

O USO DO SULPROSTONE PARA ESVAZIAMENTO MÉDICO DO CONTEÚDO UTERINO

A. S. PAULO, A. C. REIS-MORAIS, M. SÁ-CORREIA

Serviço de Obstetrícia do Hospital Distrital de Viseu. Viseu

RESUMO

Os autores descrevem os resultados da experiência do Serviço de Obstetrícia do Hospital Distrital de Viseu no esvaziamento medicamentoso do conteúdo uterino com o análogo da prostaglandina E2 Sulprostone durante o ano de 1994. O fármaco foi usado segundo um protocolo de infusão contínua E.V. em que se diluíam duas ampolas de sulprostone (1000 mg) em 1000cc de soro fisiológico. Inicialmente infundiam-se 0,90 mcg/min (XVIII gotas/min), mas a partir da reunião de Espinho na primavera de 1994, foi alterado este ritmo para 1,50 mcg/min (XXX gotas/min). Os resultados foram expressos em três grupos: êxito, a expulsão completa do conteúdo uterino êxito parcial e fracasso quando não houve qualquer expulsão do conteúdo uterino. A eficácia parcial ou total foi obtida em 33 casos (62%) e falha em 20 casos (38%), sendo tanto mais eficaz quanto maior o tempo de amenorria. Globalmente a substância foi muito bem tolerada. Conclui-se ser o sulprostone um excelente método para o esvaziamento médico do conteúdo uterino nos segundo e terceiro trimestres de gestação.

SUMMARY

The use of Sulprostone in Medical Emptying of Uterine contents

The authors describe a one year experience in the Viseu District Hospital Maternity with the use of prostaglandin E2 analog Sulprostone to expel the *conceptus*. The drug was used in continuous intra-venous administration using a dilution of 1000 mcg of sulprostone in 1000 cc of saline solution. Initially the infusion rate was 0,90 mcg/min (XVIII drops/min) which was altered to 1,50 mcg/min (XXX drops/min) after a meeting in Espinho in the spring of 1994. The results are presented as success (complete expulsion of uterine contents), partial success and failure. Success (complete and partial) was obtained in 33 cases (62%) and failure in 20 cases (38%). The longer the gestational age the more effective was the drug. Tolerance was very good. We concluded that Sulprostone is an excellent method for medical emptying of the uterus in second and third trimesters.

INTRODUÇÃO

O papel biológico das prostaglandinas é vastíssimo abrangendo grande parte das funções orgânicas. Na reprodução humana interferem praticamente em todas as etapas biológica¹ quer femininas (migração espermática, contractilidade uterina e tubar, ovulação, luteólise, menstruação e esteroidogénese, parto prematuro ou não, aborto e ainda na lactação), quer masculinas (erecção, ejaculação, mobilidade espermática e esteroidogénese). Em clínica obstétrica adquiriram uma importância grande a partir da década de 70, com a utilização das prostaglan-

dinas naturais (PGE2 e PGF2) no esvaziamento uterino em casos de morte fetal dos 2º e 3º trimestres.

A sua utilização para a expulsão do *conceptus* baseia-se na actividade uterotónica. Ao contrário da occitocina, são eficazes em qualquer fase da gravidez². Além de acção uterotónica, algumas prostaglandinas apresentam provavelmente efeito luteolítico (PGF2) documentado em primatas, mas ainda não comprovado no ser humano.

Sendo rapidamente metabolizadas as prostaglandinas naturais (PGE2 e PGF2) requerem doses elevadas, com os consequentes efeitos secundários sobretudo gastro-intestinais. O advento dos análogos das prostaglandinas trouxe

maior estabilidade metabólica e ainda uma selectividade aumentada para o miométrio, o que aumentou a eficácia e reduziu significativamente os efeitos secundários.

Actualmente em obstetrícia as prostaglandinas são utilizadas nas seguintes indicações:

- indução e aceleração do parto na gravidez de termo¹
- interrupção médica da gravidez (geralmente associadas a fármacos anti-progestínicos)³⁻¹⁹
- indução do parto por morte fetal ou mal formação^{20,21}
- tratamento da atonia uterina do pós-parto²²⁻²⁶
- no tratamento médico da gravidez extra uterina²⁷⁻²⁹, sendo esta indicação discutível pelo perigo de rotura tubar, apesar das taxas sanguíneas de hCG terem baixado^{27,29}
- dilatação do colo uterino na preparação para curetagem^{30,31}.

