



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

FABIANA YUMI NAKANO

EFICÁCIA DO MISOPROSTOL PRÉVIO À HISTEROSCOPIA DIAGNÓSTICA EM
MULHERES NA PÓS-MENOPAUSA: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO PLACEBO
CONTROLADO

*EFFICACY OF VAGINAL MISOPROSTOL BEFORE DIAGNOSTIC
HYSTEROSCOPY IN POSTMENOPAUSAL WOMEN: A RANDOMIZED DOUBLE-
BLIND PLACEBO-CONTROLLED CLINICAL TRIAL*

CAMPINAS

2017

FABIANA YUMI NAKANO

EFICÁCIA DO MISOPROSTOL PRÉVIO À HISTEROSCOPIA DIAGNÓSTICA EM
MULHERES NA PÓS-MENOPAUSA: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO PLACEBO
CONTROLADO

*EFFICACY OF VAGINAL MISOPROSTOL BEFORE DIAGNOSTIC
HYSTEROSCOPY IN POSTMENOPAUSAL WOMEN: A RANDOMIZED DOUBLE-
BLIND PLACEBO-CONTROLLED CLINICAL TRIAL*

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em
Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade
Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a
obtenção do título de Mestra em Ciências da Saúde, área de
concentração em Fisiopatologia Ginecológica

*Master's dissertation presented to the Obstetrics and Gynecology
Graduate Program of the School of Medical Sciences, University of
Campinas, to obtain the MSc grade in Health Science, in the
Concentration Area of Gynecological Pathophysiology*

ORIENTADORA: PROF^a. DR^a. LÚCIA HELENA SIMÕES DA COSTA PAIVA
COORDINADORA: PROF^a. DR^a. DANIELA ANGERAME YELA GOMES

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO
FINAL DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PELA
ALUNA FABIANA YUMI NAKANO, E ORIENTADA PELA
PROF^a. DR^a. LÚCIA HELENA SIMÕES DA COSTA PAIVA

CAMPINAS

2017

Agência(s) de fomento e nº(s) de processo(s): FAPESP, 2013/13934-1

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

N145e Nakano, Fabiana Yumi, 1978-
Eficácia do misoprostol prévio à histeroscopia diagnóstica em mulheres na pós-menopausa : ensaio clínico randomizado placebo controlado / Fabiana Yumi Nakano. – Campinas, SP : [s.n.], 2017.

Orientador: Lúcia Helena Simões da Costa Paiva.
Coorientador: Daniela Angerame Yela Gomes.
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Histeroscopia. 2. Menopausa. 3. Misoprostol. 4. Maturidade cervical. I. Costa-Paiva, Lucia. II. Gomes, Daniela Angerame Yela, 1974-. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Efficacy of vaginal misoprostol before diagnostic hysteroscopy in postmenopausal women : a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial

Palavras-chave em inglês:

Hysteroscopy

Menopause

Misoprostol

Cervical ripening

Área de concentração: Fisiopatologia Ginecológica

Titulação: Mestra em Ciências da Saúde

Banca examinadora:

Lúcia Helena Simões da Costa Paiva [Orientador]

Sonia Maria Rolim Rosa Lima

Ilza Maria Urbano Monteiro

Data de defesa: 20-02-2017

Programa de Pós-Graduação: Tocoginecologia

BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO

FABIANA YUMI NAKANO

ORIENTADORA: PROF^a. DR^a. LÚCIA HELENA SIMÕES DA COSTA PAIVA

COORIENTADORA: PROF^a. DR^a. DANIELA ANGERAME YELA GOMES

MEMBROS:

1. PROF^a. DR^a. LÚCIA HELENA SIMÕES DA COSTA PAIVA

2. PROF^a. DR^a. SONIA MARIA ROLIM ROSA LIMA

3. PROF^a. DR^a. ILZA MARIA URBANO MONTEIRO

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

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros da banca examinadora
encontra-se no processo de vida acadêmica do aluno.

DATA DA DEFESA: 20/02/2017

DEDICATÓRIA

Ao Arthur, meu filho, a maior benção que Deus poderia me conceder.

Ao meu pai, Hiroshi, meu orgulho, meu exemplo de médico e de ser humano.

À minha mãe, Sonia, quem mais me incentivou na realização deste sonho.

AGRADECIMENTOS

À Prof^ª. Dr^ª. Lúcia Helena Simões da Costa Paiva, minha excepcional orientadora, pelos ensinamentos e por sempre me guiar pelos caminhos certos.

À Prof^ª. Dr^ª. Daniela Angerame Yela Gomes, minha coorientadora, pela disponibilidade e dedicação de corpo e alma a este trabalho.

Ao João Paulo Leonardo Pinto e Talita Aparecida Riegas Mendes, pela ajuda e participação na coleta de dados.

Ao Pablo, meu marido, amor da minha vida, meu porto seguro, por sempre me apoiar e estar ao meu lado.

Aos meus sogros D. Joice e S. Bernandino pelo carinho e por ficar com o Arthur enquanto eu estava me dedicando a este projeto.

À Ivanete, minha enfermeira e amiga, pelo apoio e parceria.

A todas as mulheres que participaram deste estudo, meu reconhecimento, profundo respeito e gratidão.

Muito obrigada!

RESUMO

Introdução: A histeroscopia, considerada padrão-ouro no diagnóstico e tratamento de patologias do canal endocervical e da cavidade uterina, pode ser realizada, ambulatorialmente, sem a necessidade de anestesia. Embora seja reconhecida por sua importância na propedêutica das lesões da cavidade uterina, a histeroscopia apresenta algumas restrições: como desconforto e/ou dor. Quase 50% das complicações da histeroscopia estão relacionadas com a passagem do histeroscópio pelo canal cervical, principalmente em mulheres na pós-menopausa devido ao estreitamento e à consistência endurecida da cérvix uterina. As complicações podem ser possivelmente reduzidas com um preparo de colo do útero adequado previamente à histeroscopia. Diversos agentes farmacológicos têm sido utilizados na tentativa de preparar o colo para o procedimento, dentre eles o misoprostol.

Objetivo: Avaliar a eficácia e segurança do uso do misoprostol prévio à histeroscopia diagnóstica em mulheres na pós-menopausa. **Métodos:** Realizou-se um ensaio clínico randomizado, placebo controlado, com o uso do misoprostol via vaginal para histeroscopia diagnóstica em mulheres na pós-menopausa no Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti - CAISM da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Foram incluídas 158 mulheres alocadas aleatoriamente em dois grupos: 79 com uso de 200µg de misoprostol via vaginal e 79 com uso de placebo. Foram estudadas as seguintes variáveis: idade, paridade, tempo de menopausa, doenças associadas, indicação da histeroscopia, necessidade de dilatação cervical adicional, tempo do procedimento, frequência e intensidade da dor medida através da escala visual analógica (EVA) em 3 tempos (no pinçamento do colo do útero, durante o exame e no momento da biópsia de endométrio), complicações (perfuração uterina, falso pertuito, laceração cervical, infecções, dor no pós-procedimento imediato) e efeitos colaterais (sangramento genital, náuseas, vômitos, diarreia, hipertermia). Para a análise estatística, foram utilizados os testes de qui-quadrado, teste exato de Fisher e Mann-Whitney para a comparação dos grupos. **Resultados:** As mulheres de ambos os grupos apresentaram características clínicas e demográficas semelhantes. Não foi encontrada diferença entre os grupos em relação à necessidade adicional de dilatação ($p=0,63$). O tempo de duração da histeroscopia foi equivalente em ambos os grupos, $2,5\pm 2,7$ minutos para misoprostol e $2,1\pm 1,6$ minutos para placebo ($p=0,43$). Não houve diferença significativa na

frequencia e na intensidade da dor entre os grupos estudados nos três tempos. O escore da dor para pinçamento do colo do utero foi de $3,29 \pm 3,09$ para o grupo do misoprostol e de $3,52 \pm 3,06$ para o grupo placebo ($p=0,52$), durante o exame foi de $5,27 \pm 3,52$ para o grupo misoprostol e $5,53 \pm 3,36$ para o placebo ($p=0,69$) e durante a biópsia, de $4,08 \pm 3,46$ para misoprostol e de $3,83 \pm 3,34$ para o placebo ($p=0,68$). Também não houve diferença na incidência de complicações durante o procedimento ($p=0,12$) e na dor pós-procedimento imediato ($p=0,72$). O grupo de misoprostol apresentou maior incidência de efeitos adversos do que o placebo ($p<0,0001$). **Conclusão:** O uso prévio de misoprostol não se mostrou eficaz em diminuir a necessidade de dilatação cervical adicional, tempo de procedimento, frequência e intensidade da dor e incidência de complicações na realização de histeroscopia diagnóstica sem anestesia com maior incidência de efeitos adversos em mulheres na pós-menopausa.

Palavras-chave: Histeroscopia, menopausa, misoprostol, maturidade cervical.

ABSTRACT

Introduction: Hysteroscopy is considered the gold standard method in the diagnosis and treatment of endocervical canal and uterine cavity pathologies and can be performed on an outpatient without anesthesia. Despite of its importance in the diagnosis of lesions of the uterine cavity, hysteroscopy has some restrictions: discomfort and/ or pain. Almost 50% of the complications of hysteroscopy are related to the passage of the hysteroscope the internal cervical cervix. This difficulty is exacerbated when the procedure is performed in postmenopausal women due to narrowing and hardened the uterine cervix. These complications may possibly be reduced with a cervical ripening prior to hysteroscopy. Several pharmacological agents have been used in an attempt to address this topic among them misoprostol.

Objective: To evaluate the efficacy and safety of vaginal misoprostol for cervical ripening in postmenopausal women before diagnostic hysteroscopy. **Methods:** A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. One hundred and fifty-eight postmenopausal women from Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti Women's Hospital - Women's Integrated Healthcare Center (CAISM) of the University of Campinas (UNICAMP) were randomized to receive either 200µg of misoprostol or placebo: 79 women received misoprostol and 79 women received placebo by the vaginal route before diagnostic hysteroscopy. The following variables were studied: age, parity, time since menopause, associated diseases, indication for the exam, need for additional cervical dilatation, duration of the procedure, frequency and intensity of pain measured by visual analog scale (VAS) in three moments (during grasping of the uterine cervix, during exam and during biopsy), complications (cervical laceration, creation of false passage, uterine perforation, infection, pain after the procedure) and adverse effects (genital bleeding, nausea, diarrhea, fever or shivering), For statistical analysis, chi-square test, Fisher's exact test and Mann-Whitney test were used to compare the groups. **Results:** Women from both groups displayed similar clinical and demographic characteristics. There was no difference between the groups in relation to need for additional dilation ($p = 0.63$). The duration of hysteroscopy was similar in both groups: 2.5 ± 2.7 minutes for the misoprostol group and 2.1 ± 1.6 minutes for the placebo group ($p=0.43$). There was no significant difference in pain score between the groups in the three moments ($p=0.52$, $p=0.69$ and $p=0.68$).

respectively). Pain during grasping of the uterine cervix was 3.29 ± 3.09 for the misoprostol group and 3.52 ± 3.06 for the placebo group. During exam, pain was categorized as 5.27 ± 3.52 for the misoprostol group and 5.53 ± 3.36 for the placebo group. And finally, during biopsy, pain was classified as 4.08 ± 3.46 for the misoprostol group and 3.83 ± 3.34 for the placebo group. Furthermore, there was also no difference related to complications incidence during the procedure ($p=0.12$) and pain after the procedure ($p=0.72$). Misoprostol group reported more adverse effects than placebo group ($p<0.0001$). **Conclusion:** Misoprostol does not reduce need for additional cervical dilatation, duration of the procedure, frequency and intensity of pain, complications incidence and has more adverse effects when used in postmenopausal women prior diagnostic hysteroscopy without anesthesia.

Keywords: Hysteroscopy, postmenopausal, misoprostol, cervical ripening.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CAISM	- Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher
UNICAMP	- Universidade Estadual de Campinas
EVA	- Escala Visual Analógica
p	- Nível de significância significativa
VAS	- <i>Visual Analog Scale</i>
FAPESP	- Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo
mm	- milímetros
µg	- microgramas
PGE1	- Prostaglandina E1
min	- minutos
vs	- <i>versus</i>
seg	- segundos
N	- Newton
mmHg	- milímetros de mercúrio
CONSORT	- <i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
HAS	- Hipertensão arterial sistêmica
DM	- <i>Diabetes mellitus</i>
TCLE	- termo de consentimento livre e informado
CO₂	- dióxido de carbono
FCM	- Faculdade de Ciências Médicas
CAAE	- Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
ReBEC	- Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos
IUD	- Intra-uterine Device
SD	- standard deviation
BMI	- Body mass index
RR	- relative risk
CI	- confidence interval
DIU	- Dispositivo Intra-uterino

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	13
2. OBJETIVOS.....	21
3. METODOLOGIA.....	22
4. RESULTADOS	33
Artigo: <i>EFFICACY OF MISOPROSTOL BEFORE DIAGNOSTIC</i>	
<i>HYSTEROSCOPY IN POSTMENOPAUSAL WOMEN: A RANDOMIZED CLINICAL</i>	
<i>TRIAL</i>	
33	
5. DISCUSSÃO GERAL	51
6. CONCLUSÃO	54
7. REFERÊNCIAS	55
8. ANEXOS.....	59
ANEXO 1 - PARECER DO CEP	
59	
ANEXO 2 - PARECER DO ReBEC	
63	
ANEXO 3 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	
64	
ANEXO 4 - TABELA DE ALEATORIZAÇÃO.....	
66	
ANEXO 5 - FICHA PARA COLETA DE DADOS.....	
68	
ANEXO 6 - ESCALA VISUAL ANALOGICA DE DOR.....	
71	

1. INTRODUÇÃO

No passado, a dilatação do colo uterino associada à curetagem uterina foi um método muito utilizado para diagnosticar e tratar pacientes com patologia endometrial. Entretanto, apresentava a desvantagem de não ser realizado sob visão direta e não assegurar a retirada da lesão na sua totalidade, além de exigir o uso de anestesia e necessidade de internação hospitalar (1).

A histeroscopia apresenta maior acurácia no diagnóstico de patologias endometriais como pólipos, miomas e malformações congênitas quando comparada com a dilatação e curetagem e, por sua praticidade e segurança, vem substituindo cada vez mais a dilatação e curetagem no decorrer dos últimos anos (2).

