

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO**

**QUÊNIA ANTUNES SILVEIRA INÁCIO**

**O uso do misoprostol prévio aos procedimentos histeroscópicos – um estudo retrospectivo**

**RIBEIRÃO PRETO**

**2021**

**QUÊNIA ANTUNES SILVEIRA INÁCIO**

**O uso do misoprostol prévio aos procedimentos histeroscópicos – um estudo retrospectivo**

Dissertação apresentada ao Programa de Mestrado Profissional da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para a obtenção do título de Mestre em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Júlio César Rosa e Silva

**RIBEIRÃO PRETO**

**2021**

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

#### FICHA CATALOGRÁFICA

Inácio, Quênya Antunes Silveira

O uso do misoprostol prévio aos procedimentos histeroscópicos – um estudo retrospectivo

46p.: il. 30 cm.

Dissertação de Mestrado apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo/USP – Programa de Mestrado Profissional em Medicina

Orientador: Rosa-e-Silva, Júlio César.

1. Histeroscopia, 2. Misoprostol, 3. Complicações, 4. Efeitos colaterais.

## FOLHA DE APROVAÇÃO

INÁCIO, Quênya Antunes Silveira

O uso do misoprostol prévio aos procedimentos histeroscópicos – um estudo retrospectivo

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para a obtenção do título de Mestre em Medicina.

Aprovado em:

### Banca Examinadora

Prof. Dr.: \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_

Prof. Dr.: \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_

Prof. Dr.: \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_

## **AGRADECIMENTOS**

À Deus, sempre em primeiro lugar na minha vida, por guiar meus passos e iluminar meus caminhos, me orientando as melhores direções com extrema sabedoria, me proporcionando realizar experiências para minha evolução espiritual.

À minha mãe Joelma, meu pai Cote e minha irmã Mayara, meus grandes incentivadores, meu verdadeiro porto-seguro. Obrigada por estarem presente em todos os momentos da minha vida, me dando apoio e suporte. Obrigada por terem me ensinado tanto e ajudado a me tornar a pessoa que sou hoje. Tenho muito orgulho de vocês e nunca poderei agradecer o suficiente por tudo que vocês fizeram, fazem e sei que ainda farão por mim.

À minha irmã de alma, Débora, que mesmo longe se faz presente todos os dias, compartilhando momentos de alegrias e angústias, me dando palavras de incentivo e não me deixando desistir de mim mesma, sempre acreditando que eu posso vencer qualquer obstáculo. Obrigada por acreditar mais em mim do que eu mesma. Obrigada pelo companheirismo e por sua amizade.

Ao meu orientador, Dr. Júlio César Rosa e Silva, por todos os ensinamentos, pela ajuda, pela paciência, pela dedicação para execução deste trabalho e por me proporcionar um aprendizado e experiência que levarei por toda a vida, auxiliando no meu crescimento pessoal e profissional.

À Suleimy pela contribuição com os cálculos estatísticos e à Nathália por toda atenção e ajuda com a confecção deste trabalho.

A todos os colaboradores, residentes, alunos e funcionários ligados ao Setor de Videoendoscopia Ginecológica do HCFMRP – USP, por de alguma forma terem contribuído com a realização deste trabalho.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

## RESUMO

INÁCIO, Q.A.S **O uso do misoprostol prévio aos procedimentos histeroscópicos – um estudo retrospectivo.** 2021. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2021.

Objetivos: avaliar o uso do misoprostol prévio aos procedimentos histeroscópicos quanto à facilidade técnica, presença de efeitos colaterais ao medicamento e presença de complicações durante o procedimento. Método: estudo analítico observacional retrospectivo tipo caso controle com revisão de prontuários de 266 pacientes acompanhadas no Setor de Videoendoscopia Ginecológica do HCFMRP – USP no período de 2014 a 2019, sendo comparadas 133 pacientes que utilizaram o medicamento prévio ao procedimento (grupo de estudo) com 133 pacientes que não utilizaram (grupo controle). Resultados: a presença dos sintomas prévios relatados pela paciente para indicação do procedimento de histeroscopia apresentou diferença estatística entre os dois grupos ( $p < 0,001$ ), sendo a principal indicação no grupo de estudo a presença de sangramento vaginal pós-menopausa e no grupo controle, espessamento endometrial assintomático. Em relação aos efeitos adversos, apenas duas pacientes (1,5%) do grupo de estudo relataram sintomas. Embora não sejam observadas diferenças em relação à presença de complicações apresentadas ao procedimento ( $p = 0,0662$ ), podemos observar um número total de complicações maior no grupo que usou misoprostol ( $n = 7 - 5,26\%$ ) em relação ao grupo que não fez uso do medicamento ( $n = 1 - 0,75\%$ ), o que é clinicamente relevante. Por fim, quando avaliamos a facilidade da técnica (que está medida pela realização completa do procedimento de histeroscopia em todas as suas etapas), observamos que apesar de não haver diferença entre os grupos ( $p = 0,0586$ ), o grupo controle apresentou mais que o dobro de procedimentos não completamente realizados ( $n = 17$ ) quando comparado ao grupo que utilizou o misoprostol previamente ( $n = 8$ ), o que é clinicamente relevante. Conclusão: O uso de misoprostol previamente ao procedimento de histeroscopia em nosso serviço demonstrou que ele pode facilitar a sua realização, porém não isento de efeitos colaterais e apresentando maiores taxas de complicações durante o procedimento.

Palavras-chave: Histeroscopia. Misoprostol. Complicações. Efeitos Colaterais.

## ABSTRACT

INÁCIO, Q.A.S **Misoprostol administration before hysteroscopy procedures– a retrospective analysis.** 2021. Dissertation (Masters) – Faculty of Medicine of Ribeirão Preto, University of São Paulo, Ribeirão Preto, 2021.

Objective: to evaluate misoprostol administration previously to hysteroscopy procedures, regarding substance side effects, technical difficulties e complications. Method: case control retrospective observational analytical study, reviewing 226 patients files from 2014 to 2019, all of them belonging to Gynecology Video Endoscopy Division of the Clinical Hospital of Ribeirão Preto – University of São Paulo, dividing 133 subjects in control group and 133 subjects who received misoprostol before hysteroscopy. Results: there was statistical difference ( $p < 0,001$ ) between groups when analyzed symptoms present before hysteroscopy, and the main reason for indicating the procedure was asymptomatic endometrial thickening in the first group, and post menopause vaginal bleeding in the later. Regarding side effects, only the subjects (1,5%) of misoprostol group referred symptoms. Although there were no statistical differences related to procedure ( $p = 0,0662$ ), we could identify a higher number of complications in misoprostol group (n 7 – 5,26%) comparing to control group (n 1 – 0,75%), which is of clinical relevance. Furthermore, regarding technical difficulties (measured by accomplishing all steps of hysteroscopy procedure), we concluded that in spite of no statistical difference between groups ( $p = 0,0586$ ), control group presented more than two times incomplete procedures (n=17) comparing to misoprostol group (n=8), which is also of clinical relevance. Conclusion: misoprostol use before hysteroscopy in our department demonstrates that it can ease the procedure, even though presenting side effects and leading to an increase of procedure complications.

Keywords: Hysteroscopy. Misoprostol. Complications. Side Effects.

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Características clínicas da população estudada .....	20
<b>Tabela 2</b> - Características clínicas da população estudada (2) .....	21
<b>Tabela 3</b> - Efeitos adversos ao uso do Misoprostol .....	23
<b>Tabela 4</b> - Complicações apresentadas ao procedimento histeroscopia .....	24
<b>Tabela 5</b> - Realização completa do procedimento histeroscopia .....	26



## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> - Diagrama de fluxo das pacientes do estudo.....	17
--	----

## LISTA DE ABREVIATURAS

CEP	Comissão de Ensino e Pesquisa
CGC	Ambulatório de Cirurgia Ginecológica
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
ECR	Ensaio clínico randomizado
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HCFMRP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
IC	Intervalo de confiança
IMIP	Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira
OR	Odds Ratio
SAME	Serviço de Apoio Médico
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
USP	Universidade de São Paulo
µg	Microgramas

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	11
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	15
2.1 Objetivo geral .....	15
2.2 Objetivos específicos .....	15
<b>3 MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	16
3.1 Desenho do estudo .....	16
3.2 Seleção dos sujeitos .....	16
3.3 Critérios de inclusão .....	17
3.4 Critérios de exclusão .....	17
3.5 Análise estatística .....	18
3.6 Instrumentos para coleta de dados .....	18
3.7 Coleta de dados .....	18
3.8 Aspectos éticos .....	18
<b>4 RESULTADOS</b> .....	20
<b>5 DISCUSSÃO</b> .....	27
<b>6 CONCLUSÃO</b> .....	34
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	35
<b>ANEXOS</b> .....	40

## 1 Introdução

A histeroscopia surgiu há cerca de 200 anos devido à necessidade de entender o que se passava no interior da cavidade uterina (MARTINS, 2010). Vários métodos podem ser utilizados para avaliá-la, porém somente a histeroscopia fornece visualização direta das anormalidades uterinas difusas ou focais, configuração anatômica do canal cervical e da cavidade uterina, permeabilidade do trajeto, acesso a biópsias e remoção direta de lesões. (GANER *et al*, 2013; VALENTTE, 2017). É considerada um procedimento minimamente invasivo, sendo o seu uso bastante comum tanto no diagnóstico quanto no tratamento de diversas afecções, como sangramento uterino anormal, avaliação de pacientes inférteis, localização de corpo-estranho, cirurgias como miomectomia e polipectomia, avaliação de restos placentários e pós-aborto, anomalias intra-uterinas, diagnóstico e seguimento de doença trofoblástica gestacional, controle pós-cirurgia uterina (miomectomia, ablação endometrial, metroplastia e lise de sinéquias), avaliação de aspectos funcionais do endométrio como vascularização, espessura, presença ou ausência de muco e sinais indicativos de infecção, diagnóstico e seguimento de hiperplasia endometrial, diagnóstico de carcinoma endometrial e de endocérvice, instrumento de apoio em outras abordagens propedêuticas (falopioscopia/hidrolaparoscopia/fertiloscopia), muitas das vezes sendo realizada em consultórios ou como procedimentos ambulatoriais. (BASTU *et al*, 2013; GARNER *et al*, 2013; MARTINS, 2010; VALENTTE, 2017; ZHUO *et al*, 2015). Esse método apresenta a importante vantagem sobre os outros métodos propedêuticos da confirmação anatomopatológica das lesões identificadas visualmente por meio da biópsia dirigida (BASTU *et al*, 2013). Sua sensibilidade e especificidade para lesões intrauterinas variam de 84% a 97% e 88% a 93%, respectivamente. (VALENTTE, 2017; ZHUO *et al*, 2015; RIBEIRO *et al*, 2007).