As prostaglandinas tem poucos efeitos secundários sobretudo gastro-intestinais, sendo consideradas seguras mesmo em úteros cicatriciais¹¹. Há no entanto relatos de síndromes hemorrágicas exigindo laparotomia²¹, de paragem cardíaca⁸, angor pectoris¹⁰, arritmia ventricular¹⁸ e mesmo enfarte de miocárdio^{3,18} após o uso destes fármacos, um dos quais mortal¹⁸.

Na Maternidade do Hospital Distrital de Viseu a utilização rotineira do sulprostone para o esvaziamento uterino remonta a 1992. Em 1993 instituiu-se um protocolo de utilização, modificado em 1994 após a 1ª Reunião Nacional sobre Sulprostone na primavera de 94 em Espinho.

MATERIAL E MÉTODOS

Avaliamos 70 processos em que se utilizou o Sulprostone e excluimos 17 por registos incompletos. Foram estudados 53 casos clínicos em que estava indicado esvaziar o conteúdo uterino: um caso de anencefalia e os restantes com morte embrio-fetal internados no sector de patologia I, (patologia obstétrica até às 28 semanas de gestação) da Maternidade de Viseu. O fármaco foi usado por via endovenosa em administração contínua, segundo um protocolo em que diluímos duas ampolas de sulprostone (1000 g) em 1000cc de soro fisiológico.

Inicialmente o protocolo propunha um ritmo de infusão de 0,90 mcg/min (XVIII gotas/min), mas a partir da reunião de Espinho, alteramos este ritmo para 1,50 mcg/min (XXX gotas/min).

Eram respeitadas as contra indicações e registados a hora de início, a hora da expulsão, a temperatura, o pulso, a pressão arterial, o ocorrência de dores, vômitos ou outros efeitos colaterais.

Agrupamos os casos em relação ao resultado final da utilização do fármaco. No grupo que consideramos como êxito, a expulsão do conteúdo uterino foi completa (informação ecográfica) dispensando a curetagem de revisão, ou caso tenha sido realizada, quando esta não retirou da cavidade qualquer material. Sempre que a expulsão foi incompleta impondo a revisão uterina, consideramos o êxito como parcial. O fracasso foi considerado quando não houve qualquer expulsão do conteúdo uterino.

Avaliamos a eficácia em função, do tempo de gestação, da patologia, do tempo de administração do fármaco e da

dose infundida por unidade de tempo. Também os efeitos secundários à administração do medicamento foram registados e analisados.

Por fim tecemos considerações de ordem prática e retiraram-se conclusões.

RESULTADOS

Embora inicialmente não houvesse qualquer distribuição das pacientes por grupos, dado todas serem sujeitas ao mesmo tratamento, os resultados são apresentados conforme já dissemos, em três grupos consoante os resultados obtidos. Estudados os grupos, verificamos serem estes homogêneos quanto a idade e paridade, não havendo diferenças significativas *Quadro 1*.

Quadro 1 – Variáveis idade e Paridade

	êxito n=19	êxito parcial n=14	fracasso n=20
idade	27,1 ±5,59	30,14 ±5,7	28,55 ±7,78
paridade	0,57 ±0,83	1,07 ±1,07	1 ±1,25

Graficamente expomos os resultados globais (*Figura 1*). Verificamos que houve eficácia parcial ou total com o uso fármaco na indução do aborto em 33 casos (62%) e falha em 20 casos (38%).

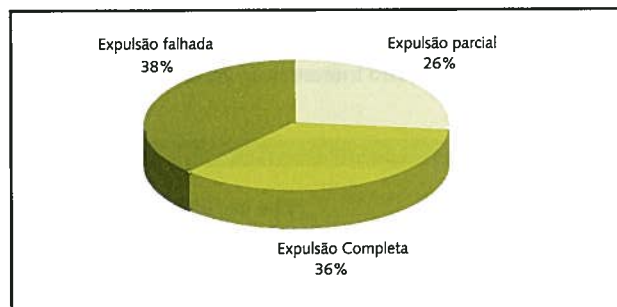


Fig 1 – Eficácia do Sulprostone

Falando especificamente da eficácia por patologias, parece-nos haver sobretudo a realçar uma sofrível eficácia indução no abortamento incompleto (*Figura 2*), pelo que sugerimos que talvez seja de reavaliar a sua utilização nesta indicação.

