

EMANUELLE PESSA VALENTE

**USO DE MISOPROSTOL VAGINAL PARA REDUÇÃO DA DOR
EM HISTEROSCOPIA DIAGNÓSTICA NA MENACMA: ENSAIO
CLÍNICO RANDOMIZADO, TRIPLAMENTE MASCARADO,
CONTROLADO COM PLACEBO.**

Dissertação de Mestrado

IMIP - 2007

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

EMANUELLE PESSA VALENTE

**USO DE MISOPROSTOL VAGINAL PARA REDUÇÃO DA DOR
EM HISTEROSCOPIA DIAGNÓSTICA NA MENACMA: ENSAIO
CLÍNICO RANDOMIZADO, TRIPLAMENTE MASCARADO,
CONTROLADO COM PLACEBO.**

Dissertação de Mestrado apresentada à
Pós-Graduação do Instituto Materno
Infantil Professor Fernando Figueira como
parte dos requisitos para obtenção do
título de Mestre em Saúde Materno-
Infantil

ORIENTADORA: MELANIA MARIA RAMOS AMORIM

CO-ORIENTADOR: AURÉLIO ANTÔNIO RIBEIRO DA COSTA

IMIP - 2007

Dedico este trabalho...

*... a meus pais, Nilmar e Lourdinha,
exemplos de responsabilidade e dedicação ao paciente.*

AGRADECIMENTOS

... A Deus que me dá a oportunidade diária de ajudar o próximo através da minha profissão. Por Sua vontade realizo mais um sonho, mais uma etapa de minha vida acadêmica. Muito Obrigada!

...A minha família pelo apoio, amor e compreensão nas ausências e dificuldades. A vitória é nossa!

...Aos amigos da 12ª turma de mestrado do IMIP. Inesquecíveis companheiros e incentivadores nessa jornada de quase dois anos. Para sempre saudades!

...A minha orientadora Melania. Desde a faculdade de medicina, ainda no Piauí, conhecia seu trabalho e já a admirava como médica e pesquisadora. Foi uma honra ter sido orientada por você! Obrigada por tudo!

...A Aurélio, meu co-orientador, sempre pronto a ajudar, tirar dúvidas, ensinar ou mesmo compartilhar preocupações. Inspiração eterna no dia-a-dia com os residentes, muito obrigada!

...A Juliana Schettini, chefe do Ambulatório da Mulher. Sua pesquisa de dor em histeroscopia despertou em mim o interesse pelo tema. Pelo constante incentivo mostrado das formas mais inusitadas e liberação do Centro Diagnóstico para a realização da pesquisa, obrigada!

...A Avaniel Marinho pela ajuda indispensável na obtenção da medicação para a pesquisa.

...A Lúcia de Fátima Amaral e Antonieta Gomes, funcionárias dedicadas do Centro Diagnóstico, pelo carinho com que sempre fui tratada. Sem vocês não teria conseguido! Obrigada!

... A Danielli Veríssimo, estudante de medicina e aluna PIBIC-CNPq, agradeço pela dedicação e disponibilidade! Você foi fundamental!

...A Leila Katz, Isabella Coutinho, Gláucia Guerra e Ana Porto agradeço as palavras de apoio e a confiança depositada em meu trabalho na UTI Obstétrica e Enfermaria de Alto Risco. Sempre me espelhei no exemplo de vocês!

...A todos os amigos, residentes e funcionários do IMIP e Hospital Agamenon Magalhães que contribuíram de alguma forma e torceram sinceramente para a realização da pesquisa.

... A todas as pacientes que aceitaram participar da pesquisa.

Sumário

Símbolos, Siglas e Abreviaturas.....	07
Resumo.....	08
1.Introdução.....	09
2.Objetivos.....	14
3. Método.....	15
4.Publicações.....	21
4.1. Artigo 1.....	21
4.2. Artigo 2.....	38
5.Conclusões.....	58
6.Referências Bibliográficas.....	59
7.Anexos.....	63
7.1. Lista de Checagem.....	63
7.2.Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	64
7.3.Formulário para Coleta de Dados.....	65
7.4.Aprovação do Comitê de Ética.....	67
7.5.Escala Visual Analógica.....	68

Símbolos, Siglas e Abreviaturas

CAM	Centro de Atenção à Mulher
CD	Centro Diagnóstico
DIP	Doença Inflamatória Pélvica
DIU	Dispositivo Intra-Uterino
EPV	Emanuelle Pessa Valente
EVA	Escala Visual Analógica
IC	Intervalo de Confiança
IMIP	Instituto Materno Infantil Professor Fernando Figueira
OCI	Orifício Cervical Interno
PIBIC-CNPq	Projeto Institucional de Bolsas de Iniciação Científica – Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
RR	Razão de Risco
UTI	Unidade de Terapia Intensiva

RESUMO

OBJETIVO: avaliar dor durante e após histeroscopia diagnóstica na menacma de acordo com o uso de misoprostol vaginal. **MÉTODO:** realizou-se um ensaio clínico randomizado, triplamente mascarado, utilizando 400µg de misoprostol vaginal ou placebo antes de histeroscopias diagnósticas na menacma. A avaliação da dor durante o exame, com 15, 30 e 45 minutos foi feita com Escala Visual Analógica (EVA). Avaliaram-se efeitos colaterais e complicações. **RESULTADOS:** o ensaio clínico foi interrompido, após 45 pacientes randomizadas, por sangramento vaginal importante impedindo a realização do exame em pacientes do grupo do misoprostol ($p=0,0006$). Não foram encontradas diferenças após avaliação da dor entre os dois grupos. O sangramento vaginal foi o principal efeito colateral, sendo 11 pacientes do grupo do misoprostol e nenhuma do grupo placebo ($p=0,00002$). **CONCLUSÃO:** Na dose utilizada, misoprostol vaginal causou sangramento impedindo a histeroscopia diagnóstica em pacientes na menacma. Estudos posteriores são necessários para reavaliar sua utilização em pacientes nesta faixa etária.

PALAVRAS-CHAVE: histeroscopia, dor, misoprostol, menacma

1. Introdução

Os princípios da endoscopia moderna incluem o uso de um sistema óptico que permite aumentar o campo de visão, o uso de uma fonte de luz elétrica de tamanho reduzido, e a introdução dessa fonte de luz para o interior da cavidade a ser explorada¹.

Entre as décadas de 20 e 70 do século passado a progressiva diminuição do diâmetro das lentes, o aprimoramento dos sistemas de iluminação e da insuflação da cavidade uterina, permitiu que a histeroscopia se tornasse um procedimento ambulatorial, sem anestesia na maioria dos casos, e com intervenção mínima nos casos cirúrgicos sem cuidados pós-operatórios específicos².

Vários métodos podem ser usados para avaliar o útero, mas somente a histeroscopia fornece visualização direta das anormalidades difusas ou focais, configuração anatômica do canal e da cavidade, permeabilidade do trajeto, acesso a biópsias e remoção diretamente das lesões³.

Na prática clínica diária, as indicações mais frequentes para a realização deste exame são as avaliações de sangramento uterino anormal e a investigação do fator uterino na infertilidade. Vale ressaltar que, com o avanço tecnológico observado na área da ultra-sonografia, vem crescendo o número de indicações em pacientes assintomáticas que apresentam alterações intracavitárias à ultra-sonografia vaginal². Sua sensibilidade e especificidade para lesões intra-uterinas variam de 84% a 97% e 88% a 93%, respectivamente⁴.

Por vários anos a dilatação com curetagem foi o padrão ouro para a avaliação da cavidade uterina em pacientes com sangramento uterino anormal. Entretanto, em aproximadamente 10% dos casos a curetagem pode deixar passar

despercebida uma doença focal, como miomas submucosos, pólipos endometriais e ocasionalmente lesões pré-malignas e malignas, o que tornou atualmente a histeroscopia o método de escolha para essa investigação^{5,6}.

Outra ocasião comum para indicar o exame histeroscópico é a investigação obrigatória do fator uterino em pacientes inférteis que associada à ultra-sonografia tem uso rotineiro, além de ser requisito para as pacientes candidatas à fertilização *in vitro*, diminuindo os índices de insucesso⁷. Outras indicações do procedimento podem ser lembradas, como identificação e localização de restos ovulares, diagnóstico e seguimento de doença trofoblástica gestacional, indicação e controle de cirurgia uterina (miomectomia, ablação endometrial, metroplastia e seguimento de lise de sinéquias), localização de corpos estranhos (DIU, metaplasia óssea e fios de sutura), diagnóstico diferencial de doença intracavitária suspeitada por outra técnica de exame e laqueadura tubária⁷.

As contra-indicações do método podem ser divididas em relativas e absolutas. A doença inflamatória pélvica (DIP), endocervicites agudas e história recente de DIP são contra-indicações absolutas pelo potencial de disseminação do processo infeccioso para os outros órgãos genitais através do sistema linfático, sanguíneo ou das tubas. As contra-indicações relativas como perfuração uterina recente, gestação, sangramento uterino ativo e estenose cervical, são dependentes do material disponível e da experiência do examinador⁷.

A histeroscopia ambulatorial é considerada um procedimento de baixo custo, bem aceito por mulheres na pré e pós-menopausa e seguro, tendo em vista o grande número de exames realizados e o baixo índice de complicações. Apesar de raras, quando presentes ocorrem em quase sua totalidade nas histeroscopias operatórias^{5,8}.

As causas mais comuns de cancelamentos ou de impossibilidade de realizar os exames estão relacionadas com desconforto da paciente e reações vagais, muitas vezes sendo preferido algum tipo de anestesia⁹. Em decorrência disso, vários esforços vêm sendo realizados no sentido de se adequar a técnica histeroscópica a um maior conforto por parte da paciente sem gerar riscos adicionais, tarefa difícil, pois a dor é influenciada por vários fatores inclusive culturais, ambientais e inclusive pelas expectativas da paciente em relação ao exame⁵. Vários autores têm demonstrado que a anestesia local como tentativa de bloquear o estímulo doloroso na histeroscopia não tem bons resultados, chegando algumas vezes a aumentar o estímulo doloroso e elevar os custos do procedimento^{10,11}. O medo e a ansiedade das pacientes podem ser minimizados pela explicação do procedimento e dos seus benefícios em linguagem acessível, permitindo-se a visualização do exame pelo monitor¹².

O misoprostol é um análogo sintético da prostaglandina E₁, utilizado inicialmente para o tratamento de úlceras pépticas induzidas por antiinflamatórios não hormonais com boa resposta. Seu uso na América Latina se iniciou por volta do final da década de 80 e muitos farmacêuticos utilizavam-se de um de seus efeitos adversos, a indução de contrações uterinas, para provocar abortamentos, de forma que se tornou difundido seu uso para indução de abortamentos clandestinos com o nome comercial de Cytotec^{®13}.

Os efeitos das prostaglandinas sobre a cérvix uterina são basicamente sobre a matriz extracelular, com dissolução das fibras colágenas, aumento do ácido hialurônico e aumento do conteúdo de água da cérvix. Além disso, relaxam o músculo liso da cérvix e facilitam a dilatação, ao mesmo tempo em que permitem o acréscimo do cálcio intracelular, promovendo uma contração uterina suave. Todos esses

mecanismos permitem o progressivo esvaecimento e a dilatação cervical, concomitante ao discreto aumento inicial da atividade uterina¹⁴.

A biodisponibilidade do metabólito ativo, ácido de misoprostol, é cerca de três vezes maior pela via vaginal, e tem como vantagens o baixo custo, armazenamento sem necessidade de refrigeração, fácil administração e poucos efeitos adversos^{15,16}.

Na década de 90, surgem os primeiros trabalhos sobre misoprostol em histeroscopia diagnóstica ambulatorial. Na época, a dilatação com curetagem eram os procedimentos mais utilizados para investigação da cavidade uterina e principalmente dos sangramentos anormais. Nas nulíparas assim como nas pacientes mais idosas (pós-menopausa) a dilatação cervical era considerado o passo mais difícil¹⁷. Com os dados disponíveis acerca da utilização do misoprostol para abortamentos, principalmente os de primeiro trimestre, e indução do trabalho de parto, acreditou-se que a histeroscopia seria mais rápida, bem tolerada e com menos complicações se o colo já estivesse dilatado por outros agentes que não os mecânicos^{17,18}.

Os primeiros trabalhos não avaliaram o desconforto ou sensação dolorosa das pacientes, pois eram realizados sob anestesia geral e tinham como objetivo comparar a resistência da cérvix e a necessidade de dilatação¹⁷⁻¹⁹. Já nesta época as pacientes na menopausa tinham melhores respostas à medicação o que foi associado à deficiência estrogênica característica da pós-menopausa o que diminuiria a resposta às prostaglandinas¹⁹. Impulsionados pelos resultados promissores outros pesquisadores iniciaram estudos randomizados para a utilização do misoprostol prévio à histeroscopia com resultados controversos com relação à redução da dor^{20,21}. Preutthipan e Herabutya²² demonstraram maturação cervical e redução da necessidade de dilatação forçada do colo com velas de Hegar em pacientes submetidas à histeroscopia

diagnóstica para investigação de infertilidade. Vários trabalhos já demonstraram que a instrumentação da cérvix para passagem do histeroscópio é o passo mais doloroso da histeroscopia^{9,10}. É possível que, em mulheres na menopausa, devido à composição dos tecidos da cérvix e à presença de receptores hormonais, o uso do misoprostol seja mais efetivo em termos de promover dilatação cervical e facilitar a passagem do histeroscópio, reduzindo assim o desconforto e a dor associados ao exame.

