
14. F. W. Jansen, C. B. Vredevoogd, K. Von Ulzen, J. Hermans, J. B. Trimbos, T. C. Trimbos-Kemper, *Obstet Gynecol* 96 (2000), pp. 266-270.
15. M. B. Spirlet, Use of Misoprostol in Gynecology and Obstetrics, *Gynecol Obstet Fertil* 30 (2002), pp.317-324.
16. A. Barcaite, D. R. Bartusevicius, R. Railaite, R. Nadisauskiene, Vaginal misoprostol for cervical priming before hysteroscopy in perimenopausal and postmenopausal women, *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 91 (2005), pp. 141-145.
17. A. V. George, A. R. Basim New developments in ambulatory hysteroscopic surgery, *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 19 (2005), pp. 727-742.
18. C. Tantini, Técnica do Exame de Histeroscopia In: L. Mencaglia, L. C. Albuquerque Neto, *Histeroscopia Diagnóstica São Paulo: Medsi* (2002), pp. 119-128.
19. S. L. Collins, R. A. Moore, H. J. McQuay, The visual analogue pain intensity scale; what is moderate pain in millimeters? *Rev Pain* 95 (1997), pp. 95-97.
20. A. J. Magram, T. C. Horan, M. L. Pearson, L.C Silver, W. R. Jarvis. Guideline for Prevention of Surgical Site Infection, 1999. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Am J Infect Control.* 27 (1999), pp. 97-132.
21. S. W. Ngai, Y. M. Chan, P. C. Ho, The use of misoprostol prior to hysteroscopy in postmenopausal woman, *European Society of Human Reproduction and Embryology* 16 (2001), pp.1486-1488.

22. T. Perez-Medina, M. J. Bajo, L. Martinez-Cortes, P. Castellanos, I. Perez de Avila, Six Thousand office Diagnostic-Operative Hysteroscopies, *Obstetrics & Gynecology* 71 (2000), pp. 33-38.
23. A. J. Thomas, N. Leyland, N. Durand, R. C. Windrin, The Use of Misoprostol as a Cervical Ripening Agent in Operative Hysteroscopy: A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial, *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 186 (2002), pp. 876-879.
24. D. L. Sackett, S. E. Straus, W. S. Richardson, W. Rosenberg, R. B. Haynes, *Evidence-Based Medicine. How to practice and teach EBM.* Toronto: 2th ed. Churchill Livingstone (2000).
25. D. Moher, K. F. Schultz, D. G. Altman, The Consort Statement: Revised Recommendations for Improving the Quality of Reports of Paralled-Group Randomised Trials, *Lancet* 357 (2001), pp. 1191-1194.

