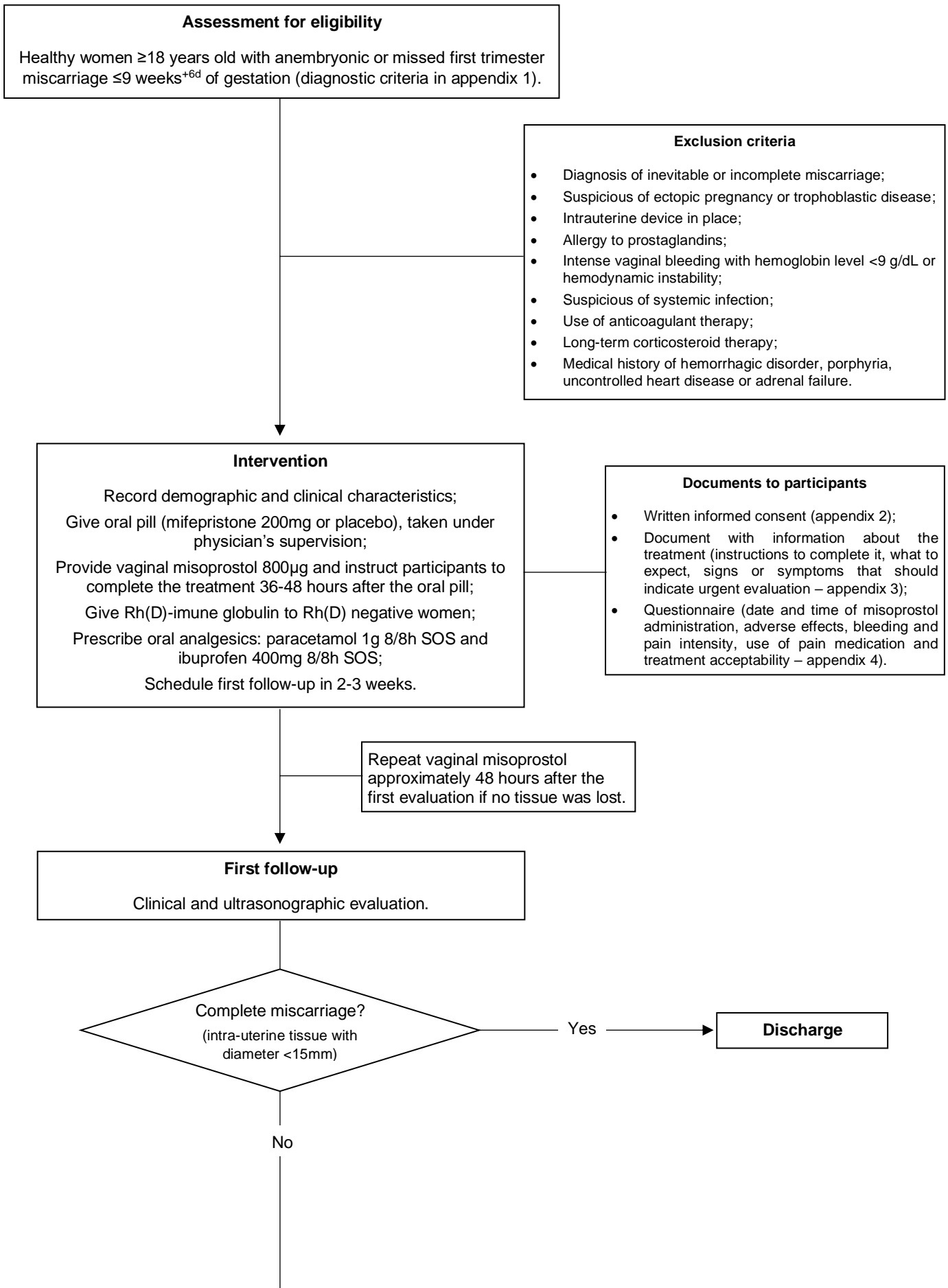