No que diz respeito ao ritmo de administração (*Figura 3*), utilizámos várias dosagens, sobretudo mercê da pouca familiarização de alguns colegas com os protocolos em uso. Inicialmente usamos um protocolo em que diluíamos duas ampolas de Sulprostone (1000mcg) em 1000 cc de soro fisiológico, com um ritmo de administração de 18 gotas/minuto (o que equivale a 0,9mcg/min) mas após a reunião em Espinho no ano passado, foi alterada o ritmo de infusão para 30 gotas/minuto (equivalente a 1,50mcg/min).

Avaliados os resultados encontramos uma aparente melhoria da eficácia do produto quando a dose infundida era maior (*Figura 4*), embora sem significância estatística

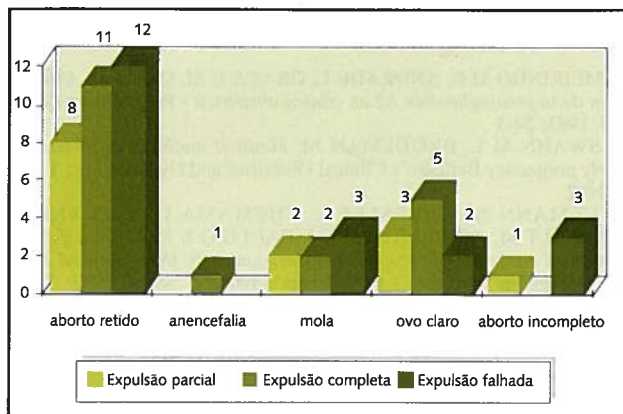


Fig 2 – Eficácia do sulprosterone por patologias

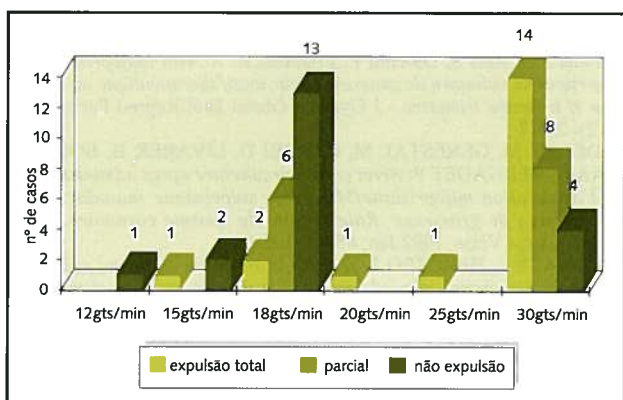


Fig 3 – Eficácia do sulprosterone constante O ritmo de administração.

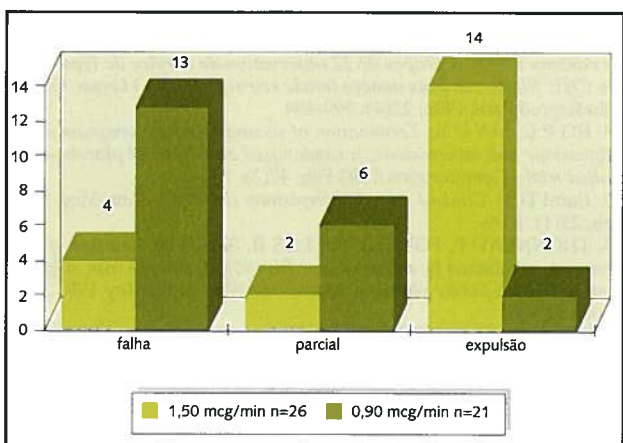


Fig 4 – Dose por minuto e eficácia

(p=0,4), possivelmente pelo reduzido número das amostras.

Em relação ao tempo total de administração do fármaco e eficácia, encontramos valores muito semelhantes entre os três grupos de resultados (Quadro 2):

De notar que o tempo médio de administração no grupo de êxito é de 11 horas, enquanto a moda se situa nas 7 horas. Nos grupos de êxito parcial e falha parece ter havido interrupção prematura da administração de sul-

Quadro 2 – Tempo de Administração em horas

	êxito	parcial	falha
Mean	11,73684	Mean 7,071429	Mean 9,85
Median	11	Median 6,5	Median 6,5
Mode	7	Mode 6	Mode 5
Minimum	4	Minimum 2	Minimum 4
Maximum	23	Maximum 13	Maximum 36
Count	19	Count 14	Count 20

prostone, já que os tempos médio, mediana e moda são menores que no grupo êxito.

Apesar de não ter sido possível demonstrar diferença significativa (p=0,3) entre os grupos o que indicaria não haver interferência do tempo total de administração na eficácia final, parece-nos recomendável manter a perfusão pelo menos 12 horas antes de declarar a falha do produto.