FIGURE 1

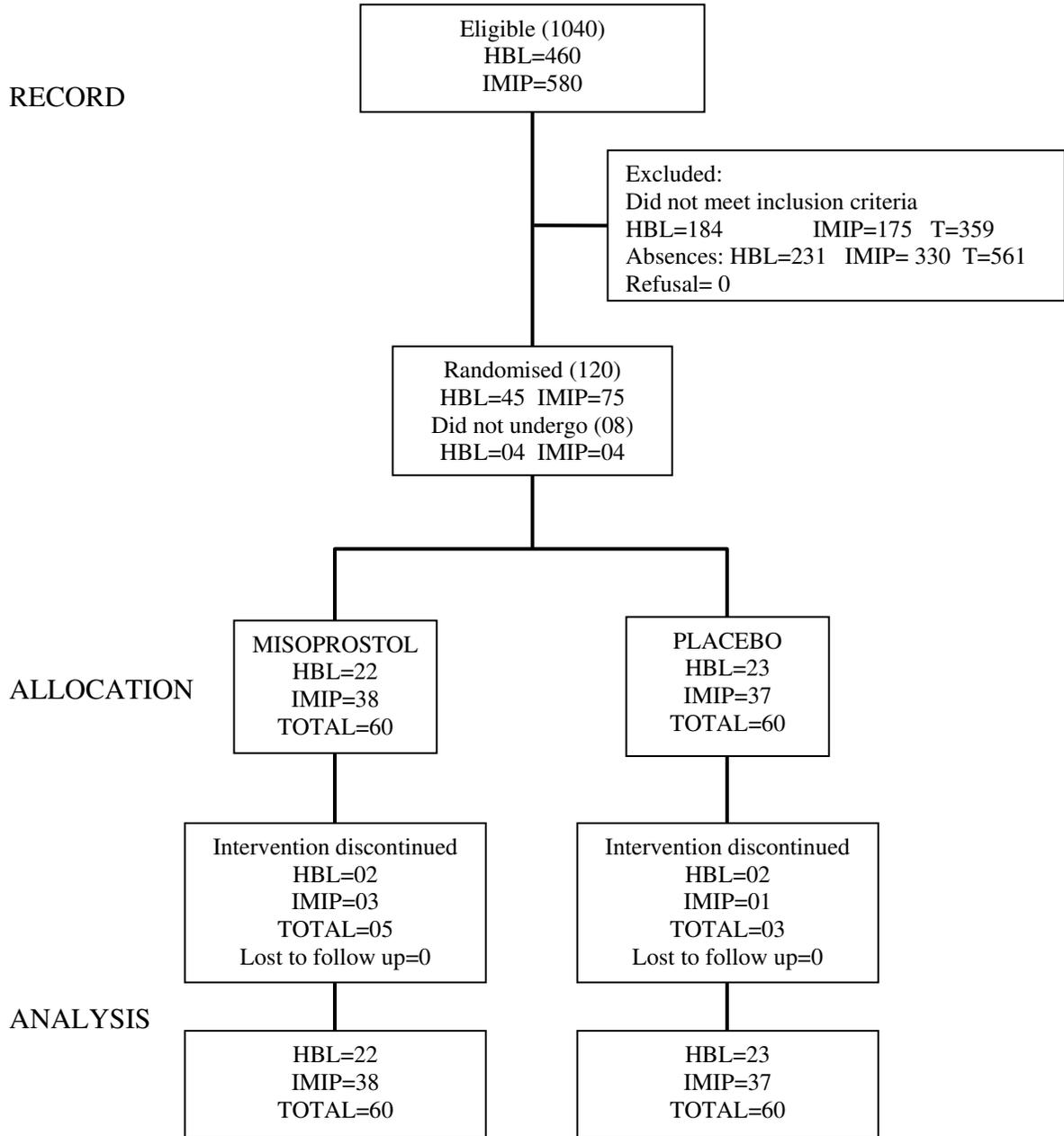


TABLE 1. Characteristics of patients undergoing diagnostic hysteroscopy with previous use of misoprostol or placebo

Characteristics	MISOPROSTOL	PLACEBO	<i>P</i>
	n =60	n =60	
Age (years) (mean, SD)	61.3 (8.2)	59.2 (9.2)	0.09
Parity (median, range)	04 (0-18)	04 (0-13)	0.88
Gestations (median, range)	04 (0-20)	05 (0-15)	0.83
Time since menopause	12.5 (8.9)	9.6 (9.7)	0.52
BMI (mean, SD)	27 (4.8)	27.5 (4.9)	0.55
Schooling (years) (mean, SD)	4.3 (2.8)	4.0 (2.9)	0.54
Site (n, %) HBL	22 (48.9)	23 (51.1)	0.85
IMIP	38 (50.7)	37 (49.3)	0.85
Time since medication (h) (mean, SD)	8.4 (1.0)	8.2 (1.1)	0.40
Distension medium (n, %-CO2)	23 (39.0)	19 (32.2)	0.44
Caesarean sections (n, %)	23 (56.1)	18 (43.9)	0.33
Vaginal surgeries (n, %)	20 (56.1)	26 (56.5)	0.25
Hypertension (n, %)	34 (45.9)	40 (54.1)	0.25
Uterine polyposis (n, %)	17 (48.6)	18 (51.4)	0.99
Uterine myoma (n, %)	10 (55.6)	08 (44.4)	0.52
Endometrial thickening	36 (57.1)	27 (42.9)	0.37
Genital bleeding	09 (39.1)	14 (60.9)	0.62

Source: IMIP/ HBL

TABLE 2. Frequency distribution of complications in patients undergoing diagnostic hysteroscopy with previous use of misoprostol or placebo