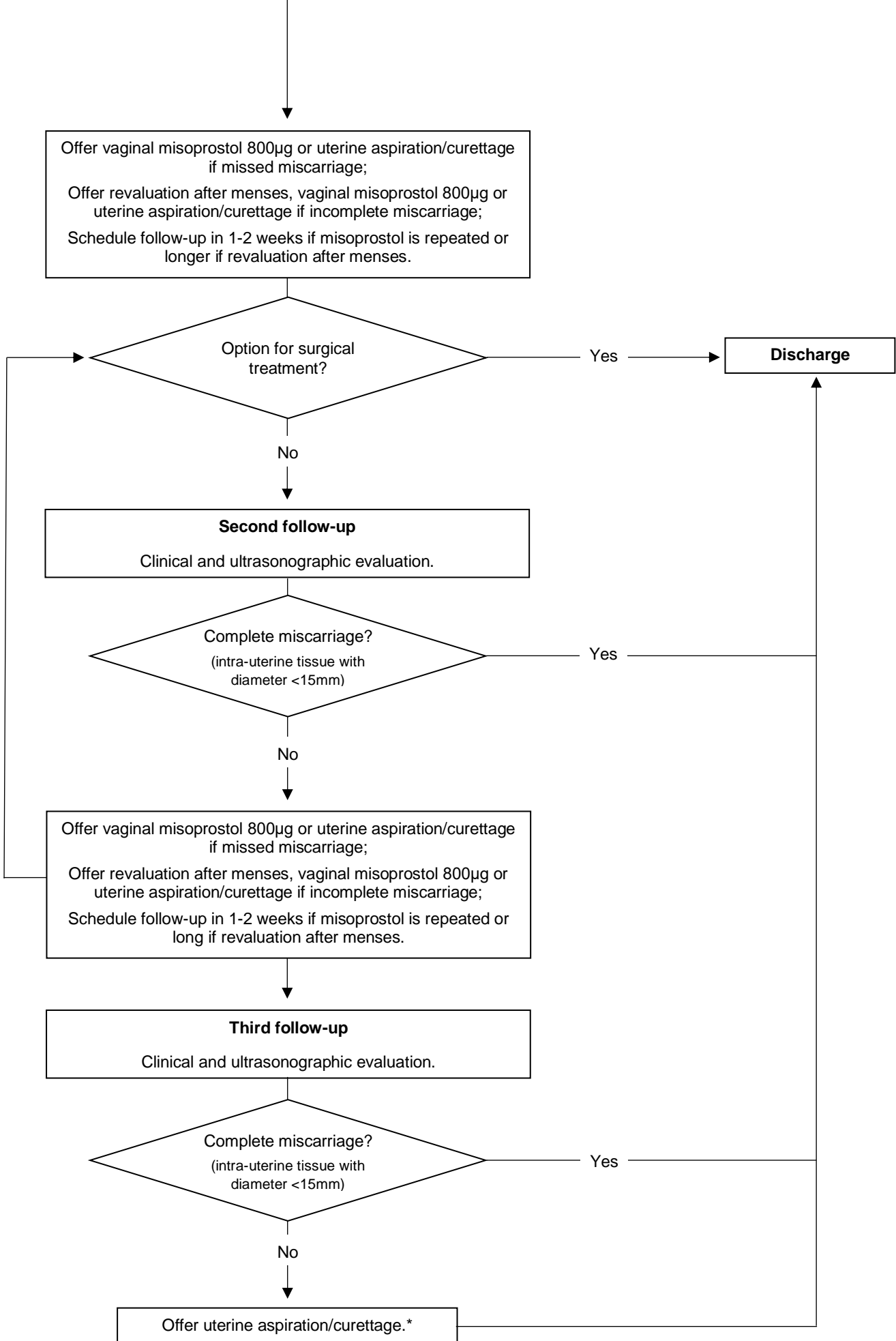