Para realização do procedimento, muitas das vezes torna-se necessária dilatação do colo do útero, principalmente em histeroscopias cirúrgicas quando os equipamentos para realização do procedimento são de maiores calibres em relação ao canal endocervical, muitas vezes apresentando dificuldades técnicas para sua introdução (FRADIQUE, 2010). As causas mais frequentes de exames insatisfatórios são a estenose cervical, outros fatores anatômicos, dor ou intolerância das pacientes, sangramentos que obscurecem a visão histeroscópica e dificuldades técnicas (CLARK *et al*, 2002). Durante a pós-menopausa, a

estenose cervical parece responder por parcela considerável dos exames insatisfatórios. (COSTA, H.; COSTA, L., 2008). Na tentativa de reduzir tais dificuldades técnicas e o número de exames insatisfatórios, vários métodos de dilatação do colo uterino foram desenvolvidos ao longo dos anos, como o uso de laminárias hidrofílicas, balão do cateter de sonda vesical e dilatadores de Hegar. Esses métodos, porém, causam grande desconforto às pacientes e aumentam os riscos de complicações durante o processo da dilatação, como sangramento, lacerações, perfuração uterina, falha na dilatação e criação de falso trajeto. (ALLEN; O'BRIEN, 2009; BASTU *et al*, 2013; GANER *et al*, 2013; ZHUO *et al*, 2015). A taxa de complicações varia entre 0,3 e 5%, de acordo com a definição de complicação utilizada (CLARK *et al*, 2002). As complicações mais encontradas são: dor, reação vagal, perfuração uterina, falsos-trajetos e lacerações cervicais. As complicações graves, tais como perfuração de órgão e infecção pélvica, têm sido raramente relatadas (COSTA, H.; COSTA, L., 2008).

Houve, então, a necessidade de desenvolvimento de novos métodos de dilatação do colo uterino e que deveriam incluir uma preparação cervical por tempo limitado, aceitável para o paciente, com facilidade de administração, ação rápida e fornecer maturação cervical adequada para facilitar o procedimento. O misoprostol é um dos agentes mais estudados neste contexto. (MOREIRA, 2018). É um análogo sintético da prostaglandina E1, utilizado inicialmente para o tratamento de úlceras pépticas induzidas por anti-inflamatórios não hormonais com boa resposta (VALENTTE, 2017). Tem sido usado para preparação cervical antes da realização da histeroscopia por produzir um amadurecimento cervical eficaz, além de ser um método barato, fácil de armazenar, fácil de administrar e amplamente disponível. (BASTU *et al*, 2013; ZHUO *et al*, 2015). 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 uterina (BASTU *et al*, 2013; ZHUO *et al*, 2015). 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. (ALBUQUERQUE;

HARDY; BAHAMONDES, 2006; SOUZA *et al*, 2019; VALENTTE, 2017). Os efeitos adversos mais comuns do misoprostol ocorrem sobretudo antes da histeroscopia e incluem dor abdominal e/ou pélvica tipo cólica, náuseas, alterações do trânsito intestinal, hemorragia vaginal de intensidade variável, febre e/ou arrepios. No entanto, estes efeitos são geralmente descritos como toleráveis, raramente motivando o cancelamento ou alteração do procedimento ((ALBUQUERQUE; HARDY; BAHAMONDES, 2006; ANGIONI *et al*, 2008).

Uma metanálise em ensaios clínicos randomizados (ECR) incluindo 25 estudos com 2.203 mulheres compararam o uso do misoprostol versus placebo ou nenhum medicamento antes da histeroscopia diagnóstica ou cirúrgica. Esta metanálise indicou que o misoprostol antes da histeroscopia pode facilitar a dilatação cervical e, quando administrado por via vaginal, foi mais eficaz quando comparado à administração oral e sublingual. Ainda assim, devido à heterogeneidade entre os regimes, doses, intervalos de tempo e via de administração, houve uma dificuldade da análise dos dados, o que impediu os autores de fornecerem uma orientação sólida sobre o cronograma ideal de administração, dose ou mesmo quando estaria indicado o uso do misoprostol. (HUA *et al*, 2016) Outra metanálise incluindo 19 ECRs, com um total de 2.238 mulheres, tinha por objetivo obter uma avaliação das evidências a respeito do efeito do misoprostol administrado antes da histeroscopia, especialmente em relação ao amadurecimento cervical e às complicações associadas à histeroscopia. A análise da efetividade demonstrou que o misoprostol teve benefícios significativos em termos da necessidade de maior dilatação cervical, largura cervical, tempo de tomadas para dilatação cervical e duração da histeroscopia. Contudo, o misoprostol foi associado a mais efeitos adversos quando comparado com placebo. As taxas de laceração cervical e a formação de falsos trajetos associados à histeroscopia foram menores com misoprostol, embora as diferenças não fossem significativas (ZHUO *et al*, 2015). Kalampokas *et al*. (2012), afirmam que uma aplicação isolada de 200 µg de misoprostol (via vaginal, 12 horas antes do procedimento) é suficiente para diminuir as taxas de insatisfações e de complicações na histeroscopia diagnóstica e cirúrgica. No entanto, este não é um aspecto demonstrado de forma consistente já que a maioria dos estudos não conseguem demonstrar qualquer diferença na taxa de complicações com a utilização de misoprostol (ALLEN; O'BRIEN, 2009; ANGIONI *et al*, 2008; MOREIRA, 2018).

Segundo a literatura científica o misoprostol é efetivo no amadurecimento cervical no pré-operatório de histeroscopia, diminui o tempo necessário para dilatação cervical e aumenta o diâmetro médio cervical. Entretanto, a dose ótima, a via de administração e o momento ideal para administração prévia à histeroscopia, além se reduzem as taxas de complicações na pré e pós-menopausa, ainda não estão claros. Há vários estudos com doses, vias de administração e tempo pré-cirúrgico diferentes, o que resulta em diferentes conclusões quanto aos benefícios e efeitos adversos da droga. Mais estudos são necessários para estabelecer a forma de utilização ideal do misoprostol no preparo cervical para histeroscopia (ALLEN; O'BRIEN, 2009; ZHUO *et al*, 2015), o que justifica a importância da realização de nosso estudo na prática ginecológica diária.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

- Avaliar o uso do misoprostol prévio aos procedimentos histeroscópicos de pacientes seguidas no ambulatório de Cirurgia Ginecológica (CGC) do Setor de Videoendoscopia Ginecológica do HCFMRP – USP.

### **2.2 Objetivos específicos**

- Avaliar facilidade da técnica operatória histeroscópica com o uso de misoprostol, que será avaliada pela realização completa do procedimento em todas suas fases;
- Avaliar presença de efeitos colaterais com o uso do misoprostol;
- Avaliar ocorrência de complicações histeroscópicas com o uso de misoprostol.