Complications	MISOPROSTOL		PLACEBO		χ^2	p^*
	n	%	n	%		
Uterine perforation	01	1.7	02	3.3	0.32	0.56
Cervical laceration	05	8.4	04	6.6	0.14	0.48
False passage	03	5.0	04	6.6	0.13	0.5
Post-hysteroscopy infection**	01	1.7	00	00	1.0	0.5

Source: IMIP/ HBL

* Fisher's exact test

** endometritis

TABLE 3. Comparison of Visual Analogue Scale (VAS) scores at cervical clamping, during hysteroscopy and at the time of biopsy in patients with previous use of misoprostol or placebo

AVS scores	MISOPROSTOL		PLACEBO		χ^2	<i>p</i>
	n	%	n	%		
Clamping of the uterine cervix						
Score 6-10	04	6.9	05	8.5	0.10	0.50 *
Score 0-5	54	93.1	54	91.5		
Median	1.5		1.0		0.38	0.53
Pain during examination						
Score 6-10	25	44.6	38	66.7	5.5	0.01
Score 0-5	31	55.4	19	33.3		
Median	05		07		4.8	0.02
Endometrial biopsy						
Score 6-10	35	63.6	39	68.4	0.28	0.59
Score 0-5	20	36.4	18	31.6		
Median	07		07		1.40	0.23

Source: IMIP/HBL

Fisher's exact test *

4. Conclusões

- A necessidade de dilatação cervical entre os grupos foi semelhante.
- A presença da dor durante o procedimento, no pinçamento do colo uterino e no momento da biópsia foi semelhante entre os grupos. Também não houve diferença estatística na intensidade da dor no pinçamento do colo e na ocasião da biópsia avaliada pela escala visual analógica. No entanto, a intensidade da dor durante o procedimento foi significativamente menor no grupo do misoprostol.
- Não ocorreram diferenças significativas em relação ao tempo de exame.
- A frequência de efeitos colaterais foi baixa e semelhante entre os grupos.
- O grau de complicações como perfuração uterina, falso pertuito, lacerações cervicais, infecções e dor pós-operatória foram semelhantes entre os grupos.

5. Referências Bibliográficas

ACOG Committee Opinion. Induction of labor with misoprostol. *Int J Gynaecol Obstet* 2000; 69: 77-8.

Albuquerque Neto LC, Arruda MA. História da histeroscopia. In: Mencaglia L, Albuquerque Neto LC. *Histeroscopia Diagnóstica*. 1° ed., Editora Medsi, São Paulo, 2002. 01-07p.

Albuquerque Neto LC, De Luca P, Napolitano AC. Indicações, contra-indicações e complicações In: Mencaglia L, Albuquerque Neto LC. *Histeroscopia Diagnóstica*. 1° ed., Ed. Medsi, São Paulo, 2002. 113-118p.

Arias F. Pharmacology of oxytocin and prostaglandins. *Clin Obstet Gynecol* 2000; 43: 455–68.

Barcait A, Bartusevicius DR, Railaite R, Nadisauskiene R. Vaginal misoprostol for cervical priming before hysteroscopy in perimenopausal and postmenopausal women. *Int J Gynaecol Obstet* 2005; 91: 141-5.

Bisharah M. A randomized trial of sublingual misoprostol for cervical priming before hysteroscopy. *J Am Gynecol Laparosc* 2003; 390-1.

Blanchard K, Clark S, Winikoof B, Gaines G, Kabani G, Shannon C. Misoprostol for women's health: a review. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 316-32.

Bradley LD. Complications in hysteroscopy: prevention, treatment, and legal risk. **Curr Opin Obstet Gynecol** 2002;14: 409-15, 2002.

Brasil. Ministério da Saúde – Datasus. Informações de Saúde. Sistema de Informações Hospitalares do SUS, 2001.

Brasil. Ministério da Saúde – Datasus. Informações de Saúde. Sistema de Informações Hospitalares do SUS, 2002.

Brasil. Ministério da Saúde – Datasus. Informações de Saúde. Sistema de Informações Hospitalares do SUS, 2004.

Brasil. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Projeção para população do Brasil por sexo e idade para o período de 1980-2050. Coordenação de população e indicadores sociais, 2005.

Campaner AB, Piatto S, Ribeiro PAG *et al.* Achados histeroscópicos em mulheres na pós-menopausa com diagnóstico de espessamento endometrial por ultra-sonografia transvaginal. **Rev Bras Gineco Obstet** 2004; 26: 53-8.