Foi realizado estudo observacional com 171 pacientes para identificação de fatores de risco relacionados à dor durante o procedimento histeroscópico em nosso serviço. Foi encontrado um percentual de dor moderada a grave em cerca de 69% das pacientes. Vale ressaltar que amostra continha 64,4% de pacientes com menos de 45 anos e que foram excluídas aquelas com qualquer tipo de preparo cervical¹². Neste sentido, realizamos um estudo randomizado, triplamente mascarado, controlado com placebo para avaliação da dor em pacientes na menopausa, durante e após histeroscopia diagnóstica ambulatorial após uso de misoprostol vaginal.

2. Objetivos

ARTIGO 1

1) Descrever variáveis biológicas (idade), demográficas (escolaridade e procedência), reprodutivas (número de gestações e paridade) e os antecedentes cirúrgicos (sobre colo e/ou cavidade uterina);

2) Descrever as principais indicações, resultados da histeroscopia diagnóstica e exames histopatológicos das pacientes.

ARTIGO 2

1) Determinar a eficácia de misoprostol vaginal na frequência e intensidade da dor mensurada pela EVA (Escala Visual Analógica) durante a histeroscopia diagnóstica e após 15, 30 e 45 minutos;

2) Determinar a frequência de efeitos colaterais (sangramento, náuseas, vômitos, aumento da temperatura, diarreia);

3) Determinar a frequência de complicações (perfuração uterina, lacerações do colo, falso pertuito, infecção) durante o procedimento.

3. Método

Foi realizado no Instituto Materno Infantil Professor Fernando Figueira (IMIP), no Centro de Atenção à Mulher (CAM), no período compreendido entre os meses de abril a 19 de julho de 2007, ensaio clínico randomizado, triplamente mascarado, placebo controlado, para avaliação da dor em pacientes na menacma submetidas à histeroscopia diagnóstica, de acordo com a utilização de misoprostol ou placebo.

O cálculo para tamanho da amostra foi realizado utilizando como parâmetro os dados encontrados em estudo anterior realizado em nosso serviço, no qual 69% das pacientes apresentaram dor Moderada/Grave avaliada pela EVA em pacientes do IMIP submetidas à histeroscopia diagnóstica sem anestesia¹². Para este cálculo foi utilizada a fórmula do programa STALTCALC do software Epi-Info 6.04d. Os parâmetros estatísticos para este cálculo incluem um erro tipo I de 0,05 e um poder de 80%. Estimando-se uma redução 50% na intensidade dolorosa com o uso do misoprostol foi calculada uma amostra de 72 pacientes. Considerando possíveis perdas em torno de 20% chegou-se ao número final de 90 participantes, sendo 45 randomizadas para o grupo de placebo e 45 randomizadas para usar misoprostol.

Incluíram-se pacientes com indicação de histeroscopia diagnóstica sem sedação e idade entre 18 e 49 anos. Foram excluídas pacientes com suspeita de gestação, menopausa, infecções do trato genital inferior, doença trofoblástica gestacional, sangramento genital ativo antes da administração de misoprostol ou placebo, diabetes mellitus descompensado, hipertensão arterial descompensada com pico hipertensivo registrado 30 minutos antes da realização do procedimento, presença de pólipos endocervicais visíveis ao exame especular

ou colposcopia e pacientes com histeroscopia diagnóstica anterior suspensa devido à dor ou dificuldade técnica.

Após solicitação da histeroscopia diagnóstica pelo médico assistente ocorreu a marcação do procedimento pela Junta Médica, onde foram confirmadas as indicações da histeroscopia e aplicados os critérios de inclusão e exclusão do estudo. Todas as pacientes foram devidamente esclarecidas sobre os objetivos e as possíveis conseqüências de sua participação. Foram ainda informadas que caso não aceitassem participar, o exame seria realizado seguindo a rotina habitual do serviço por equipe capacitada.

O presente estudo atendeu à resolução número 196/96 do Conselho Nacional de Saúde (Brasil) e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição. Todas as pacientes assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 2).

Cada paciente recebeu um número ordinal, seqüencial, correspondendo ao envelope, lacrado, que continha dois comprimidos, 200mcg cada, de misoprostol (Prostokos ® - Hebron – Brasil – formulação exclusiva para uso vaginal) ou placebo correspondendo a uma dose total de 400µg. Os comprimidos foram preparados com formato e coloração semelhantes, sem identificação, sendo impossível sua distinção pelo aspecto visual. Cada envelope, além do número seqüencial, foi identificado com o nome e o registro da paciente, e somente foi aberta no momento da administração vaginal do comprimido.

Nem a pesquisadora nem a paciente tiveram conhecimento de qual medicação (misoprostol ou placebo) foi administrada em nenhum momento, nem antes da assinatura do Termo, nem por ocasião do exame, até o término da coleta de dados e análise. Desta forma foi garantida a ocultação da alocação. Somente o farmacêutico

responsável pela pesquisa teve conhecimento do conteúdo dos envelopes, através de randomização estabelecida pelo estatístico responsável. O sigilo foi quebrado parcialmente para análise estatística, identificando-se cada grupo como A ou B. Somente depois da análise estatística é que se verificou o grupo correspondendo a misoprostol ou placebo (estudo triplamente mascarado).

Todos os prontuários das pacientes envolvidas no estudo foram identificados através de etiquetas contendo o nome da pesquisa e seu número de identificação no estudo, correspondente ao número do envelope que lhe foi destinado, para revisões posteriores que se fizerem necessárias.

Foi preenchido um fluxograma, com o perfil do ensaio clínico, incluindo o número total de pacientes com indicação de histeroscopia diagnóstica no período de estudo, o número de pacientes elegíveis, o número daquelas a quem foi oferecido participar do estudo, o número de recusas, o número das pacientes que aceitaram participar e o número alocado para receber misoprostol ou placebo.

Após inclusão no estudo e abertura do envelope numerado para a paciente, a pesquisadora ou a assistente de pesquisa, devidamente treinada, introduziram os comprimidos no fundo-de-saco vaginal, na manhã do dia do procedimento, aproximadamente seis horas antes da histeroscopia, e os exames foram realizados na mesma ordem de colocação dos comprimidos. Neste intervalo de tempo era recomendado repouso relativo e as pacientes poderiam se alimentar normalmente. Quaisquer efeitos colaterais foram anotados no formulário correspondente e confirmados pela médica antes da realização do exame.

À tarde, aproximadamente seis horas após a colocação dos comprimidos as histeroscopias foram realizadas por um dos autores (EPV), na ordem seqüencial dos

envelopes. Em todos os procedimentos foi utilizado histeroscópio rígido, com camisa de quatro milímetros de diâmetro e 30 graus de angulação das lentes (Karl Storz GmbH, Tuttlingen, Germany). Com a paciente em posição de litotomia foi usado espéculo de Collins para visualizar a cérvix uterina, seguindo-se limpeza com solução degermante. Todas as histeroscopias utilizaram solução salina como meio de distensão. O histeroscópio era então introduzido pelo orifício cervical externo sob visão direta e em alguns casos o espéculo era retirado para facilitar as manobras com o histeroscópio. O histeroscópio era então introduzido até a cavidade uterina com visualização dos óstios tubários (visão panorâmica da cavidade), identificação de lesões caso existentes, e retirada do instrumental lentamente com visualização do canal. Foi utilizada pinça de Pozzi, caso necessário, para retificar o útero e facilitar a entrada do histeroscópio. Quando indicada, realizou-se biópsia de endométrio com cureta de Novak.

Para avaliação unidimensional da dor, utilizou-se uma escala analógica visual de faces. A Escala Visual Analógica (EVA) é freqüentemente usada para quantificar dor, com maior sensibilidade que as escalas categóricas. A escala varia de *sem dor* até *máxima dor sentida* e a marcação é feita pelo próprio paciente, sob orientação, facilitada por faces representativas do rosto humano em um dos lados, indicando a intensidade da dor. O resultado é expresso em uma escala ordinal, variando de zero a dez²³.

Durante a histeroscopia, precisamente quando o aparelho ultrapassava o orifício cervical interno (OCI), foi aplicada a EVA para determinar a intensidade da máxima dor sentida pela paciente; este procedimento foi realizado pela assistente de pesquisa. Imediatamente após o término do procedimento, a pesquisadora registrou todas estas informações no formulário da pesquisa. Caso a marcação das pacientes estivessem em um valor numérico intermediário foi considerado o maior valor do intervalo (arredondamento para o maior valor). Caso fosse realizado biópsia o

procedimento de marcação na EVA era repetido após a biópsia. Estas foram novamente questionadas sobre a medida da EVA e quaisquer efeitos colaterais com 15, 30 e 45 minutos após a realização do exame. As complicações pesquisadas durante a histeroscopia foram perfuração uterina, falso pertuito, laceração do colo e infecção.

Para efeito de análise estatística, categorizou-se a dor em leve/ausente (EVA entre zero e cinco) ou moderada/grave (EVA entre seis e dez). Avaliou-se também a presença de sangramento genital, náuseas, vômitos, diarreia e aumento de temperatura, como efeitos colaterais no dia do exame. As pacientes que evoluíram com boas condições clínicas e sem complicações pós-operatórias receberam alta hospitalar com aproximadamente uma hora, desde que estivessem deambulando livremente, sem queixas dolorosas importantes. Este é um procedimento habitualmente realizado na rotina de assistência às pacientes submetidas à histeroscopia diagnóstica no IMIP.

Todas as pacientes submetidas ao procedimento com misoprostol ou placebo foram orientadas, depois da alta, a procurar o Ambulatório da Mulher com intervalo de sete dias após a data do exame. Receberam número do telefone celular, que foi adquirido especialmente para a pesquisa, e orientadas a ligar a cobrar, caso surgissem quaisquer dúvidas, sintomas ou complicações pós-operatórias, ou ainda impossibilidade de comparecer à consulta de retorno.

Na consulta de retorno, com sete dias, as pacientes foram atendidas pela própria pesquisadora no CD do Ambulatório da Mulher no CAM/ IMIP, e foram pesquisadas as variáveis como infecção ou outras complicações tardias, anotando-se nos formulários específicos após exame especular quando necessário. As queixas relatadas foram consideradas positivas quando persistiram por mais de 72 horas após liberação do hospital.

Os dados foram coletados pela própria pesquisadora, utilizando um formulário padronizado, pré-codificado para entrada em computador (Anexo 3). As informações das variáveis categóricas foram pré-codificadas e as variáveis contínuas expressas em seu próprio valor numérico e só no momento da análise os resultados de algumas dessas foram, então, categorizadas. Esses formulários foram devidamente armazenados em pastas de arquivo específicas, antes e depois da digitação e análise, sob responsabilidade da própria pesquisadora.

Conforme previamente programado pelos autores no projeto original, foi realizada análise de íterim após randomização das primeiras 45 pacientes, evidenciando efeitos colaterais significativos em um dos grupos (sobretudo sangramento impedindo a realização do exame) e a partir daí o estudo foi interrompido.

A análise estatística foi realizada no programa Epi-Info 3.4.1. Realizou-se análise bivariada para testar a randomização, e as características das pacientes dos dois grupos (variáveis de controle) foram comparadas, utilizando-se os testes qui-quadrado de associação e exato de Fisher, quando necessário, para as variáveis categóricas; e o teste *t* de Student para comparação de médias. Foi utilizado o teste não paramétrico de Mann Whitney para comparação do dia do ciclo menstrual. Para avaliar associação do uso do misoprostol (variável independente) com a dor mensurada pela EVA e com os efeitos colaterais (variáveis dependentes), utilizaram-se os testes qui-quadrado de associação e exato de Fisher, quando necessário. Calculou-se ainda a Razão de Risco (RR) como medida do risco relativo, e o seu intervalo de confiança a 95% (IC 95%).

4. Publicações

4.1. Artigo 1

Revista da Associação Médica Brasileira

ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA
Rua São Carlos do Pinhal, 324 CEP: 01333-903 - Caixa Postal: 8904 - São Paulo
SP - Brasil
Tel.: (11) 3178-6800 - Email: ramb@amb.org.br

São Paulo, quinta-feira, 25 de outubro de 2007

Ilmo(a) Sr.(a)
Prof(a), Dr(a) Emanuelle Pessa Valente

Referente ao código de fluxo: 27
Classificação: Artigos Originais

Informamos que recebemos o manuscrito Perfil de pacientes na menacma submetidas à histeroscopia diagnóstica sem analgesia no Instituto Materno Infantil Professor Fernando Figueira (IMIP). será enviado para apreciação dos revisores para possível publicação/participação na(o) Revista da Associação Médica Brasileira. Por favor, para qualquer comunicação futura sobre o referido manuscrito cite o número de referência apresentado acima.