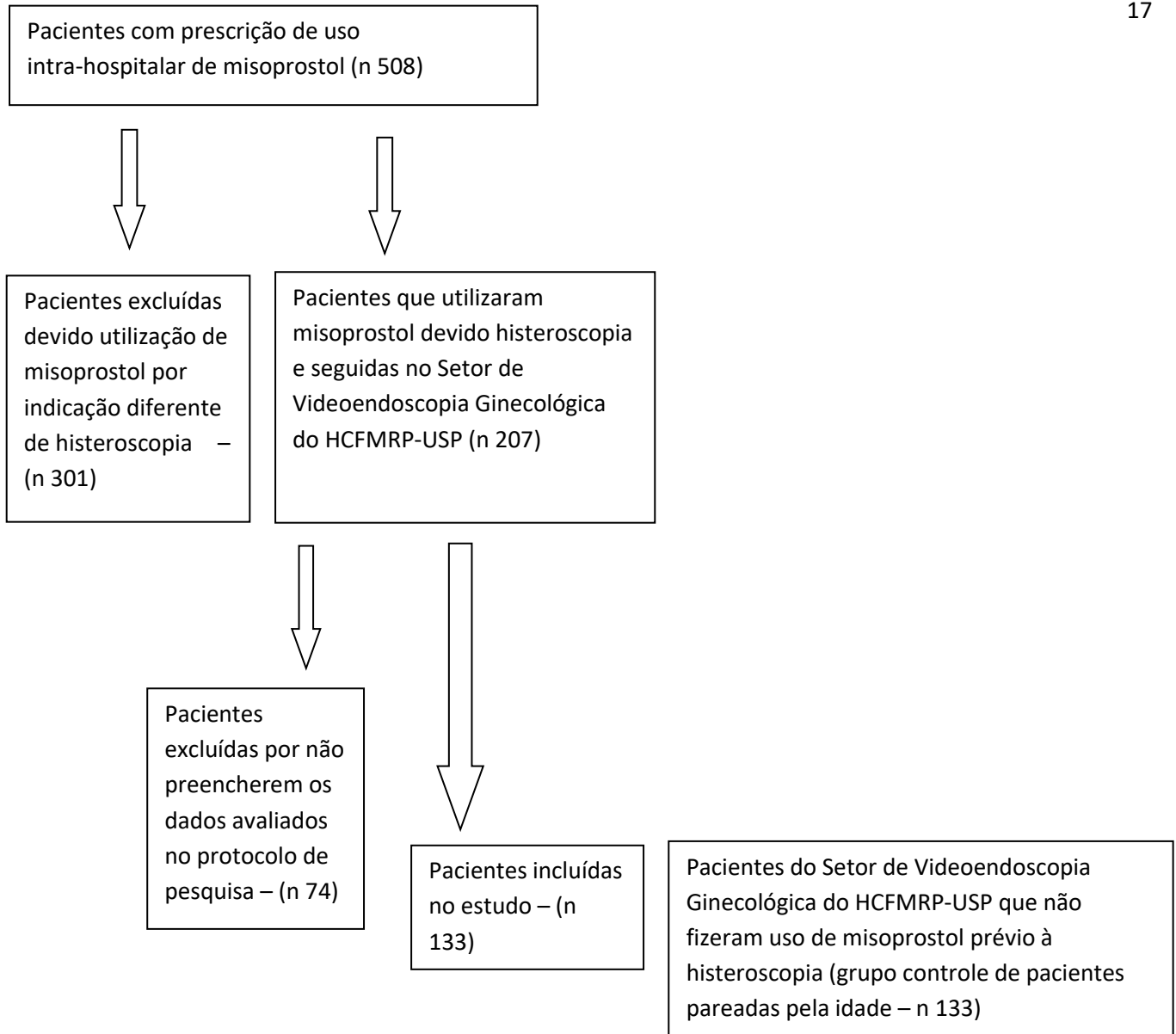
### **3 MATERIAL E MÉTODOS**

#### **3.1 Desenho do estudo**

Foi realizado um estudo analítico observacional tipo caso controle com revisão de prontuários das pacientes acompanhadas no Setor de Videoendoscopia Ginecológica do HCFMRP – USP no período de 2014 a 2019.

#### **3.2 Seleção dos sujeitos**

Através de uma lista fornecida pelo Serviço de Apoio Médico (SAME) foram identificadas 508 pacientes com prescrição do medicamento misoprostol para uso intra-hospitalar no HCFMRP- USP no período de 2014 a 2019. Ao cruzarmos os dados com pacientes seguidas no Setor de Videoendoscopia Ginecológica do mesmo Hospital e tendo feito uso do misoprostol prévio à histeroscopia, foram identificadas 207 pacientes. Foram revisados os prontuários das 207 pacientes avaliando: idade, paridade, tipo de parto, tempo de menopausa, doenças associadas (HAS, DM2, Obesidade e outras comorbidades), uso de medicação contínua, sintomas, sangramento pós-menopausa, presença de espessamento endometrial, efeitos colaterais ao medicamento, complicações do procedimento e realização completa do procedimento. Foram excluídas 74 pacientes que não apresentavam dados completos no prontuário ou que tiveram seus procedimentos histeroscópicos suspensos por motivos diversos, não relacionados ao uso do medicamento misoprostol ou ao procedimento em si. As 133 paciente incluídas no estudo foram então comparadas à outras 133 pacientes também acompanhadas no Setor de Videoendoscopia Ginecológica do HCFMRP - USP e submetidas ao procedimento histeroscopia pareadas pela idade, porém que não utilizaram tal medicação prévia ao procedimento (grupo controle), no que se refere à: facilidade da técnica, sendo considerado técnica de fácil realização os exames histeroscópicos que puderam ser concluídos em todas suas etapas, presença de efeitos colaterais e ocorrência de complicações (Figura 1). As pacientes que utilizaram o medicamento misoprostol prévio ao procedimento de histeroscopia o fizeram mediante a introdução de 2 comprimidos de 200 microgramas cada, via vaginal, sendo a medicação introduzida na noite anterior ao procedimento, totalizando uma dose única de 400 microgramas.



n – número amostral

**Figura 1** - Diagrama de fluxo das pacientes do estudo

### 3.3 Critérios de inclusão

Foram incluídas no estudo pacientes que realizaram procedimento histeroscópico e que foram acompanhadas no Setor de Videoendoscopia Ginecológica do HCFMRP – USP no período de 2014 a 2019, além de grupo controle de pacientes que não utilizaram o medicamento prévio ao procedimento, pareadas pela idade.

### 3.4 Critérios de exclusão

Foram excluídas do estudo pacientes que não apresentavam dados completos no prontuário ou que tiveram seus procedimentos histeroscópicos suspensos por motivos diversos, não relacionados ao uso do medicamento misoprostol ou ao procedimento em si.

### **3.5 Análise estatística**

Após o preenchimento do banco de dados do estudo, que avaliou: idade, paridade, tipo de parto, tempo de menopausa, doenças associadas (HAS, DM2, Obesidade e outras comorbidades), uso de medicação contínua, sintomas, sangramento pós-menopausa, presença de espessamento endometrial, efeitos colaterais ao medicamento, complicações do procedimento e realização completa do procedimento, foi realizada análise estatística utilizando-se do programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), versão 17. A distribuição das variáveis foi investigada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Os dados com distribuição normal foram analisados com o teste T, enquanto os dados distribuídos anormalmente avaliados com o teste de Kruskal-Wallis. Os valores médios foram mostrados com SEs. A significância estatística foi aceita para  $p < 0,05$ . Os dados numéricos foram apresentados na forma de média  $\pm$  desvio padrão ou mediana e variação, de acordo com a distribuição. O teste qui-quadrado foi utilizado para variáveis expressas em porcentagem, e será considerado nível de significância de  $p < 5\%$ .

### **3.6 Instrumentos para coleta de dados**

O instrumento utilizado para a coleta de dados foi uma ficha elaborada para anotação dos dados contidos nos prontuários médicos correspondentes às variáveis descritas no protocolo de pesquisa (ANEXO A).

### **3.7 Coleta de dados**

A coleta de dados foi realizada no Ambulatório do Setor de Videoendoscopia Ginecológica do HCFMRP – USP. A pesquisadora responsável pela pesquisa avaliou os prontuários médicos eletrônicos referentes aos registros hospitalares contidos na lista fornecida pelo SAME e, após análise criteriosa, preencheu a ficha de coleta de dados, incluindo ou excluindo as pacientes de acordo com os dados avaliados no protocolo de pesquisa.

### **3.8 Aspectos éticos**

Como se trata de estudo retrospectivo de análise de prontuário, foi pedido à Comissão de Ética em Pesquisa do HCRP-USP a dispensa da aplicação do TCLE através de

Carta de dispensa de coleta do TCLE, visto que a maioria destas pacientes já não são mais seguidas neste hospital (ANEXO B). E este projeto, assim como a dispensa da aplicação do TCLE, foram aprovados pelo CEP-HCRP no dia 17 de fevereiro de 2020, com CAAE 28983920.0.0000.5440 (ANEXO C). Todos os preceitos éticos foram seguidos como recomenda a Convenção de Helsinque.

#### 4 RESULTADOS

As Tabelas 1 e 2 descrevem características clínicas das pacientes estudadas. Não houve diferença significativa entre as pacientes que usaram ou não misoprostol prévio à histeroscopia em relação à idade ( $p= 0,9005$ ), número de gestação ( $p= 0,4586$ ), número de partos vaginais ( $p= 0,5531$ ) ou tempo de menopausa ( $p= 0,9193$ ) (TABELA 1).

**Tabela 1** - Características clínicas da população estudada

	<b>Uso de Misoprostol</b>	<b>Sem uso de Misoprostol</b>	<b>p</b>
	Média $\pm$ (SD)	Média $\pm$ (SD)	
Idade (anos)	60.08 $\pm$ 8,5	59.95 $\pm$ 8,15	0,9005
Gestação	3.44 $\pm$ 1,96	3.24 $\pm$ 2,47	0,4586
Parto vaginal	2.13 $\pm$ 2,17	1.96 $\pm$ 2,37	0,5531
Tempo de menopausa	10.98 $\pm$ 7,48	11.08 $\pm$ 8,22	0,9193

SD - desvio padrão; p - valor de p

Em relação às pacientes com cesárea prévia, apesar de observarmos um número maior entre as pacientes do grupo que utilizou misoprostol, não observamos diferença estatisticamente significativa ( $p= 0,8723$ ), assim como não observamos em relação ao número de abortos prévios ( $p= 0,8528$ ).