Collins PW. Misoprostol: discovery, development and clinical applications. **Med Res Rev** 1990; 149-72.

Fung TM, Lam MH, Wong SF, Ho LC. A randomised placebo-controlled trial of vaginal misoprostol for cervical priming before hysteroscopy in postmenopausal woman. **Bjog** 2002; 109: 561-5.

George AV, Basim AR. New developments in ambulatory hysteroscopic surgery. **Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol**, 2005; 19: 727-42.

Gupta JK, Chen PFW, Voit D, Clark J, Khon KS. Ultrasonographic endometrial thickness for diagnosing endometrial pathology in woman with postmenopausal bleeding: a meta-analysis. **Acta Obstet Gynecol Scand** 2002; 81: 799-816.

- Herting RL, Nissen CH. Overview of misoprostol clinical experience. *Dig Dis Sci*, 1986; 31: 47-54.
- Hofmeyr GJ, Gulmezoglu AM. Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labor (Cochrane Review): *The Cochrane Library*, Issue 2: 2002, Oxford: Update Software
- Hulka JF, Peterson HB, Phillips JM, Surrey MW. Operative hysteroscopy. american associations of gynecologic laparoscopist 1991 membership survey. *J Reprod Med*, 1993; 38: 572-3.
- IMIP. Instituto Materno Infantil de Pernambuco. Arquivo de Registros. Centro de Atenção à Mulher, Ambulatório da Mulher, 2004.
- Jansen FW, Vredevoogd CB, Von Ulzen K, Hermans J, Trimbos JB, Trimbos-Kemper TC. *Obstet Gynecol*, 2000; 96: 266-70.
- Karim A. Antiulcer prostaglandin misoprostol: single and multiple dose pharmacokinetic profile. *Prostaglandins*, 1987; 33: 40-50.
- Kurman RJ, Kaninski PF, Morris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients. *Cancer (Phila)* 1985; 56: 403-12.
- Labastida R. *Tratado y atlas de histeroscopia*. Barcelona: Salvat Masson Editores; 1990.
- Machado MKN, Pina H, Matos E. Acurácia da histeroscopia na avaliação da cavidade uterina em pacientes com sangramento uterino pós-menopausa. *Rev Bras Ginecol Obstet*, 2003; 25: 237-41.

Marguiles M, Campos Perez G, Voto LS. Misoprostol for induce labour. **Lancet**, 1992; 339: 64.

Mariani Neto C, Leão EJ, Barreto EMCP, Kenj G, Aquino MMA, Tuffi VHB. Uso de misoprostol para indução do parto com feto Morto. **Rev Paul Med** 1987; 105: 325-8.

Moher D, Schultz KF, Altman DG. The Consort Statement: Revised Recommendations for Improvising the Quality of Reports of Paralled-Group Randomised Trials. **Lancet**, 2001; 357: 1191-4.

Montgomery BE, Daun GS, Dunton CJ. Endometrial hyperplasia: a rewiiew. **Obstet Gynecol Surv** 2004; 59(5): 368-78.

Moraes Filho OB, Albuquerque RM, Pacheco AJ et al. Misoprostol sublingual versus vaginal para indução do parto a termo. **Rev Bras Ginecol Obstet**, 2005; 27: 24-31.

Ngai SW, Chan YM, Ho PC. The use of misoprostol prior to hysteroscopy in postmenopausal woman. **Eur Soc Human Reprod Embryol**, 2001; 16:1486-8.

Ngai SW, Chan YM, Liu KL. Oral Misoprostol for Cervical Primingin Non-Pregnancy Woman. **Eur Soc Human Reprod Embryol**, 1997; 5: 1220-2.

Ngai SW, Tang OS, Chan YM, Ho PC. The use of misoprostol for pré-operative cervical dilatation to vacuum aspiration: a randomized trial. **Eur Soc Human Reprod Embryol**, 1999; 14:2139-42.

Ngai SW, Tang OS, Lao T. Oral misoprostol versus placebo for cervical dilatation before vacuum aspiration in first trimester pregnancy. **Eur Soc Human Reprod Embryol**, 1995; 5: 1220-2.