Na história da criação da histeroscopia, vale lembrar que em 1869, Pantaleoni, utilizando os instrumentos produzidos por Antonin Jean Désormeaux (3), realizou a primeira histeroscopia isolando e cauterizando um pólio endometrial com nitrato de prata. Désormeaux, em 1865, havia realizado a primeira exérese endoscópica de papiloma uretral (4). E finalmente, em 1980, Jacques Hamou projetou o microcolpohisteroscópio de 4mm permitindo o diagnóstico histológico do trato genital reprodutivo (5).

Atualmente, a histeroscopia é o procedimento considerado padrão-ouro, para diagnosticar anormalidades da cavidade uterina sendo uma importante ferramenta para diagnosticar e tratar patologias do canal endocervical e da cavidade uterina. Com a progressiva diminuição do diâmetro dos instrumentos, a histeroscopia diagnóstica pode ser realizada, ambulatorialmente, sem a necessidade de anestesia. Consequentemente, a histeroscopia diagnóstica ambulatorial é um procedimento mais rápido, com custo reduzido por não requerer internação (enfermaria, centro cirúrgico, equipe multidisciplinar) sendo em geral, bem aceita pelos médicos e pacientes (6,7).

A histeroscopia diagnóstica, embora seja reconhecida por sua importância na propedêutica das lesões da cavidade uterina, apresenta algumas dificuldades. Para sua realização, é necessária a introdução de uma ótica de fino calibre (que varia de 2,9mm a 4mm) através do canal cervical para alcançar e visualizar a cavidade uterina. Assim, realiza-se o pinçamento do lábio do colo do útero e a introdução gentil e sob visão direta da ótica através do canal cervical. Entretanto, a introdução da ótica pode causar desconforto ou até mesmo dor que é um dos

principais obstáculos para a aceitação da técnica. O uso de histeroscópios com diâmetros menores parece estar associado com a diminuição da dor (8).

Dor epigástrica e cólica podem ocorrer durante o exame devido à distensão da cavidade e, quando a pressão leva à abertura dos óstios tubários, pode haver dor escapular a direita devido à presença de gás carbônico (CO₂) livre na cavidade peritoneal e irritação do nervo frênico. Apesar destes possíveis efeitos adversos, a histeroscopia quando realizada por profissional experiente está associada a pouca dor e desconforto. Entretanto, às vezes, apesar da experiência do cirurgião, a dificuldade na progressão da introdução do histeroscópio na cavidade uterina, condição que ocorre principalmente em colos estenóticos, pode estar associada a manifestações como hipotensão, náuseas, tontura e sudorese secundárias ao reflexo vagal causado pela dor intensa (7).

Frequentemente são observadas tentativas de realizar a histeroscopia evitando-se o risco anestésico, principalmente em mulheres hipertensas, cardiopatas ou com alguma doença crônica que poderia colocar as mesmas em risco adicional, superpondo-se à necessidade de realizar um procedimento eminentemente ambulatorial (9, 10).

Quase 50% das complicações da histeroscopia estão relacionadas com a passagem do histeroscópio pelo canal cervical interno. Esta dificuldade na passagem do aparelho através do orifício cervical interno é exacerbada quando o procedimento é realizado em mulheres na pós-menopausa devido ao diâmetro diminuído e à consistência endurecida da cérvix uterina, condição peculiar deste grupo de mulheres. Portanto, o estreitamento do canal cervical é a dificuldade mais comumente relatada. Esta dificulta a passagem do instrumento e consequentemente, pode aumentar o risco de laceração do colo, criação de falso pertuito, perfuração uterina, sangramento e dor.

A incidência das complicações na histeroscopia, segundo estudos retrospectivos, pode variar de 0,28% a 12% sendo a perfuração uterina a mais comum entre elas (9, 11, 12). Alguns estudos referem que estas complicações podem ser possivelmente reduzidas com um preparo de colo de útero adequado previamente à histeroscopia (13, 14, 15).

Observa-se na literatura médica mundial uma constante preocupação em evitar as complicações associadas ao procedimento, criando-se alternativas para prevenir lacerações do colo cervical e perfurações uterinas.

Diversos agentes farmacológicos têm sido utilizados na tentativa de diminuir a dor associada à histeroscopia: analgésicos, opióides, bloqueio paracervical com anestésico local, instilação intracervical de anestésico e injeção intrauterina de anestésico. Ademais, a passagem menos dolorosa e mais fácil do histeroscópio através do canal cervical pode ser alcançada com o uso de prostaglandinas e dilatadores osmóticos que preparam o colo e aumentam o diâmetro do canal cervical (7).

O colo do útero é um órgão de tecido conectivo. Células de músculo liso constituem menos de 8% da porção distal do colo. O mecanismo fisiológico exato para o seu esvaecimento e dilatação é desconhecido. Os eventos bioquímicos envolvidos na dilatação são: diminuição das fibras colágenas, aumento da solubilidade do colágeno e aumento da atividade collagenolítica. As mudanças descritas nos componentes da matriz extracelular durante a dilatação cervical se assemelham a uma resposta inflamatória. Durante o preparo do colo do útero ocorre a entrada de células inflamatórias dentro do estroma celular o que aumenta as matrizes metaloproteinases, levando a degradação do colágeno e esvaecimento cervical. Estas células produzem citocinas e prostaglandinas que possuem efeito sobre o metabolismo da matriz extracelular (16).

O misoprostol, uma prostaglandina E1 (PGE1) sintética, utilizada no passado para prevenção de úlcera gástrica, tem sido utilizado em obstetrícia para preparo de colo de útero para indução de trabalho de parto e previamente à curetagem uterina nos casos de abortamento. Em comparação com outras prostaglandinas, o misoprostol tem a vantagem de ser barato, acessível, estável em temperatura ambiente e apresentar poucos efeitos adversos (16).

Na cérvix uterina de mulheres grávidas, o misoprostol possui ação sobre a matriz extracelular, com dissolução das fibras colágenas, aumento do ácido hialurônico e aumento do conteúdo de água da cérvix. Além de provocar o relaxamento do músculo liso da cérvix, permite o acréscimo do cálcio intracelular no útero estimulando a contração uterina. Todos estes mecanismos permitem o progressivo esvaecimento e a dilatação cervical, concomitante ao discreto aumento inicial da atividade da contração uterina (17).

Apesar do misoprostol ter seu papel estabelecido na obstetrícia, a sua aplicação na ginecologia é menos frequente e o seu efeito cervical, especialmente nas mulheres na pós-menopausa ainda não está estabelecido na literatura não

sendo, portanto, consenso, a sua recomendação de uso rotineiro (18).

Considerando-se que o misoprostol pode deixar o canal cervical mais macio e levemente dilatado, estudos têm mostrado que ele pode ser utilizado para preparar o canal cervical para a histeroscopia, diminuindo a necessidade de dilatação mecânica adicional prévia ao procedimento, dor e suas outras complicações (9, 19). Em uma população onde o risco de complicações na histeroscopia é de 3% sem o uso de agentes para o preparo do colo uterino, o uso do misoprostol pode reduzir este risco para 2% ou menos (15).

A grande maioria dos estudos com o uso do misoprostol previamente ao procedimento de histeroscopia avaliaram o diâmetro médio do colo do útero, a necessidade de dilatação prévia ou a resistência apresentada na dilatação do colo do útero (20, 21, 22, 23, 24).

Um ensaio clínico realizado na Turquia com 86 mulheres na menacme mostrou que a necessidade de dilatação do colo até vela no 9 de Hegar foi menor quando o misoprostol na dose de 400µg foi administrado por via vaginal em detrimento à via oral. Os autores ainda mostraram que tanto o tempo necessário para dilatação cervical quanto a duração da histeroscopia cirúrgica foi menor no grupo de administração do misoprostol via vaginal comparado à via oral ($14,5 \pm 6$ vs $7,7 \pm 4$ min) (20).

Ensaio clínico publicado com 50 mulheres na pós-menopausa mostrou que a administração de 200µg de misoprostol via vaginal antes da histeroscopia (diagnóstica e cirúrgica) aumentou o diâmetro cervical, medida através da introdução da vela de Hegar com progressivo aumento do diâmetro até encontro de resistência, no grupo do misoprostol ($7,7 \pm 1,7$ mm) quando comparado com o grupo que não utilizou nenhuma medicação para preparar o colo antes do procedimento ($4,5 \pm 1,8$ mm). Mostrou ainda que a necessidade de dilatação adicional (7 / 25 vs 22 / 25) e o tempo necessário para dilatar o colo do útero ($4,7 \pm 8$ vs $20,6 \pm 9,3$ seg) foi menor no grupo do misoprostol. Este estudo não encontrou diferença quanto a ocorrência de complicações e náusea foi o efeito adverso mais relatado pelas mulheres (21).

Outro estudo conduzido em 105 mulheres na peri-menopausa e na pós-menopausa que comparou o uso do misoprostol de 400µg via vaginal 12 horas antes da histeroscopia (diagnóstica e cirúrgica) com a não utilização de medicação para preparar o colo do útero também mostrou que a necessidade de dilatação cervical foi menor (65,4% vs 100%) e o diâmetro cervical médio, medido através da

introdução da vela de Hegar sem apresentar resistência, foi maior ($7,1 \pm 1,7$ vs $4,8 \pm 1,0$ mm) no subgrupo das 56 mulheres na pós-menopausa que receberam o misoprostol. Neste estudo não houve diferença na duração do procedimento entre os grupos comparados ($22,8 \pm 8,3$ vs $22,5 \pm 8,8$ min) no subgrupo das mulheres na pós-menopausa. Não foram descritas complicações operatórias e o efeito adverso mais relatado foi dor em baixo ventre em cerca de 3,9% dos casos (22).

Thomas e colaboradores, em um ensaio clínico aleatorizado realizado com 204 mulheres que utilizaram misoprostol de 800µg via oral previamente à histeroscopia cirúrgica, mostrou que no subgrupo das mulheres na pós-menopausa ou em uso de análogo de GnRH, o diâmetro cervical médio, medido através da introdução da vela de Hegar sem apresentar resistência, foi maior no grupo que utilizou o misoprostol ($6,9 \pm 2,2$ mm) que no grupo que utilizou o placebo ($5,7 \pm 2,7$ mm). Diarreia (28% vs 4%), sangramento (26% vs 1,3%) e cólicas (27% vs 1%) foram os efeitos adversos relatados (23).

Oppegaard e colaboradores, em ensaio clínico com 67 mulheres na pós-menopausa que utilizaram tratamento prévio com estradiol vaginal por 14 dias e 1000µg de misoprostol ou placebo via vaginal na noite anterior à histeroscopia cirúrgica avaliaram a dilatação cervical média e também mostraram benefício do uso do misoprostol em relação ao placebo. A dilatação cervical média foi maior no grupo do misoprostol que no placebo ($5,7 \pm 1,6$ vs $4,7 \pm 1,5$ mm; $p=0,01$). Relataram que 39,4% - grupo do misoprostol - e 23,5% - grupo do placebo - das mulheres se queixaram de dor em baixo ventre (24).

Mais recentemente, um estudo observacional com 93 mulheres na pós-menopausa foi publicado mostrando resultados do preparo do colo associando estradiol tópico ao misoprostol. Neste estudo, as mulheres foram divididas em três grupos: o grupo A com 35 mulheres que não receberam nenhum tratamento farmacológico, o grupo B com 26 mulheres que receberam 25 µg de estradiol vaginal por 14 dias e 400µg de misoprostol vaginal 12 horas antes da histeroscopia cirúrgica e o grupo C com 32 mulheres que receberam 400µg de misoprostol 12 horas antes da histeroscopia cirúrgica. O estudo mostrou diferença significativa em relação à dilatação cervical entre os grupos B ($7,09 \pm 1,87$ mm), grupo A ($5,82 \pm 1,85$ mm; B vs A, $p=0,040$) e o grupo C ($5,46 \pm 2,07$ mm; B vs C, $p=0,007$). A dilatação foi mais fácil em 73% das mulheres do grupo B. Um pequeno subgrupo não realizou o exame por estenose cervical sendo 5,7% no grupo A, zero no grupo B e 6,2% no grupo C,

porém não houve diferença significativa entre os grupos. Não foi observado complicações nem durante nem depois da histeroscopia (25).

Um ensaio clínico com 37 mulheres na pós-menopausa não mostrou benefício do misoprostol, antes da histeroscopia diagnóstica, em relação ao diâmetro cervical médio (4,2 mm no grupo do misoprostol e 4,4 mm no grupo placebo) e à resistência do colo medida em Newton (N) durante a dilatação com o auxílio de um tonômetro (27.7 N no grupo do misoprostol e 21.8 N no grupo placebo) (10). Ensaio clínico aleatorizado, conduzido em 96 mulheres na pós-menopausa, por Fung e colaboradores, também não mostrou diferença quanto à necessidade de dilatação (22 vs 27) e tempo de duração da histeroscopia ($9,6 \pm 5,2$ vs $10,7 \pm 4,8$ min) quando comparou 800µg de misoprostol *versus* placebo por via vaginal pelo menos 5 horas antes da histeroscopia diagnóstica (26).

Meta-análise publicada em 2012 reportou os efeitos do misoprostol nos dois grupos segundo o *status* menopausal: pré-menopausa e pós-menopausa e mostrou que existe diferença no diâmetro cervical médio, na necessidade de dilatação cervical e na incidência de laceração cervical no grupo das mulheres na pré-menopausa que utilizaram misoprostol, mostrando benefícios em se utilizar misoprostol neste grupo de mulheres. Entretanto, nenhum destes parâmetros mostraram diferença no grupo das mulheres na pós-menopausa. A meta-análise publicada em 2016 não dividiu as mulheres em subgrupos conforme *status* menopausal e mostrou diferença quanto à necessidade de dilatação e ao tempo para a dilatação em mulheres que utilizaram o misoprostol previamente à histeroscopia. Nesta meta-análise, não houve diferença em relação ao diâmetro médio. Porém, em nenhuma destas meta-análises o efeito do misoprostol em mulheres na pós-menopausa prévio à histeroscopia diagnóstica foi avaliado por falta de dados disponíveis (27, 28).

Especificamente quanto à percepção da dor, existem poucos estudos na literatura que avaliaram esta variável. Um dos únicos ensaios clínicos aleatorizados avaliando a dor realizado somente com população de mulheres na pós-menopausa, mostrou que a média da intensidade da dor segundo a EVA durante o exame de histeroscopia diagnóstica foi menor no grupo que utilizou 200µg de misoprostol vaginal quando comparada ao grupo que utilizou o placebo (média de 5 vs 07; $p=0,02$). Entretanto, não houve diferença estatística entre os grupos quanto à dor referida no pinçamento do colo do útero nem durante a realização da biópsia

endometrial. O tempo de duração da histeroscopia (2,4 vs 2,0 min; $p=0,3$) e a necessidade de dilatação cervical (17,2 vs 20,3; $p=0,66$) foi similar entre os grupos (29).