Avaliando as comorbidades apresentadas pelas pacientes na época de realização da histeroscopia, observamos diferença significativa em relação à hipertensão arterial sistêmica (HAS –  $p= 0,0041$ ), porém não observamos diferença significativa em relação à diabetes mellitus tipo 2 (DM2 –  $p= 0,0622$ ), obesidade ( $p= 0,5082$ ) ou outras comorbidades ( $p= 0,3510$ ). O fato de pacientes utilizarem medicações de uso contínuo para essas comorbidades também não apresentou diferença significativa entre os dois grupos ( $p= 0,3023$ ) (TABELA 2).

Ambos os grupos contaram com o mesmo número de paciente na pré e pós-menopausa, não apresentando significância estatística do status hormonal em relação ao uso do misoprostol ( $p= 1,000$ ) (TABELA 2).

A presença de sintomas relatados pela paciente para indicação do procedimento histeroscopia apresentou diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos ( $p < 0,001$ ), sendo que 93,23% das pacientes do grupo que utilizou misoprostol apresentavam algum sintoma contra 72,18% das pacientes do grupo controle. Entre os sintomas o mais relatado foi o sangramento uterino pós-menopausa, que também apresentou diferença significativa entre os dois grupos ( $p < 0,001$ ), sendo que 93,23% das pacientes do grupo que utilizou misoprostol apresentaram este sintoma contra 69,17% das pacientes do grupo controle. Por outro lado, espessamento endometrial assintomático não apresentou diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos ( $p= 0,6419$ ) (TABELA 2).

**Tabela 2** - Características clínicas da população estudada (2)

	Uso de Misoprostol		Sem uso de Misoprostol		p
	n (133)	%	n (133)	%	
<b>Parto Cesárea</b>					0,8723
0	61	45,86	69	51,88	
1	33	24,81	27	20,30	
2	23	17,29	23	17,29	
3	15	11,28	13	9,77	
4	1	0,75	1	0,75	
<b>Aborto</b>					0,8528
0	99	74,44	99	74,44	
1	24	18,05	23	17,29	

**Tabela 2** - Características clínicas da população estudada (2) - continua

2	8	6,02	6	4,51	
3	1	0,75	2	1,50	
4	1	0,75	2	1,50	
5	0	0,00	1	0,75	
<b>HAS</b>					0,0041
Sim	111	83,46	91	68,42	
Não	22	16,54	42	31,58	
<b>DM2</b>					0,0622
Sim	63	47,37	48	36,09	
Não	70	52,63	85	63,91	
<b>Obesidade</b>					0,5082
Sim	44	33,08	39	29,32	
Não	89	66,92	94	70,68	
<b>Outras comorbidades</b>					0,3510
Sim	89	66,92	96	72,18	
Não	44	33,08	37	27,82	
<b>Medicações de uso contínuo</b>					0,3023
Sim	127	95,49	123	92,48	
Não	6	4,51	10	7,52	
<b>Menopausa</b>					1,0000

**Tabela 2** - Características clínicas da população estudada (2) - conclusão

Sim	123	92,48	123	92,48
Não	10	7,52	10	7,52
<b>Sintomas</b>				<0,001
Sim	124	93,23	96	72,18
Não	9	6,77	37	27,82
<b>Sangramento pós-menopausa</b>				<0,001
Sim	124	93,23	92	69,17
Não	9	6,77	41	30,83
<b>Espessamento endometrial</b>				0,6419
Sim	124	93,23	122	91,73
Não	9	6,77	11	8,27

n – número amostral; p – valor de p; HAS – hipertensão arterial sistêmica; DM2 – diabetes mellitus tipo 2;

Em relação aos efeitos adversos observados nas pacientes que utilizaram o medicamento misoprostol prévio ao procedimento histeroscopia, apenas duas pacientes (1,5%) relataram sintomas. Ambas relataram tremores e uma delas relatou ainda sintomas de ansiedade. Podemos inferir desta análise que o misoprostol é um medicamento bastante tolerado pelas pacientes, raramente produzindo efeitos adversos. (Tabela 3).

**Tabela 3** - Efeitos adversos ao uso do Misoprostol

	Uso de Misoprostol	
	n (133)	%
<b>Reações adversas</b>		



**Tabela 3** - Efeitos adversos ao uso do Misoprostol - continua

Sim	2	1,50
Não	131	98,50
<b>Ansiedade</b>		
Sim	1	0,75
Não	132	99,25
<b>Tremores</b>		
Sim	2	1,50
Não	131	98,50

---

n – número amostral

Embora não seja observada diferença significativa em relação à presença de complicações apresentadas ao procedimento ( $p= 0,0662$ ), podemos observar um número total de complicações maior no grupo que usou misoprostol ( $n 7 - 5,26\%$ ) em relação ao grupo que não fez uso do medicamento ( $n 1 - 0,75\%$ ), o que é clinicamente relevante. No grupo controle a única complicação relatada foi a realização de falso trajeto. Das complicações relatadas no grupo que utilizou o misoprostol, a que ocorreu em maior quantidade foi a ausência de distensão da cavidade uterina pelo meio de distensão, o que dificulta ou inviabiliza o procedimento. Esta complicação foi relatada em 3 das pacientes. Outras complicações relatadas foram laceração de colo uterino ( $n= 1$ ), perfuração uterina ( $n= 2$ ) e absorção aumentada de líquido ( $n= 1$ ), sendo que as duas últimas obrigaram a cessar o procedimento. No grupo de pacientes que utilizaram misoprostol não foi relatado formação de falso trajeto. (Tabela 4).

**Tabela 4** - Complicações apresentadas ao procedimento histeroscopia

---

Uso de Misoprostol		Sem uso de Misoprostol		p
n (133)	%	n (133)	%	

**Tabela 4** - Complicações apresentadas ao procedimento histeroscopia - continua

<b>Complicações</b>					0,0662
Sim	7	5,26	1	0,75	
Não	126	94,74	132	99,25	
<b>Laceração de colo uterino</b>					0,9999
Sim	1	0,75	0	0	
Não	132	99,25	100	100	
<b>Ausência de distensão da cavidade</b>					0,2619
Sim	3	2,26	0	0	
Não	130	97,74	100	100	
<b>Perfuração uterina</b>					0,5079
Sim	2	1,50	0	0	
Não	131	98,50	100	100	
<b>Absorção aumentada de líquido</b>					0,9999
Sim	1	0,75	0	0	
Não	132	99,25	100	100	
<b>Falso trajeto</b>					0,9999
Sim	0	0	1	0,75	
Não	100	100	132	99,25	

---

n – número amostral; p – valor de p

Por fim, quando avaliamos a facilidade técnica (que está medida pela realização completa do procedimento histeroscopia em todas as suas etapas), observamos que apesar de não haver diferença estatisticamente significativa entre os grupos ( $p= 0,0586$ ), o grupo

controle apresentou mais que o dobro de procedimentos não completamente realizados (n= 17) quando comparado ao grupo que utilizou o misoprostol previamente (n= 8), o que é clinicamente relevante. (Tabela 5).

**Tabela 5** - Realização completa do procedimento histeroscopia

	Uso de Misoprostol		Sem uso de Misoprostol		p
	n (133)	%	n (133)	%	
<b>Realização completa do procedimento</b>					0,0586
Sim	125	93,98	116	87,22	
Não	8	6,02	17	12,78	

n – número amostral; p – valor de p;

## 5 DISCUSSÃO

Nosso estudo comparou 133 mulheres que utilizaram o medicamento misoprostol prévio à histeroscopia com 133 mulheres que não o utilizaram. Este medicamento é um ocitócito análogo da prostaglandina E1 que provoca mudanças na estrutura físico-química do colágeno cervical. Após sua administração (oral, sublingual, vaginal ou retal), o misoprostol sofre desesterificação no fígado, transformando-se no ácido misoprostólico. Este metabólito ativo exerce ação direta nos receptores de prostaglandinas, o que leva, no colo uterino, ao amolecimento e maturação, favorecendo sua dilatação, além de promover aumento do cálcio intra-celular, responsável por contrações da musculatura uterina (KOCH; RATTMANN, 2020). Todos esses mecanismos permitem o progressivo esvaecimento e a dilatação cervical (BASTU *et al*, 2013; ZHUO *et al*, 2015).

Uma revisão sistemática sobre a farmacocinética e farmacodinâmica do misoprostol sugere variações na concentração plasmática deste medicamento a depender da via de administração. Após a administração oral, o misoprostol é rápido e completamente absorvido no trato gastrointestinal, contudo, é também rápido e extensivamente metabolizado em sua forma ácida na primeira passagem hepática (desesterificação). Uma dose única de 400 µg de misoprostol oral alcança o pico de concentração em 30 minutos e declina em cerca de 120 minutos, permanecendo em nível baixo. Diferentemente da via oral, ocorre um aumento gradual na concentração plasmática após a administração vaginal do misoprostol, alcançando-se nível máximo após 70 a 80 minutos e seguindo-se lento declínio, com nível da droga ainda detectável após seis horas. Assim como na via oral, o pico de concentração é alcançado cerca de 30 minutos após a administração sublingual do misoprostol. Observou-se também que o pico de concentração médio por via sublingual é maior que o oral e vaginal, o que se deve à rápida absorção pela mucosa sublingual, evitando a primeira passagem hepática. Quando administrado por via retal, observa-se uma curva de absorção do misoprostol semelhante à via vaginal (SOUZA *et al*, 2019).