Patton PE, Novy MJ, Lee DM, Hickok LR. The diagnosis and reproductive outcome after surgical treatment of the complete septate uterus, duplicated cervix and vaginal septum ***Am J Obstet Gynecol***, 2004; 190:1669-75.

Perez-Medina T, Bajo M.J, Martinez-Cortes L, Castellanos P, Perez de Avila I. Six thousand office diagnostic-operative hysteroscopies. ***Obstet Gynecol***, 2000; 71: 33-38.

Pernambuco. Secretaria de Saúde de Pernambuco. Núcleo de Estudos em Saúde Coletiva (NESC), 2005.

Pinto-Neto AM, Costa Paiva LHS, Fonsechi-Carvasan GA. In: Fernandes CE. Menopausa: diagnóstico e tratamento; São Paulo: Ed Segmento (1 ed), 2003.pp. 23-9.

Preutthipan S, Herabutya Y. A randomized controlled trial of vaginal misoprostol for cervical priming before hysteroscopy. ***Obstet Gynecol***, 1999; 94: 427-30.

Preutthipan S, Herabutya Y. Vaginal misoprostol for cervical priming before operative hysteroscopy: a randomized controlled trial. ***Obstet Gynecol***, 2000; 96: 890-4.

Propst AM, Libermam RF, Harlow BL, Ginsburg ES. Complications of hysteroscopy surgery: predicting patients at risk. ***Obstet Gynecol***, 2000; 96:517-20.

Rein H. Complications and litigations in gynecologic endoscopy. ***Curr Opin Obstet Gynecol***, 2001; 13: 435-9.

Saveli L, De Iaco P, Santini D, Rosati F, Ghi T, Pignotti E, Bovicelli L. Histopathologic features and risk factors for benignity, hyperplasia, and cancer in endometrial polyps. ***Am J Obstet Gynecol***, 2003; 188: 927-31.

Scavuzzi A, Amorim M, Pinho Neto JS, Santos LC. Comparação entre os achados ultra-sonográficos, histeroscópicos e histopatológicos no sangramento uterino da pós-menopausa. **Rev Bras Ginecol Obstet**, 2003; 25: 229-35.

Schoenhard G, Oppermann J, Kohn FE. Metabolism and pharmacokinetic studies of misoprostol. **Dig Dis Sci**, 1985; 30: 126-28.

Song J. Use of misoprostol in obstetrics and gynecology. **Obstet Gynecol Surv**, 2000; 55: 503-10.

Spirlet MB. Use of misoprostol in gynecology and obstetrics. **Gynecol Obstet Fertil**, 2002; 30:317-24.

Thomas AJ, Leyland N, Durand N, Windrin RC. The use of misoprostol as a cervical ripening agent in operative hysteroscopy:a double-blind, placebo-controlled trial. **Am J Obstet Gynecol**, 2002; 186: 876-9.

Valle RE. Hysteroscopic evaluation of patients with abnormal uterine bleeding. **Surg Gynecol Obstet**, 1981; 153: 521.

Zieman M, Fong SK, Benowitz NL, Banskter D, Darney PD. Absortion kinetics of misoprostol with oral or vaginal administration. **Obstet Gynecol**, 1997; 90: 88-92.

6. Bibliografia de Normatizações

FRANÇA, J.L.; BORGES, S.M.; VASCONCELLOS, A.C.; MAGALHÃES, M.H.A. – **Manual para normatização de publicações técnico-científicas**. 4^a ed., Editora UFMG, Belo Horizonte, 1998. 213p.

Normas e procedimentos para publicação de dissertações e teses. Faculdade de Ciências Médicas, Unicamp. Ed. SAD – Deliberação CCPG-001/98 (alterada 2005).