Study Protocol

Efficacy of Mifepristone followed by misoprostol compared to misoprostol alone in First trimester miscarriage Treatment - a double-blind randomized controlled trial (MiFirst)





* Admit a last follow-up after menses if asymptomatic incomplete miscarriage and intra-uterine tissue diameter of 15-30mm.

Appendix 1

Guidelines for transvaginal ultrasonographic diagnosis of first trimester miscarriage in a woman with an intrauterine pregnancy*

| Findings diagnostic of pregnancy failure | Findings Suspicious for pregnancy failure (but not diagnostic)† |
|--|--|
| Crown–rump length of ≥ 7 mm and no heartbeat | Crown–rump length of < 7 mm and no heartbeat |
| Mean sac diameter of ≥ 25 mm and no embryo | Mean sac diameter of 16–24 mm and no embryo |
| Absence of embryo with heartbeat ≥ 2 wk after a scan that showed a gestational sac without a yolk sac | Absence of embryo with heartbeat 7–13 days after a scan that showed a gestational sac without a yolk sac |
| Absence of embryo with heartbeat ≥ 11 days after a scan that showed a gestational sac with a yolk sac | Absence of embryo with heartbeat 7–10 days after a scan that showed a gestational sac with a yolk sac |
| | Absence of embryo ≥ 6 weeks after last menstrual period |
| | Empty amnion (amnion seen adjacent to yolk sac, with no visible embryo) |
| | Enlarged yolk sac (> 7 mm) |
| | Small gestational sac in relation to the size of the embryo (< 5 mm difference between mean sac diameter and crown–rump length) |

* Criteria from Society of Radiologists in Ultrasound Multispeciality Consensus Conference on Early First Trimester Diagnosis of Miscarriage and Exclusion of a Viable Intrauterine Pregnancy, October 2012.

† A follow-up ultrasonography at 7-10 days to assess the pregnancy for viability is generally appropriate.

Appendix 2

Written informed consent (original document in Portuguese)

Termo de Consentimento Informado para Estudo de Investigação

Papel do Mifepristone no Tratamento Médico do Abortamento Espontâneo do 1º Trimestre: Ensaio Clínico Randomizado

Eu, abaixo-assinado _____ (nome completo) fui informada de que o Estudo de Investigação acima mencionado se destina a **comparar a eficácia de dois tipos de tratamento médico do abortamento espontâneo do 1º trimestre**: misoprostol vaginal isolado ou mifepristone oral seguido de misoprostol vaginal. Fui também informada que é **oferecido, a todas as participantes, o tratamento atualmente recomendado** (misoprostol) e que o fármaco em estudo (mifepristone) é amplamente conhecido e utilizado em Obstetrícia e **não está associado a aumento do risco de complicações** do tratamento.

Sei que neste estudo está prevista a realização de exame ginecológico e ecográfico, marcação de consultas de reavaliação e possibilidade de repetição do tratamento médico ou proposta para tratamento cirúrgico, tendo-me sido explicado que **tais procedimentos são habituais na abordagem deste tipo de situação clínica, não comprometendo a oferta do melhor tratamento possível de acordo com a avaliação clínica**. Sei também que está previsto o preenchimento de um questionário sobre efeitos laterais e satisfação com o tratamento.

Foi-me garantido que todos os dados relativos à identificação das Participantes neste estudo são confidenciais e que será mantido o anonimato, sendo que todos os dados serão colectados numa base de dados de forma anónima.

Sei que posso recusar-me a participar ou interromper a qualquer momento a participação no estudo, sem nenhum tipo de penalização por este facto. Compreendi a informação que me foi dada, tive oportunidade de fazer perguntas e as minhas dúvidas foram esclarecidas.

Aceito participar de livre vontade no estudo acima mencionado. Também autorizo a divulgação dos resultados obtidos no meio científico, garantindo o anonimato.