Em concordância com outro estudo prospectivo realizado com 77 mulheres entre janeiro de 2005 e março de 2006 no Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Escola de Medicina da Universidade Erciyes (BATUKAN *et al*, 2008), não observamos diferença significativa da idade e do número ou tipo de partos prévios entre o grupo de estudo e o controle. Uckuyu *et al*. (2008), investigaram o efeito do misoprostol via vaginal em mulheres

com cesárea prévia e sem histórico de parto vaginal que seriam submetidas à histeroscopia cirúrgica. Neste estudo foram randomizadas 32 mulheres para receberem 400mcg via vaginal 6 e 12 horas antes da histeroscopia, e 28 mulheres para receberem placebo. Os resultados mostraram que o misoprostol vaginal é mais efetivo em reduzir a resistência cervical em paciente apenas com cesárea prévia que o placebo (ALLEN; O'BRIEN, 2009). Apesar de não haver diferença significativa no nosso estudo entre paciente na pré e pós-menopausa, alguns estudos sugerem que o uso do misoprostol é mais efetivo em dilatar o colo uterino de pacientes na pré-menopausa, principalmente devido à diferença hormonal entre essas mulheres. Ainda, o uso de estrogênio tópico cerca de 14 dias prévio ao uso do misoprostol antes da histeroscopia poderia melhorar a ação deste medicamento (BASTU *et al*, 2013). Em relação às comorbidades apresentadas pelas pacientes no momento do procedimento, apenas a hipertensão arterial sistêmica apresentou significância.

Foi observado no nosso estudo que o sangramento uterino pós-menopausa foi o sintoma mais prevalente, sendo encontrado em 93,23% das pacientes do grupo de estudo e 69,17% das pacientes do grupo controle e que essas pacientes se beneficiaram do uso do misoprostol prévio ao procedimento histeroscopia. Quanto à frequência de metrorragia no pré-operatório, foi encontrado na literatura uma revisão de casos coordenada por Gimpelson e Rappold (1998), no Missouri, que constatou uma grande incidência de sangramento anormal, apresentando-se em 76% dos casos como a queixa principal das pacientes para realizar a histeroscopia. Ainda, um estudo descritivo de coorte transversal com 26 mulheres realizado no Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP), no período compreendido entre julho de 2018 a agosto de 2019, encontrou 65,3% das pacientes com queixa de sangramento uterino (BEZERRA JÚNIOR *et al*, 2019).

No nosso estudo a ocorrência de reações adversas ao uso do misoprostol foi baixa, ocorrendo em apenas duas pacientes (1,5%), sendo relatados tremores e ansiedade. Uma meta-análise avaliando 14 estudos demonstrou que ocorreram significativamente mais efeitos adversos quando o misoprostol foi administrado (OR 3,56, IC 95% 1,60–7,93). (SILVA *et al*, 2020). Outros dois estudos relataram a incidência de efeitos adversos entre mulheres randomizadas para 200 ou 400 µg de misoprostol: o primeiro não demonstrou um benefício relacionado à dose com relação aos efeitos adversos (náusea e dor abdominal) em mulheres randomizadas para 200 ou 400 µg ( $p = 1,0$  e  $p = 0,055$ , respectivamente); entretanto, o outro apresentou aumento significativo no número de eventos adversos relacionados

apenas a 400 µg ( $p = 0,015$ ), como febre, dor abdominal, diarreia, náusea, vômito e sangramento vaginal (SILVA *et al*, 2020). Em relação ao tempo de administração, esses estudos observaram que não houve diferença significativa na incidência de cólicas abdominais ( $p = 0,64$ ), náuseas ( $p = 0,79$ ), diarreia ( $p > 0,99$ ), sangramento do trato genital ( $p = 0,62$ ) e febre ( $p > 0,99$ ) entre as mulheres que receberam misoprostol 12 horas ou 3 horas antes da histeroscopia. (SILVA *et al*, 2020). Um outro estudo randomizado, controlado e duplo-cego realizado no Departamento Ambulatorial de Ginecologia da Ulleval University Hospital, entre 1 de agosto de 2006 e 20 de abril de 2007, em que cada participante recebeu 1000 µg de misoprostol ou placebo, que elas auto inseriram por via vaginal pelo menos 12 horas antes da histeroscopia operatória, o principal efeito adverso foi dor abdominal inferior, mas 51% das mulheres que receberam misoprostol não sentiram dor, em contraste com 42% experimentando dor caracterizada como leve ou moderada - menor ou igual à dor menstrual. (OPPEGARD *et al*, 2008). Um estudo prospectivo realizado entre abril de 2013 e fevereiro de 2014 no Departamento de Obstetrícia e Ginecologia do Cha Gangnam Medical Center com 160 mulheres comparando misoprostol por administração oral, sublingual e vaginal concluiu que os 3 grupos foram comparáveis, e todos os efeitos adversos foram semelhantes entre todos os grupos e foram toleráveis. Embora a diferença não tenha atingido significância estatística ( $p = 0,052$ ), as taxas de efeitos adversos nos três grupos de misoprostol foram maiores do que no grupo controle (22,5% –25,0% *versus* 5,0%). Esse resultado está de acordo com uma meta-análise recente que analisou sete estudos randomizados e controlados envolvendo 568 indivíduos e avaliou o uso de misoprostol em histeroscopia cirúrgica (SELK; KROFT, 2011). Em comparação com o grupo placebo, houve um aumento nos efeitos colaterais (cólicas, sangramento vaginal, náuseas e diarreia) no grupo que fez uso de misoprostol (risco relativo [IC 95%]: 4,28 [1,43-12,85]). Os pesquisadores concluíram que as evidências atuais não apoiam o uso rotineiro de misoprostol pré-operatório em histeroscopia operatória (SELK; KROFT, 2011; SONG *et al*, 2014).

A incidência de complicações no nosso estudo foi baixa e comparada com a média relatada da literatura, que varia entre os diferentes levantamentos entre 0,3 e 5%, de acordo com a definição de complicação utilizada (COSTA, H.; COSTA, L., 2008): Ocorreu um total de 7 complicações em pacientes que utilizaram previamente o misoprostol (5,26%) e em 1 paciente que não havia utilizado a medicação (0,75%). A principal complicação relatada

entre as pacientes que utilizaram o misoprostol foi a ausência de distensão da cavidade uterina, ocorrendo em 3 pacientes. Isso também foi relatado por Batukan *et al.* (2008) em estudo randomizado, duplo cego e placebo controlado, realizado com o objetivo de avaliar a eficácia de 400µg de misoprostol 10 a 12 horas antes da histeroscopia cirúrgica em mulheres na pré-menopausa, via vaginal. Uma das desvantagens relatada da via vaginal foi a dilatação cervical excessiva, resultando em dificuldade na distensão de cavidade uterina pelo extravasamento do líquido pelo canal cervical. (ALLEN; O'BRIEN, 2009). Ainda, um estudo conduzido prospectivamente entre janeiro de 2005 e março de 2006 no Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Escola de Medicina da Universidade Erciyes com 77 mulheres mostrou que antes da histeroscopia operatória em mulheres na pré-menopausa, o misoprostol administrado por via vaginal (400 µg) foi superior à mesma dose de misoprostol administrado por via oral. As taxas de complicações durante a dilatação cervical, bem como os efeitos colaterais dos medicamentos, foram comparáveis entre os dois regimes. O vazamento de fluido causado por dilatação cervical excessiva e amolecimento parecia ser a desvantagem potencial mais importante do misoprostol vaginal. Em três das pacientes, o único efeito indesejado importante do misoprostol vaginal foi a dilatação e amolecimento cervical excessivo, o que levou ao vazamento de fluido cervical. Como nesses casos a pressão intrauterina não atingiu o nível ideal desejado, a distensão uterina foi subótima e, portanto, o procedimento foi mais difícil. (BATUKAN *et al.*, 2008).

Outras complicações observadas no nosso estudo nas pacientes que utilizaram o misoprostol foram laceração do colo uterino (n 1 - 0,75%), perfuração uterina (n 2 - 1,5%) e absorção aumentada de líquido de distensão (n 1 - 0,75%). A paciente que não fez uso de misoprostol apresentou formação de falso trajeto como complicação. Um estudo realizado no Brigham and Women's Hospital, situado em Boston, nos Estados Unidos, A. Propst *et al* (2000) verificaram um número total de 925 histeroscopias cirúrgicas entre 1995 e 1996 com complicações em 2,7% das pacientes. Entre as complicações, laceração cervical esteve presente em todos os casos. Em um outro estudo realizado por F. Jansen *et al* (2000), sendo avaliadas 13.600 histeroscopias de 82 hospitais nos Estados Unidos no ano de 1997, assim como um estudo realizado por A. Agostini *et al* (2003), em Marseille, na França, onde foram analisadas 2.116 histeroscopias cirúrgicas entre 1990 e 1999, observou-se que a complicação mais frequente entre os procedimentos cirúrgicos foi a perfuração uterina, com 0,76% e 1,61% dos casos, respectivamente. O estudo de A. Propst *et al* (2000) relata ainda

complicação relacionada ao meio de distensão uterina em 1,4% dos casos de histeroscopia cirúrgica.