Obrigado por submeter seu trabalho a(o) Revista da Associação Médica Brasileira.

Atenciosamente,

Bruno Caramelli
Editor

Perfil de pacientes na menacma submetidas à histeroscopia diagnóstica sem analgesia
no Instituto Materno Infantil Professor Fernando Figueira (IMIP).

Emanuelle Pessa Valente ¹

Melania Maria Ramos de Amorim ²

Aurélio Antônio Ribeiro da Costa ³

Danielli Veríssimo de Miranda⁴

¹ Preceptora da Residência Médica de Ginecologia e Obstetrícia do Instituto Materno Infantil Prof. Fernando Figueira (IMIP). Mestranda em Saúde Materno-Infantil do IMIP.

² Professora do Programa de Pós-graduação em Saúde Materno-Infantil do IMIP e Professora Adjunta Doutora de Ginecologia e Obstetrícia da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG).

³ Professor Doutor do Programa de Pós-graduação em Saúde Materno-Infantil do IMIP.

⁴ Aluna da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) e bolsista do Projeto Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC) – CNPq – IMIP.

Instituição: Instituto Materno-Infantil Prof. Fernando Figueira (IMIP)

Correspondência:

Emanuelle Pessa Valente

Rua Santo Elias, 170 / 1702

Bairro Espinheiro

Recife – PE

CEP 52020-090

Fone: (81) 9132-0944

e-mail: emanuellevalente01@hotmail.com

ABSTRACT

OBJECTIVE: To describe the clinical and epidemiological profile of patients at premenopausal age submitted to diagnostic hysteroscopy at IMIP, the main indications, the hysteroscopic and pathological findings. **METHODS:** A descriptive study was performed including 44 patients at premenopausal age participating of a randomized clinical trial to determine the effect of misoprostol to reduce pain of diagnostic hysteroscopy. Analysis variables were: biological (age, cycle day), social and demographic (schooling, precedence), reproductive (gravidity, parity), surgical antecedents on cervix and/or uterine cavity and hysteroscopic and pathological findings. Epi-Info version 3.4.1 was used for statistical analysis, with tables of frequency and calculus of central trend and dispersion measures for numeric variables. **RESULTS:** A total of 44 patients submitted to anesthesia free hysteroscopy were analyzed. Median of age was 37 years. Median of gravidity and parity was two and one, respectively. Median of cycle day was 13,5 days. Uterine curettage was the most frequent surgical antecedent (31,5%). From the patients studied, 56% have between five and 11 years of schooling and 88,6% were precedent of Recife and metropolitan area. The main indications for hysteroscopy were uterine polyps, infertility investigation and increased thickness of endometrium at ultrasonography (25% for each condition). The main findings were uterine polyps (36,4%), thickened endometrium (22,7%), normal uterine cavity (20,5%) and submucous myomas (11,4%). Normal endometrium was found at histological study in 44,4% of patients. **CONCLUSIONS:** Most of patients were at 40th decade of age with hysteroscopy indicated by uterine polyps, infertility investigation and abnormal ultrasonography. The main histological finding was normal endometrium.

KEY-WORDS: hysteroscopy; indications; histology; premenopausal age

RESUMO

OBJETIVO: Descrever o perfil clínico/epidemiológico de pacientes na menacma submetidas à histeroscopia diagnóstica no IMIP, determinando as indicações, resultados histeroscópicos e histopatológico. **MÉTODOS:** Realizou-se estudo descritivo das 44 pacientes participantes de ensaio clínico sobre dor e misoprostol em histeroscopia diagnóstica. Analisou-se: características biológicas (idade, dia do ciclo menstrual), demográfico-sociais (escolaridade, procedência), reprodutivas (número de gestações, paridade), antecedentes cirúrgicos (sobre colo e/ou cavidade uterina), principais indicações do exame, achados histeroscópicos e histopatológicos. Usou-se o software de bioestatística Epi-info versão 3.4.1 para análise e tabelas de distribuição de frequência, calculando-se medidas de tendência central e de dispersão para variáveis numéricas. **RESULTADOS:** A mediana da idade foi 37 anos. O número de gestações e a paridade tiveram mediana de, respectivamente, dois e um. O dia do ciclo na data do exame teve mediana de 13,5 dias. A curetagem foi o antecedente cirúrgico mais comum (31,8%). Das pacientes estudadas 56% tinham entre cinco e 11 anos completos de estudo e 88,6% eram procedentes do Recife e Região Metropolitana. As principais indicações foram pólipos uterinos, investigação de esterilidade e espessamento endometrial à ultrasonografia, cada um com 25%. Encontrou-se 36,4% de formações polipóides, 22,7% de espessamentos endometriais, 20,5% dos casos de cavidade normal e 11,4% de leiomiomas. O achado histopatológico mais frequente foi endométrio normal com 44,4%. **CONCLUSÃO:** a maioria das pacientes estava na quarta década de vida, sendo pólipo, investigação de esterilidade e alterações à ultra-sonografia as indicações mais frequentes de histeroscopia diagnóstica. O achado histopatológico mais frequente foi endométrio normal.

PALAVRAS-CHAVE: histeroscopia, indicações, histopatológico, menacma.

Introdução

A histeroscopia fornece visualização direta das anormalidades difusas ou focais da cavidade uterina, além de avaliar sua configuração anatômica e a permeabilidade do trajeto, permitindo o acesso a biópsias e remoção direta das lesões¹⁻³. Na última década, vários avanços e inovações nas técnicas cirúrgicas foram desenvolvidos visando a diminuir o desconforto das pacientes, reduzir complicações e melhorar os resultados clínicos⁴.

Na prática diária, investigação do sangramento uterino anormal, investigação de infertilidade e achados ultra-sonográficos anormais em pacientes assintomáticas são as indicações mais comuns para o procedimento⁵. Sua sensibilidade e especificidade para lesões intra-uterinas variam de 84% a 97% e 88% a 93%, respectivamente.⁴

Doença inflamatória pélvica (DIP) e câncer cervical são contra-indicações absolutas. As contra-indicações relativas como perfuração uterina recente, gestação, sangramento uterino ativo e estenose cervical são dependentes do material cirúrgico disponível e da experiência do examinador.⁶

A histeroscopia ambulatorial é considerada um procedimento seguro, de baixo custo, raras complicações, rápido retorno às atividades habituais e é bem aceita por mulheres na pré e pós-menopausa. A ansiedade e o desconforto podem ser minimizados pelos esclarecimentos fornecidos pela equipe médica, além de permitir que a paciente assista seu exame pelo vídeo^{7,8}.

As principais limitações do procedimento estão relacionadas à dor (pélvica ou lombar), reações vasovagais e falha em avaliar adequadamente a cavidade uterina^{9,10}. Algumas alternativas têm sido propostas para facilitar o procedimento e diminuir o desconforto das pacientes. Anestesia local e paracervical não trouxeram resultados animadores, pois os procedimentos para sua realização podem ser mais dolorosos e desconfortáveis que a própria histeroscopia, além de acarretarem riscos adicionais¹¹⁻¹⁴. O misoprostol, análogo sintético da prostaglandina E₁, tem sido estudado nas últimas décadas como alternativa promissora para preparo cervical antes das histeroscopias, com boa resposta na menopausa e perimenopausa¹⁵⁻¹⁸.

Nosso estudo tem como objetivo descrever o perfil clínico e epidemiológico das pacientes submetidas à histeroscopia diagnóstica em um ensaio clínico, triplamente mascarado, randomizado, para comparar o uso do misoprostol para redução da dor em pacientes na menacma submetidas à histeroscopia diagnóstica sem anestesia no IMIP,

Recife, Pernambuco, Brasil, além das principais indicações, resultados das histeroscopias diagnósticas e dos exames histopatológicos das pacientes incluídas nesse estudo.

Método

Realizou-se um estudo descritivo das 44 pacientes na menacma, randomizadas para um ensaio clínico de avaliação da dor na histeroscopia com uso de misoprostol, no Centro de Atenção à Mulher (CAM - IMIP), entre primeiro de abril e 19 de julho de 2007. O presente estudo atendeu à resolução número 196/96 do Conselho Nacional de Saúde (Brasil) e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição. Todas as pacientes foram esclarecidas sobre os objetivos e métodos do estudo e aceitaram participar, assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Foram incluídas pacientes com indicação de histeroscopia diagnóstica sem sedação, entre 18 e 49 anos. Foram excluídas pacientes com suspeita de gestação, menopausa, infecções do trato genital inferior, doença trofoblástica gestacional, sangramento genital ativo antes da administração de misoprostol ou placebo, diabetes mellitus descompensado, hipertensão arterial descompensada com pico hipertensivo registrado 30 minutos antes da realização do procedimento, presença de pólipos endocervicais visíveis ao exame especular ou colposcopia e pacientes com histeroscopia diagnóstica anterior suspensa devido à dor ou dificuldade técnica.

As variáveis analisadas foram: características biológicas (idade, dia do ciclo menstrual), demográfico-sociais (escolaridade e procedência), reprodutivas (número de gestações e paridade), os antecedentes cirúrgicos (sobre colo e/ou cavidade uterina), principais indicações do exame e achados histeroscópicos e histopatológicos.

A análise estatística foi realizada usando-se o software Epi-info versão 3.4.1. Os dados foram apresentados em tabelas de distribuição de frequência para as variáveis categóricas e medidas de tendência central e de dispersão para as variáveis numéricas.

Resultados

Foram analisadas 44 pacientes com indicação de histeroscopia diagnóstica sem anestesia. A idade das pacientes teve mediana de 37 anos, variando de 22 a 48 anos. O número de gestações e a paridade tiveram mediana de respectivamente dois e um.

Informações confiáveis sobre a data da última menstruação só estavam disponíveis em 33 casos, dos quais três foram excluídos do cálculo do dia do ciclo porque tinham longos períodos de amenorréia. O dia do ciclo na data do exame histeroscópico variou entre o sexto e o trigésimo segundo dia, com mediana de 13,5 dias.

A curetagem uterina foi o antecedente cirúrgico mais comum (31,8%), seguido pela cesariana (27,3%) e pela cirurgia de alta frequência (27,3%). (Tabela 1).

Das pacientes estudadas 56% tinham entre cinco e 11 anos completos de estudo formal e 88,6% eram procedentes do Recife e Região Metropolitana. (Tabela 2).

As principais indicações para histeroscopia foram pólipos uterinos, investigação de esterilidade e espessamento endometrial à ultra-sonografia, cada um com 25%. Encontraram-se ainda como indicações sangramento uterino disfuncional (15,9%), leiomiomas (13,6%) e investigação de malformações uterinas (2,3%). A variável indicação da histeroscopia foi calculada de forma não excludente. (Tabela 3).

Os achados histeroscópicos também foram analisados de forma não excludente. Foram encontrados 36,4% de formações polipóides (sendo 04 exclusivamente endocervicais), 22,7% de espessamentos endometriais, 20,5% casos de cavidade normal, 11,4% de leiomiomas e ainda malformações, sinéquias e metaplasia óssea (um caso, cada) (Tabela 4).

Foram realizadas biópsias em 86,1% das histeroscopias. Os achados histopatológicos mais comuns foram endométrio normal (44,4%), seguido de pólipos (25%) e hiperplasia simples do endométrio sem atipias (11,1%).