Nome do Participante no estudo

Data

__/__/__

Assinatura

Nome do Médico Responsável

Data

__/__/__

Assinatura

Appendix 4

Informative document about first trimester miscarriage and medical treatment (original document in Portuguese)



REPÚBLICA
PORTUGUESA
SAÚDE



SNS
SERVIÇO NACIONAL
DE SAÚDE



Hospital da
Senhora da Oliveira
GUIMARÃES

Ginecologia/
Obstetrícia

Tratamento Médico do Abortamento Espontâneo do 1º Trimestre

Informação às participantes no estudo

1. Introdução

O abortamento espontâneo do 1ºT, ou perda gestacional precoce, consiste numa gravidez inviável, que é interrompida de forma natural até às 12 semanas + 6 dias. Trata-se de um evento comum: ocorre em cerca de 10% de todas as gestações clinicamente identificadas; 1 em cada 4 mulheres terá um abortamento espontâneo do 1ºT ao longo da sua vida reprodutiva.

Não há nenhuma intervenção médica com eficácia comprovada para prevenir um abortamento espontâneo do 1ºT e na maioria dos casos não é possível identificar a sua causa. Não existe evidência de que o abortamento possa ser consequência de alguma atividade quotidiana (ex: relações sexuais, atividade física intensa, impacto no abdómen ou stress). Os fatores de risco mais frequentemente associados são idade materna avançada, história de abortamento espontâneo prévio e tabagismo materno.

A maioria destes abortamentos ocorre como evento único, sem comprometer a probabilidade de sucesso de uma gravidez no futuro. Apenas se justifica um estudo alargado do casal em caso de abortamentos de repetição.

2. Participação no estudo para avaliar o Tratamento Médico

EM QUE CONSISTE ESTE MÉTODO?

Em primeiro lugar ser-lhe-á administrado um **COMPRIMIDO VIA ORAL**. Esse comprimido poderá tratar-se do mifepristone, um fármaco amplamente conhecido e utilizado em Obstetrícia, cujo papel neste tratamento não está esclarecido, embora **estudos recentes sugiram que possa aumentar a eficácia do tratamento**. A toma do mifepristone **não aumenta o risco de complicações**.

É INDISPENSÁVEL QUE CUMPRA RIGOROSAMENTE AS INSTRUÇÕES QUE LHE FORAM DADAS PARA A TOMA DO MISOPROSTOL (4 COMPRIMIDOS VAGINAIS), 36 A 48H DEPOIS DO COMPRIMIDO ORAL.

QUAL A FUNÇÃO DO MISOPROSTOL?

O misoprostol promove amolecimento e dilatação do colo do útero e induz contrações uterinas, facilitando a expulsão do produto de abortamento. O misoprostol 800mcg via vaginal (4 comprimidos) **é o tratamento atualmente recomendado** pelas organizações internacionais de Ginecologia/Obstetrícia para esta situação clínica, sendo **garantido a TODAS as participantes** no estudo.

O QUE PODE ACONTECER APÓS A TOMA?

- **Hemorragia vaginal:** pode ocorrer pouco tempo após a administração do misoprostol, mas por vezes só tem início algumas horas mais tarde. A hemorragia pode durar até 2 semanas após o abortamento, inicialmente com intensidade semelhante ou ligeiramente superior aos primeiros dias do período menstrual. Deverá diminuir progressivamente, adquirindo uma tonalidade mais acastanhada. Não deve utilizar tampões, uma vez que aumenta o risco de infeção.
- **Dor:** a hemorragia acompanha-se de dor na parte inferior do abdómen, tipo cólica menstrual. No dia em que inicia a expulsão do produto de abortamento, a dor provavelmente será forte. Não hesite em tomar a medicação analgésica que lhe foi prescrita (ibuprofeno 400mg 8/8h intercalado com paracetamol 1g 8/8h), que deverá aliviar os sintomas.

SE NÃO TIVER ESTES SINTOMAS (DOR E/OU HEMORRAGIA) ATÉ 24H APÓS TOMA DE MISOPROSTOL, DEVE RECORRER AO SERVIÇO DE URGÊNCIA NO DIA SEGUINTE PARA REPETIR O TRATAMENTO.

- Náuseas, vômitos ou diarreia – são efeitos laterais relativamente frequentes da medicação.