No estudo randomizado, controlado e duplo-cego realizado no Departamento Ambulatorial de Ginecologia da Ulleval University Hospital entre 1 de agosto de 2006 e 20 de abril de 2007 em que cada participante recebeu 1000 µg de misoprostol ou placebo, que elas auto inseriram por via vaginal pelo menos 12 horas antes da histeroscopia operatória, houve um total de nove (11%) complicações. (OPPENGDARD *et al*, 2008). Um estudo prospectivo foi realizado em 75 hospitais holandeses, sendo que 13.600 procedimentos histeroscópicos foram analisados - 11.085 diagnósticos e 2.515 cirúrgicos. Entre os 75 hospitais participantes, 52 não registraram complicações da histeroscopia e 23 (31%) registraram de uma a quatro complicações. Um total de 38 complicações (taxa de 0,28 por 100 procedimentos) foi registrado durante o período de estudo. Significativamente mais complicações ocorreram durante os procedimentos histeroscópicos operatórios (taxa de 0,95%) do que durante os procedimentos de diagnóstico (taxa de 0,13%;  $p < 0,01$ ; IC de 95% 0,44, 1,21). Foram registrados 5 casos de sobrecarga hídrica (definida como a absorção de mais de 1500 ml do meio de distensão) com consequências clínicas para o paciente (taxa de 0,2%). Foram registradas 33 perfurações, sendo 4 com sangramento. (JASEN *et al* 2000).

Em relação à facilidade técnica, que foi avaliada pela realização completa do procedimento em todas as suas fases, observou-se no nosso estudo que apesar do não haver uma diferença estatisticamente significativa, o número de paciente que não utilizaram misoprostol e não tiveram o procedimento completo foi mais que o dobro em relação às pacientes que utilizaram a medicação (8 pacientes que utilizaram misoprostol *versus* 17 pacientes que não utilizaram), o que tem uma relevância clínica importante. Fernandez *et al* (2004) relataram em séries maiores que a administração, respectivamente, de 400 µg de misoprostol oral 12 ou 24 horas antes da cirurgia ou 200 µg de misoprostol vaginal 9 à 10 horas antes da cirurgia demonstrou uma maior facilidade de dilatação cervical. No entanto, nenhum ensaio controlado com placebo até agora mostrou uma diminuição significativa na taxa de complicações graves, como laceração ou perfuração cervical. (FERNANDEZ *et al*, 2004).

O estudo conduzido prospectivamente entre janeiro de 2005 e março de 2006 no Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Escola de Medicina da Universidade Erciyes mostrou que antes da histeroscopia operatória em mulheres na pré-menopausa, o



misoprostol administrado por via vaginal (400 µg) foi superior à mesma dose de misoprostol administrado por via oral, em termos de menor tempo de dilatação cervical e de operação, bem como a necessidade de dilatação cervical para a vela de Hegar número 9. (BATUKAN *et al*, 2008). Outros estudos anteriores comparando pacientes que usaram previamente misoprostol ou placebo para preparo de colo uterino, como evidenciado por Uckuyu *et al* (2008), em Ankara, Turquia, mostram também uma taxa relevante de falha na dilatação com a vela de Hegar, principalmente em pacientes que haviam tido uma cesariana prévia. Nesse referido estudo, foi encontrada uma taxa de falha na dilatação do colo uterino com a vela de Hegar de 25%.

Nosso estudo apresentou algumas limitações, como a não diferenciação de histeroscopia diagnóstica para histeroscopia cirúrgica, o que pode ter interferido no número de complicações uma vez que estas são mais comuns no momento da dilatação do colo uterino para passagem do ressectoscópio na histeroscopia cirúrgica como discutido anteriormente; ausência de avaliação de dor relatada pela paciente, uma vez que a maioria das pacientes avaliadas fizeram o procedimento em centro cirúrgico sob anestesia; ausência de avaliação de diferentes doses e vias de administração do misoprostol, já que todas as nossas pacientes utilizaram misoprostol na dose de 400µg via vaginal; não avaliou o tempo de administração do misoprostol, sendo que em todas as paciente o medicamento foi introduzido na noite anterior ao procedimento. Costa, H. e Costa, L. (2008) realizaram um estudo randomizado com 120 mulheres na pós menopausa que receberam 200µg de misoprostol vaginal ou placebo 8 horas antes da histeroscopia ambulatorial. Observou uma redução significativa na escala de dor durante o procedimento, o que facilitaria a realização de procedimentos cirúrgicos ambulatoriais. Outro estudo randomizado avaliou 47 pacientes divididos em quatro grupos: grupo placebo (n = 13), um grupo recebendo 200 µg de misoprostol (n = 12), um grupo recebendo 400 µg de misoprostol (n = 12) e outro grupo recebendo 800 µg de misoprostol (n = 10). Os resultados relatados não permitiram concluir que o misoprostol teve qualquer efeito na dilatação cervical espontânea em qualquer dose, tampouco permitiram julgar a eficácia do tratamento ou o efeito sobre a duração da dilatação. Da mesma forma, não foi possível concluir que o tratamento tenha feito alguma diferença quanto à natureza da dilatação ou complicações. Por outro lado, a dor pré - operatória aumentou com o uso de misoprostol (FERNANDEZ *et al*, 2004). Em 2016, Fouda *et al*. (2018) apresentaram um estudo em que avaliaram o efeito do momento de

administração de misoprostol vaginal (3 horas *versus* 12 horas antes) previamente a histeroscopias diagnósticas em mulheres nulíparas, e por este motivo com maior risco de estenose do canal cervical. O grupo de mulheres a quem o misoprostol foi administrado apenas 3 horas antes da histeroscopia referiu mais dor durante o procedimento, em comparação com as que efetuaram misoprostol 12 horas antes. No entanto, a intensidade da dor 30 minutos após o procedimento, duração média do procedimento e efeitos laterais do misoprostol foram semelhantes entre os dois grupos. Também a passagem do histeroscópio pelo canal cervical foi avaliada pelos examinadores como mais fácil no grupo das 12 horas.

## 6 CONCLUSÃO

O uso de misoprostol previamente ao procedimento de histeroscopia em nosso serviço demonstrou que ele pode facilitar a sua realização, porém não isento de efeitos colaterais e apresentando maiores taxas de complicações durante o procedimento. No nosso estudo, os efeitos adversos ao uso da medicação foram relatados em apenas duas pacientes, o que infere que o misoprostol é um medicamento bem tolerado. Apesar de ter apresentado mais complicações quando comparado ao grupo que não utilizou a medicação, o procedimento foi completamente realizado em maior número de pacientes quando utilizaram o misoprostol, sugerindo que o seu uso facilitou o procedimento. Concordamos com a maioria dos autores de que há uma necessidade de mais estudos para melhor identificar a dose, a via de administração e o momento ideal para indicação do misoprostol anterior ao procedimento.

**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS<sup>1</sup>**

AGOSTINI, A. *et al.* Complications of operative hysteroscopy. **Presse Med.** 2003. PMID: 12870384. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12870384/>>. Acesso em: 01 de dezembro de 2020.

ALBUQUERQUE, L.G.T.; HARDY, E.; BAHAMONDES, L. Histerossonografia: avaliação da cavidade uterina com sangramento anormal. **Rev. Assoc. Med. Bras.** 2006, vol.52, n.4, pp.247-250. ISSN 1806-9282. Disponível em <<https://doi.org/10.1590/S0104-42302006000400025>>. Acesso em: 01 de dezembro de 2020.

ALLEN, R.; O'BRIEN, B.M. Uses of misoprostol in obstetrics and gynecology. **Rev Obstet Gynecol.** 2009; 2(3): 159-68. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19826573/>>. Acesso em: 01 de dezembro de 2020.

ANGIONI, S. *et al.* Detection of benign intracavitary lesions in postmenopausal women with abnormal uterine bleeding: a prospective comparative study on outpatient hysteroscopy and blind biopsy. **J Minim Invasive Gynecol.** 2008;15(1):87-91. doi: 10.1016/j.jmig.2007.10.014. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18262151/>>. Acesso em: 01 de dezembro de 2020.

BASTU, E. *et al.* Cervical priming before diagnostic operative hysteroscopy in infertile women: a randomized, double-blind, controlled comparison of 2 vaginal misoprostol doses. **Int Surg** (2013), 98:140–144. Disponível em: <<http://doi: 10.9738/INTSURG-D-12-00024.1>>. Acesso em: 01 de outubro de 2019.

BATUKAN, C. *et al.* Cervical ripening before operative hysteroscopy in premenopausal women: a randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of vaginal and oral misoprostol. **Fertil Steril.** 2008; 89(4):966-73. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.03.099. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17681307/>>. Acesso em: 01 de dezembro de 2020.

---

<sup>1</sup> De acordo com a Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT NBR 6023).

BEZERRA JÚNIOR, A.L.R. *et al.* **Resultados intra e pós-operatórios e a frequência de complicações em pacientes pré e pós-menopausadas submetidas à histeroscopia cirúrgica no IMIP.** Trabalho de Conclusão de Curso (Faculdade Pernambucana de Saúde – Área de Saúde de Mulher) – Instituto Materno Infantil de Pernambuco. Pernambuco, p. 27. 2019. Disponível em: <<http://tcc.fps.local:80/handle/fpsrepo/472>>. Acesso em: 01 de dezembro de 2020.

CLARK, T..J. *et al.* Accuracy of hysteroscopy in the diagnosis of endometrial cancer and hyperplasia: a systematic quantitative review. **JAMA.** 2002;288(13):1610-21. doi: 10.1001/jama.288.13.1610. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12350192/>>. Acesso em: 01 de dezembro de 2020.

COSTA, A.A. **Estudo randomizado, duplamente mascarado, placebo controlado do uso do misoprostol versus placebo para histeroscopia diagnóstica em mulheres na pós-menopausa.** Tese (Doutorado em Tocoginecologia) - Universidade Estadual de Campinas; p.70. 2006. Disponível em: <<http://repositorio.unicamp.br/jspui/handle/REPOSIP/313663>>. Acesso em: 01 de dezembro de 2020.