Tabela 1. Características biológicas das pacientes submetidas à histeroscopia diagnóstica sem analgesia, no Centro de Atenção à Mulher do IMIP. Recife – PE

Características	
Idade (anos)	
Mediana	37
Variação	22 - 48
Número de gestações	
Mediana	02
Variação	0 - 5
Paridade	
Mediana	01
Variação	0 - 4
Dia do ciclo (30 pacientes)	
Média	13,5
Variação	6 – 32
Pacientes na primeira fase do ciclo (n,%)	18 (60,0)
Antecedentes cirúrgicos sobre o colo e/ou cavidade uterina	
(n, %) *	
Cesariana	12 (27,3)
Curetagem	14 (31,8)
Cirurgia de alta frequência	12 (27,3)
Conização	01 (2,3)
Cauterização	02 (4,5)

Abreviaturas – DP: desvio padrão

Fonte: Pesquisa IMIP – 2007

* variáveis não mutuamente excludentes

Tabela 2. Características sociais das pacientes submetidas à histeroscopia diagnóstica sem analgesia, no Centro de Atenção à Mulher do IMIP. Recife – PE

Características	n	%
Escolaridade		
0 – 4 anos	09	22,0
5 – 11 anos	23	56,0
12 ou mais anos	09	22,0
Região de origem		
Recife	18	40,9
Região Metropolitana	21	47,7
Outras localidades	05	11,4

Fonte: Pesquisa IMIP: 2007

Tabela 3. Distribuição de frequência das principais indicações de histeroscopia diagnóstica, sem analgesia, em pacientes do centro de Atenção à Mulher – IMIP. Recife – PE

Indicações *	n	%
Pólipos	11	25,0
Infertilidade	11	25,0
Endométrio espessado ao USG	11	25,0
Sangramento uterino disfuncional	07	15,9
Leiomioma uterino	06	13,6
Malformação uterina	01	2,3

* variáveis não mutuamente excludentes

USG = ultrassonografia

Fonte: Pesquisa IMIP: 2007

Tabela 4. Distribuição de freqüência dos principais resultados das histeroscopias diagnósticas, sem analgesia, em pacientes do centro de Atenção à Mulher – IMIP. Recife – PE

Resultados Histeroscópicos*	n	%
Formações polipóides	16	36,4
Endométrio espessado	10	22,7
Cavidade uterina normal	09	20,5
Leiomioma uterino	05	11,4
Malformação uterina	02	4,5
Outros	02	4,5

* variáveis não mutuamente excludentes

Fonte: Pesquisa IMIP: 2007

Tabela 5. Distribuição de frequência dos principais resultados histopatológicos das histeroscopias diagnósticas, sem analgesia, em pacientes do centro de Atenção à Mulher – IMIP. Recife – PE

Resultados Histopatológicos*	n	%
BIÓPSIAS REALIZADAS	31	86,1
Endométrio normal	16	44,4
Formações polipóides	09	25
Hiperplasia simples sem atipias	04	11,1
Leiomioma uterino	01	2,8
Cervicites	01	2,8
BIÓPSIAS NÃO REALIZADAS	05	13,9

* variáveis não mutuamente excludentes

Fonte: Pesquisa IMIP: 2007

Discussão

São relativamente pouco frequentes os estudos sobre histeroscopia diagnóstica em pacientes na menopausa, que geralmente constituem um subgrupo na análise de artigos sobre histeroscopia^{19,20}, embora se encontrem diversas citações sobre a utilização da histeroscopia para avaliação do sangramento uterino disfuncional na pré-menopausa⁴⁻⁶ ou em protocolos de investigação de fertilidade²¹.

No Brasil, a partir principalmente da década de 90 a histeroscopia tem sido difundida como método propedêutico seguro e despertado interesse de vários ginecologistas²². Entretanto, realizando revisão da literatura nos bancos de dados Medline, LILACS/SciELO, EMBASE e Biblioteca Cochrane, não encontramos trabalhos brasileiros exclusivamente voltados para caracterizar pacientes, indicações e resultados dos exames de histeroscopia diagnóstica em pacientes na menopausa.

No presente estudo, a mediana de idade das pacientes com indicação de histeroscopia diagnóstica sem sedação foi de 37 anos. Em estudo anterior realizado no IMIP, que incluiu tanto pacientes na menopausa quanto na pós-menopausa, 64,4% das pacientes tinham menos de 45 anos, com média de idade de 40,5 anos²³. Nosso estudo fez parte de um ensaio clínico que avaliou o uso de misoprostol vaginal para reduzir a dor em histeroscopias na menopausa, logo as pacientes menopausadas foram excluídas, diminuindo o valor da mediana de idade na mesma população.

A data da realização da histeroscopia variou muito em relação ao dia do ciclo. As dificuldades de marcação e a manutenção dos equipamentos não permitem, no IMIP, rigor na observação da fase do ciclo em que o exame será realizado. Apesar disso, em torno de 60% das pacientes em que esta informação pôde ser avaliada encontravam-se na primeira fase do ciclo. De qualquer forma, a real implicação do dia do ciclo nos resultados da histeroscopia permanece por ser elucidada, não existindo ensaios clínicos controlados comparando histeroscopias realizadas em diferentes fases do ciclo menstrual.

Apenas 22% das nossas pacientes tinham segundo grau completo ou mais anos de estudo, e Região Metropolitana de Recife foi o local de moradia mais frequente, sendo que 11,4% vinham de outras localidades. O IMIP, hospital terciário e de

referência em ginecologia no estado de Pernambuco, atende uma população de pacientes com baixas condições sócio-econômicas e de escolaridade, muitas vezes vindas de outras cidades e encaminhadas de outros serviços. Atualmente, com achados benignos na histeroscopia, as pacientes são referenciadas para os serviços de origem com o intuito de não sobrecarregar ainda mais o sistema.

As indicações de histeroscopia vêm sendo ampliadas principalmente devido à evolução dos equipamentos e da técnica⁴. Atualmente a indicação primária é de qualquer suspeita de doença intra-uterina que requeira investigação, desde que não haja contra-indicações absolutas ao método^{3,4}. Nossos dados indicaram que pólipos endometrial, investigação de infertilidade e alterações endometriais à ultra-sonografia foram as indicações mais freqüentes. A maior incidência dos pólipos ocorre entre 51 e 70 anos de idade²⁴, faixa etária não contemplada por nossa pesquisa. Apesar disso, na menacma, o diagnóstico de pólipo, na maioria das vezes, é feito em pacientes com sangramento uterino anormal ou em pacientes inférteis²⁴, o que justifica nossos dados, uma vez que o IMIP é um hospital de referência para tratamento de esterilidade subsidiado pelo SUS (Sistema Único de Saúde). Durante a investigação de infertilidade é comum a realização de exame ultra-sonográfico, além da histerossalpingografia, identificando anormalidades que indiquem a histeroscopia. Como nossa amostra foi reduzida, e as pacientes inférteis estão na faixa etária antes dos 49 anos, isso pode ter influenciado nosso resultado.

As elevadas taxas encontradas de curetagem uterina seguidas das taxas de cesariana e cirurgia de alta freqüência mostram que as pacientes estudadas já tiveram acesso aos serviços de saúde, sugerindo que são atendidas por serviços de atenção básica à saúde da mulher.

Os principais achados histeroscópicos de nossa pesquisa foram formações polipóides e espessamento endometrial, o que está de acordo com o trabalho de Primo²⁵, que também assegura elevada sensibilidade e baixa especificidade da histeroscopia, com boa concordância com o exame histopatológico, devendo a conclusão final levar em consideração tanto o achado histeroscópico como o laudo histopatológico²⁶.

Nos resultados histopatológicos o achado de endométrio normal foi freqüente. Isso pode ser atribuído aos resultados histeroscópicos de cavidade normal somados à

pesquisa de esterilidade, em que na maioria das vezes o endométrio também é normal, e leiomioma e pólipos, pois a biópsia pode não contemplar a lesão uma vez que é feita às cegas. Também chama atenção a taxa de 11,1% de hiperplasia endometrial típica em pacientes com média de idade de 36,6 anos. Algumas das pacientes inférteis podem ter anovulação crônica, contribuindo para aumentar a frequência desse achado, que na literatura varia na população geral de nove a 29%²⁷.

A principal limitação do nosso estudo foi o pequeno tamanho da amostra. O ensaio clínico do qual fazia parte foi interrompido antes do previsto, devido a efeitos colaterais relacionados ao uso do misoprostol. Esperamos que estudos posteriores, com amostras maiores, esclareçam as questões levantadas.

Referências Bibliográficas

1. Valle RF. Office Hysteroscopy. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 1999; 42: 276 – 289.
2. Scavuzzi A, Amorim M, Pinho Neto JS, Santos LC. Comparação entre os achados ultra-sonográficos, histeroscópicos e histopatológicos no sangramento uterino da pós-menopausa. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia* 2003; 25: 229 – 235.
3. Franco RC, Machado JC, Elias Júnior J, Berezowski AT, Nogueira AA, Sala MM. Avaliação da Cavidade Uterina: Estudo Comparativo entre Histerografia, Histerossonografia e Histeroscopia. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia* 2000; 22: 619-625.
4. Vilos GA, Abu- Rafea B. New developments in ambulatory hysteroscopic surgery. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2005; 19: 727-742
5. Perez-Medina T, Bajo JM, Martinez-Cortes L, Castellanos P, Perez de Ávila I. Six thousand office diagnostic-operative hysteroscopies. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 2000; 71: 33-38.
6. Bakour SH, Jones SE, O'Donovan P. Ambulatory hysteroscopy: evidence-based guide to diagnosis and therapy. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2006; 20: 953-975.
7. Kremer C, Duffy S, Moroney M. Patient satisfaction with outpatient hysteroscopy versus day case hysteroscopy: randomized controlled trial. *BMJ* 2000; 320: 279-282.

8. De Iaco P, Marabini A, Stefanetti M, Del Vecchio C, Bovicelli L. Acceptability and Pain of Outpatient Hysteroscopy. *The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists* 2000; 7: 71-75.
9. Jivraj S, Dass M, Panikkar J, Brown V. Outpatient hysteroscopy: an observational study of patient acceptability. *Medicina (Kaunas)* 2004; 40: 1207-1209.
10. Yang J, Vollenhoven B. Pain Control in Outpatient Hysteroscopy. *Obstetrical and Gynecological Survey* 2002; 57: 693-702.
11. Lau WC, Lo WK, Tam WH, Yuen PM. Paracervical anaesthesia in outpatient hysteroscopy: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1999; 106: 356-359.
12. Wieser F, Kurz C, Wenzl R, Albrecht A, Huber JC, Nagele F. Atraumatic cervical passage at outpatient hysteroscopy. *Fertility and Sterility* 1998; 69: 549-551.
13. Rosa e Silva JC, Nascimento AD, Rosa e Silva ACJS, Poli Neto OB, Barbosa HF, Reis FJC, Nogueira AA. Uso do spray de lidocaína em histeroscopia diagnóstica. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia* 2007; 29: 181-185.
14. Al-Sunaidi M, Tulandi T. A randomized trial comparing local intracervical and combined local and paracervical anesthesia in outpatient hysteroscopy. *Journal of Minimally Invasive Gynecology* 2007; 14: 153-155.
15. Preutthipan S, Herabutya Y. A Randomized Controlled Trial of Vaginal Misoprostol for Cervical Priming Before Hysteroscopy. *Obstetrics & Gynecology* 1999; 94: 247-430.
16. Atay V, Duru NK, Pabuçcu R, Ergun A, Tokaç G, Aydın BA. Vaginal misoprostol for cervical dilatation before operative office hysteroscopy. *Gynaecological Endoscopy* 1997; 6: 47-49.
17. Costa AR, Pinho-Neto AM, Amorim M, Paiva LHSC, Scavuzzi A, Schettini J. Use of misoprostol prior to hysteroscopy in postmenopausal women: A randomized, placebo-controlled clinical trial. *Journal of Minimally Invasive Gynecology* 2007, *in press*.
18. Choksuchat C, Cheewadhanaraks S, Getpook C, Wootipoom V, Dhanavoravibul K. Misoprostol for cervical ripening in non-pregnant women: a randomized double-blind controlled trial of oral versus vaginal regimens. *Human Reproduction* 2006; 21: 2167-2170.
19. 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. The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists 2004; 11: 59-61.
20. Lau WC, Ho RYF, Tsang MK, Yuen PM. Patient`s Acceptance of Outpatient Hysteroscopy. Gynecologic and Obstetric Investigation 1999; 47: 191-193.
 21. Bisharah M, Al-Fozan H, Tulandi T. A Randomized Trial of Sublingual Misoprostol for Cervical Priming before Hysteroscopy. The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists 2003; 10: 390-391.
 22. Tasselli RG. História da Histeroscopia no Brasil. Revista Franco-Brasileira de Atualização em Ginecologia 2005; Ano II: 10.
 23. Schettini, J, Amorim, MMR, COSTA, AAR. Pain evaluation in outpatients submitted to diagnostic anesthesia free hysteroscopy in a teaching-hospital: a cohort study. Journal of Minimally Invasive Gynecology, *in press*, 2007.
 24. Nogueira AA. Pólipos endometriais. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia 2005; 27: 289-292.
 25. Primo WQSP, Trindade ES, Polche PA, Deluz NL, Souza SPM, Sousa VN, Primo GRP. Avaliação da acurácia da histeroscopia diagnóstica no estudo da cavidade uterina e do endométrio, utilizando-se o exame histopatológico como padrão. Brasília Med 2006; 43: 32-39.
 26. Lopes RGC, Ramos JFD. Estudo comparativo entre o diagnóstico histeroscópico e o anatomopatológico de pacientes com sangramento uterino anormal na menacme. Einstein 2006; 4: 187-191.
 27. Indermaur MD, Shoup B, Lancarter JM. The accuracy of frozen pathology at time of hysterectomy in patients with complex atypical hyperplasia on preoperative biopsy. American Journal of Obstetrics and Gynecology 2007; May: e40-42.