QUANDO DEVE RECORRER AO SERVIÇO DE URGÊNCIA?

Deve estar alerta e reconhecer os sinais ou sintomas que motivem uma ida antecipada ao Serviço de Urgência:

- Hemorragia vaginal **excessiva** (ex: encharcar 2 pensos grandes por hora durante 2 horas consecutivas);
- Hemorragia vaginal **persistente** (> 2 semanas, sem alterar a intensidade e tonalidade);
- Dor pélvica **intensa**, que não cede à medicação analgésica;
- Temperatura axilar > **38°C**.

CONSULTA DE CONTROLO:

Ser-lhe-á agendada uma Consulta de Atendimento Obstetria (no Serviço de Urgência), dentro de 2 a 3 semanas após a avaliação inicial.

O objetivo da reavaliação é verificar se ocorreu abortamento completo, com resolução ou melhoria franca dos sintomas, e assegurar a ausência de complicações. Nesse caso, não serão necessários mais procedimentos.

Se a expulsão tiver sido incompleta, ser-lhe-á proposto novo ciclo de tratamento médico ou tratamento cirúrgico, consoante a avaliação clínica, privilegiando-se o tratamento médico sempre que possível.

Os procedimentos efetuados às participantes no estudo são habitualmente praticados na abordagem do abortamento espontâneo do 1º trimestre, não comprometendo a oferta do melhor tratamento possível de acordo com a avaliação clínica.

Appendix 5

Questionnaire (original document in Portuguese)



SNS
SERVIÇO NACIONAL
DE SAÚDE



Ginecologia/
Obstetria

Questionário

Nº Série:

Após cumprir o tratamento com misoprostol vaginal, por favor preencha o seguinte questionário e entregue na consulta de reavaliação (2 a 3 semanas após diagnóstico).

Indique por favor o dia e hora da toma dos fármacos:

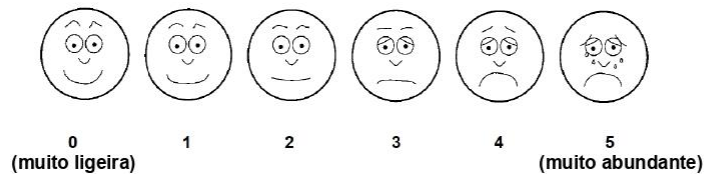
- Comprimido via oral: ___/___/___ ; ___ horas

- Comprimidos vaginais: ___/___/___ ; ___ horas

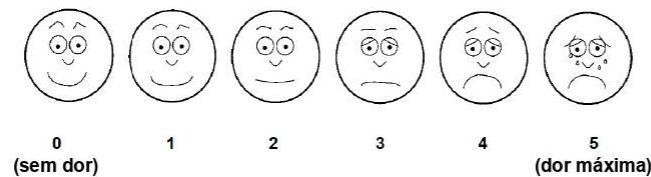
Após o tratamento, teve os seguintes sintomas?

| | | | |
|----------------|---|-----------------------|---|
| Náuseas/Enjoos | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Tonturas | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não |
| Vómitos | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Arrepios | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não |
| Diarreia | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Febre | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não |
| Dor de cabeça | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | (temp. axilar > 38°C) | |

Classifique a intensidade da **hemorragia** vaginal após o tratamento:



Classifique a intensidade da **dor** após o tratamento:



Necessitou de **medicação** para aliviar a dor? Sim Não

Se sim, selecione qual

| | | |
|---|---|--------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Paracetamol (Ben-u-ron®) | <input type="checkbox"/> Ibuprofeno (Brufen®) | <input type="checkbox"/> Ambos |
|---|---|--------------------------------|

Qual o seu **grau de satisfação** relativamente ao tratamento que lhe foi administrado?

| | | |
|------------------------------|--------------------------------------|------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Bom | <input type="checkbox"/> Indiferente | <input type="checkbox"/> Mau |
|------------------------------|--------------------------------------|------------------------------|

Recomendaria este tratamento a uma amiga na mesma situação? Sim Não