7. Anexos

7.1. Anexo 1 – Lista de Checagem

SELEÇÃO DE PACIENTES

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

	SIM	NÃO
Bom estado geral		
Paciente na menopausa		
Indicação de abordagem histeroscópica para avaliação endometrial		

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

	SIM	NÃO
Infecções do trato genital inferior		
Doenças intra-uterinas tratadas previamente por endoscopia		
Recusa da paciente em participar do estudo		
Metrorragia ao exame		

7.2. Anexo 2 – Critérios Diagnósticos para Infecção do Sítio Cirúrgico

A) INFECÇÃO DO SÍTIO CIRÚRGICO INCISIONAL SUPERFICIAL
<ol style="list-style-type: none">1. A infecção ocorre até 30 dias depois da operação <u>e</u>2. Envolve apenas a pele e o tecido celular subcutâneo da incisão; <u>e</u>3. O paciente apresenta pelo menos um dos seguintes achados:<ol style="list-style-type: none">a. Drenagem purulenta da infecção superficial;b. Organismos isolados de uma cultura obtida em condições assépticas do líquido ou do tecido da incisão superficial;c. Pelo menos um dos seguintes sinais e sintomas de infecção: dor ou sensibilidade, edema localizado, hiperemia ou hipertermia local; ou ainda a incisão superficial é deliberadamente aberta pelo cirurgião, a menos que a cultura seja negativad. Diagnóstico de Infecção do Sítio Cirúrgico Incisional Superficial pelo cirurgião ou pelo clínico responsável4. A definição não inclui:<ul style="list-style-type: none">– Abscessos dos pontos cirúrgicos (inflamação mínima e drenagem confinada aos pontos de penetração da sutura) ou infecção localizada do talho cirúrgico– Infecção do local da circuncisão em recém-nascidos ou do local da episiotomia– Queimaduras infectadas5. Se a infecção envolve tanto os sítios superficiais como profundos deve ser classificada como Infecção do Sítio Cirúrgico Incisional Profunda
B) INFECÇÃO DO SÍTIO CIRÚRGICO INCISIONAL PROFUNDA
<ol style="list-style-type: none">1. A infecção ocorre dentro de 30 dias depois do procedimento cirúrgico a menos que um implante tenha sido deixado no local ou dentro de um ano na presença de um implante, se a infecção parece relacionada ao procedimento cirúrgico <u>e</u>2. A infecção envolve os tecidos moles profundos (fáscia e camadas musculares) da incisão; <u>e</u>3. O paciente apresenta pelo menos um dos seguintes achados:<ol style="list-style-type: none">a. Drenagem purulenta da incisão profunda mas não de “órgãos e espaços” do sítio cirúrgico;b. Ocorre deiscência espontânea de uma incisão profunda ou esta é deliberadamente aberta por um cirurgião quando o paciente apresenta um destes sinais e sintomas: febre (> 38° C) ou dor/sensibilidade localizada, <u>a menos</u> que a cultura da incisão seja negativac. Encontra-se um abscesso ou outra evidência de infecção ao exame direto, durante uma reoperação ou ainda por exames histopatológicos e radiológicos; oud. Diagnóstico de Infecção Incisional Profunda pelo cirurgião ou pelo clínico responsável4. Se a infecção envolve tanto os sítios superficiais como profundos deve ser classificada como Infecção Incisional Profunda5. Infecção de órgãos e espaços que drena através da incisão também é considerada Infecção Incisional Profunda
C) INFECÇÃO DO SÍTIO CIRÚRGICO DE ÓRGÃOS E ESPAÇOS
<ol style="list-style-type: none">1. A infecção ocorre dentro de 30 dias depois do procedimento cirúrgico a menos que um implante tenha sido deixado no local ou dentro de um ano na presença de um implante, se a infecção parece relacionada ao procedimento cirúrgico <u>e</u>2. A infecção ocorre em qualquer parte do corpo que não seja a incisão (incluindo órgãos e espaços) e que tenha sido aberta ou manipulada durante o procedimento cirúrgico3. O paciente apresenta pelo menos um dos seguintes achados:<ol style="list-style-type: none">a. Drenagem purulenta através de um dreno colocado através de uma incisão na parede no interior de um órgão ou espaço;b. Organismos isolados de uma cultura obtida em condições assépticas de líquidos ou tecidos do órgão ou cavidade;c. Encontra-se um abscesso ou outra evidência de infecção envolvendo o órgão ou espaço ao exame direto, durante uma reoperação ou ainda por exames histopatológicos ou radiológicos;d. Diagnóstico de uma Infecção do Sítio Cirúrgico de Órgãos e Espaços realizado por um cirurgião ou pelo clínico responsável.4. Inclui-se a endometrite pós-cesárea como uma infecção hospitalar de órgãos e espaços a menos que na admissão hospitalar o líquido amniótico esteja infectado ou a paciente tenha mais de 48 horas de bolsa rota