COSTA, H.L.F.F.; COSTA, L.O.B.F. Hysteroscopy in menopause: analysis of the techniques and accuracy of the method. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.** vol.30 no.10 Rio de Janeiro Oct. 2008. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0100-72032008001000008>>. Acesso em: 01 de outubro de 2019.

FERNANDEZ, H. *et al.* Vaginal misoprostol for cervical ripening before operative hysteroscopy in pre-menopausal women: a double-blind placebo-controlled trial with three dose regimens. **Hum Reprod.** 2004; 19(7):1618-21. doi: 10.1093/humrep/deh302. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15155607/>>. Acesso em: 01 de dezembro de 2020.

FOUDA, U.M. *et al.* Misoprostol Prior to Diagnostic Office Hysteroscopy in the Subgroup of Patients with No Risk Factors for Cervical Stenosis: A Randomized Double Blind Placebo-Controlled Trial. **Gynecologic and obstetric investigation.** 2018;83(5):455-460. doi: 10.1159/000480234. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28982101/>>. Acesso em: 01 de dezembro de 2020.

FRADIQUE, A. Histeroscopia Cirúrgica. **Federação das Sociedades Portuguesas de Obstetrícia e Ginecologia**. 2010. Disponível em: <[http://www.fspog.com/fotos/editor2/cap\\_49.pdf](http://www.fspog.com/fotos/editor2/cap_49.pdf)>. Acesso em: 20 de outubro de 2019.

GANER, H.H. *et al.* Different routes of Misoprostol for same-day cervical priming prior to operative hysteroscopy: a randomized blind trial. **The Journal of Minimally Invasive Gynecology** (2017). Disponível em: <<http://doi: 10.1016/ j.jmig.2016.12.024>>. Acesso em: 01 de outubro de 2019.

GIMPELSON, R.J.; RAPPOLD, H. O. A comparative study between panoramic hysteroscopy with directed biopsies and dilatation and curettage. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**. 1988. 158 (3 Pt 1):489-92. doi: 10.1016/0002-9378(88)90011-7. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3348309/>>. Acesso em: 01 de dezembro de 2020.

HUA, Y. *et al.* The use of misoprostol for cervical priming prior to hysteroscopy: a systematic review and analysis. **Drug Des Devel Ther**. 2016 Sep 6;10:2789-2801. Disponível em: <<http://doi.org/10.2147/DDDT.S111625>>. Acesso em: 01 de outubro de 2019.

JANSEN, F.W. *et al.* Complications of hysteroscopy: a prospective, multicenter study. **Obstet Gynecol**. 2000. doi: 10.1016/s0029-7844(00)00865-6. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10908775/>> . Acesso em: 01 de dezembro de 2020.

KALAMPOKAS, E. *et al.* A randomized controlled trial for cervical priming using vaginal misoprostol prior to hysteroscopy in women who have only undergone cesarean section. **Archives of gynecology and obstetrics**. 2012;286(4):853-857. doi: 10.1007/s00404-012-2374-7. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22592929/>>. Acesso em: 01 de dezembro de 2020.

KOCH, D.M.; RATTMANN, Y.D. Uso do misoprostol no tratamento da hemorragia pós-parto: uma abordagem farmacoepidemiológica. **Einstein** (São Paulo). 2020;18:eAO5029. Disponível em <[http://dx.doi.org/ 10.31744/einstein\\_journal/2020AO5029](http://dx.doi.org/ 10.31744/einstein_journal/2020AO5029)>. Acesso em: 19 de abril de 2021.

LASMAR, R.B. *et al.* Avaliação histeroscópica em pacientes com infertilidade, **Rev Bras Ginecol Obstet.** 2010; 32(8):393-7. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0100-72032010000800006>>. Acesso em: 01 de outubro de 2019.

MARTINS, F.N.; MARTINS, N.N. Histeroscopia Diagnóstica. **Federação das Sociedades Portuguesas de Obstetrícia e Ginecologia.** 2010. Disponível em: <[http://www.fspog.com/fotos/editor2/cap\\_42.pdf](http://www.fspog.com/fotos/editor2/cap_42.pdf)>. Acesso em: 20 de outubro de 2019.

MOREIRA, A.R.R. **O uso de misoprostol em histeroscopia: revisão do seu papel em contexto diagnóstico e cirúrgico.** Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina na Área de Ginecologia e Obstetrícia) Faculdade de Medicina Universidade do Porto. Porto, p. 32. 2018. Disponível em: <[file:///C:/Users/ame/Desktop/Desktop%20AME%20HEAB/MONOGRAFIA\\_-\\_USO\\_DE\\_MISOPROSTOL\\_EM\\_HISTEROSCOPIA.pdf](file:///C:/Users/ame/Desktop/Desktop%20AME%20HEAB/MONOGRAFIA_-_USO_DE_MISOPROSTOL_EM_HISTEROSCOPIA.pdf)>. Acesso em: 01 de dezembro de 2020.

OPPEGAARD, K.S. *et al.* Comparison of self-administered vaginal misoprostol versus placebo for cervical ripening prior to operative hysteroscopy using a sequential trial design. **BJOG.** 2008;115(5):663,e1-9.doi: 10.1111/j.1471-0528.2007.01628..x. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18201279/>>. Acesso em: 01 de dezembro de 2020.

PROPST, A.M. *et al.* Complications of hysteroscopic surgery: predicting patients at risk. **Obstet Gynecol.** 2000. doi: 10.1016/s0029-7844(00)00958-3. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11004351/>> . Acesso em: 01 de dezembro de 2020.

RIBEIRO, C.T. *et al.* Hysteroscopy as a standard procedure for assessing endometrial lesions among postmenopausal women. **São Paulo Med J.** 2007. PMID: 18317604. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S1516-31802007000600007>>. Acesso em: 01 de dezembro de 2020.

SELK, A.; KROFT J. Misoprostol in operative hysteroscopy: a systematic review and meta-analysis. **Obstet Gynecol.** 2011; 118: 941-949. DOI: 10.1097/AOG.0b013e31822f3c7b. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21934459/>>. Acesso em: 01 de dezembro de 2020.

SILVA, P.M. *et al.* Cervical dilatation and preparation prior to outpatient hysteroscopy: a systematic review and meta-analysis. **BJOG.** 2020 Nov 21. doi: 10.1111/1471-0528.16604.

Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33219606/>>. Acesso em: 01 de dezembro de 2020.

SONG, T. *et al.* Effective ness of different routes of misoprostol administration before operative hysteroscopy: a randomized controlled trial. **Fertil Steril.** 2014; 102(2):519-24. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.04.040>>. Acesso em: 01 de dezembro de 2020.

SOUZA, A.S.R. *et al.* Farmacocinética e farmacodinâmica do misoprostol em obstetrícia. **Rev Femina.** Dezembro de 2019: 37(12): 679-84. Disponível em: <<http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=545679&indexSearch=ID/>> . Acesso em: 01 de dezembro de 2020.

UCKUYU, A. *et al.* Efficacy of vaginal misoprostol before hysteroscopy for cervical priming in patients who have undergone cesarean section and no vaginal deliveries. **J Minim Invasive Gynecol.** 2008;15(4):472-75. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/%20es/mdl-18588848>>. Acesso em: 01 de dezembro de 2020.

VALENTE, E.P. **Uso de misoprostol vaginal para redução da dor em histeroscopia diagnóstica na menacme: ensaio clínico randomizado, triplamente mascarado, controlado com placebo.** Dissertação (Mestrado em Saúde Materno Infantil) – Instituto Materno Infantil Professor Fernando Figueira. Pernambuco, p. 69. 2017. Disponível em: <[http://www.imip.org.br/site/ARQUIVOS\\_ANEXO/emanuelle;;20080627.pdf](http://www.imip.org.br/site/ARQUIVOS_ANEXO/emanuelle;;20080627.pdf)>. Acesso em: 01 de dezembro de 2020.

ZHUO, Z. *et al.* A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials on the effectiveness of cervical ripening with misoprostol administration before hysteroscopy. **Int J Gynecol Obstet** (2015), <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijgo.2015.07.039>>. Acesso em: 01 de outubro de 2019.