4.2. Artigo 2

From: Journal of Minimally Invasive Gynecology

Date: 26/10/2007 20:18:05

To: melamorim@uol.com.br

Subject: Submission Confirmation

Dear Dr. Amorim,

Your submission entitled "Use of vaginal misoprostol for pain reduction in diagnostic hysteroscopy in patients of reproductive age: a randomized clinical trial." has been received by The Journal of Minimally Invasive Gynecology

You may check on the progress of your paper by logging on to the Elsevier Editorial System as an author. The URL is <http://ees.elsevier.com/jmig/>.

Your username is: xxxx

Your password is: xxxx

Your manuscript will be given a reference number once an Editor has been assigned.

Thank you for submitting your work to this journal.

Kind regards,

Elsevier Editorial System

The Journal of Minimally Invasive Gynecology

Use of vaginal misoprostol for pain reduction in diagnostic hysteroscopy in patients of reproductive age: a randomized clinical trial

Emanuelle Pessa Valente ¹

Melania Maria Ramos de Amorim ²

Aurélio Antônio Ribeiro Costa ³

Danielli Veríssimo de Miranda ⁴

¹ Preceptor of the Medical Residency Program of Gynecology and Obstetrics at the *Instituto Materno Infantil Prof. Fernando Figueira (IMIP)*. Master student in Maternal and Infant Health at IMIP.

² Professor of the Postgraduate Program in Maternal and Infant Health at IMIP and Assistant Professor of Gynecology and Obstetrics at the *Universidade Federal de Campina Grande (UFCG)*.

³ Professor of the Postgraduate Program in Maternal and Infant Health at IMIP.

⁴ Student at the *Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)* and scholarship recipient of the Institutional Project of Scientific Initiation Scholarship (PIBIC) – CNPq – IMIP.

Institution: Instituto Materno-Infantil Prof. Fernando Figueira (IMIP)

Correspondence:

Emanuelle Pessa Valente

Rua Santo Elias, 170/ 1702

Bairro Espinheiro

Recife – PE

CEP 52020-090

Phone: (81) 91320944

e-mail: emanuellevalente01@hotmail.com

ABSTRACT

STUDY OBJECTIVE: To assess pain during and after diagnostic hysteroscopy in patients of reproductive age according to use of vaginal misoprostol.

DESIGN: A randomized, triple-masked, placebo-controlled clinical trial (Canadian Task Force classification I).

SETTING: Diagnostic Center at the *Instituto Materno-Infantil Prof. Fernando Figueira* (Brasil)

PATIENTS: Forty-five women of reproductive age underwent diagnostic anesthesia-free hysteroscopy.

INTERVENTION: Four hundred (400) mg of vaginal misoprostol or placebo were administered to randomized patients before diagnostic hysteroscopy.

MAIN OUTCOME MEASURE(S) AND RESULTS: Pain was assessed during the exam and 15, 30 and 45 minutes after completion of the procedure by using a Visual Analog Scale (VAS). Pain was classified as moderate/severe or none/mild. Adverse effects and complications were assessed. Statistical analysis was performed by calculating the chi-square test, risk ratio (RR) and its 95% confidence interval. After randomization of 45 patients, the clinical trial was interrupted in patients receiving misoprostol due to significant vaginal bleeding precluding the procedure ($p=0.0006$). There was no significant difference in pain scores between the groups. Vaginal bleeding was the main side effect occurring in 11 patients of the misoprostol group. No vaginal bleeding occurred in the placebo group ($p=0.00002$).

CONCLUSION: In the doses used, vaginal misoprostol induced vaginal bleeding and precluded diagnostic hysteroscopy in patients of reproductive age. Further studies are needed to reassess the use of the drug in patients of this age group.

KEYWORDS: misoprostol; hysteroscopy; pain measurement; reproductive age.

Introduction

Diagnostic hysteroscopy is the gold standard for investigating intrauterine disease, as it allows for biopsy and removal of lesions.^{1,2} The method revealed a sensitivity ranging from 84% to 97% and specificity ranging from 88% to 93%³ for detecting intrauterine lesions. In addition, the procedure is well-tolerated by the majority of patients in an outpatient setting.^{2,4}

The main limitations to the widespread use of this diagnostic exam are pain and discomfort, in addition to vagal reactions. The use of some type of anesthesia is common.^{2,5} Nevertheless, previous studies have failed to demonstrate pain reduction in patients who received local or paracervical anesthesia and undesirable effects of inadvertent intravascular injections continue to be reported.⁶⁻⁸

An observational study previously conducted in our institution showed moderate and severe pain in 69% of the patients undergoing diagnostic hysteroscopy with no cervical priming (sample composed of 64.4% patients aged less than 45 years). The risk of pain increased in the presence of the following factors: cervical grasping, menopause and negative history of vaginal delivery.⁹

The Frankenhauer plexus (parasympathetic fibers S₂₋₄) provides sensory innervation of the uterine cervix. The fundal region of the uterus derives its sensory innervation from the ovarian nerve plexus. It seems that the endometrium and fibrotic areas are not innervated.⁶ At the same time, pain sensation may be modulated by cultural and environmental factors including the patient's expectations about the diagnostic exam. Fear and anxiety may be minimized by explaining the procedure and its benefits using accessible language. Furthermore, the patient can be allowed to watch the video screen during diagnostic evaluation.^{6,9}

Misoprostol, a prostaglandin E₁ analog, initially used for the treatment of peptic ulcers, has been widely used in gynecology and obstetrics due to its effectiveness in inducing abortion and labor. The primary advantages of the drug are low cost, stability in light and adverse weather conditions and ease of administration.^{10,11} The systemic bioavailability of misoprostol acid, an active metabolite, is three times higher when the vaginal route is used compared to the oral route. It also produces less side effects, especially of the gastrointestinal tract.^{12,13}

In the last ten years, the use of misoprostol for achieving cervical dilatation in patients undergoing diagnostic or operative hysteroscopy has aroused interest, despite

controversial results. Two studies have failed to demonstrate the benefit of cervical dilatation in postmenopausal patients,^{14,15} while Costa *et al.*¹⁶ found a decrease in pain intensity with the use of misoprostol in these patients.

In contrast, studies have shown that vaginal misoprostol promotes cervical ripening and decreases the need for forced cervical dilatation with a Hegar dilator in patients undergoing diagnostic hysteroscopy for infertility investigation.¹⁷ Several studies have already demonstrated that cervical instrumentation for the passage of the hysteroscope is the most painful step in hysteroscopy.⁴⁻⁶ The use of misoprostol is likely to be more effective in dilating the cervix and facilitating the passage of the hysteroscope in women of reproductive age due to the composition of cervical tissues and the presence of hormone receptors. The discomfort and pain associated with the exam would be reduced in these women.

We conducted a randomized, triple-blind, placebo-controlled study aimed at evaluating pain in patients of reproductive age during and after outpatient diagnostic hysteroscopy.

Method

A randomized, triple-blind, placebo-controlled clinical trial was conducted to assess pain in patients of reproductive age undergoing diagnostic hysteroscopy, according to the use of misoprostol or placebo, at the *Instituto Materno-Infantil Prof. Fernando Figueira* (Recife, Brasil), from April 1 to July 19, 2007. The study complied with resolution number 196/96 of the National Health Council (Brazil) and was approved by the Research Ethics Committee of the institution. All patients were informed about study aims and methods, agreeing to participate in the study and a written informed consent was obtained.

Patients aged between 18 and 49 years and who had an indication of diagnostic hysteroscopy without sedation were included in the study. Excluded were patients with a suspicion of pregnancy, menopause, lower genital tract infections, gestational trophoblastic disease, overt genital bleeding before the administration of misoprostol or placebo, uncontrolled diabetes mellitus, uncontrolled arterial hypertension with elevated blood pressure recorded 30 minutes before the procedure, presence of endocervical polyps visualized during a speculum exam or colposcopy and patients with a previous diagnostic hysteroscopy cancelled because of pain or technical difficulty.

For randomization, a list with random numbers was used, generated in a computer (EpiTable module, Epi-Info program, version 6.04d). The pharmacist responsible for preparing opaque and sealed envelopes, serially numbered and containing two tablets of misoprostol or placebo used this list. Tablets containing 200µg of misoprostol (Prostokos® -a formulation developed for vaginal use – Hebron - Brasil) or placebo were similar in color, aspect, shape and size, and had been prepared by the Hebron Laboratory. Only the pharmacist who prepared the envelopes had knowledge of their contents and knew which number was allocated to which group (misoprostol or placebo). Therefore, blinding of allocation was assured. Both patients and investigators were blinded to envelope contents. There was a partial breach of confidentiality for statistical analysis, identifying each group as A or B. Only after completion of statistical analysis was the group identified as corresponding to misoprostol or placebo (a triple-blind study).

The tablets were introduced into the posterior vaginal fornix by the lead investigator or an assistant under supervision in the morning approximately six hours before hysteroscopy. Hysteroscopies were performed by one of the authors (EPV) in the serial order of the envelopes.

In all procedures, a rigid hysteroscope was used, with a sheath measuring four millimeters in diameter and a scope with a 30-degree viewing angle (Karl Storz GmbH, Tuttlingen, Germany). A Collins speculum was passed, the uterine cervix was visualized and cleansed with a disinfectant. In all hysteroscopies, a saline solution was used as the distending media. The distal end of the hysteroscope was passed into the external cervical canal under direct visualization. In some cases, the speculum was removed to facilitate maneuvers of the hysteroscope. The hysteroscope was then advanced into the uterine cavity, visualizing the tubal ostia (panoramic view of the cavity), identifying any lesions, and slowly removing the instrument as the canal was viewed. A Pozzi forceps was used, whenever necessary, to help straighten the uterus and facilitate insertion of the hysteroscope. Whenever indicated, endometrial biopsy was performed with a Novak curette.

For unidimensional assessment of pain, a visual analog scale of faces was used. A Visual Analog Scale (VAS) is frequently used to quantify pain and has greater sensitivity than categorical scales. The scale ranges from *no pain* to *worst pain experienced*. Pain was scored by the patient under guidance. The faces symbolizing the

human face facilitated scoring and indicated pain intensity. Results are expressed in ordinal numbers on a scale ranging from zero to ten.¹⁸⁻²⁰

During diagnostic examination and after biopsy, if any was performed, the patients were asked to quantify the most severe experienced on a VAS scale. Once again these patients were asked to rank any symptoms or side effects at 15, 30 and 45 minutes after diagnostic examination. If the patient marked an intermediate value on the scale, the larger number was considered. For statistical analysis, pain was categorized as mild/none (VAS between zero and five) or moderate/severe (VAS between six and ten). Genital bleeding, nausea, vomiting, diarrhea and fever were also assessed as side effects on the day of the examination. The following complications were investigated: uterine perforation, creation of a false cervical passage, cervical laceration and infection. Patients returned for a follow-up visit seven days after the exam. The complaints recorded were considered positive when persisting for more than 72 hours after hospital discharge.

Sample size was calculated by using data found in a previous study conducted in our service as parameters, in which 69% of the patients had moderate or severe pain evaluated by a VAS⁹. For this calculation, the STATCALC program of the Epi-Info 6.04d software was used. The statistical parameters for this calculation included a type I error of 0.05 and a power of 80%. Pain intensity was estimated to decrease 50% when misoprostol was administered, and a sample of 72 patients was calculated. Considering possible losses to be around 20%, the final number of 90 participants was reached.

As previously programmed by the authors in the original project, an interim analysis was performed after the first 45 patients were randomized. Significant side effects were observed in one group (mainly bleeding that precluded the diagnostic procedure). Consequently, the study was discontinued.

Statistical analysis was performed using the Epi-Info 3.4.1 program. Bivariate analysis was performed to test randomization. Patient characteristics of both groups (control variables) were compared, using the chi-square test of association and Fisher's exact test, whenever necessary, for categorical variables and Student's *t*-test for comparison of means. Mann-Whitney's nonparametric test was used to compare the day of the menstrual cycle. To evaluate the association of misoprostol use (independent variable) with pain measured on a VAS and with side effects (dependent variables), the

chi-square test of association and Fisher's exact test were used, when necessary. Risk ratio (RR) as a measure of relative risk and its 95% confidence interval (95% CI) were also calculated.

Results

At IMIP, from April 1st to July 19th 2007, two hundred and eighty-three (283) diagnostic hysteroscopies were performed. Of these procedures, 142 were performed under general anesthesia. We failed to obtain information from one medical chart. Of the 140 patients scheduled for the procedure without anesthesia, we found 13 that were not eligible (ten were menopausal, three had other criteria of exclusion). Of the 127 remaining patients, forty-five were invited to be part of the clinical research and all agreed to participate. After randomization, 21 patients were in the misoprostol group and 24 in the placebo group (Figure 1).²¹

There was a protocol violation and one patient was excluded from the misoprostol group after randomization. Hysteroscopy was not performed in eight randomized patients, seven in the misoprostol group and one in the control group ($p=0.01$). In the control group, the only reason for not performing the exam was an operational problem occurring at the institution (Figure 1). The main reason hysteroscopy was not performed in the misoprostol group was heavy cervical bleeding associated with the passage of clots, before the procedure and after placement of the tablets (six patients who did not undergo the exam) (RR = 3.09; 95%CI= 2.0 – 5.0; $p=0.0006$).