Outro ensaio clínico aleatorizado incluindo 101 mulheres na perimenopausa e na pós-menopausa avaliando a percepção da dor durante histeroscopia diagnóstica comparando o uso de 400µg de misoprostol vaginal com placebo no preparo do colo, mostrou que a percepção da dor foi menor nas mulheres do grupo do misoprostol. Apesar de a idade média das mulheres estudadas ter sido de 50 anos, apenas 58% das mulheres do grupo do misoprostol e 70% das mulheres do grupo do placebo estavam na menopausa. A cólica foi o efeito adverso mais relatado (45% vs 8%) e em menor frequência foram o sangramento vaginal (14% vs 8%), cefaleia de leve intensidade (14% vs 2%), diarreia (7% vs zero), náuseas (8% vs 2%), febre ou calafrios (7% vs zero). Não houve perfuração uterina em ambos os grupos e apenas uma laceração de colo (2%) aconteceu no grupo controle (30).

Issat e colaboradores, em ensaio clínico com 150 mulheres entre 36 a 59 anos comparando o uso de 400µg de misoprostol vaginal, cetoprofeno endovenoso e placebo prévios à histeroscopia, mostraram que a média da intensidade da dor segundo a EVA durante o exame de histeroscopia diagnóstica foi menor no grupo que utilizou o misoprostol quando comparado com o placebo ($p=0,006$) e com o grupo do cetoprofeno ($p=0,02$). Entretanto, os autores não mencionam os resultados referentes à avaliação da dor especificamente nas mulheres na pós-menopausa (31).

A maioria dos estudos sobre o preparo prévio à histeroscopia é realizada de forma bem controlada e sugere resultados favoráveis ao uso do misoprostol prévio, principalmente nas mulheres na menacme, entretanto, as evidências quanto ao seu uso em histeroscopias diagnósticas ainda são escassas. Além disso, são poucos os estudos envolvendo mulheres somente no período da pós-menopausa. Esse grupo de mulheres são as que justamente apresentam maior indicação de histeroscopias devido a espessamento endometrial ou sangramento pós-menopausa.

Assim, ainda não existem evidências suficientes na literatura que sustentem o benefício do misoprostol em relação à facilidade de exame, à dor e à menor incidência das complicações em mulheres na pós-menopausa. Portanto, na

maioria dos serviços de ginecologia, o uso de misoprostol em mulheres na pós-menopausa, ainda tem sua indicação vinculada à impressão subjetiva do cirurgião sem evidência de sua eficácia e possíveis complicações. Ainda são necessários estudos bem desenhados para avaliar se a eficácia do uso do misoprostol prévio à histeroscopia diagnóstica justifica seu uso rotineiro em mulheres na pós-menopausa.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

Avaliar a eficácia e segurança do uso do misoprostol prévio à histeroscopia diagnóstica em mulheres na pós-menopausa.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

2.2.1. Comparar a necessidade de dilatação cervical adicional antes da histeroscopia em mulheres que utilizaram misoprostol prévio ou placebo.

2.2.2. Comparar o tempo total de duração da histeroscopia em mulheres que utilizaram misoprostol prévio ou placebo.

2.2.3. Comparar a frequência e intensidade da dor durante a histeroscopia, pinçamento do colo do útero e biópsia endometrial em mulheres que utilizaram misoprostol prévio ou placebo.

2.2.4. Comparar a incidência de complicações como perfuração uterina, falso pertuito, laceração cervical, infecções e dor após exame em mulheres que utilizaram misoprostol prévio ou placebo.

2.2.5. Comparar a presença dos efeitos adversos observadas em mulheres que utilizaram misoprostol prévio ou placebo.

3. METODOLOGIA

3.1. DESENHO

Ensaio clínico randomizado placebo controlado com o uso de misoprostol prévio à histerosopia diagnóstica. Foram seguidas as normas documentadas no *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT) (32).

3.2. TAMANHO AMOSTRAL

O tamanho da amostra foi baseado na prevalência de escores de dor acima de 5, segundo a escala visual analógica, durante o procedimento, em pacientes submetidas ao uso de misoprostol e placebo, observadas em estudo anterior de 44,6% e 66,7%, respectivamente (29).

Para o cálculo, foi considerado uma proporção idêntica entre os grupos (1:1), um nível de significância de 5% e um poder do teste de 80% para o teste de qui-quadrado, resultando em n=158 casos, a serem divididos nos dois grupos (n=79 em cada grupo).

3.3. VARIÁVEIS

3.3.1. VARIÁVEIS INDEPENDENTES

- Misoprostol: medicamento cujo principio ativo é uma versão sintética da PGE1 sob a forma de comprimido na dose de 200µg, introduzido na vagina da mulher 6 horas antes do procedimento, segundo a randomização aleatorizada.
- Placebo: substância sem propriedade farmacológica sob a forma de comprimido, introduzido na vagina da mulher 6 horas antes do procedimento, segundo a randomização aleatorizada.

3.3.2. VARIÁVEIS DEPENDENTES

- Dor no pinçamento do colo: sensação emocional, psicológica ou física que causa sofrimento, medida através do relato da mulher no momento do pinçamento do colo do útero, avaliada segundo a escala visual analógica (EVA) (anexo 6) de dor, com números com variação de 0 a 10, sendo que 0 representa ausência de dor e 10, o seu nível mais elevado (33).

- Dor durante o exame: sensação emocional, psicológica ou física que causa sofrimento durante o exame de histeroscopia, medida através do relato da mulher após retirada do histeroscópio, avaliada segundo a EVA de dor, com números com variação de 0 a 10, sendo que 0 representa ausência de dor e 10, o seu nível mais elevado.
- Dor durante a biópsia: sensação emocional, psicológica ou física que causa sofrimento medida através do relato da mulher no momento da realização de uma biópsia endometrial através da cânula de Pipelle, avaliada segundo a EVA de dor, com números com variação de 0 a 10, sendo que 0 representa ausência de dor e 10, o seu nível mais elevado.
- Tempo de procedimento: espaço de tempo de duração do exame de histeroscopia, medida pela diferença de tempo registrada desde o momento que se introduz a ótica no canal do colo uterino até o momento da retirada da ótica do canal do colo uterino utilizando o cronômetro digital da marca Casio (Casio, Inc., Tokyo, Japão), expressa em minutos.
- Necessidade de dilatação cervical: necessidade do uso de velas de Hegar para a passagem do histeroscópio pelo orifício interno cervical
- Complicações operatórias: lesões inadvertidas e inesperadas que podem ocorrer durante a histeroscopia, avaliada pelo cirurgião no momento do procedimento, categorizada em: criação de falso pertuito, perfuração uterina, laceração do colo do útero ou outras.
- Efeitos adversos: qualquer resposta prejudicial ou indesejável, não intencional, a um medicamento, medida através do relato da mulher questionada pela pesquisadora ao término da histeroscopia, categorizada em: sangramento genital, náuseas, vômitos, diarreia, hipertermia, cólica ou outras.

3.3.3. VARIÁVEIS CONFUNDIDAS

- Idade: tempo transcorrido desde o nascimento até o exame, segundo o relato da mulher, avaliada em anos.

- Número de gestações: número de vezes que a mulher engravidou, segundo o relatado da mulher, expressa em números absolutos.
- Número de partos: número de vezes que a mulher pariu, segundo o relato da mulher, expressa em números absolutos.
- Número de cesarianas: número de vezes que a mulher pariu por meio da técnica cirúrgica utilizada para retirar o feto de dentro do útero por via abdominal e não pela via vaginal, segundo o relato da mulher, expressa em números absolutos.
- Número de abortos: número de vezes que a mulher perdeu a gravidez antes das 20 semanas de gestação, segundo o relatado da mulher, expressa em números absolutos.
- Tempo de menopausa: tempo decorrido da idade em que ocorreu a menopausa até a idade atual, segundo o relato da mulher, avaliada em anos.
- Uso de reposição hormonal: uso de substância hormonal para tratar o climatério, segundo o relato da mulher, categorizada em sim ou não.

3.3.4. VARIÁVEIS DESCRITIVAS

- Estado civil: situação de um indivíduo em relação ao matrimônio ou à sociedade conjugal de acordo com a lei brasileira, segundo o relato da mulher, classificada em solteira, casada, separada, divorciada, viúva e outra.
- Escolaridade: tempo de frequência ou de permanência da mulher na escolar, segundo o relato da mesma, categorizada em fundamental, médio, superior e pós-graduação.
- Religião: crença de que existem forças superiores (sobrenaturais), sendo estas responsáveis pela criação do universo; crença de que estas forças sobrenaturais regem o destino do ser humano e, por isso, devem ser respeitadas, categorizada em católica, evangélica, budista e outra.
- Profissão: ocupação ou emprego do qual se obtém o sustento para si e seus dependentes, categorizada em do lar, cozinheira, limpeza, auxiliar de enfermagem e outra.

- Doenças associadas: doença que a mulher relata ter como hipertensão arterial sistêmica (HAS), *diabetes mellitus* (DM), cardiopatia e tireodopatia.
- Peso: massa corporal de um indivíduo, segundo o relato da mulher, avaliado em quilogramas.
- Altura: estatura de um indivíduo, segundo o relato da mulher, avaliada em metros.
- Cirurgias prévias: cirurgias abdominal ou vaginal que a mulher tenha se submetido até o momento do exame.
- Indicação da histeroscopia: motivo pelo qual a mulher foi encaminhada para realizar o exame.

3.4. SELEÇÃO DOS SUJEITOS

Foram convidadas a participar do estudo as mulheres na pós-menopausa encaminhadas de vários serviços de saúde da região de Campinas e dos ambulatorios do CAISM ou do Hospital das Clínicas da UNICAMP, que apresentavam indicação de histeroscopia diagnóstica (sangramento uterino anormal ou alterações endometriais ao exame de ultra-sonografia transvaginal). A seleção foi realizada por meio de uma revisão do prontuário no dia da consulta e as mulheres, abordadas no ambulatório de Histeroscopia ou de Ginecologia Geral do CAISM/ UNICAMP, foram incluídas na pesquisa após lerem, aceitarem e assinarem o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (anexo 3).

Foram convidadas a participar deste estudo as mulheres que se enquadravam nos seguintes critérios abaixo:

3.4.1. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Mulheres com mais de 12 meses de amenorreia
- Mulheres com indicação de histeroscopia

3.4.2. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Mulheres com infecção do trato genital inferior
- Mulheres que nunca tiveram relações sexuais, com malformação uterina, com deficiências mentais ou submetidas à radioterapia pélvica

3.5. TRATAMENTOS, TÉCNICAS, TESTES E/ OU EXAMES

3.5.1. PREPARO DOS ENVELOPES COM OS COMPRIMIDOS

A randomização foi realizada com uma tabela gerada por computador de números aleatórios em Epi-Info 6.04d.

Envelopes opacos numerados sequencialmente 1-158 foram preparados e cada número correspondeu a um comprimido de 200µg de misoprostol ou placebo (rotulado como droga A ou B), de acordo com a tabela de números aleatórios (anexo 4). Os comprimidos de misoprostol de 200µg foram produzidos e fornecidos pela Pfizer, indústria farmacêutica e os comprimidos placebos foram produzidos, especialmente para a pesquisa, em uma farmácia de manipulação, com forma, cor e tamanho semelhantes ao comprimido com a droga ativa. Os envelopes sequenciados, identificados apenas pelo número correspondente do caso no estudo, foram armazenados e somente o farmacêutico responsável pelo preparo dos envelopes conhecia o conteúdo. Assim, nem os pesquisadores e nem a paciente sabiam qual era a substância contida no comprimido do envelope.

3.5.2. INSERÇÃO DO COMPRIMIDO

Era explicado para a mulher como se procederia a inserção do comprimido em sua vagina. A seguir, o pesquisador abria o envelope opaco identificado apenas com o número da mulher no estudo e o comprimido era retirado. A mulher era, então, colocada em posição ginecológica e o comprimido (misoprostol ou placebo) era introduzido em sua vagina, por meio do toque vaginal, no fundo de saco posterior entre às 7 e às 9 horas da manhã para que esta pudesse ser submetida à histeroscopia diagnóstica 6 horas após.

3.5.3. HISTEROSCOPIA DIAGNÓSTICA

O exame de histeroscopia diagnóstica foi realizado com histeroscópio rígido com ótica de visão oblíqua de 2,9mm de diâmetro de 30º da KARL STORZ com o auxílio de camisa diagnóstica de diâmetro de 3,2mm utilizando o gás carbônico como meio de distensão para a visualização da cavidade uterina e sem anestesia, seguindo o protocolo operacional padrão estabelecido pelo Departamento de Ginecologia do Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti - CAISM – UNICAMP.

Inicialmente era verificado o funcionamento das conexões e da rede elétrica, bem como o funcionamento do equipamento: fonte de luz, óptica, encaixe da camisa na óptica e do insuflador, de forma a se manter uma pressão em torno de 90mmHg e um fluxo de 50ml/min. A seguir, a mulher era colocada em posição ginecológica e submetida a um toque vaginal para identificar a posição do útero. Então, o espécuro de Collins era introduzido e aberto até a visualização do colo uterino. Realizava-se a antissepsia do local com clorexidine aquoso. Pinçava-se o lábio anterior do colo uterino com Pozzi (exceto nos casos de útero retrovertido onde o lábio posterior que é pinçado) para a introdução do histeroscópio. Iniciava-se a introdução do histeroscópio no orifício externo e sua progressão ocorre, sob visão direta, conforme a visualização do canal devido à distensão pelo gás até chegar à cavidade uterina. Caso houvesse resistência à entrada do instrumento, era realizada dilatação gentil do orifício externo do colo com auxílio de vela de Hegar, iniciando na vela de Hegar nº 1 até vela de Hegar nº 4 seguida de nova tentativa de introdução do histeroscópio.

O meio de distensão utilizado foi o dióxido de carbono (CO₂), gás fisiológico, transparente, com índice de refração igual ao do ar, com a função de desfazer o espaço virtual da cavidade uterina, permitindo visão clara, sem distorções ou aumentos.