(De acordo com os critérios da resolução 196/96 do Conselho Nacional de Pesquisa)

7.3. Anexo 3 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Eu, _____, paciente matriculada no IMIP com o registro , declaro que fui devidamente informada pelo Dr. _____ sobre as finalidades da pesquisa “**ESTUDO RANDOMIZADO, DUPLAMENTE MASCARADO, PLACEBO CONTROLADO DO USO DO MISOPROSTOL VERSUS PLACEBO PARA HISTEROSCOPIA DIAGNÓSTICA NA PÓS-MENOPAUSA.**” e que:

1. Concordei em participar da pesquisa sem que recebesse nenhuma pressão do médico, das enfermeiras ou qualquer outro profissional que participe do projeto.
2. Continuarei sendo atendida no IMIP ou Barão de Lucena, e dispondo de toda a atenção devida na enfermaria de ginecologia ou ambulatório da Mulher, independente de minha participação na pesquisa.
3. Na prática clínica, tanto as pacientes como os médicos em geral descrevem bons resultados no tratamento, porém existem poucos estudos clínicos comprovando sua eficácia no amadurecimento cervical.
4. Esse problema não é grave a ponto de requerer tratamento imediato.
5. Tenho total conhecimento de que o estudo tem o objetivo de comparar dois tipos de procedimentos: a histeroscopia com uso prévio de misoprostol e a histeroscopia com placebo.
6. A histeroscopia é um método diagnóstico para avaliação do endométrio e o uso de misoprostol é um mecanismo para facilitar a penetração do aparelho pelo amadurecimento e amolecimento da cérvix uterina.
7. Em ambos os procedimentos, não receberei anestesia.
8. Tenho conhecimento que nos dois tipos procedimentos correrei os riscos inerentes ao próprio procedimento, como infecções, sangramentos e dores pós-operatórias.
9. Continuarei tendo o acompanhamento do médico assistente (residente) na enfermaria de ginecologia e todas as situações após o procedimento serão relatadas a ele e ao pesquisador durante a visita diária.
10. Após entendimento dos objetivos do estudo, concordarei em participar do sorteio de formação dos grupos aleatoriamente e dos procedimentos escolhidos.
11. Estou de acordo com os critérios de garantia do sigilo e privacidade das pacientes e suas informações.
12. Concordei em retornar após o tratamento nos prazos previstos.
13. Poderei abandonar a qualquer momento a pesquisa, caso não me sinta satisfeita, sem que isso venha a prejudicar meu atendimento neste hospital.
14. Receberei ressarcimento ou indenização, segundo as normas legais, para qualquer situação que me sinta lesada.

Recife, _____ de _____ de _____

Assinatura da paciente

Assinatura do médico responsável

7.4. Anexo 4 – Formulário para Coleta de Dados

PESQUISA: HISTEROSCOPIA DIAGNÓSTICA: MISOPROSTOL X PLACEBO

Formulário N°.

Pesquisador: _____

IDENTIFICAÇÃO

Nome _____

Registro

Data de admissão ____/____/____

Cidade _____

Estado

Tipo do Grupo 1 A 2 B

Hora da medicação :

Local IMIP

HBL

DADOS GERAIS

Idade

Gesta

Para

Aborto

DUM anos

Peso (kg) ,

Altura (m) ,

IMC

escolaridade anos

DOENÇAS ASSOCIADAS

Diabetes

1. Sim

2. Não

HAS Crônica

1. Sim

2. Não

Cardiopatias

1. Sim

2. Não

Tireoidopatia

1. Sim

2. Não

CIRURGIAS PRÉVIAS

LAPAROTOMIAS (exceto cesariana)