Ainda pertinente parece-nos o facto do tempo de administração mais prolongado (36 horas) se situar no grupo de falha de expulsão, o que não deve espantar, já que o produto foi sendo administrado na esperança de que a expulsão ocorresse, mas pode indicar que não valerá muito a pena a utilização para além das 24 horas (tempo máximo de administração no grupo êxito é de 23 horas).

Os resultados expressos num gráfico de barras, onde em abscissas fizemos constar os grupos e em ordenadas o tempo em horas de administração do produto, dão-nos uma ideia da semelhança (Figura 5):

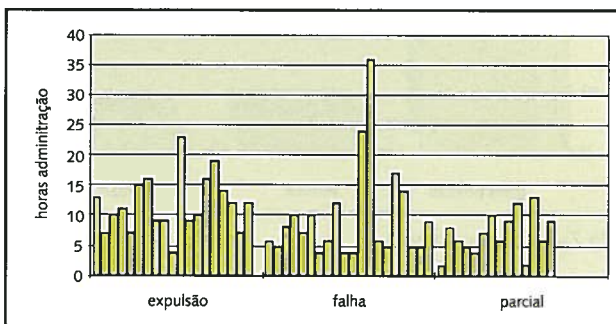


Fig 5 – Eficácia do Sulprostone; tempo de administração

Já no que diz respeito ao tempo de amenorreia, verificamos que a eficácia aumentava com a idade gestacional (Figura 6), havendo uma diferença estatisticamente significativa entre o grupo de eficácia total (p0,05) e o grupo em que não ocorria a expulsão (quadro 3).

Quadro 3 – t-Test: Tempo de Gestação

	expulsão	falha
Média	13,73684	10,6
número de casos	19	20
Variancia	18,93201	
P	0,015229	

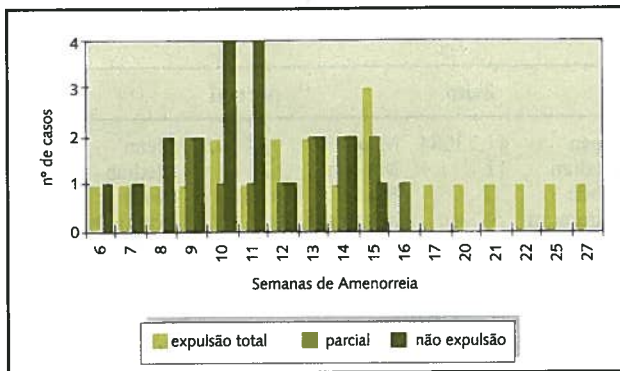


Fig 6 – Eficácia do Sulprostone; tempo de administração

Finalmente ao analisarmos os efeitos secundários (Figura 7), encontramos muito poucos. Incluímos as dores pélvicas referidas pelas doentes como efeito secundário, uma vez que seria desejável que não surgissem e apenas surgem porque se administrou o fármaco. Dos restantes efeitos colaterais há a referir cinco casos de vômitos e quatro de hipotensão, um dos quais levou à suspensão da perfusão.

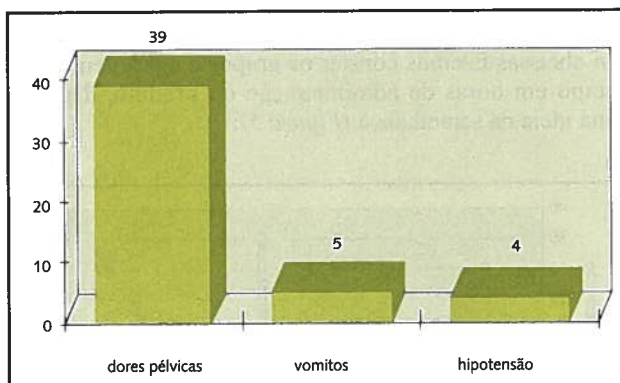


Fig 7 – Efeitos colaterais

As nossas conclusões são francamente favoráveis ao uso do sulprostone para o esvaziamento uterino nos segundo e terceiro trimestres, sendo a droga bem tolerada e eficaz.