3.6. INSTRUMENTOS PARA COLETA DE DADOS

Foi utilizada uma ficha específica elaborada previamente ao início do estudo, pré-testada e ajustada quanto ao seu preenchimento para viabilizar a coleta organizada das informações de interesse a esse projeto de pesquisa (anexo 5).

Na ficha constou informações como idade, estado civil, idade que entrou na menopausa, número de gestações, número de partos, cesárias e abortos e se a mulher apresentava HAS, DM, cardiopatia, tireoidopatia.

Constava na ficha também informações sobre referência de dor em três momentos do exame de histeroscopia e com 60 minutos após o término da histeroscopia diagnóstica e dados referentes às descrições de ocorrência de complicações do procedimento e efeitos adversos da medicação.

As informações foram coletadas pela pesquisadora responsável ou por outro pesquisador colaborador do estudo.

3.7. COLETA DE DADOS

A coleta de dados se iniciou apenas após a aprovação deste projeto sob o número CAAE 286144 (Anexo 1) pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas (FCM – UNICAMP) e somente os pesquisadores tiveram acesso às fichas de coleta de dados.

As mulheres eram instruídas a comparecerem nas datas pré-agendadas no CAISM entre às 7 e às 9 horas onde o médico colaborador abria o envelope com o número correspondente da participante na pesquisa e colocava o comprimido no fundo de saco posterior destas mulheres. Após seis horas da inserção do comprimido, as mulheres eram submetidas ao exame de histeroscopia.

A ficha tinha seu preenchimento iniciado antes do exame para a coleta das informações gerais. Assim, antes do exame, era realizada uma entrevista e preenchido um questionário sobre seus dados pessoais, era explicado à participante como o exame seria realizado e nesta mesma oportunidade, era apresentada a EVA e explicado a correspondência do número de graduação (0 a 10) em relação à intensidade da dor (anexo 6). Após esta coleta inicial dos dados, o exame de histeroscopia era iniciado.

Durante o procedimento, a pesquisadora responsável questionava a participante sobre a existência e intensidade da dor, graduada de 0 a 10 segundo EVA, em quatro momentos sendo estes: no pinçamento do colo uterino, no momento em que o histeroscópio ultrapassava o orifício interno do colo, no momento da biópsia de endométrio e 60 minutos após o término do exame.

Durante a histeroscopia diagnóstica, a auxiliar de sala era avisada para iniciar a contagem do tempo de procedimento a partir do momento em que o histeroscópio introduzido atingia o orifício interno e era avisada no momento de retirada do histeroscópio do orifício interno para parar o cronômetro digital da marca Casio (Casio, Inc., Tokyo, Japão). A auxiliar de sala mostrava a EVA e anotava, nos momentos em que a pesquisadora questionava a participante, a nota da intensidade da dor que a participante informava.

Depois de finalizado o exame, a pesquisadora questionava sobre a presença de efeitos colaterais com o uso da droga terminando de preencher a ficha com as informações referentes ao procedimento como: ocorrência de complicações, necessidade de dilatação adicional e transcrevendo as informações anotadas pela

auxiliar referentes ao tempo de procedimento e presença e intensidade de dor nos momentos supracitados.

3.8. ACOMPANHAMENTO

As mulheres foram acompanhadas desde o momento da inserção do comprimido de misoprostol via vaginal que ocorreu 6 horas antes do procedimento até uma hora após o término da histeroscopia diagnóstica quando eram questionadas sobre dor ou algum efeito adverso sendo dada alta às mulheres e os casos foram conduzidos de acordo com o protocolo utilizado na Instituição.

3.9. CRITÉRIOS PARA DESCONTINUAÇÃO

Foram descontinuados os casos em que as mulheres não compareceram no dia agendado para a histeroscopia diagnóstica e que não se conseguiu contato para novo agendamento para a realização do exame e os casos em que as mulheres se recusaram a fazer o exame de histeroscopia diagnóstica.

3.10. CONTROLE DE QUALIDADE

Antes de iniciar a coleta de dados para este estudo, foi realizado um pré-teste do preenchimento das fichas pelos pesquisadores envolvidos e correção posterior.

O indivíduo responsável por executar o programa para definir a distribuição aleatória dos casos entre os dois grupos e o indivíduo responsável por inserir os comprimidos em envelopes opacos identificados somente pelo número do caso correspondente no estudo não foram envolvidos na colocação dos comprimidos nem na execução do exame de histeroscopia e aplicação da ficha do estudo.

Os comprimidos foram introduzidos por médicos colaboradores e estes não foram os mesmos que realizaram o exame de histeroscopia.

Todos os pesquisadores colaboradores envolvidos na realização da histeroscopia diagnóstica são ginecologistas com residência médica comprovada e título de especialização em endoscopia ginecológica.

A realização da histeroscopia diagnóstica seguiu o protocolo operacional padrão estabelecido no Departamento de Ginecologia do Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti (CAISM – UNICAMP).

O preenchimento das fichas foi realizada somente pelos pesquisadores envolvidos e as fichas foram identificadas com o número de inclusão do sujeito no estudo e listadas em uma tabela inicial por número de ordem e registro hospitalar, a fim de se evitar perda ou troca de informações.

Houve revisão manual das fichas para correção de preenchimento e organização pelos pesquisadores. Após isto, a identificação do registro hospitalar foi destacada da ficha e mantida com a pesquisadora responsável juntamente com a listagem inicial de registro de casos.

Utilizando as fichas apenas com numeração para identificá-las, os dados foram digitados por dois digitadores diferentes e confrontados para que pudessem ser corrigidos os possíveis erros de digitação e evitada perda de dados. Todas as fichas com dados e o banco de dados foram armazenados e permanecerão armazenados por cinco anos e mantidos sob sigilo pela pesquisadora responsável.

3.11. PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS

Após a coleta dos dados, todas as fichas foram revisadas cuidadosamente para verificar a legibilidade de seu preenchimento e realizar a correção da codificação das variáveis, procurando-se evitar erros. A seguir, as fichas foram codificadas e digitadas por dois digitadores diferentes e após, foi realizada a limpeza dos dados. O banco de dados foi estruturado utilizando-se um banco de dados do programa Windows-Excel. Foi calculado a frequência, médias e desvio padrão das variáveis. O teste de qui-quadrado, o teste exato de Fisher foram utilizados para avaliar a associação das variáveis categóricas e o teste de Mann-Whitney para comparação das médias. Para a realização destes procedimentos foi utilizado o SAS versão 9.04.

3.12. ASPÉCTOS ÉTICOS

Este estudo se tratou de um ensaio clínico que comparou o uso do misoprostol a um placebo utilizado 6 horas antes da histeroscopia de mulheres na

pós-menopausa em relação à sensação de dor da mulher durante o exame de histeroscopia diagnóstica, tempo de procedimento e presença de efeitos adversos.

Foram cumpridos nesse estudo todos os princípios éticos enunciados na Declaração de Helsinque e na Resolução 466 de dezembro de 2012 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde.

As mulheres que aceitaram participar do estudo, assinaram o TCLE. Explicou-se que os dados seriam anotados nas fichas e que as fichas seriam identificadas por números. Após a coleta dos dados, foram destacados da ficha os dados relativos ao nome e ao registro hospitalar assegurando a confidencialidade das mulheres. Assim, cada mulher foi designada apenas por um número de inclusão no estudo e sua identidade preservada. Foi explicado que para este estudo somente seriam utilizados os dados que constavam na ficha coletada no dia do exame e que não seria necessário nenhum outro encontro adicional, por conta da pesquisa. Seu seguimento continuaria seguindo o protocolo da Instituição.

Com relação aos riscos, as mulheres foram esclarecidas quanto aos riscos da histeroscopia diagnóstica, que são: laceração do colo, criação de falso pertuito, perfuração uterina, sangramento e endometrite, porém todos estes riscos são inerentes a este procedimento e todas as mulheres convidadas tinham indicação de realização deste exame independente da sua escolha de participar ou não da pesquisa.

Quanto aos riscos do uso do misoprostol, foi explicado que ele pode causar como efeitos adversos como diarreia, sangramento, dor abdominal, cólicas, náuseas, vômitos, fadiga, dor de cabeça e febre. As mulheres foram instruídas a procurar o Pronto Atendimento do CAISM, caso apresentasse algum destes sintomas e a elas foi oferecida a assistência médica necessária.

Quanto aos benefícios, foi explicado que não haveria recompensa imediata à mulher envolvida, mas que este estudo poderá contribuir para maior conhecimento da real eficácia e benefício do uso do misoprostol em diminuir a dor e facilitar a realização da histeroscopia diagnóstica nas mulheres na pós-menopausa.

Quanto ao ressarcimento, foi esclarecido que após a realização da histeroscopia, seria entregue para a mulher um auxílio para custear o transporte e alimentação da mesma naquele dia.

As mulheres foram esclarecidas que a sua não aceitação na participação do estudo não implicaria em nenhum prejuízo ou qualquer distinção em relação ao seu atendimento ou seguimento clínico na Instituição.

Após a explanação sobre o estudo e o papel da mulher se ela optasse por participar, a pesquisadora entregou duas cópias do termo de consentimento livre e esclarecido. Após a leitura e esclarecimento das possíveis dúvidas das convidadas, a pesquisadora recolheu uma cópia do documento e deixou a outra cópia com a participante.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas (FCM - UNICAMP) sob o número CAAE: 286144 (anexo 1) e registrado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC) sob o registro: RBR-9py4kd (anexo 2).

Este estudo foi patrocinado pela FAPESP sob processo número 2013/13934-1.

4. RESULTADOS

Artigo: *EFFICACY OF MISOPROSTOL BEFORE DIAGNOSTIC HYSTEROSCOPY IN POSTMENOPAUSAL WOMEN: A RANDOMIZED CLINICAL TRIAL*

SUBMISSION CONFIRMATION

From: **The Green Journal** <em@editorialmanager.com>
Date: 2016-12-01 12:15 GMT-02:00
Subject: Submission Confirmation - [EMID:e16050b183a89c0f]
To: daniela yela <yela@unicamp.br>

Dear Dr. yela:

RE: ONG-16-2267

Thank you for submitting your manuscript for consideration for publication in Obstetrics & Gynecology. The manuscript has been assigned the number given above. Please refer to this number in any correspondence.

Your manuscript has been assigned to one of the Editors for processing. Please log on to Editorial Manager at <http://ONG.editorialmanager.com> as an AUTHOR for details on your Manuscript titled "EFFICACY OF MISOPROSTOL BEFORE DIAGNOSTIC HYSTEROSCOPY IN POSTMENOPAUSAL WOMEN: A RANDOMIZED CLINICAL TRIAL."

If you have not already done so, please submit an author agreement form (available in each issue of the journal and online at <http://ong.edmgr.com>) to the editorial office. Currently, the journal can accept original, electronic, or fax copy signatures.

Best regards,

The Editors of Obstetrics & Gynecology

2015 IMPACT FACTOR: 5.656

2015 IMPACT FACTOR RANKING: 2nd out of 80 ob/gyn journals

***EFFICACY OF MISOPROSTOL BEFORE DIAGNOSTIC HYSTEROSCOPY IN
POSTMENOPAUSAL WOMEN: A RANDOMIZED CLINICAL TRIAL***

Fabiana Y. Nakano, MD; Lucia Costa-Paiva, MD, PhD; Joao P. L. Pinto, MD; Talita Riegas, MD; Cristina L. Benetti-Pinto, MD, PhD; Daniela A. Yela, MD, PhD

Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medical Sciences, State University of Campinas (UNICAMP), Campinas, São Paulo, Brazil

Funding/support: This study was supported by Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), Brazil.

Financial disclosure/conflicts of interest: None.

Corresponding author:

Daniela Angerame Yela, MD, PhD

Department of Obstetrics and Gynecology

University of Campinas - UNICAMP

101 Alexander Fleming Street, Cidade Universitária

13083-881 - Campinas, SP, Brazil

Telephone/Fax: +55-19-3521-9306

E-mail: yela@unicamp.br

Précis

Misoprostol does not reduce the duration of the procedure, need for additional cervical dilatation, or pain intensity and causes more adverse effects when used in postmenopausal women prior to diagnostic hysteroscopy.

Efficacy Of Misoprostol Before Diagnostic Hysteroscopy In Postmenopausal Women: A Randomized Clinical Trial

Fabiana Y. Nakano, MD, Lucia Costa-Paiva, MD, PhD, Joao P. L. Pinto, MD, Talita Riegas, MD, Cristina L. Benetti-Pinto, MD, PhD, Daniela A. Yela, MD, PhD

OBJECTIVE: To evaluate the efficacy and safety of prior use of misoprostol or placebo for postmenopausal women undergoing diagnostic hysteroscopy.

METHODS: This was a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial of 158 postmenopausal women who received either 200 µg of misoprostol or placebo by vaginal route before diagnostic hysteroscopy. The primary outcome was to prepare the cervical cervix for hysteroscopy. The sample size (158 patients, which were then divided into 2 groups of 79 patients each.) was based on a previous study showing a 44.6% and 66.7% prevalence of a visual analogue scale (VAS) score of >5 for pain during the procedure in patients receiving misoprostol and placebo, respectively

RESULTS: Abnormal bleeding and endometrial thickening were the most common indications for the examination in both groups ($p=0.4974$). The duration of hysteroscopy was similar in both groups ($p=0.43$). Additional cervical dilatation was needed in 11 women in the misoprostol group *versus* 9 in the placebo group ($p=0.6323$). In both groups, there was no significant difference in pain intensity or complications. Adverse effects were reported by 25.3% of women using misoprostol (vaginal bleeding in 11.3%, cramping in 12.6%, and diarrhoea in 2.5%; one patient reported both vaginal bleeding and cramping). In the placebo group, only 2.5% of women developed adverse effects ($p<0.0001$).

CONCLUSION: Misoprostol does not reduce the duration of the procedure, need for additional cervical dilatation, or pain intensity and causes more adverse effects when used in postmenopausal women prior to diagnostic hysteroscopy.

CLINICAL TRIAL REGISTRATION: ReBEC (Registration of Brazilian Clinical Trials), RBR-9py4kd.

Keywords: hysteroscopy, postmenopausal women, misoprostol, cervical ripening

Introduction

Hysteroscopy is commonly used in the diagnosis and treatment of intrauterine lesions such as polyps, fibroids, uterine septae, and adhesions; it is also used for the evaluation of abnormal uterine bleeding. Diagnostic hysteroscopy provides a panoramic view of the uterine cavity and permits biopsy of the endometrium ^{1,2}. Additionally, this technique can be performed without anaesthesia ³.