**ANEXOS****ANEXO A - Instrumento Para Coleta de Dados**

**DATA DA COLETA:** 15/04/2020 à 31/08/2020

**RESPONSÁVEL PELA COLETA:** Quênya Antunes Silveira Inácio - pesquisadora

**LOCAL DE COLETA:** Ambulatório do Setor de Videoendoscopia Ginecológica do HCFMRP – USP

**Dados sobre a participante**

**Idade:** \_\_ anos

**Paridade e tipo de parto:** G \_\_ P \_\_ C \_\_ N \_\_ A \_\_

**Tempo de menopausa:** \_\_ anos

**Comorbidades:**

- **HAS:** ( ) sim ( ) não

- **DM2:** ( ) sim ( ) não

- **Obesidade:** ( ) sim ( ) não

- **Outras:** ( ) sim ( ) não

**Uso de medicação contínua:** ( ) sim ( ) não

**Sintomas prévios ao procedimento histeroscopia:** ( ) sim ( ) não

- **Sangramento pós-menopausa:** ( ) sim ( ) não

- **Espessamento endometrial:** ( ) sim ( ) não

**Reações adversas ao uso do misoprostol:** ( ) sim ( ) não

- **Ansiedade:** ( ) sim ( ) não

- **Tremores:** ( ) sim ( ) não

**Dados sobre o procedimento histeroscopia**

**Presença de complicações:** ( ) sim ( ) não

- **Laceração do colo uterino:** ( ) sim ( ) não

- **Ausência de distensão da cavidade:** ( ) sim ( ) não

- **Perfuração uterina:** ( ) sim ( ) não

- **Absorção aumentada de líquidos:** ( ) sim ( ) não

- **Falso trajeto:** ( ) sim ( ) não

**Realização completa do procedimento:** ( ) sim ( ) não

**ANEXO B - Carta de Dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**

Ilustríssima Senhora

Profa. Dra. Márcia Guimarães Villanova

MD. Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa do HCRP da FMRP –USP

Senhora Coordenadora:

Encaminho o projeto intitulado: "O uso do misoprostol prévio aos procedimentos histeroscópicos – um estudo retrospectivo", que será desenvolvido no Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, através da análise de prontuários médicos de pacientes que realizaram procedimentos histeroscópicos e que são acompanhadas no setor de Videoendoscopia Ginecológica no período de 2014 à 2019.

Considerando que: 1 – todas as informações serão mantidas em absoluto sigilo, não sendo vinculado nome aos dados obtidos; 2 – as pacientes não serão contactadas em hipótese alguma; 3 – as informações obtidas não serão utilizadas para nenhuma outra finalidade que não seja o presente estudo; 4 – os resultados obtidos não terão aplicação clínica e não implicarão em mudança de tratamento realizado pelas pacientes; solicitamos dispensa da coleta do Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

Aproveito a oportunidade para renovar votos de estima e consideração.

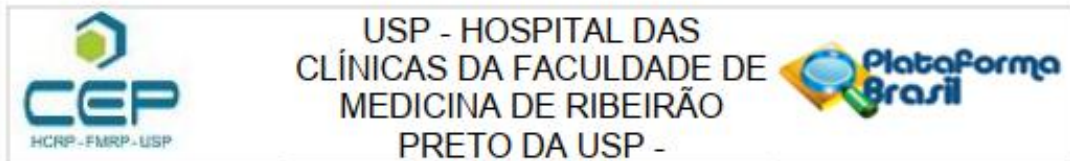


Quênya Antunes Silveira Inácio

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

Universidade de São Paulo

## ANEXO C - Parecer Consubstanciado



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** O uso do misoprostol prévio aos procedimentos histeroscópicos - um estudo retrospectivo

**Pesquisador:** QUENYA ANTUNES SILVEIRA INÁCIO

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 28983920.0.0000.5440

**Instituição Proponente:** Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP -

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 3.842.047

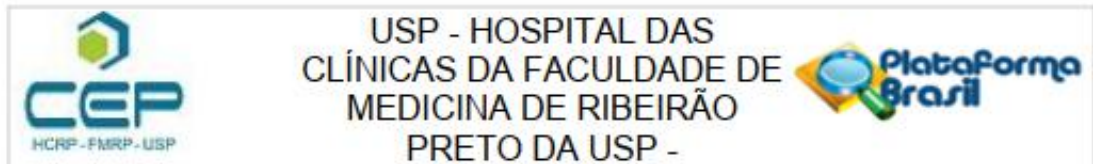
#### Apresentação do Projeto:

A histeroscopia, por permitir visualização direta da cavidade uterina e até realização de biópsias, além de ser considerada um procedimento minimamente invasivo, é um método que vem sendo amplamente utilizado para diagnóstico e tratamento de afecções uterinas, mesmo em ambiente de consultório. Porém, para sua realização, é necessário dilatação do colo uterino, o que pode causar complicações como sangramento e perfuração uterina, formação de falsos trajetos, entre outros. O misoprostol vem sendo utilizado para esse fim e apontado como um método eficaz, minimizando os riscos de complicações e trazendo pouco desconforto às pacientes, não se tendo ainda um consenso sobre dose ou via de administração dessa medicação. Através da análise de prontuários de todas as pacientes que realizaram procedimentos histeroscópicos no Setor de Videoendoscopia Ginecológica do HCFMRP-USP no período de 2014 à 2019, o presente estudo descritivo retrospectivo tem por objetivo avaliar a efetividade do uso do misoprostol prévio aos procedimentos histeroscópicos de pacientes seguidas no ambulatório de Cirurgia Ginecológica (CGC) do HCFMRP – USP, no que se refere à facilidade da técnica, presença de efeitos colaterais e ocorrência de complicações.

#### Objetivo da Pesquisa:

O objetivo do presente estudo é avaliar a efetividade do uso do misoprostol prévio aos procedimentos histeroscópicos de pacientes seguidas no ambulatório de Cirurgia Ginecológica

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO  
 Bairro: MONTE ALEGRE CEP: 14.048-900  
 UF: SP Município: RIBEIRÃO PRETO  
 Telefone: (16)3602-2228 Fax: (16)3633-1144 E-mail: cep@hcrp.usp.br



Continuação do Parecer: 3.842.047

(CGC) do HCFMRP – USP, no que se refere à facilidade da técnica, presença de efeitos colaterais e ocorrência de complicações

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**Riscos:** Os riscos a qual as participantes estão expostas é o de eventual perda do anonimato, visto que se trata de estudo retrospectivo de análise de prontuário. Tais riscos serão minimizados pelos pesquisadores que utilizarão somente as iniciais das pacientes e seus registros.

**Benefícios:** As participantes deste estudo não terão benefício direto pois trata-se de estudo retrospectivo de análise de prontuário, porém tal estudo pode trazer resultados interessantes que podem embasar mudanças de protocolo e beneficiar novas pacientes.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Estudo descritivo retrospectivo aonde serão incluídas todas as pacientes que realizaram procedimento histeroscópico e que foram acompanhadas no Setor de Videoendoscopia Ginecológica do HCFMRP – USP no período de 2014 à 2019. Serão revisados os prontuários das pacientes, que inicialmente serão identificadas através do banco de dados do Setor que contém todas as pacientes seguidas neste ambulatório, e incluídas na análise as pacientes que realizaram procedimentos histeroscópicos com uso prévio de misoprostol. Elas serão, então, comparadas às pacientes que não utilizaram tal medicação no que se refere à facilidade da técnica, sendo considerado técnica de fácil realização os exames histeroscópicos que puderam ser concluídos em todas suas etapas, presença de efeitos colaterais e ocorrência de complicações.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Como trata-se de estudo retrospectivo de análise de prontuário, solicita a dispensa da aplicação do TCLE, visto que a maioria destas pacientes já não são mais seguidas neste hospital.

**Recomendações:**

não se aplica

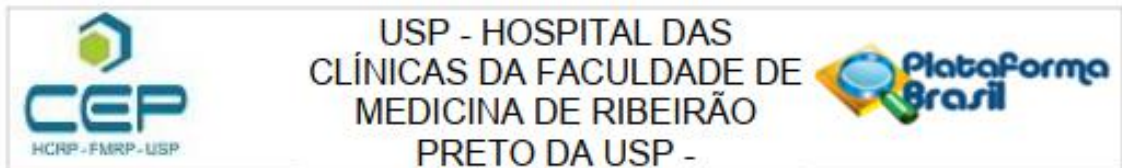
**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Diante do exposto e à luz da Resolução CNS 466/2012, o projeto de pesquisa, assim como a solicitação de dispensa de aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, podem ser enquadrados na categoria APROVADO.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Projeto Aprovado: Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados ao CEP, relatórios

<b>Endereço:</b> CAMPUS UNIVERSITÁRIO			
<b>Bairro:</b> MONTE ALEGRE	<b>CEP:</b> 14.048-900		
<b>UF:</b> SP	<b>Município:</b> RIBEIRAO PRETO		
<b>Telefone:</b> (16)3602-2228	<b>Fax:</b> (16)3633-1144	<b>E-mail:</b> cep@hcrp.usp.br	



Continuação do Parecer: 3.842.047

parciais anuais referentes ao andamento da pesquisa e relatório final ao término do trabalho. Qualquer modificação do projeto original deve ser apresentada a este CEP em nova versão, de forma objetiva e com justificativas, para nova apreciação.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_1498329.pdf	13/02/2020 07:01:16		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcle.pdf	12/02/2020 14:53:53	QUENYA ANTUNES SILVEIRA INÁCIO	Aceito
Cronograma	cronograma.doc	10/02/2020 21:48:25	QUENYA ANTUNES SILVEIRA INÁCIO	Aceito
Declaração de concordância	DGOPDF.pdf	10/02/2020 21:40:40	QUENYA ANTUNES SILVEIRA INÁCIO	Aceito
Folha de Rosto	FR.pdf	08/02/2020 12:09:52	QUENYA ANTUNES SILVEIRA INÁCIO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO.pdf	05/02/2020 15:58:21	QUENYA ANTUNES SILVEIRA INÁCIO	Aceito
Orçamento	IMG_8736.jpg	05/02/2020 11:03:52	QUENYA ANTUNES SILVEIRA INÁCIO	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

RIBEIRAO PRETO, 17 de Fevereiro de 2020

Assinado por:  
**MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA**  
(Coordenador(a))

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO  
 Bairro: MONTE ALEGRE CEP: 14.048-900  
 UF: SP Município: RIBEIRAO PRETO  
 Telefone: (16)3602-2228 Fax: (16)3633-1144 E-mail: cep@hcrp.usp.br