CONCLUSÕES

- 1 – O Sulprostone é eficaz no esvaziamento uterino
- 2 – Essa eficácia é tanto maior quanto maior o tempo de amenorreia, devendo reservar-se para os esvaziamentos uterinos nos 2º e 3º trimestres
- 3 – Não há diferenças significativas quanto as patologias dos casos estudados no que respeita à eficácia, parecendo-nos de rever a sua indicação no casos de abortamento incompleto
- 4 – A tolerância do Sulprostone é excelente
- 5 – Embora não tenha sido possível demonstrar diferenças significativas no que respeita ao tempo de utilização e a eficácia, a análise dos gráficos sugere ser desejável esperar 12 a 24 horas antes de declarar a falha de indução e interromper a perfusão

BIBLIOGRAFIA

1. MEIRINHO M S, ANDRADE L, GRAÇA L M, CRUZ A: *Utilização de la prostaglandina E2 en clínica obstétrica* - Progr Obstet Gynecol, 1981; 24-5
2. SWAHN M L, BYGDEMAN M: *Medical methods to terminate early pregnancy* Bailliére's Clinical Obstetrics and Gynaecology, 1990; 4, Nº 2
3. ULMANN A, SILVESTRE L, CHEMAMA L, REZVANI Y, RENAULT M, AGUILLAUME C J, BAULIEU E E: *Medical Termination of early pregnancy with mifepristone (RU486) followed by a prostaglandine analogue* - Acta Obstet Gynecol Scand, 1992; 71(4):278-83
4. BYGDEMAN M, SWAHN M L: *Antiprogesterin drugs: research and clinical use in Sweden* - Law Med Health Care 1992; 20 (3): 157-60
5. Interruption volontaire de grossesse induit par l'association mifepristone-sulprostone. *Effet du phloroglucinol sur le delais d'expulsion chez les multipares* - Presse Med 1992 Feb 8; 21 (5): 220
6. D'ERCOLE C, BLANC B BOULI L, BAUTRANT E, NADAL F, EYRAUD B: *Effets d'une preinduction par la mifepristone sur les interruptions medicales des deuxieme et troisieme trimestres de grossesse realisees par sulprostone par voie intraveineuse* - Rev Franc Gynecologie et Obstetrique 1992 May; 87(5): 277-80
7. Pons J C, Rais S, Diochin P, Frydman R: *RU486 (mifepristone) et interruptions volotaire de grossesse pour motif therapeutique au deuxieme et troieme trimestre* - J Gynecol Obstet Biol Reprod Paris 1992; 21(2): 255-7
8. DELAY M, GENESTAL M, CARREI D, LIVAREK B, BOUDIE-MAA B, BERNADET P: *Arret cardiocirculatoire apres administration de l'association mifepristone(Mifegyne) sulprostone (nalador) pour interruption de grossesse* Role evoque du spasme coronaire, Arch Malad Coeur Vaiss 1992 Jan; 85 (1): 105-7
9. KOVACS L, HERCZEG J, SZABO L: *Premedication and pain relief with nubian during second trimestre therapeutic pregnancy terminations*. Int J Gynecol Obstet, 1993 Jan; 40 (1): 51-8
10. BAGNI E, BOMPANI B, MAGNAVACCHI P, PEDRAZZINI F: *Angina prolongata dopo somministrazione di un derivato sintetico di PGE2* - Gior Ital Cardiol 1993 Jul; 23(7):719-21
11. MARPEUA L, PERCQUE M, LARUE L, GUETTIER X, JAULT T, PIGNE A, BARRAT J: *Intravenous sulprostone and uterine scarring based upon 22 cases of therapeutic abortion during 2nd and 3rd trimestres of pregnancy* - Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1993 Jul; 50(2): 105-8
12. MARSOLLIER C, TAILLAND M L, COURTEIR C, DECHAUD H, MARES P: *Utilization du sulprostone (Nalador) dans l'evacuation du contenu uterin A propos de 32 observation du Service de Gynecologie CHU Nimes sur deux annees (etude retrospective)* - J Gynec Obstet Bilo Reprod Paris 1993; 22(4): 399-404
13. HO P C, MA H K: *Termination of second trimester pregnancy with sulprostone and mifepristone: a randomized double-blind placebo-controlled trial* - Contraception 1993 Feb; 47(2): 123-9
14. Baird D T: *Clinical use of mifepristone (RU486)* - Ann Med 1993 Feb; 25(1): 65-9
15. THONNEAU P, FOUGEYROLLAS B, SPIRA A: *Analisis of 369 abortions conducted by mifepristone (RU486) associated with sulprostone in French family planning center* - Fertility & Sterility 1994 Apr; 61(4): 627-31
16. WERNER H JR; HOHLFELD P, JACQUEMARD F, MIRLESSE V, MENDEZ D, DAFFOS F: *RU 486 et sulprostone dans le cadre des interruptions medicales de grossesse aux 2e et 3e trimestres* - Gynec Obstet Biol Reprod Paris 1994; 23(6): 701-705
17. MARIA B, MATHERSON I: *Les methodes d'interruption de grossesse du deuxieme trimestre et l'evacuation des morts foetales in utero Interet de la mifepristone* - Gynec Obstet Biol Reprod Paris 1994; 23(6): 642-650
18. ULMANN A, SILVESTRE L: *RU 486: the French experience* - Human Reproduction 1994 Jun; 9 Suppl 1: 126-130
19. BYGDEMAN M, SWAHN M L, GEMZELL-DANIELSSON K, GITTLIEB C: *The use of progesterone antagonists in comparison with prostaglandin for termination of pregnancy* - Human Reproduction 1994 Jun; 9 Suppl 1: 121-125
20. WESSEL J, LICHTENEGGER W, GERROLD W, SCHONEGG W: *Zum Geburtsverlauf bei intrauterinem Fruchttod* - Geburtshilfe Frauenheilkd 1992 Feb; 52 (2): 103-8
21. MARPEUA L, PERCQUE M, LARUE L, GUETTIER X, JAULT T, PIGNE A, BARRAT J: *Therapeutic abortion during 2nd and 3rd trimestres of pregnancy using a synthetic derivate of prostaglandin E2*,