Some limitations associated with this method are stenosis of the cervical os (internal orifice), resulting in unsuccessful hysteroscopy, and pain during the examination ⁴.

Various alternative techniques have been used in an attempt to address these problems, including a reduction in the hysteroscope diameter and the use of pharmacological agents to allow for proper cervical ripening ^{5,6}. Cervical ripening can be achieved by mechanical methods (e.g., use of laminaria tents) and biochemical methods (e.g., use of prostaglandins) ⁷.

Misoprostol, a synthetic methyl-analogue of prostaglandin E1, is the most commonly used prostaglandin. Its major advantages are higher thermostability, a lower risk of adverse effects, and a lower cost compared with natural prostaglandins. The main adverse effects of the drug are pelvic cramping, diarrhoea, vomiting, genital bleeding, and hyperthermia ⁸.

Considering that misoprostol can promote cervical dilatation and cervical softening, this drug is widely used in obstetrics and gynaecology. Studies have shown that it can be used to induce cervical ripening for diagnostic and operative hysteroscopy, mainly in pre-menopausal women; this reduces the need for additional mechanical dilatation prior to the procedure, pain, and other complications ^{9, 10, 11}.

Most studies on this topic are randomized clinical trials and have suggested favourable results with the previous use of misoprostol in pre-menopausal women ¹¹. However, evidence remains scarce on the use of misoprostol in postmenopausal women. Therefore, its effect in postmenopausal women undergoing diagnostic hysteroscopy remains unclear, and no consensus on its recommendation for routine use has been reached.

The aim of this study was to determine the efficacy and safety of prior use of misoprostol or placebo in postmenopausal women undergoing diagnostic hysteroscopy.

Material and Methods

Sample size

The sample size was based on a previous study showing a 44.6% and 66.7% prevalence of a visual analogue scale (VAS) score of >5 for pain during the procedure in patients receiving misoprostol and placebo, respectively¹³. For calculation, an identical proportion of patients was considered in both groups (1:1), the significance level was set at 5%, and the power of the test was 80% (chi-square test). This resulted in 158 patients, which were then divided into 2 groups of 79 patients each.

Study selection

A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial was conducted with 158 postmenopausal women at the Woman's Hospital Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti/CAISM of the University of Campinas (UNICAMP) from September 2014 to February 2016.

All patients were menopausal women who had an indication for endometrial evaluation such as genital bleeding, endometrial thickening seen during ultrasonography, polyps, or fibroids. All patients provided written informed consent to participate in the study. The exclusion criteria were genital infection, no history of sexual intercourse, uterine malformations, mental illness, and current treatment with pelvic radiotherapy.

Randomization and blinding

The 158 women were randomly allocated into 2 groups of 79 patients who received either 200 µg of misoprostol or placebo by the vaginal route 6 hours before diagnostic hysteroscopy without anaesthesia.

Randomization was performed with a computer-generated random-number table in EpiTable, part of the Epi Info 6.04d software program. The table was created with a random label (A or B). The drug labelled A or B was 200 µg of misoprostol or placebo. The investigators were blinded to this information; the drug labels were only known by the pharmacist.

The pharmacist printed brown paper envelopes sequentially numbered from 1 to 158 and filled them with a drug labelled A or B according to the random-number table. The 200-µg misoprostol tablets were manufactured by Pfizer (New York, NY), and the placebo tablets were manufactured by a local pharmacy. The placebo tablets were similar to the misoprostol tablets in shape, size, colour, and weight.

All tablets were stored in the brown paper envelopes. The patients were allocated to the study groups only after they had signed their consent forms. After study inclusion, a numbered envelope was opened for each woman and the collaborator physician inserted the tablet into the posterior vaginal cul-de-sac. The women were instructed to return to the hospital within 6 hours to undergo the examination.

Procedures

All women underwent diagnostic hysteroscopy in a surgical setting without anaesthesia. A rigid hysteroscope based on a 2.9-mm rod–lens system with a 30-degree forward oblique view (Karl Storz GmbH, Tuttlingen, Germany) was used for all hysteroscopy procedures. The technique was applied as described by Tantini ¹⁴ and was followed by endometrial biopsy using a Pipelle Endometrial Suction Curette (CooperSurgical Inc., Trumbull, CT).

The duration of the procedure was measured with a Casio chronometer (Casio Inc., Tokyo, Japan), starting with the introduction of the hysteroscope through the external cervical os until its removal through the same route at the end of the procedure. The presence and intensity of pain during cervical grasping with a Pozzi tenaculum forceps, during the examination, during endometrial biopsy, and 60 minutes after the examination were evaluated using a VAS ranging from 0 (no pain) to 10 (worst pain imaginable) ¹⁵. Before the procedure, the VAS was presented to the study participants with an explanation of the aims and procedures for pain evaluation.

The need for additional cervical dilatation and the presence of adverse effects including genital bleeding, nausea, vomiting, diarrhoea, and hyperthermia were recorded. Complications such as uterine perforation, false passage, lacerations of the uterine cervix, and infections were evaluated.

The present study was approved by the Research Ethics Committee of the Faculty of Medical Science of State University of Campinas (no. 286144) and registered as RBR-9py4kd in REBEC (Registration of Brazilian Clinical Trials). All criteria of the Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) were followed.

Statistical analysis

The chi-square test, Fisher's exact test, and the Mann–Whitney test were used as appropriate. A probability value (p-value) of <0.05 was considered statistically significant. SAS version 9.04 (SAS Inc., Cary, NC) was used for all statistical analyses.

Results

In total, 180 women were eligible for the study; 160 were included, and 158 completed the trial. The excluded women comprised 18 who declined to participate and 2 who missed the examination day. One woman in each group refused to undergo the examination after administration of the intervention (misoprostol or placebo). A flow chart of the study is presented in Figure 1.

There was no significant difference in age, body mass index, time since menopause, parity, number of caesarean sections, race, religion, marital status, profession, level of education, or diseases associated with arterial hypertension and diabetes between the two groups (Table 1).

The indications for the performance of hysteroscopy were also similar in both groups. The indication for hysteroscopy was postmenopausal bleeding in approximately half of the patients and endometrial thickening in the other half. The average endometrial thickness as measured by ultrasound was 10 mm in the misoprostol group and 9 mm in the placebo group ($p=0.65$) (Table 2).

The examination could not be performed in 12 women in the misoprostol group and 14 women in the placebo group because of severe stenosis associated with pain. There was no need for cervical dilatation in the majority of women from both groups. Significantly more adverse effects occurred in the misoprostol group ($n=20$, 25.3%) than in the placebo group ($n=2$, 2.5%) ($p<0.0001$). Adverse effects reported in the misoprostol group were vaginal bleeding in 9 patients (11.3%), cramping in 10 (12.6%), and diarrhoea in 2 (2.5%); 1 patient reported both vaginal bleeding and cramping pain. In the placebo group, two patients complained of pelvic cramping (2.5%).

The duration of hysteroscopy was similar in both groups: 2.5 ± 2.7 minutes in the misoprostol group and 2.1 ± 1.6 minutes in the placebo group ($p=0.43$) (Table 3).

The VAS score for pain intensity during grasping of the uterine cervix was 3.29 ± 3.09 in the misoprostol group and 3.52 ± 3.06 in the placebo group. The score for pain

severity during the examination was 5.27 ± 3.52 in the misoprostol group and 5.53 ± 3.36 in the placebo group, and that during biopsy was 4.08 ± 3.46 in the misoprostol group and 3.83 ± 3.34 in the placebo group. There was no significant difference in pain intensity between the two groups ($p=0.52$, $p=0.69$, and $p=0.68$, respectively). Sixty minutes after the examination, both groups reported a low pain score (Table 4).

With respect to complications, two patients in the misoprostol group developed lacerations and one sustained the creation of false tracts (3.79%). No complications occurred in the placebo group ($p=0.12$) (data not shown).

Discussion

This study was conducted to evaluate the effectiveness and safety of misoprostol for cervical ripening in postmenopausal women undergoing diagnostic hysteroscopy.

We found that using misoprostol before diagnostic hysteroscopy performed without anaesthesia provided no clinical benefits because of the lack of a significant difference in the need for additional cervical dilatation, duration of the procedure, pain intensity during the examination, or incidence of complications. However, we observed more adverse effects in the patients who used misoprostol prior to the diagnostic hysteroscopy.

With respect to cervical ripening, there was no need for additional cervical dilatation in the majority of women from both groups. These findings are consistent with those of other studies also showing no significant differences in cervical ripening using misoprostol prior to operative hysteroscopy in postmenopausal women ¹². One study that used a larger dose of misoprostol (1000 µg) associated with oestrogen therapy showed an effect of misoprostol on cervical preparation ¹⁶. A systematic review of 17 randomized studies that evaluated the need for cervical dilatation with doses of misoprostol ranging from 200 to 1000 µg showed no significant difference with previous use of misoprostol in postmenopausal women. The authors concluded that misoprostol prior to hysteroscopy appears to be effective only in premenopausal women ².

Few studies in the literature have evaluated pain during diagnostic hysteroscopy. In the present study, the pain intensity during grasping of the uterine cervix, during the examination, during the endometrial biopsy, and after the end of the procedure was similar between the two groups. This finding indicates that misoprostol did not

decrease the intensity of pain in these women when compared with the placebo group. In a Brazilian study published by Costa (2008) ¹³, 200 µg of misoprostol administered by the vaginal route before diagnostic hysteroscopy in 120 women showed similar data regarding pain intensity during grasping of the uterine cervix, during endometrial biopsy, and after the end of the procedure. However, these authors found a lower pain intensity during the procedure in the misoprostol group than in the placebo group, which differs from our results. In 2016, Fouda et al. ¹⁷ compared 400 µg of misoprostol vaginal *versus* uterine straightening by bladder distension for pain relief in postmenopausal women undergoing diagnostic hysteroscopy on an outpatient basis and found that this vaginal dose of misoprostol more effectively relieved pain than did bladder distension.

We observed no difference in the procedure duration between the two groups. This finding is similar to data published by Costa ¹³, who evaluated diagnostic hysteroscopy, as well as to data in other studies of operative hysteroscopy ^{18, 19}.

The incidence of complications in our study was 3.79%. Two patients developed lacerations and one sustained the creation of false tracts; all three patients were in the misoprostol group. This rate is consistent with those reported in the literature (0.28%–12.00%) ^{20, 21}.

In the present study, women using misoprostol displayed significantly more adverse effects such as genital bleeding, abdominal cramping pain, and diarrhoea than women in the placebo group. These results are similar to those found in the literature. A review of 32 studies showed that misoprostol has more adverse effects than placebo (risk difference, 0.07; 95% confidence interval, 0.01–0.12). The most commonly reported adverse effects were abdominal cramping (25.1%), vaginal bleeding (16.7%), diarrhoea (7.4%), and nausea (7.1%) ¹².

A limitation of this study may be related to the different routes, doses, and frequencies of misoprostol administration. Misoprostol has been used in doses of 200, 400, 800, and 1000 µg and administered by the oral, rectal, and vaginal route. In the present study, we administered 200 µg of misoprostol by the vaginal route. This is the lowest recommended dose and could be the reason for its ineffectiveness. However, a meta-analysis revealed that a 200- or 400-µg dose of vaginal misoprostol is optimal and may be a simple and effective method for cervical ripening ²². Nonetheless, it is important to highlight that this is one of few randomized, placebo-

controlled clinical trials to include only postmenopausal women using misoprostol for diagnostic hysteroscopy.

Conclusion

The present data indicate that misoprostol does not provide efficient cervical ripening, fails to reduce pain during the performance of diagnostic hysteroscopy without anaesthesia, and is associated with more adverse effects than placebo when used in postmenopausal women prior to diagnostic hysteroscopy. These findings suggest that there is insufficient evidence to recommend the routine use of misoprostol before diagnostic hysteroscopy in postmenopausal women.

References

- 1 - Polyzos NP, Zavos A, Valachis A, Dragamestianos C, Blockeel C, Stoop D, Papanikolaou EG, Tournaye H, Devroey P, Messinis IE. Misoprostol prior to hysteroscopy in premenopausal and post-menopausal women. A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2012;18(4):393-404.
- 2 – Gkrozou F, Koliopoulos G, Vrekoussis T, Valasoulis G, Lavasidis L, Navrozoglou I, Paschopoulos M. A systematic review and meta-analysis of randomized studies comparing misoprostol *versus* placebo for cervical ripening prior to hysteroscopy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011;158(1):17-23.
- 3 - Bettocchi S, Ceci O, Nappi L, Di Venere R, Masciopinto V, Pansini V, Pinto L, Santoro A, Cormio G. Operative office hysteroscopy without anesthesia: analysis of 4863 cases performed with mechanical instruments. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*. 2004;11(1):59-61.
- 4 - Kabli N, Tulandi T. A randomized trial of outpatient hysteroscopy with and without intrauterine anesthesia. *J Minim Invasive Gynecol*. 2008;15(3):308-10.
- 5 – Karakus S, Akkar OB, Yildiz C, Yenicesu GI, Cetin M, Cetin A. Comparison of effectiveness of laminaria *versus* vaginal misoprostol for cervical preparation before operative hysteroscopy in women of reproductive age: a prospective randomized trial. *J Minim Invasive Gynecol*. 2016;23(1):46-52.
- 6 - Cooper NA, Khan KS, Clark TJ. Local anaesthesia for pain control during outpatient hysteroscopy: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010 23;340:c1130.
- 7 - Al-Fozan H, Firwana B, Al Kadri H, Hassan S, Tulandi T. Preoperative ripening of the cervix before operative hysteroscopy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015,23;4.
- 8 - Choksuchat C. Clinical use of misoprostol in nonpregnant women: review article. *J Minim Invasive Gynecol*. 2010;17(4):449-55.
- 9 - Crane JM, Healey S. Use of misoprostol before hysteroscopy: a systematic review. *J Obstet Gynaecol Can*. 2006;28:373–79.
- 10- Jansen FW, Vredevoogd CB, van Ulzen K, Hermans J, Trimbos JB, Trimbos-Kemper TC. Complications of hysteroscopy: a prospective, multicenter study. *Obstet Gynecol*. 2000;96(2):266-70.