Therefore, 36 hysteroscopies were analyzed for pain and the remaining variables and side effects were analyzed in 44 patients (one violation of protocol). No significant difference was found between the groups regarding age, school education, parity, origin, history, indications for the procedure or interval in minutes between placement of the tablets and performance of the procedure (Table 1). All the tablets dissolved completely during hysteroscopy. Endometrial biopsy was performed in 76.9% of the patients in the misoprostol group and in 100% of the patients in the placebo group ($p=0.04$).

Reliable data on the last menstrual period was only available in 33 cases, three of whom were excluded from calculating the day of the menstrual cycle because of

prolonged amenorrhea. Hysteroscopy was performed between the sixth and thirtieth day of the menstrual cycle, with a median of 14 days in the control group. It was performed from the tenth to the twenty-seventh day, with a median of 12.5 days in the misoprostol group.

Pain reported by the patients was investigated using a VAS during diagnostic hysteroscopy, and 15, 30 and 45 minutes after completion of the procedure, and during endometrial biopsy whenever necessary. No statistically significant differences were found between both groups (Table 2).

Bleeding was the main side effect presented by the patients, occurring in 11 patients from the misoprostol group and none from the placebo group ($p=0.00002$). Six patients did not undergo the exam due to severe bleeding. The risk of not undergoing hysteroscopy after using vaginal misoprostol was three times higher than after using placebo. One patient, who was feeling ill and bleeding heavily, was transferred to the hospital emergency room (E.R.). She remained under observation in the E.R. for several hours and was discharged after clinical improvement.

An analysis of indications for hysteroscopy in patients who suffered from bleeding that precluded the procedure showed that three women had endometrial thickening on ultrasound, two exams had been indicated for suspected polyps and one woman was under investigation for infertility. Four women were on the eleventh day of the cycle and history of high-frequency surgery was the most common procedure in the cervical os or uterine cavity (three patients). Ages ranged from 31 to 44 years.

Other effects described were nausea, diarrhea, cramping and fever, with no statistically significant difference between the groups. Most of these effects were characterized as mild. Other complaints such as bleeding (coffee grounds or volume similar to normal menstrual flow) and the presence of genital discharge were reported on the return hospital visit seven days later. No differences were found between the groups (Table 3).

Discussion

The current clinical trial was discontinued due to the presence of heavy bleeding associated with the passage of clots after placement of misoprostol, precluding the procedure ($p=0.0006$). All bleeding patients belonged to the misoprostol group. No difference in pain scores measured on a VAS was observed between the groups. A

similar rate of moderate/severe pain was observed in all time periods evaluated. In addition to exerting no beneficial effect on pain reduction, the use of misoprostol before diagnostic hysteroscopy in patients of reproductive age resulted in severe vaginal bleeding, making the surgical procedure impossible.

A review of the literature in the databases of Medline, LILACS/SciELO, EMBASE and Cochrane Library was conducted. We failed to find studies that analyzed the use of misoprostol for pain reduction in diagnostic hysteroscopies in patients of reproductive age. However, various studies had analyzed the administration of misoprostol for cervical priming before operative hysteroscopy, aimed at minimizing procedure complications associated with cervical dilatation, such as creation of a false cervical passage, uterine perforation, cervical lesions and bleeding.

In a study carried out by Preutthipan and Herabutya,²¹ the effectiveness of misoprostol (200mcg) in dilating the cervix of 310 nulliparous women before operative hysteroscopy was compared to that of dinoprostone. The age of the patients ranged from 18 to 40 years, with a mean age of 33 years. A higher rate of abdominal pain, vaginal bleeding, and fever was observed in patients who received misoprostol. A bleeding rate of 29.6% reported by these authors was significantly different from that observed in patients who received dinoprostone (16.5%). Despite this fact, they recommended the use of misoprostol before operative hysteroscopy. The drug is more effective in cervical priming and decreases the need for dilatation with Hegar dilators. Furthermore, the side effects of misoprostol were mild and the primary advantages were its low cost and ease of storage. It is worthy of note that all patients had received general anesthesia, pain was not assessed and operative hysteroscopy was not precluded.

For Crane and Healey,²² the use of vaginal misoprostol prior to hysteroscopy is beneficial for nulliparous women in surgical procedures where the need for dilatation is greater. According to these authors, vaginal misoprostol results in a higher rate of side effects, increasing the relative risk of vaginal bleeding (RR= 11.09; 95% CI = 3.08 – 40.00), uterine cramping and fever. Further studies are needed to define the dose and route of administration.²² Although Healey *et al.*²³ found no vaginal bleeding in their study, the rate of spotting was significantly higher with the use of 400µg of oral misoprostol (21.2% vs. 3.3%) for diagnostic hysteroscopy. No reports of cancellation of hysteroscopies due to bleeding were found, as in our study (a threefold risk increase).

The need for a repeat procedure decreases exam acceptability. As demonstrated by De Laco *et al*,² this is not related to the complaint of pain. Cancelling the procedure, for whatever reason, results in patient anxiety and a delay in diagnosis, apart from causing damage to the health care service. Vaginal bleeding associated with the passage of clots may increase the risk of hemodynamic instability and use of the drug is not considered feasible in an outpatient setting.

High doses of misoprostol and its oral administration are more commonly associated with systemic effects.¹² The dose chosen in our research was 400µg and the majority of investigators considered it an intermediate dose. The vaginal route results in more steady plasma levels, reducing the occurrence of side effects.^{12,13} We chose to perform all hysteroscopies approximately six hours after misoprostol administration to ensure complete tablet dissolution and drug absorption. In a study conducted by Fernandez *et al*²⁴, the use of three different doses of vaginal misoprostol four hours before operative hysteroscopy was not associated with bleeding in patients of reproductive age and most of the tablets had not yet dissolved during surgery. In our study, the tablets dissolved in all cases. Similar to a study previously conducted in our service,¹⁶ Prostokos® (Hebron-Brasil) was used in this study. The formulation was misoprostol that is exclusively and especially prepared for the vaginal route.

Endometrial thickening on ultrasonography was the main indication for hysteroscopy in bleeding patients who did not undergo the procedure. Myometrial contractions induced by misoprostol may have produced exfoliation in a previously unstable endometrium and caused severe bleeding. In menopausal patients, the lower bleeding rates¹⁶ are possibly due to physiological atrophy of the endometrium.

In our study, it can be argued that bleeding was not quantified but subjectively analyzed by a single observer. We do admit, however, that in daily clinical practice gynecologists subjectively assess the occurrence of bleeding that enables or precludes hysteroscopy, according to personal experience, making the study data valid. Therefore, in this randomized, triple-blind clinical trial there was no evaluation bias, since neither the investigators nor the patients knew which drug had been administered (misoprostol or placebo).

Diagnostic hysteroscopies are usually performed in the first phase of the menstrual cycle, allegedly due to ease in passing the instrument into a hypotonic isthmus and fluidity of the cervical mucus. Nevertheless, this information has still not

been confirmed in randomized clinical trials. Our group encountered difficulties in scheduling the procedures for the first phase of the cycle, therefore some hysteroscopies were performed at varying days of the cycle. However, 60% of the patients underwent hysteroscopy during the first phase of the cycle, including all those who had bled. Further studies are required to confirm whether these data could influence the results of the exam.

Studies in postmenopausal patients are conflicting regarding improvement in cervical dilatation and ease of the procedure with previous use of misoprostol. For Ngai *et al*¹⁴ the spontaneous dilatation found among the groups was not statistically significant. This was also observed by Fung *et al*¹⁵ requiring additional dilatation with Hegar dilators in 61% of women using misoprostol. On the other hand, Costa *et al*.¹⁶ found a decrease in pain during diagnostic hysteroscopy in menopausal patients with previous use of 200µg of vaginal misoprostol. However, no difference in time to perform the procedure was found between the groups (2.4min vs 2min p=0.3) and no significant rates of bleeding.

When studies evaluated women of reproductive age, spontaneous dilatation was greater in the misoprostol groups that required less additional dilatation.^{17,25} In a study carried out by Batukan *et al*,²⁶ 36.8% of the patients who received 400µg of vaginal misoprostol had a 9-mm spontaneous dilatation when undergoing operative hysteroscopy, with no need for further dilatation. Given that the uterine cervix is composed mainly of fibroblasts and fibrous connective tissue, with the presence of collagen and glycosaminoglycans²⁶ and fibrous tissue predominates in the menopause due to hormonal alterations, it has been postulated that the biochemical reactions responsible for cervical dilatation are dependent on estrogen levels.²⁷

Cervical instrumentation is considered the most painful part of the assessment and pain is still cited as the main limiting factor in the procedure.⁵ In the majority of studies using misoprostol, hysteroscopy is performed under general anesthesia, and pain is not a variable commonly investigated.^{14,15,28,29} In order to turn hysteroscopy into a more rapid, inexpensive and outpatient diagnostic examination it is necessary to search for alternatives to general anesthesia. Our initial hypothesis was that misoprostol could be beneficial in this respect. Theoretically, if the cervical os has already been dilated by misoprostol in patients of reproductive age, the hysteroscope will pass the internal

cervical os without difficulty, making the procedure less painful. Thus, we did not effectively evaluate cervical dilatation, but its indirect result on possible pain reduction.

Our study failed to demonstrate a decrease in pain using a VAS in patients of reproductive age undergoing hysteroscopy and receiving a previous dose of 400µg of vaginal misoprostol. Despite the smaller number of patients from the misoprostol group that underwent endometrial biopsy ($p=0.04$), this did not seem to influence pain scores. However, the number of patients who received misoprostol and pain assessment was small ($n=13$) due to bleeding and it was probably insufficient to analyze this outcome. This may have interfered seriously with our results. In spite of this, bleeding is a side effect that limits continuation of this line of research in premenopausal patients.

In our study, we found no statistically significant differences in the risk of uterine cramping in the week following the procedure between patients from the misoprostol group and those from the placebo group. Our data differ from those found by Preutthipan and Herabutya²¹ who reported 36.2% of abdominal pain in the misoprostol group and 21.5% in the control group. Nevertheless, similar results were reported by Bisharah *et al.*²⁷ (20% of mild cramping among patients using misoprostol). It is worth emphasizing that in these studies cramping was assessed during hysteroscopy and not in the week following the diagnostic procedure. The main focus of our study was pain and VAS scores corresponded to discomfort experienced by the patients. Discomfort in gynecological procedures is referred to as lower abdominal pain or cramping.

Misoprostol will continue to be a target of extensive research because it possesses characteristics that make it attractive to underdeveloped and developing countries. It is an inexpensive drug, simple to administer and preserve. Further studies are needed to clarify the optimal dose and route of administration of the drug, estimating the painful aspects of outpatient diagnostic hysteroscopy in patients of reproductive age. In addition, the use of misoprostol should be investigated in procedures in which bleeding is not a limiting factor, such as operative hysteroscopies or insertion of intrauterine devices.^{29,31-33}

References

1. Franco RC, Machado JC, Elias Júnior J, Berezowski AT, Nogueira AA, Sala MM. Avaliação da Cavidade Uterina: Estudo Comparativo entre Histerografia,

Histerossonografia e Histeroscopia. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia 2000; 22: 619-625.

2. De Iaco P, Marabini A, Stefanetti M, Del Vecchio C, Bovicelli L. Acceptability and Pain of Outpatient Hysteroscopy. The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists 2000; 7: 71-75.
3. Vilos GA, Abu-Rafea B. New developments in ambulatory hysteroscopic surgery. Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology 2005; 19: 727-742
4. Kremer C, Duffy S, Moroney M. Patient satisfaction with outpatient hysteroscopy versus day case hysteroscopy: randomized controlled trial. BMJ 2000; 320: 279-282.
5. Jivraj S, Dass M, Panikkar J, Brown V. Outpatient hysteroscopy: an observational study of patient acceptability. Medicina (Kaunas) 2004; 40: 1207-1209.
6. Yang J, Vollenhoven B. Pain Control in Outpatient Hysteroscopy. Obstetrical and Gynecological Survey 2002; 57: 693-702.
7. Lau WC, Ho RYF, Tsang MK, Yuen PM. Patient's Acceptance of Outpatient Hysteroscopy. Gynecologic and Obstetric Investigation 1999; 47: 191-193.
8. Al-Sunaidi M, Tulandi T. A randomized trial comparing local intracervical and combined local and paracervical anesthesia in outpatient hysteroscopy. Journal of Minimally Invasive Gynecology 2007; 14: 153-155.
9. Schettini, J, Amorim, MMR, COSTA, AAR. Pain evaluation in outpatients submitted to diagnostic anesthesia free hysteroscopy in a teaching-hospital: a cohort study. Journal of Minimally Invasive Gynecology 2007, *in press*.
10. Song J. Use of Misoprostol in Obstetrics and Gynecology. Obstetrical and Gynecological Survey 2000; 55: 503-510.
11. Blanchard K, Clark S, Winikoff B, Gaines G, Kabani G, Shannon C. Misoprostol for Women's Health: A Review. Obstetrics & Gynecology 2002; 99: 316-332.
12. Ziemann M, Fong SK, Benowitz NL, Banskter D, Darney PD. Absorption Kinetics of Misoprostol With Oral or Vaginal Administration. Obstetrics & Gynecology 1997; 90: 88-92.
13. Gemzell-Danielsson K, Marions L, Rodriguez A, Spur BW, Wong PYK, Bygdeman M. Comparison Between Oral and Vaginal Administration of Misoprostol on Uterine Contractility. Obstetrics & Gynecology 1999; 93: 275-280.
14. Ngai SW, Chan YM, Ho PC. The use of misoprostol prior to hysteroscopy in postmenopausal women. Human Reproduction 2001; 16: 1486-1488.