1. Sim

2. Não

KK+CPP

1. Sim

2. Não

CPP

1. Sim

2. Não

KK

1. Sim

2. Não

CERVICAIS

1. Sim

2. Não

CESARIANAS

1. Sim

2. Não

LTB

1. Sim

2. Não

INDICAÇÃO DO EXAME

HUD/ METRORRAGIA

ESPESSAMENTO ENDOMETRIAL

ADENOMIOSE

MIOMATOSE UTERINA

PATOLOGIA CERVICAL

PÓLIPO ENDOMETRIAL

SANGRAMENTO PÓS-MENOPAUSA SEM DIAGNÓSTICO

DADOS DO EXAME

Data do exame _____/_____/_____

Hora de Término: :Hora de Início: :Tempo entre medicação e início do exame (h) Duração Total (min) Meio Líquido CO₂ **COMPLICAÇÕES TRANS-OPERATÓRIAS**Dor no pinçamento do colo 1. Sim 2. Não EVA Dor durante o exame 1. Sim 2. Não EVA Dor durante a biopsia 1. Sim 2. Não EVA

Dor no pós-operatório imediato:

TEMPO	DOR	INTENSIDADE (EVA)
15 min	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> _____
30 min	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> _____
45 min	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> _____
60 min	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

Necessidade de dilatação adicional: 1. Sim 2. Não**EFEITOS COLATERAIS**Sangramento genital: 1. Sim 2. NãoNáuseas: 1. Sim 2. NãoVômitos: 1. Sim 2. NãoDiarréia: 1. Sim 2. NãoHipertermia: 1. Sim 2. Não**COMPLICAÇÕES PRECOSES**Perfuração uterina: 1. Sim 2. NãoFalso pertuito: 1. Sim 2. NãoLacerações do colo: 1. Sim 2. Não**COMPLICAÇÕES TARDIAS**Infecção: 1. Sim 2. Não Endometrite Cervicite Pelvipertonite

Data da alta _____/_____/_____

Hora: :

7.5. Anexo 5 – Tabela de Números Randômicos

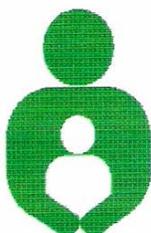
GRUPO A

1	2	3	4	6	9
10	14	16	17	18	19
23	26	27	30	32	34
37	38	39	42	43	46
47	48	50	51	53	56
58	59	60	61	63	65
68	70	72	74	75	81
85	87	90	92	94	97
98	100	103	105	109	110
111	114	115	116	117	120

GRUPO B

5	7	8	11	12	13
15	20	21	22	24	25
28	29	31	33	35	36
40	41	44	45	49	52
54	55	57	62	64	66
67	69	71	73	76	77
78	79	80	82	83	84
86	88	89	91	93	95
96	99	101	102	104	106
107	108	112	113	118	119

7.6. Anexo 6 – Aprovação do Comitê de Ética



INSTITUTO MATERNO INFANTIL DE PERNAMBUCO

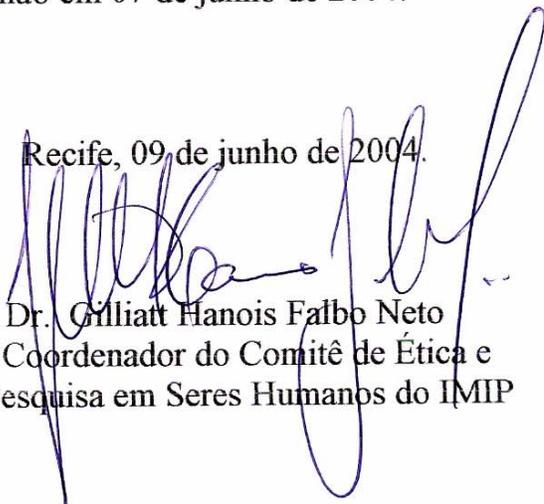
DEPARTAMENTO DE PESQUISA

COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA EM SERES HUMANOS

DECLARAÇÃO

Declaro que o projeto de pesquisa de **Aurélio Antonio Ribeiro Costa, Nº 378**, intitulado: **“Comparação dos resultados intra e pós-operatórios de pacientes menopausadas submetidas a histeroscopia com uso prévio de misoprostol para amadurecimento cervical versus placebo, em um hospital escola do Recife: ensaio clínico, duplo-cego randomizado”**, foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos do Instituto Materno Infantil de Pernambuco, em sua reunião em 07 de junho de 2004.

Recife, 09 de junho de 2004.


Dr. Gilliatt Hanois Falbo Neto
Coordenador do Comitê de Ética e
Pesquisa em Seres Humanos do IMIP