- 11- Fiala C, Gemzell-Danielsson K, Tang OS, von Hertzen H. Cervical priming with misoprostol prior to transcervical procedures. *Int J Gynaecol Obstet.* 2007;99Suppl 2:S168-71.
- 12- Zhuo Z, Yu H, Jiang X. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials on the effectiveness of cervical ripening with misoprostol administration before hysteroscopy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2016;132(3):272-7.
- 13 - da Costa AR, Pinto-Neto AM, Amorim M, Paiva LH, Scavuzzi A, Schettini J. Use of misoprostol prior to hysteroscopy in postmenopausal women: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Minim Invasive Gynecol.* 2008; 15(1):67-73.
- 14 - C Tantini, Técnica do Exame de Histeroscopia In: L Mencaglia, LC Albuquerque Neto, Histeroscopia Diagnóstica São Paulo: Medsi (2002), pp. 119-128.
- 15 –Collins SL, Moore RA, McQuay HJ. The visual analogue pain intensity scale: what is moderate pain in millimetres? *Pain.* 1997;72(1-2):95-7.
- 16 - Oppegaard KS, Lieng M, Berg A, Istre O, Qvigstad E, Nesheim BI. Does self-administered vaginal misoprostol result in cervical ripening in postmenopausal women after 14 days of pre-treatment with estradiol? Trial protocol for a randomised, placebo-controlled sequential trial. *BJOG.* 2008;115(7):917-e10.
- 17 – Fouda UM, Elshaer HS, Elsetohy KA, Youssef MA. Misoprostol *versus* uterine straightening by bladder distension for pain relief in postmenopausal patients undergoing diagnostic office hysteroscopy: a randomised controlled non-inferiority trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016;203:326-30.
- 18 - Fung TM, Lam MH, Wong SF, Ho LC. A randomised placebo- controlled trial of vaginal misoprostol for cervical priming before hysteroscopy in postmenopausal women. *BJOG* 2002;109(5):561-5.
- 19 - Barcaite E, Bartusevicius A, Railaite DR, Nadisauskiene R. Vaginal misoprostol for cervical priming before hysteroscopy in perimenopausal and postmenopausal women. *Int J Gynaecol Obstet.* 2005;91(2):141-5.
- 20 - Scottish Hysteroscopy Audit Group. A Scottish audit of hysteroscopic surgery for menorrhagia: Complications and follow up. *Br J Obstet Gynaecol.* 1995;102(3):249–254.

- 21- Jansen FW, Vredevoogd CB, van Ulzen K, Hermans J, Trimbos JB, Trimbos-Kemper TC. Complications of hysteroscopy: a prospective, multicenter study. *Obstet Gynecol.* 2000;96(2):266-70.
- 22- Hua Y, Zhang W, Hu X, Yang A, Zhu X. The use of misoprostol for cervical priming prior to hysteroscopy: a systematic review and analysis. *Drug Des Devel Ther.* 2016 Sep 6;10:2789-2801.

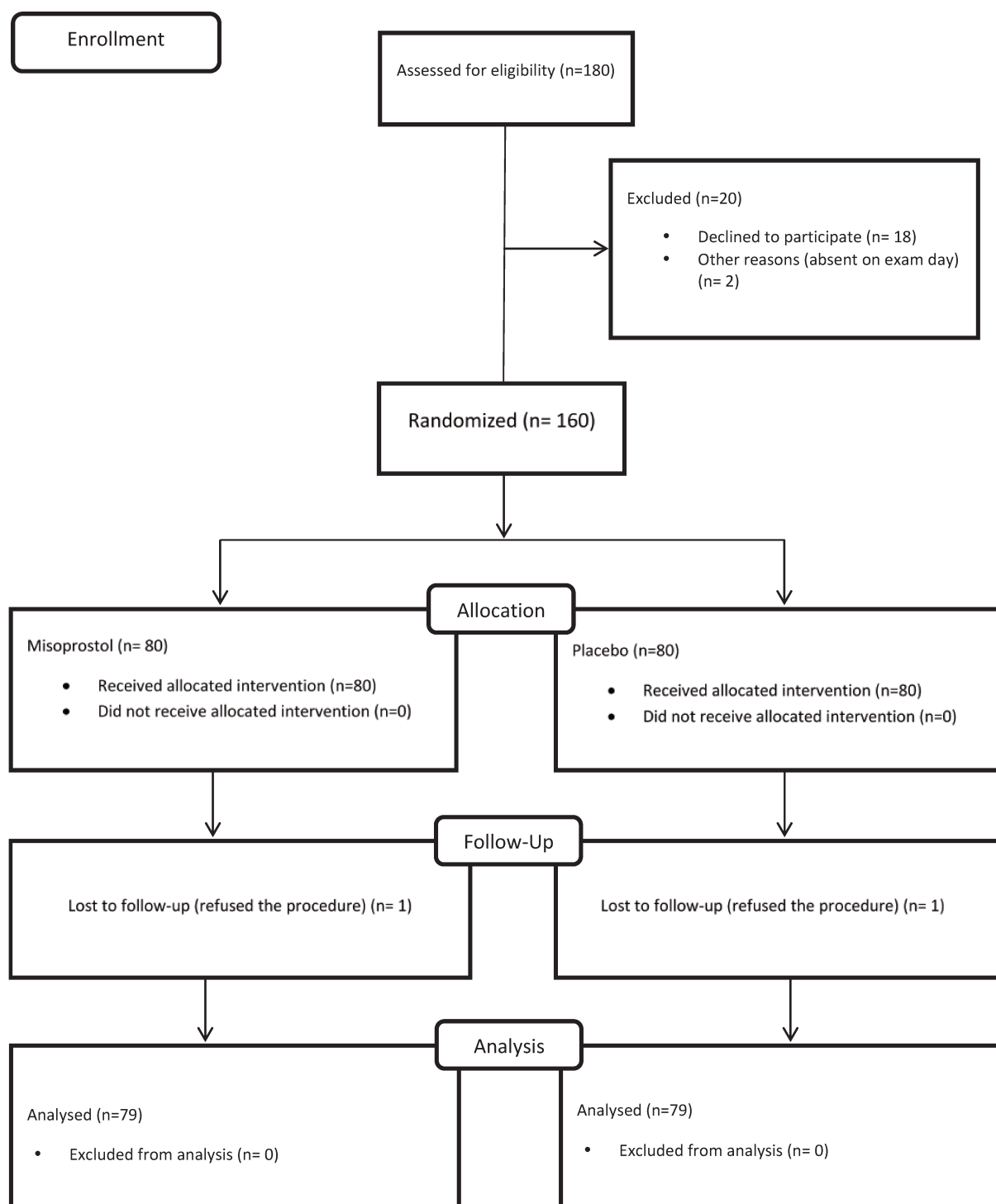


Figure 1. Flow chart of the patients included in the study

Table 1. Demographics and clinical characteristics of menopausal women undergoing diagnostic hysteroscopy with previous use of misoprostol or placebo

Characteristics	Misoprostol (n=79)	Placebo (n=79)	P-value
Age in years (mean, SD)	62(8.2)	60(7.3)	0.2289*
BMI (mean, SD)	30.5(5.5)	31.2(5.4)	0.2025*
Time since menopause-years (mean, SD)	12(8.2)	11(8.3)	0.4470*
Parity (mean, SD)	3(2.33)	3(2.11)	0.9180*
Cesarean sections (mean, SD)	1(1.13)	0(0.93)	0.3224*
Race: White (n, %)	56(70.9)	48(60.8)	0.093 [†]
Religion: catholic (n, %)	45(57.0)	50(63.3)	0.5696 [†]
Marital status: married (n, %)	46(58.2)	50(63.3)	0.093 [†]
Profession: home (n, %)	36(45.6)	34(43.0)	0.8924 [†]
Schooling: elementary (n, %)	47(59.5)	43(54.5)	0.5367 [†]
Arterial hypertension (n, %)	50(63.3)	50(63.3)	1.000 [†]
<i>Diabetes Mellitus</i> (n, %)	18(22.8)	23(29.1)	0.3642 [†]
Use hormonal therapy (n, %)	6(7.6)	0(0)	0.028 [‡]

SD = standard deviation, BMI = body mass index

*Mann–Whitney test, [†]chi-square test, [‡]Fisher's exact test

Table 2. Indications for performance of diagnostic hysteroscopy with previous use of misoprostol or placebo

Indications	Misoprostol (n=79)	Placebo (n=79)	<i>P</i> -value
Abnormal bleeding (n, %)	36(45.6)	34(43.0)	0.4974*
Endometrial thickening (n, %)	43(54.4)	45(57.0)	0.4974*
Endometrial thickening - mm (mean, SD)	10(5.1)	9(5.7)	0.6504 [†]

SD = standard deviation

*Chi-square test, [†]Mann–Whitney test

Table 3. Intraoperative findings and adverse effects in postmenopausal women with previous use of misoprostol or placebo

Results	Misoprostol		Placebo		<i>P</i> -value	RR	95%CI
	n	%	n	%			
Examination							
Yes	67	84.8	65	82.3	0.6678	1.09	0.74-1.62*
No	12	15.2	14	17.7			
Need for cervical dilatation							
Yes	11	13.9	9	11.4	0.6323	1.13	0.68-1.88*
No	68	86.1	70	88.6			
Adverse effects							
Yes	20	25.3	2	2.5	<0.0001	0.16	0.04-0.61*
genital bleeding	9	11.3	0	0			
abdominal cramping	10	12.6	2	2.5			
diarrhea	2	2.5	0	0			
No	59	74.7	77	97.5			
Time of examination (min)							
(mean, SD)	2.5(2.7)		2.1(1.6)		0.4337	0.43	-1.14-0.28†

RR = relative risk, CI = confidence interval, SD = standard deviation

Table 4. Pain intensity score (visual analogue scale) in postmenopausal women with previous use of misoprostol or placebo

Results	Misoprostol		Placebo		<i>P</i> -value*	RR	95%CI
	mean	SD	mean	SD			
Pain of grasping of the uterine cervix	3.29	3.09	3.52	3.06	0.5297	0.23	-0.74-120
Pain during examination	5.27	3.52	5.53	3.36	0.6953	0.27	-0.82-1.35
Pain of endometrial biopsy	4.08	3.46	3.83	3.34	0.6887	-0.25	-1.43-0.93
Pain after examination	0.47	1.56	0.29	1.11	0.7201	-0.18	-0.6-0.25

RR = relative risk, CI = confidence interval

*Mann–Whitney test

5. DISCUSSÃO GERAL

A histeroscopia é o exame considerado padrão-ouro no diagnóstico de patologias endometriais e nos dias atuais, está cada vez mais frequente a sua indicação para as mulheres na pós-menopausa seja por sangramento vaginal, por espessamento endometrial ou por suspeita de pólipos ou miomas. A investigação de patologias endometriais ocorre principalmente em mulheres com idade avançada, que muitas vezes apresentam diversas comorbidades que aumentam o risco cirúrgico. Por esse motivo, a histeroscopia diagnóstica muitas vezes é realizada ambulatorialmente para se confirmar a indicação do procedimento cirúrgico e evitar risco cirúrgico desnecessário.

A realização da histeroscopia diagnóstica, apesar de parecer simples, pode ser prejudicada e dificultada pelo estreitamento natural do canal cervical observado nesta fase da vida da mulher. A tentativa de ultrapassar com o histeroscópio este estreitamento pode causar desconforto e dor para a mulher que esta sendo submetida ao exame.

O misoprostol é um medicamento que vem sendo utilizado para preparar o colo do útero previamente à inserção de DIU, biópsia endometrial, inseminação intra-uterina e mesmo, à histeroscopia (14).

Vários estudos têm mostrado que o misoprostol facilita a realização de histeroscopia na menacme diminuindo a dor durante o procedimento (29, 34). Existem poucos estudos publicados sobre seu uso em mulheres na pós-menopausa. Este estudo foi realizado com o propósito de avaliar a eficácia do misoprostol e segurança no preparo do colo do útero previamente à histeroscopia diagnóstica em mulheres na pós-menopausa.

Em relação à dose utilizada, existe uma heterogeneidade entre os estudos com doses que variam de 200µg a 1000µg, porém levando em consideração o impacto dos possíveis efeitos adversos em mulheres com comorbidades e idade avançada das mulheres que são o grupo do estudo, optamos pela menor dose mais comumente estudada, a dose de 200µg. Concordante com nosso estudo, uma meta-análise recentemente publicada, mostrou que a dose de 200 µg a 400 µg por via vaginal se mostrou ideal por ser simples e efetiva no preparo do colo cervical prévia à histeroscopia (35).

No presente estudo, nós encontramos que o uso prévio do misoprostol à histeroscopia diagnóstica não trouxe benefício visto que não houve diferença significativa em relação à necessidade de dilatação adicional do colo, ao tempo de duração do procedimento, frequência e intensidade da dor durante o exame e complicações. Entretanto, nós observamos uma frequência maior de efeitos colaterais no grupo que utilizou o misoprostol.

Em relação ao preparo do colo do útero, não houve a necessidade de dilatação adicional do colo na maioria das mulheres de ambos os grupos. Esse achado está em concordância com uma revisão sistemática que avaliou a necessidade de dilatação cervical incluindo 17 estudos randomizados e concluiu que não existe diferença significativa com o uso do misoprostol (36).

Em relação ao tempo de procedimento, nós não observamos diferença entre os grupos. Esse achado é semelhante ao único ensaio clínico com histeroscopia diagnóstica em mulheres na pós-menopausa publicado por Costa (29) e outros estudos com histeroscopia cirúrgica (22, 26).

Existem poucos estudos na literatura que avaliaram a dor na histeroscopia diagnóstica. Nós observamos que a intensidade da dor no pinçamento do colo, durante o exame, na biópsia endometrial e depois de 60 minutos do término do exame foram semelhantes entre os grupos mostrando que o misoprostol não diminuiu a intensidade da dor destas mulheres quando comparada ao placebo. Um ensaio clínico brasileiro publicado anteriormente por Costa (2008) (29) com 120 mulheres também mostrou dados semelhantes em relação à intensidade da dor no pinçamento do colo, durante a biópsia endometrial e depois do exame nas mulheres que utilizaram 200µg de misoprostol por via vaginal antes da histeroscopia diagnóstica. Entretanto, estes autores encontraram menor intensidade da dor durante o exame de histeroscopia no grupo das mulheres que utilizaram misoprostol em relação ao grupo das que utilizaram placebo, o que difere dos nossos resultados. Em estudo recente publicado por Fouda e colaboradores em 2016 comparando o uso vaginal de 400µg de misoprostol *versus* retificação uterina pela distensão vesical no alívio da dor em mulheres na pós-menopausa que se submeteram à histeroscopia diagnóstica mostrou que esta dose vaginal foi mais efetiva que a distensão vesical no alívio da dor durante este procedimento ambulatorial (37).