15. Fung TM, Lam MH, Wong SF, Ho LC. A randomized placebo-controlled trial of vaginal misoprostol for cervical priming before hysteroscopy in postmenopausal women. *BJOG* 2002; 119: 561-565.
16. Costa AR, Pinho-Neto AM, Amorim M, Paiva LHSC, Scavuzzi A, Schettini J. Use of misoprostol prior to hysteroscopy in postmenopausal women: A randomized, placebo-controlled clinical trial. *Journal of Minimally Invasive Gynecology* 2007, *in press*.
17. Preutthipan S, Herabutya Y. A Randomized Controlled Trial of Vaginal Misoprostol for Cervical Priming Before Hysteroscopy. *Obstetrics & Gynecology* 1999; 94: 247-430.
18. Collins SL, Moore RA, McQuay HJ. The visual analogue pain intensity scale: what is moderate pain in millimeters? *Pain* 1997; 72: 95-97.
19. Gallagher EJ, Liebman M, Bijur PE. Prospective Validation of Clinically Important Changes in Pain Severity Measured on a Visual Analog Scale. *Annals of Emergency Medicine* 2001; 38: 633-638.
20. Hicks CL, von Baeyer CL, Spafford PA, van Korlaar I, Goodenough B. The Faces Pain Scale-Revised: toward a common metric in pediatric pain measurement. *Pain* 2001; 93: 173-83.
21. Preutthipan S, Herabutya Y. A randomized comparison of vaginal misoprostol and dinoprostone for cervical priming in nulliparous women before operative hysteroscopy. *Fertility and Sterility* 2006; 86: 990-994.
22. Crane JM, Healey S. Use of misoprostol before hysteroscopy: a systematic review. *Journal Obstet Gynaecol Canadian* 2006; 28: 373-9.
23. Healey S, Butler B, Kum FN, Dunne J, Hutchens D, Crane JM. A randomized trial of oral misoprostol in premenopausal women before hysteroscopy. *Journal Obstet Gynaecol Canadian* 2007; 29: 648-52.
24. Fernandez H, Alby JD, Tournoux C, Chauveaud-Lambling A, de Tayrac R, Frydman R, Porcher R. Vaginal misoprostol for cervical ripening before operative hysteroscopy in pre-menopausal women: a double-blind, placebo-controlled trial with three dose regimens. *Human Reproduction* 2004; 19: 1618-1621.
25. Ngai SW, Chan YM, Liu KL, Ho PC. Oral misoprostol for cervical priming in non-pregnant women. *Human Reproduction* 1997; 12: 2373-2375.
26. Batukan C, Ozgun MT, Ozcelik B, Aygen E, Sahin Y, Turkyilmaz C. Cervical ripening before operative hysteroscopy in premenopausal women: a randomized,

- double-blind, placebo-controlled comparison of vaginal and oral misoprostol. *Fertility and Sterility* 2007; *in press*.
27. Bisharah M, Al-Fozan H, Tulandi T. A Randomized Trial of Sublingual Misoprostol for Cervical Priming before Hysteroscopy. *The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists* 2003; 10: 390-391.
 28. 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. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2002; 186: 876-879.
 29. Oppegaard KS, Nesheim B, Istre O, Qvigstad E. Comparison of self-administered vaginal misoprostol versus placebo for cervical ripening prior to operative hysteroscopy using a sequential trial design. *BJOG* 2007; 114: 769- e12.
 30. Wieser F, Kurz C, Wenzl R, Albrecht A, Huber JC, Nagele F. Atraumatic cervical passage at outpatient hysteroscopy. *Fertility and Sterility* 1998; 69: 549-551.
 31. Atay V, Duru NK, Pabuçcu R, Ergun A, Tokaç G, Aydın BA. Vaginal misoprostol for cervical dilatation before operative office hysteroscopy. *Gynaecological Endoscopy* 1997; 6: 47-49.
 32. Saav I, Aronsson A, Marions L, Stephansson O, Gemzell-Danielsson K. Cervical priming with sublingual misoprostol prior to insertion of an intrauterine device in nulliparous women: a randomized controlled trial. *Human Reproduction* 2007; 22: 2647-2652.
 33. Preutthipan S, Herabutya Y. Vaginal Misoprostol for Cervical Priming Before Operative Hysteroscopy: A Randomized Controlled Trial. *Obstetrics & Gynecology* 2000; 96: 890-894.

Tables and Figures

Table 1. Characteristics of patients undergoing diagnostic hysteroscopy at CAM-IMIP with previous use of vaginal misoprostol or placebo. Recife, PE.

Characteristics	Misoprostol n = 20	Placebo n =24	p
Age (years)			
Median	38.5	36	0.42
Variation	23- 48	22-46	
School education (years of study)			
Median	11	10	0.29
Variation	2 – 16	0 – 16	
Number of pregnancies			
Median	2	2	0.34
Variation	0 – 5	0 – 5	
Parity			
Median	1.5	1.0	0.23
Variation	0 – 4	0 – 4	
Origin (n, %)			
Recife	10 (50.0)	8 (33.3)	0.06
Metropolitan Region	6 (30.0)	15 (62.5)	
Others	4 (20.0)	1 (4.2)	
History of cervical and/or uterine cavity surgery (n, %)			
Caesarian section	7 (35.0)	5 (20.8)	0.29
Curettage	6 (30.0)	8 (33.3)	0.81
Conization	1 (5.0)	–	0.45*
Cauterization/ HFS	7 (35.0)	5 (20.8)	0.29
Indications (n, %)			
AUB	5 (25.0)	2 (8.3)	0.14*
Uterine myoma	2 (10.0)	4 (16.7)	0.43*
Polyps	6 (30.0)	5 (20.8)	0.48
Endometrial thickening (USG)	4 (20.0)	7 (29.2)	0.48
Interval between placement of tablets and exam (min)			
($\bar{X} \pm DP$)	397 \pm 37.4	402.4 \pm 31.4	0.64
Use of Pozzi forceps (n, %)	2 (15.4)	1 (4.3)	0.29*
Biopsy (n,%)	10 (76,9)	23 (100)	0,04*

X = mean SD = standard deviation * Fisher's exact test

n= number HFS= high-frequency surgery AUB= abnormal uterine bleeding

USG=ultrasonography

Table 2. Pain evaluation according to a Visual Analog Scale in patients undergoing hysteroscopy, with previous use of vaginal misoprostol or placebo, in patients from CAM-IMIP. Recife, PE.

VAS/time	Misoprostol		Placebo		RR	95%CI	p
	n	%	n	%			
During the exam							
Moderate/severe	6	46.2	12	52.2	0.88	0.44 – 1.79	0.72
none/mild	7	53.8	11	47.8			
At the time of the biopsy							
Moderate/severe	6	60.0	15	65.2	0.92	0.49 – 1.57	0.53*
None/mild	4	40.0	8	34.8			
15 min							
Moderate/severe	1	7.7	4	17.4	0.44	0.06 – 3.55	0.39*
None/mild	12	92.3	19	82.6			
30 min							
Moderate/severe	–	–	3	13.0	0.0	–	0.24*
None/mild	13	100.0	20	87.0			
45 min							
Moderate/severe	–	–	–	–	–	–	–
None/mild	13	100.0	23	100.0			

* Fisher's exact test

Table 3. Distribution of rate of side effects and complaints on return hospital visit in patients undergoing diagnostic hysteroscopy at CAM-IMIP, with previous use of vaginal misoprostol or placebo. Recife, PE.

Side effects*	Misoprostol (20)		Placebo (24)		RR	95% CI	p
	n	%	n	%			
Side effects							
Bleeding	11	55.0	–	–	–	–	0.00002
Nausea	3	15.0	1	4.2	3.6	0.41 – 31.97	0.23**
Diarrhea	1	5.0	–	–	–	–	0.45**
Fever	1	5.0	–	–	–	–	0.45**
Complaints on return hospital visit							
Active	8	40.0	7	29.2	1.3	0.60 – 3.10	0.45
Bleeding							
Coffee grounds	2	10.0	3	2.5	0.8	0.10 – 4.33	0.59
Cramping	3	15.0	9	37.5	0.4	0.12 – 1.28	0.09
Genital	1	5.0	2	8.3	0.6	0.06 – 6.14	0.57
Dis-charge							

* Non-excluding variables ** Fisher's exact test

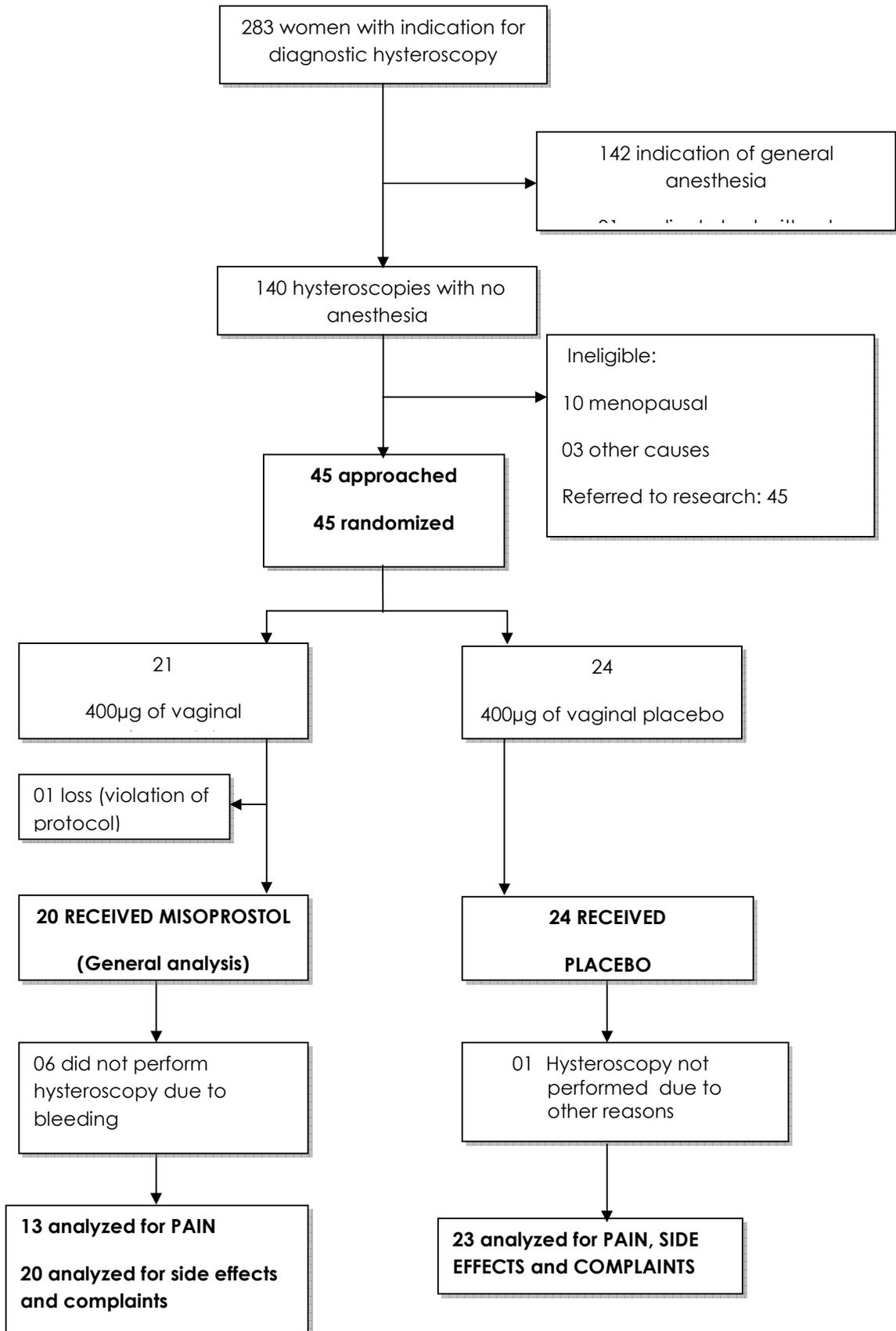


Figure 1. Flow chart of randomization

5.0. Conclusões

ARTIGO 1

-A maioria das pacientes submetidas à histeroscopia diagnóstica estava na quarta década de vida, tinham em média 11 anos de estudo e eram procedentes de Recife e Região Metropolitana.