- sulprostone, administrated intravenously Based upon 182 cases* - Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1993 Jul; 50(2): 99-103
22. KANHAI H H, KEIRSE M J: *Low dose sulprostone for pregnancy termination in cases of fetal abnormality* - Prenat Diagn 1993 Feb; 13(2): 117-21
22. KEIRSE M N C: *Treatment of post Partum uterine hypotonia with prostaglandines* - Reprint of Ch Egater/P Hussein (Eds), post Partum Atonia Facultas-Universitätsverlag Wein, 1989
23. LITSCHGI M: *Prostaglandins and post partum uterine atonia*-Reprint of Ch Egater/P Hussein (Eds), Post Partum Atonia Facultas-Universitätsverlag Wein, 1989
24. ZAHRADNIK H P, KRAFT H, QUAAS L, PROMPELER J, KARCK U, NEULEN J: *Post partum atonia* - Reprint of Ch Egater/P Hussein (Eds), Post Partum Atonia Facultas-Universitätsverlag Wein, 1989
25. GÖRETZLEHNER G, GÖDICKE H D, NEHMZOW M, BREDDOW V, STRAUBE W: *Post partum atonia treated with sulprostone* - Reprint of Ch Egater/P Hussein (Eds), Post Partum Atonia Facultas-Universitätsverlag Wein, 1989
26. GÖDICKE H-D: *The treatment of post partum atonic Haemorrhage with the prostaglandin E2 dervate Nalador Results of a multicentre trial* - Reprint of Ch Egater/P Hussein (Eds), Post Partum Atonia Facultas-Universitätsverlag Wein, 1989
27. TULANDI T: *Nonsurgical treatment of ectopic pregnancy* - Int J Gyneol Obstet 38(2):107-13, Jun 1992
28. Spitzer D, Steiner H, Batka M, Staudach A: *Wirksamkeit lokaler Prostaglandin-Instillation bei Tubargraviditäten in Abhängigkeit vom praoperativen beta-HCG Verlauf* - Z Geburtshilfe Perinatol , 196(6):244-6, Nov-Dec 1992
29. TEWS G, ARZT W, TULZER G: *Tubarruptur nach Prostaglandininstillation trotz abfallender beta-HCG-Werte*- Wien Klin Wochenschr ;104 (2):45-6, 1992
30. FRUZZETTI F, MELIS G B, STRINGINI F, VENTORI C, RICCI C, FIORRETTI P: "Use of Sulprostone for Induction of Preoperative Cervical Dilatation or Uterine Evacuation: A comparison Among the Effects of Different Treatment Schedules" - Obstetrics & Gynecology, vol 72, n°5, pg 704-708, November 1988
31. *Gemeprost Vaginal-Suppositorien versus intrazervikale Sulprostone-Gel-Applikation zum Zervixpriming im I Trimenon Eine tonometrisch kontrollierte Vergleichsstudie* - Geburtshilfe-Fraunheilkd 1994 Mar; 54(3): 174-8