A incidência de complicações no nosso estudo foi de 3,79% o que está dentro das taxas publicadas na literatura que variam de 0,28 a 12% (9, 11).

No nosso estudo, as mulheres que utilizaram misoprostol apresentaram mais efeitos adversos como sangramento, cólicas e diarreia comparadas àquelas que utilizaram placebo. A literatura tem mostrado que o misoprostol tem mais efeitos adversos que o placebo sendo que os mais relatados são cólicas (25,1%), sangramento vaginal (16,7%), diarreia (7,4%) e náuseas (7,1%) (28).

É importante ressaltar que realizamos um ensaio clínico randomizado, placebo controlado que é considerado o desenho de estudo com evidência nível A para avaliar o efeito de uma intervenção. Além disso, este é um dos poucos ensaios clínicos randomizados, placebo controlados de uso prévio de misoprostol à histeroscopia diagnóstica que incluiu somente mulheres na pós-menopausa.

Pode-se concluir que o misoprostol não se mostrou eficaz em diminuir a necessidade de dilatação cervical adicional, diminuir o tempo de procedimento, diminuir a incidência de complicações e nem em reduzir a dor durante a realização de histeroscopia diagnóstica sem anestesia com maior incidência de efeitos adversos em mulheres na pós-menopausa. Estes resultados sugerem que não há evidências suficientes para recomendar o uso rotineiro de misoprostol antes histeroscopia em mulheres na pós-menopausa.

6. CONCLUSÃO

- Não houve diferença significativa na necessidade de dilatação cervical adicional antes da histeroscopia em mulheres que utilizaram misoprostol prévio ou placebo ($p=0,63$).
- O tempo de duração da histeroscopia foi equivalente em ambos os grupos ($p=0,43$).
- Não houve diferença significativa na frequência e intensidade da dor durante a histeroscopia, pinçamento do colo do útero e biópsia endometrial em mulheres que utilizaram misoprostol prévio ou placebo ($p=0,69$, $p=0,52$ e $p=0,68$).
- Em relação às complicações, não houve diferença na incidência de complicações tanto no grupo que utilizou o misoprostol quanto no grupo que utilizou o placebo ($p=0,12$). Não houve diferença na frequência e intensidade da dor 60 minutos após o procedimento.
- A frequência de efeitos adversos foi maior no grupo das mulheres que utilizaram misoprostol (25,3%) em relação ao grupo placebo (2,5%) e os efeitos adversos relatados foram sangramento vaginal, cólica e diarreia ($p<0,0001$).

7. REFERÊNCIAS

1. Pelicano M, Guida M, Zullo F, Lavitola G, Cirillo D, Nappi C. Carbondioxide *versus* normal saline as a uterine distension medium for diagnostic vaginoscopic hysteroscopy in infertile patients: a prospective, randomized, multicenter study. *Fertil Steril*. 2003;79(2): 418-21.
2. de Wit AC, Vleugels MP, de Kruif JH. Diagnostic hysteroscopy: a valuable diagnostic tool in the diagnosis of structural intra-cavitary pathology and endometrial hyperplasia or carcinoma? Six years of experience with non-clinical diagnostic hysteroscopy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;110: 79-82.
3. Cooper JM, Brady RM. Hysteroscopy in the management of abnormal uterine bleeding. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 1999;26(1):217-36.
4. Nezhat's history of endoscopy. Chapter 8: Desormeaux
5. Russell JB. History and development of hysteroscopy. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 1988;15(1):1-11.
6. vanDongen H, de Kroon CD, Jacobi CE, Trimbos JB, Jansen FW. Diagnostic hysteroscopy in abnormal uterine bleeding: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2007;114(6):664-75. Review.
7. Fouda UM, Gad Allah SH, Elshaer HS. Optimal timing of misoprostol administration in nulliparous women undergoing office hysteroscopy: a randomized double-blind placebo-controlled study. *Fertil Steril* 2016;106(1):196-201.
8. Baxter AJ, Beck B, Phillips K. A randomized prospective trial of rigid and flexible hysteroscopy in an outpatient setting. *Gynaecol Endosc* 2002;11:357-64.
9. Jansen FW, Vredevoogd CB, van Ulzen K, Hermans J, Trimbos JB, Trimbos-Kemper TC. Complications of hysteroscopy: a prospective, multicenter study. *Obstet Gynecol*. 2000;96(2):266-70.
10. George AV, Basim AR. New developments in ambulatory hysteroscopic surgery. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2005;19: 727-42.
11. Scottish Hysteroscopy Audit Group. A Scottish audit of hysteroscopic surgery for menorrhagia: Complications and follow up. *Br J Obstet Gynaecol*. 1995;102(3):249-254.

12. Propst AM, Liberman RF, Harlow BL, Ginsburg ES. Complications of hysteroscopic surgery: predicting patients at risk. *Obstet Gynecol.* 2000;96(4): 517–520.
13. Ngai SW, Chan YM, Ho PC. The use of misoprostol prior to hysteroscopy in postmenopausal women. *Hum Reprod.* 2001;16(7):1486-8.
14. Choksuchat C. Clinical use of misoprostol in nonpregnant women: review article. *J Minim Invasive Gynecol.* 2010;17(4):449-55.
15. Al-Fozan H, Firwana B, Al Kadri H, Hassan S, Tulandi T. Preoperative ripening of the cervix before operative hysteroscopy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Apr 23;4:CD005998.
16. Tang OS, Gemzell-Danielsson K, Ho PC. Misoprostol: pharmacokinetic profiles, effects on the uterus and side-effects. *Int J Gynaecol Obstet.* 2007;99Suppl 2:S160-7.
17. Arias F. Pharmacology of oxytocin and prostaglandins. *Clin Obstet Gynecol.* 2000;43(3):455-68.
18. Crane JM, Healey S. Use of misoprostol before hysteroscopy: a systematic review. *J Obstet Gynaecol Can.* 2006;28:373–79.
19. Fiala C, Gemzell-Danielsson K, Tang OS, von Hertzen H. Cervical priming with misoprostol prior to transcervical procedures. *Int J Gynaecol Obstet.* 2007;99Suppl 2:S168-71.
20. Batukan C, Ozgun MT, Ozcelik B, Aygen E, Yilmaz Sahin Y, Turkyilmaz C. Cervical ripening before operative hysteroscopy in premenopausal woman: a randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of vaginal and oral misoprostol. *Fertil Steril.* 2008;89(4):966-73.
21. Kant A, Divyakumar, Priyambada U. A randomized trial of vaginal misoprostol for cervical priming before hysteroscopy in postmenopausal women. *J Midlife Health.* 2011;2(1):25-7.
22. Barcaite E, Bartusevicius A, Railaite DR, Nadisauskiene R. Vaginal misoprostol for cervical priming before hysteroscopy in perimenopausal and postmenopausal women. *Int J Gynaecol Obstet.* 2005;91(2):141-5.
23. Thomas JA, Leyland N, Durand N, Windrim RC. The use of oral misoprostol as a cervical ripening agent in operative hysteroscopy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186(5):876-9.
24. Oppegaard KS, Lieng M, Berg A, Istre O, Qvigstad E, Nesheim BI. A

- combination of misoprostol and estradiol for preoperative cervical ripening in postmenopausal women: a randomised controlled trial. *BJOG*. 2010;117(1):53-61.
25. Casadei L, Piccolo E, Manicuti C, Cardinale S, Collamarini M, Piccione E. Role of vaginal estradiol pretreatment combined with vaginal misoprostol for cervical ripening before operative hysteroscopy in postmenopausal women. *Obstet Gynecol Sci*. 2016;59(3):220-6.
 26. Fung TM, Lam MH, Wong SF, Ho LC. A randomised placebo- controlled trial of vaginal misoprostol for cervical priming before hysteroscopy in postmenopausal women. *BJOG* 2002;109(5):561-5.
 27. Polyzos NP, Zavos A, Valachis A, Dragamestianos C, Blockeel C, Stoop D, Papanikolaou EG, Tournaye H, Devroey P, Messinis IE. Misoprostol prior to hysteroscopy in premenopausal and post-menopausal women. A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2012;18(4):393-404.
 28. Zhuo Z, Yu H, Jiang X. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials on the effectiveness of cervical ripening with misoprostol administration before hysteroscopy. *Int J Gynaecol Obstet*. 2016;132(3):272-7
 29. da Costa AR, Pinto-Neto AM, Amorim M, Paiva LH, Scavuzzi A, Schettini J. Use of misoprostol prior to hysteroscopy in postmenopausal women: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Minim Invasive Gynecol*. 2008;15(1):67-73.
 30. Waddell G, Desindes S, Takser L, Beauchemin MC, Bessette P. Cervical ripening using vaginal misoprostol before hysteroscopy: a double-blind randomized trial. *J Minim Invasive Gynecol*. 2008;15(6):739-44.
 31. Issat T, Beta J, Nowicka MA, Malgorzata AN, Maciejewski T, Jakimiuk AJ. A randomized, single blind, placebo-controlled trial for the pain reduction during the outpatient hysteroscopy after ketoprofen or intravaginal misoprostol. *J Minim Invasive Gynecol*. 2014;21(5):921-7.
 32. CONSORT 2010 checklist- Consolidated Standards of Reporting Trials [online] [citado em 03 de marco de 2013]. Disponível em: <http://www.consort-statement.org/>
 33. Collins SL, Moore RA, McQuay HJ. The visual analogue pain intensity scale: what is moderate pain in millimetres? *Pain*. 1997;72(1-2):95-7.

34. Esin S, Baser E, Okuyan E, Kucukozkan T. Comparison of sublingual misoprostol with lidocaine spray for pain relief in office hysteroscopy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Minim Invasive Gynecol*. 2013;20(4):499-504.
35. Hua Y, Zhang W, Hu X, Yang A, Zhu X. The use of misoprostol for cervical priming prior to hysteroscopy: a systematic review and analysis. *Drug Des Devel Ther*. 2016 Sep 6;10:2789-2801.
36. Gkrozou F, Koliopoulos G, Vrekoussis T, Valasoulis G, Lavasidis L, Navrozoglou I, Paschopoulos M. A systematic review and meta-analysis of randomized studies comparing misoprostol *versus* placebo for cervical ripening prior to hysteroscopy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011;158(1):17-23.
37. Fouda UM, Elshaer HS, Elsetohy KA, Youssef MA. Misoprostol *versus* uterine straightening by bladder distension for pain relief in postmenopausal patients undergoing diagnostic office hysteroscopy: a randomised controlled non-inferiority trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016;203:326-30.

8. ANEXOS

ANEXO 1 - PARECER DO CEP

FACULDADE DE CIÊNCIAS
MÉDICAS - UNICAMP
(CAMPUS CAMPINAS)



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO, CONTROLADO, PLACEBO DO USO DO MISOPROSTOL PARA HISTEROSCOPIA DIAGNÓSTICA EM MULHERES NA PÓS-MENOPAUSA

Pesquisador: daniela angerame yela gomes

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 13667113.8.0000.5404

Instituição Proponente: Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti - CAISM

Patrocinador Principal: Fundação de Amparo a Pesquisa de São Paulo ((FAPESP))

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 286.144

Data da Relatoria: 14/05/2013

Apresentação do Projeto:

A histeroscopia é considerada por muitos autores como um exame padrão ouro na avaliação do endométrio, quando excluída a biópsia. Contudo, este procedimento pode apresentar alguma dificuldade, principalmente na passagem do aparelho através do orifício cervical interno. Esta dificuldade é exacerbada quando o procedimento é realizado em pacientes na pós-menopausa. Muitos ensaios controlados com o misoprostol sugerem vantagens no seu uso prévio ao exame histeroscópico, visando diminuir a resistência da cérvix uterina; entretanto, este tipo de estudo ainda é escasso quando se compara o uso do misoprostol prévio a histeroscopia diagnóstica em mulheres na pós-menopausa. Sujeitos e métodos: será realizado um estudo tipo ensaio clínico, duplamente mascarado, randomizado, em mulheres pós-menopausadas que se submeterão à histeroscopia diagnóstica sem anestesia, no Centro de Atenção Integral da Mulher (CAISM) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Serão incluídas 158 pacientes alocadas aleatoriamente em dois grupos, sendo 79 com uso de 200ug de misoprostol via vaginal e 79 com uso de placebo. Serão estudadas as seguintes variáveis: tempo do procedimento, frequência 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-procedimento imediato). Análise dos

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br

**FACULDADE DE CIÊNCIAS
MÉDICAS - UNICAMP
(CAMPUS CAMPINAS)**



Continuação do Parecer: 286.144

dados: Para a análise estatística, serão utilizados os testes de qui-quadrado de associação, testes exato de Fisher e Mann-Whitney para a comparação dos grupos, além dos testes de t Student ou Kruskal Wallu para avaliar a relação custo efetividade, considerando um erro alfa menor que 5%. Para a realização destes procedimentos será utilizado o SAS versão 9.02.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar os efeitos do uso do misoprostol no colo uterino nas mulheres na pós-menopausa, submetidas à histeroscopia diagnóstica sem analgesia e comparar o custo efetivo desta droga para o procedimento.

Objetivos Secundários:

. Comparar a necessidade de dilatação cervical após o uso de misoprostol ou placebo antes da histeroscopia.

. Comparar a frequência e intensidade da dor (EVA) durante o procedimento, pinçamento da cérvix e biópsia após o uso de misoprostol ou placebo antes da histeroscopia.

. Comparar o tempo total de duração do procedimento após o uso de misoprostol ou placebo antes da histeroscopia.

. Comparar a presença de efeitos colaterais (sangramento genital, náuseas, vômitos, diarreia, aumento da temperatura) após o uso de misoprostol ou placebo antes da histeroscopia.

. Comparar a frequência de complicações como perfuração uterina, falso pertuito, laceração cervical, infecções e dor pós exame (com 15, 30, 45 e 60 minutos) após o uso de misoprostol ou placebo antes da histeroscopia. Comparar o custo-efetivo do uso das drogas após o uso de misoprostol ou placebo antes da histeroscopia.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos são aqueles inerentes ao procedimento de histeroscopia diagnóstica: perfuração uterina, falso pertuito, laceração cervical, infecções e dor no pós-procedimento imediato.