- Pólipo, investigação de esterilidade e alterações à ultra-sonografia foram as indicações mais frequentes de histeroscopia diagnóstica.

-O achado histopatológico mais frequente foi endométrio normal.

ARTIGO 2

- Não houve diferença entre os grupos com relação aos escores de dor usando EVA.

-O uso de misoprostol vaginal, na dose de 400µg, antes da histeroscopia diagnóstica acarretou sangramento com coágulos que impediu o procedimento em parcela significativa das pacientes.

6.0. Referências Bibliográficas

1. Hamou J. Histeroscopia: nótula histórica. Revista Franco-Brasileira de Atualização em ginecologia 2004; 02: 13-15.
2. Perez-Medina T, Bajo JM, Martinez-Cortes L, Castellanos P, Perez de Ávila I. Six thousand office diagnostic-operative hysteroscopies. International Journal of Gynecology & Obstetrics 2000; 71: 33-38.
3. Scavuzzi A, Amorim M, Pinho Neto JS, Santos LC. Comparação entre os achados ultra-sonográficos, histeroscópicos e histopatológicos no sangramento uterino da pós-menopausa. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia 2003; 25: 229 – 235.
4. Vilos GA, Abu- Rafea B. New developments in ambulatory hysteroscopic surgery. Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology 2005; 19: 727-742.
5. De Iaco P, Marabini A, Stefanetti M, Del Vecchio C, Bovicelli L. Acceptability and Pain of Outpatient Hysteroscopy. The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists 2000; 7: 71-75.
6. Shankar M, Davidson A, Taub N, Habiba M. Randomised comparison of distension media for outpatient hysteroscopy. BJOG 2004; 111: 57-62.

7. Bakour SH, Jones SE, O'Donovan P. Ambulatory hysteroscopy: evidence-based guide to diagnosis and therapy. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2006; 20: 953-975.
8. Kremer C, Duffy S, Moroney M. Patient satisfaction with outpatient hysteroscopy versus day case hysteroscopy: randomized controlled trial. *BMJ* 2000; 320: 279-282.
9. Jivraj S, Dass M, Panikkar J, Brown V. Outpatient hysteroscopy: an observational study of patient acceptability. *Medicina (Kaunas)* 2004; 40: 1207-1209.
10. Yang J, Vollenhoven B. Pain Control in Outpatient Hysteroscopy. *Obstetrical and Gynecological Survey* 2002; 57: 693-702.
11. Al- Sunaidi M, Tulandi T. A randomized trial comparing local intracervical and combined local and paracervical anesthesia in outpatient hysteroscopy. *Journal of Minimally Invasive Gynecology* 2007; 14: 153-155.
12. Schettini, J, Amorim, MMR, COSTA, AAR. Pain evaluation in outpatients submitted to diagnostic anesthesia free hysteroscopy in a teaching-hospital: a cohort study. *Journal of Minimally Invasive Gynecology* 2007, *in press*.
13. Song J. Use of Misoprostol in Obstetrics and Gynecology. *Obstetrical and Gynecological Survey* 2000; 55: 503-510.

14. Arias, F. Pharmacology of oxytocin and prostaglandins. *Clin Obstet Gynecol* 2000; 43: 455-68.
15. Ziemann M, Fong SK, Benowitz NL, Banskter D, Darney PD. Absorption Kinetics of Misoprostol With Oral or Vaginal Administration. *Obstetrics & Gynecology* 1997; 90: 88-92.
16. Gemzell-Danielsson K, Marions L, Rodriguez A, Spur BW, Wong PYK, Bygdeman M. Comparison Between Oral and Vaginal Administration of Misoprostol on Uterine Contractility. *Obstetrics & Gynecology* 1999; 93: 275-280.
17. Ngai SW, Chan YM, Liu KL, Ho PC. Oral misoprostol for cervical priming in non-pregnant women. *Human Reproduction* 1997; 12: 2373-2375.
18. Atay V, Duru NK, Pabuçcu R, Ergun A, Tokaç G, Aydın BA. Vaginal misoprostol for cervical dilatation before operative office hysteroscopy. *Gynaecological Endoscopy* 1997; 6: 47-49.
19. Ngai SW, Chan YM, Ho PC. The use of misoprostol prior to hysteroscopy in postmenopausal women. *Human Reproduction* 2001; 16: 1486-1488.
20. Preuthipan S, Herabutya Y. Vaginal Misoprostol for Cervical Priming Before Operative Hysteroscopy: A Randomized Controlled Trial. *Obstetrics & Gynecology* 2000; 96: 890-894.

21. Fernandez H, Alby JD, Tournoux C, Chauveaud-Lambling A, de Tayrac R, Frydman R, Porcher R. Vaginal misoprostol for cervical ripening before operative hysteroscopy in pre-menopausal women: a double-blind, placebo-controlled trial with three dose regimens. *Human Reproduction* 2004; 19: 1618-1621.

22. Preutthipan S, Herabutya Y. A Randomized Controlled Trial of Vaginal Misoprostol for Cervical Priming Before Hysteroscopy. *Obstetrics & Gynecology* 1999; 94: 247-430.

23. Hicks CL, von Baeyer CL, Spafford PA, van Korlaar I, Goodenough B. The Faces Pain Scale-Revised: toward a common metric in pediatric pain measurement. *Pain* 2001; 93: 173-83.

7.0. Anexos

7.1. Lista de Checagem

LISTA DE CHECAGEM

Idade entre 10 e 49 anos	<input type="checkbox"/> SIM	<input type="checkbox"/> NÃO
Suspeita de gestação	<input type="checkbox"/> SIM	<input type="checkbox"/> NÃO
Menopausa	<input type="checkbox"/> SIM	<input type="checkbox"/> NÃO
Infecções do trato genital inferior	<input type="checkbox"/> SIM	<input type="checkbox"/> NÃO
Doença trofoblástica gestacional	<input type="checkbox"/> SIM	<input type="checkbox"/> NÃO
Sangramento genital ativo	<input type="checkbox"/> SIM	<input type="checkbox"/> NÃO
Diabetes mellitus descompensado	<input type="checkbox"/> SIM	<input type="checkbox"/> NÃO
Hipertensão arterial descompensada com pico hipertensivo registrado 30 minutos antes da realização do procedimento.	<input type="checkbox"/> SIM	<input type="checkbox"/> NÃO
Presença de pólipos endocervicais visíveis ao exame especular ou colposcopia	<input type="checkbox"/> SIM	<input type="checkbox"/> NÃO
Recusa em participar do estudo	<input type="checkbox"/> SIM	<input type="checkbox"/> NÃO

7.2. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu, _____, paciente matriculada no IMIP com o registro _____, declaro que fui devidamente informada pela Dra. Emanuelle Pessa Valente sobre as finalidades da pesquisa "USO DE MISOPROSTOL VAGINAL PARA REDUÇÃO DA DOR EM PACIENTES NA MENACMA SUBMETIDAS À HISTEROSCOPIA DIAGNÓSTICA: ENSAIO CLÍNICO " e que:

1. Concordei em participar da pesquisa sem que recebesse nenhuma pressão do médico, das enfermeiras ou qualquer outro profissional que participe do projeto.
2. Continuarei sendo atendida no IMIP, recebendo toda a atenção devida na Enfermaria de Ginecologia ou Ambulatório da Mulher, mesmo que não participe da pesquisa.
3. Tanto as pacientes como os médicos em geral descrevem bons resultados no tratamento, porém existem poucos estudos clínicos comprovando sua ação no amolecimento do colo para exames.
4. Tenho total conhecimento de que o estudo tem o objetivo de comparar dois tipos de procedimentos: a histeroscopia com uso de misoprostol e a histeroscopia sem essa medicação.
5. A histeroscopia é um método diagnóstico para avaliação do endométrio e o uso de misoprostol é um mecanismo para facilitar a penetração do aparelho pelo amadurecimento e amolecimento do colo uterino.
6. Em ambos os procedimentos, não receberei anestesia, como já é rotina
7. Tenho conhecimento que nos dois tipos procedimentos correrei os riscos inerentes ao próprio procedimento, como infecções, sangramentos e dores pós-operatórias e que os efeitos colaterais do misoprostol são raros mas podem ocorrer: diarreia, vômitos, aumento de temperatura e sangramento.
8. Participando do estudo, poderei estar realizando tanto o procedimento com misoprostol como sem a medicação, e que, portanto, poderei obter melhor forma de tratamento depois de qualquer opção de escolha.
9. Continuarei tendo o acompanhamento do médico assistente (residente) na Enfermaria de Ginecologia, caso seja necessário, e todas as situações após o procedimento serão relatadas a ele e à pesquisadora durante a visita diária.
10. Após entendimento dos objetivos do estudo, concordarei em participar do sorteio de formação dos grupos aleatoriamente e dos procedimentos escolhidos.
11. Estou de acordo com os critérios de garantia do sigilo e privacidade das pacientes e suas informações.
12. Concordei em retornar após o tratamento nos prazos previstos.
13. Poderei abandonar a qualquer momento a pesquisa, caso não me sinta satisfeita, sem que isso venha a prejudicar meu atendimento no IMIP.

14. Em caso de dúvida, poderei ligar para Dra. Emanuelle, pesquisadora, através do número 81-92989785 ou contatar o Comitê de Ética em Pesquisa do IMIP, número 2122-4100.

Recife, ____ de ____ de ____

Assinatura da paciente

Assinatura do médico responsável

7.3. Formulário para coleta de dados

**PESQUISA: "USO DE MISOPROSTOL VAGINAL PARA REDUÇÃO DA DOR
EM PACIENTES NA MENACMA SUBMETIDAS À HISTEROSCOPIA
DIAGNÓSTICA: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO**

Formulário Nº.

Pesquisadora: _____

IDENTIFICAÇÃO

Nome _____ Número da caixa

Registro Data de admissão ____/____/____

Cidade _____ Estado Hora da medicação :

DADOS GERAIS

Idade Gesta Para Aborto DUM ____/____/____

Escolaridade anos completos de estudo

ANTECEDENTES SOBRE O COLO E/OU CAVIDADE UTERINA

CESARIANAS

1. Sim 2. Não

CURETAGEM

1. Sim 2. Não

CONIZAÇÃO

1. Sim 2. Não

CIRURGIA DE ALTA FREQUÊNCIA

1. Sim 2. Não

OUTROS PROCEDIMENTOS

1. Sim 2. Não

INDICAÇÃO DO EXAME

HUD

LEIOMIOMA UTERINO

PÓLIPOS

INFERTILIDADE

OUTROS

DADOS DO EXAME

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

Tempo entre medicação e início do exame (h)

Meio líquido CO₂

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

EFEITOS COLATERAIS

Sangramento genital:

1. Sim 2. Não

Náuseas:

1. Sim 2. Não

Vômitos:

1. Sim 2. Não

Diarréia:

1. Sim 2. Não

Aumento de temperatura:

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

Infecção:

1. Sim 2. Não

COMPLICAÇÕES TARDIAS

Infecção 1. Sim 2. Não

Endometrite

Cervicite

Pelvipерitonite

Data da alta ____/____/____

Hora: :

Queixas no retorno _____

Revisado em ____/____/____

Digitado em ____/____/____

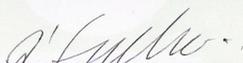
____/____/____

7.4. Parecer do Comitê de Ética

DECLARAÇÃO

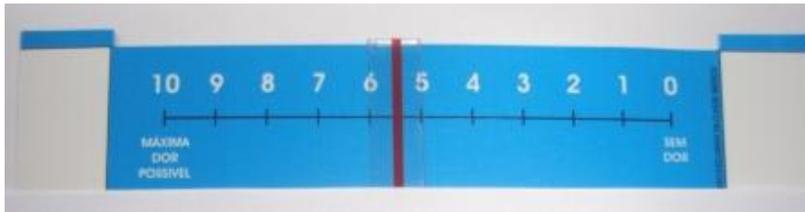
Declaro que o Projeto de pesquisa nº. 917, intitulado **“Uso de Misoprostol vaginal para redução da dor em pacientes na menacma submetidas à histeroscopia diagnóstica: Ensaio clínico randomizado”**, apresentado pela Pesquisadora **Emanuelle Pessa Valente**, foi aprovado *ad referendum* pelo Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Instituto Materno Infantil Prof. Fernando Figueira – IMIP, em 11 de janeiro de 2007.

Recife, 11 de janeiro de 2007.



Dr. José Eulálio Cabral Filho
Coordenador do Comitê de Ética
em Pesquisa em Seres Humanos do
Instituto Materno Infantil Prof. Fernando Figueira

7.5. Escala Visual Analógica



Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)