Os efeitos colaterais associados ao uso de misoprostol referidos são: sangramento genital, náuseas, vômitos, diarreia e hipertermia.

Como benefício, os pesquisadores esperam facilitar a realização da histeroscopia com o uso do misoprostol, em mulheres na pós-menopausa.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo do tipo ensaio clínico, duplamente mascarado e randomizado que visa avaliar a ação do misoprostol administrado a mulheres na pós-menopausa, previamente a histeroscopia diagnóstica

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br

**FACULDADE DE CIENCIAS
MEDICAS - UNICAMP
(CAMPUS CAMPINAS)**



Continuação do Parecer: 286.144

sem anestesia. Serão estudadas pacientes alocadas aleatoriamente em dois grupos: (200ug de misoprostol via vaginal, 8h antes do exame) e placebo. Serão avaliados: tempo do procedimento, frequência 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-procedimento imediato). Os critérios de inclusão e exclusão são mencionados (a seleção dos sujeitos é apresentada de forma incompleta no arquivo da Plataforma Brasil, mas está completa no texto do projeto de pesquisa encaminhado em anexo).

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Além do projeto de pesquisa, foram apresentados: folha de rosto com assinatura do responsável pela Instituição Proponente (CAISM/Unicamp); aprovação do projeto de pesquisa pela Comissão de Pesquisa do DTG/CAISM; adendo sobre a regulamentação do uso restrito do Misoprostol (citando 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) e explicando sobre a origem das preparações de Misoprostol (200 ug) e de placebo que serão utilizadas no presente projeto de pesquisa (indústria farmacêutica responsável: Hebron S/A Indústrias Químicas e Farmacêuticas); orçamento estimado (com indicação de previsão de solicitação de financiamento à FAPESP; ficha para coleta de dados clínicos. Com relação ao Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), a versão apresentada necessita de alterações / complementações (vide o item Conclusões ou pendências e lista de inadequações).

Recomendações:

1. Lembramos que o TCLE deve ser elaborado em duas vias, sendo uma retida pelo sujeito da pesquisa ou por seu representante legal e uma arquivada pelo pesquisador (Resolução 196/96 CNS/MS, artigo IV.2 *et seq.*).
2. Se o TCLE tiver mais de uma página, o sujeito de pesquisa ou seu representante, quando for o caso, e o pesquisador responsável deverão rubricar todas as folhas desse documento, apondo suas assinaturas na última página do referido termo (Carta Circular nº. 003/2011/CONEP/CNS).
3. No cronograma, observar que o início do estudo somente poderá ser realizado após aprovação pelo CEP, conforme compromisso do pesquisador com a resolução 196/96 CNS/MS (artigo IX.2 letra *a*).
4. Ao pesquisador cabe desenvolver o projeto conforme delineado, elaborar e apresentar os relatórios parcial e final, bem como encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto (resolução

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br

FACULDADE DE CIENCIAS
MEDICAS - UNICAMP
(CAMPUS CAMPINAS)



Continuação do Parecer: 286.144

196/96 CNS/MS, artigo IX.2 letras b, d e f).

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Todas as pendências foram tendidas.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

CAMPINAS, 28 de Maio de 2013

Assinador por:
Fátima Aparecida Bottcher Luiz
(Coordenador)

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP **Município:** CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br

ANEXO 2 - PARECER DO ReBEC

Message sent by the site:
Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos
<http://www.ensaiosclinicos.gov.br>

Message:

Url do registro(trial url):<http://www.ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-9py4kd/>
Numero de Registro (Register Number):RBR-9py4kd

Prezado Registrante,

Temos o prazer de informar que seu estudo foi publicado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC).

Agradecemos por seu registro e colaboração e, desde já, nos colocamos à disposição para esclarecer quaisquer dúvidas que possam surgir, seja em caso de atualização do registro ou, até mesmo, uma nova submissão.

Por favor, não hesite em contactar-nos.

Cordialmente,

ReBEC Staff - ReBEC/ICICT/LIS
Av. Brasil 4036 - Maré - sala 807
Rio de Janeiro RJ CEP: 21040-360
Tel: +55(21)3882-9227
www.ensaiosclinicos.gov.br

Dear Registrant,

We are pleased to inform you that your study registered on the Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC) has been published.

The ReBEC staff thank you for your subscription and, we are at your entire disposal to clarify any questions that may arise and/or in the event you need to update records or even a new submission.
Please do not hesitate in contacting us in case of any doubt.

Sincerely,

ReBEC Staff - ReBEC/ICICT/LIS
Av. Brasil 4036 - Maré - sala 807
Rio de Janeiro RJ CEP: 21040-360
Tel: +55(21)3882-9227
www.ensaiosclinicos.gov.br

ANEXO 3 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO, CONTROLADO, PLACEBO DO USO DO MISOPROSTOL PARA HISTEROSCOPIA DIAGNÓSTICA EM MULHERES NA PÓS-MENOPAUSA

Prezada senhora:

Gostaríamos de convidá-la a participar da pesquisa “ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO, CONTROLADO, PLACEBO DO USO DO MISOPROSTOL PARA HISTEROSCOPIA DIAGNÓSTICA EM MULHERES NA PÓS-MENOPAUSA ” que será realizada no ambulatório de Histeroscopia do CAISM/ UNICAMP. Essa pesquisa tem como objetivo comparar o uso do misoprostol com o uso de um placebo antes da realização da histeroscopia. A histeroscopia é um método diagnóstico onde um aparelho que é conectado a uma câmera é introduzido na vagina e a seguir no colo do útero para permitir a avaliação do endométrio que é o tecido no interior do útero e o uso de misoprostol é um mecanismo para facilitar a penetração do aparelho pelo amolecimento do colo uterino. O médico irá explicar-lhe que primeiramente será colocado um comprimido em sua vagina que poderá ser de misoprostol ou placebo e após 8 horas da introdução do comprimido será realizada a histeroscopia. O médico também explicará como é feito o exame de histeroscopia que consiste primeiramente na colocação de um espelho (aparelho usado para visualizar o colo do útero), a seguir será realizada uma limpeza do colo útero e vagina com um algodão com uma solução de limpeza, após isso será usada uma pinça que segurará o colo do útero para a introdução do aparelho que irá ver dentro do útero. Depois da visualização do interior do útero será retirado o aparelho e será realizada uma biópsia (retirada de um pedacinho) do endométrio (tecido de dentro do útero). O médico informará que o exame é realizado sem anestesia. O médico pesquisador irá colocar o comprimido em sua vagina sem saber qual substância contém o comprimido e a escolha do comprimido será de forma aleatória. A seguir ele fará algumas perguntas sobre seus antecedentes pessoais que ele anotará numa ficha. A senhora irá aguardar 8 horas para realizar o exame. O médico realizará o exame após 8 horas da colocação do comprimido e após o exame lhe perguntará sobre a intensidade da dor durante e após a realização do exame e se a senhora teve alguma reação com o uso do comprimido. As reações que a senhora poderá apresentar são sangramento pela vagina, náuseas, vômitos, diarreia e febre. Após 8 dias o médico entrará em contato telefônico com a senhora para perguntar como a senhora se sentiu após o procedimento.

Tenho conhecimento que não receberei anestesia e correrei os riscos inerentes ao próprio procedimento como perfuração do útero, formação de um falso trajeto no útero, laceração do colo

útero, infecções, sangramentos e dores após exame e concordarei em participar do sorteio de formação dos grupos aleatoriamente quanto ao uso dos comprimidos (placebo ou misoprostol). Lembramos que sua participação é totalmente voluntária, podendo você recusar-se a participar ou mesmo desistir a qualquer momento sem que isto acarrete qualquer ônus ou prejuízo a sua pessoa e no seu atendimento neste hospital. Informamos ainda, que as informações serão utilizadas somente para os fins desta pesquisa e serão tratadas com o mais absoluto sigilo e confiabilidade de modo a preservar a sua identidade.

Fui informada que receberei um auxílio para minha alimentação e transporte.

Fui informada que caso tenha qualquer problema em relação a minha participação na pesquisa também poderei receber informações por telefone com o pesquisador ou com o Comitê de Ética em Pesquisa da Unicamp.

Fui informada que este termo foi aprovado pelo Comitê de ética em Pesquisa e que este será elaborado em 2 vias sendo que uma ficará comigo e outra será arquivada pelo pesquisador.

Entendi tudo que me foi explicado sobre esta pesquisa e aceito participar dela por livre e espontânea vontade

Campinas, _____ de _____ de _____

Assinatura da paciente

Assinatura do médico responsável

Pesquisadora responsável: Fabiana Yumi Nakano

Telefone para contato: (19) 3521-9306

Telefone do CEP (19) 3521-8936

ANEXO 4 - TABELA DE ALEATORIZAÇÃO

PACIENTE	GRUPO	PACIENTE	GRUPO	PACIENTE	GRUPO	PACIENTE	GRUPO	PACIENTE	GRUPO
1	A	25	A	49	B	73	A	97	B
2	A	26	B	50	A	74	B	98	B
3	A	27	A	51	A	75	B	99	A
4	B	28	A	52	B	76	A	100	A
5	B	29	B	53	B	77	B	101	B
6	B	30	B	54	A	78	A	102	A
7	B	31	A	55	A	79	B	103	B
8	B	32	B	56	A	80	A	104	A
9	A	33	B	57	B	81	B	105	B
10	B	34	A	58	B	82	A	106	B
11	A	35	B	59	A	83	B	107	A
12	B	36	B	60	A	84	B	108	B
13	B	37	B	61	A	85	A	109	A
14	A	38	A	62	A	86	B	110	A
15	A	39	B	63	B	87	A	111	B
16	B	40	A	64	A	88	B	112	B
17	B	41	A	65	A	89	A	113	B
18	A	42	A	66	A	90	B	114	A
19	A	43	B	67	A	91	B	115	B
20	B	44	B	68	A	92	B	116	A
21	B	45	B	69	A	93	B	117	A
22	A	46	A	70	A	94	B	118	A
23	A	47	B	71	A	95	B	119	B
24	B	48	B	72	A	96	A	120	B

PACIENTE	GRUPO	PACIENTE	GRUPO	PACIENTE	GRUPO	PACIENTE	GRUPO	PACIENTE	GRUPO
121	B	134	B	147	B	160	B	173	A
122	A	135	A	148	B	161	A	174	A
123	B	136	B	149	A	162	A	175	B
124	B	137	B	150	B	163	A	176	B
125	A	138	B	151	B	164	A	177	B
126	B	139	B	152	A	165	B	178	A
127	B	140	A	153	B	166	A	179	B
128	B	141	A	154	B	167	B	180	A
129	A	142	A	155	A	168	A	181	B
130	B	143	A	156	A	169	B	182	B
131	B	144	A	157	A	170	A		
132	B	145	A	158	A	171	A		
133	A	146	A	159	A	172	A		

ANEXO 5 - FICHA PARA COLETA DE DADOS

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO, CONTROLADO, PLACEBO DO USO DO MISOPROSTOL PARA HISTEROSCOPIA DIAGNÓSTICA EM MULHERES NA PÓS-MENOPAUSA

FICHA Nº _____

Tipo do Grupo : ☐A ☐B Hora da medicação : _____ Data de admissão _____

DADOS GERAIS

Idade _____ Gesta _____ Para _____ Aborto _____ Cesárea _____

Menopausa _____ anos Peso (kg) _____ , Altura (m) _____ , IMC _____

escolaridade _____

profissão _____ religião _____

estado civil _____

DOENÇAS ASSOCIADAS

Diabetes 1. ☐ Sim 2. ☐ Não

HAS Crônica 1. ☐ Sim 2. ☐ Não

Cardiopatias 1. ☐ Sim 2. ☐ Não

Tireoidopatia 1. ☐ Sim 2. ☐ Não

Uso de terapia hormonal 1. ☐ Sim 2. ☐ Não

CIRURGIAS PRÉVIAS

LAPAROTOMIAS (exceto cesariana) 1. ☐ Sim 2. ☐ Não

KK+ME 1. ☐ Sim 2. ☐ Não

ME 1. ☐ Sim 2. ☐ Não

KK 1. ☐ Sim 2. ☐ Não

CERVICAIS 1. ☐ Sim 2. ☐ Não

CESARIANAS 1. ☐ Sim 2. ☐ Não

LAQUE 1. ☐ Sim 2. ☐ Não

INDICAÇÃO DO EXAME

- ☐ SANGRAMENTO PÓS-MENOPAUSA SEM DIAGNÓSTICO
- ☐ ESPESSAMENTO ENDOMETRIAL
- ☐ PÓLIPO ENDOMETRIAL
- ☐ MIOMATOSE UTERINA
- ☐ PATOLOGIA CERVICAL

DADOS DO EXAME

Data do exame ____/____/____ Hora de Início: _____

Hora de Término: _____ Duração Total (min) _____

Tempo entre medicação e início do exame (h) _____

☐ Meio líquido ☐ CO₂

EXAME NÃO REALIZADO (dor ou estenose) ☐

COMPLICAÇÕES DO EXAME

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 APÓS EXAME

15MIN 1. ☐ Sim 2. ☐ Não EVA _____

30MIN 1. ☐ Sim 2. ☐ Não EVA _____

45MIN 1. ☐ Sim 2. ☐ Não EVA _____

60MIN 1. ☐ Sim 2. ☐ Não EVA _____

Necessidade de dilatação adicional: 1. ☐ Sim 2. ☐ Não

EFEITOS COLATERAIS

Sangramento genital: 1. ☐ Sim 2. ☐ Não

Náuseas: 1. ☐ Sim 2. ☐ Não

Vômitos: 1. ☐ Sim 2. ☐ Não

Diarreia: 1. ☐ Sim 2. ☐ Não

Hipertermia: 1. ☐ Sim 2. ☐ Não

COMPLICAÇÕES PRECOSES

Perfuração uterina: 1. ☐ Sim 2. ☐ Não

Falso pertuito: 1. ☐ Sim 2. ☐ Não

Lacerações do colo: 1. ☐ Sim 2. ☐ Não

COMPLICAÇÕES TARDIAS

Infecção: 1. ☐ Sim 2. ☐ Não

☐ Endometrite

☐ Cervicite

☐ Pelviperitonite

**ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO, CONTROLADO, PLACEBO DO USO DO MISOPROSTOL PARA
HISTEROSCOPIA DIAGNÓSTICA EM MULHERES NA PÓS-MENOPAUSA**

FICHA Nº _____

Nome _____

Registro _____

ANEXO 6 - ESCALA VISUAL ANALOGICA DE DOR

