

Uso do misoprostol em substituição à curetagem uterina em gestações interrompidas precocemente

Misoprostol in substitution at uterine curettage in early pregnancy failure

Artigo original

Palavras-chave

Aborto retido
Misoprostol/administração & dosagem
Avaliação de eficácia-efetividade de intervenções
Curetagem

Keywords

Abortion, missed
Misoprostol/administration & dosage
Evaluation of the efficacy-effectiveness of interventions
Curettage

Resumo

OBJETIVOS: Avaliar a eficácia do misoprostol administrado via vaginal para esvaziamento uterino em gestações interrompidas precocemente, bem como o tempo entre a administração e o esvaziamento, correlacionando-os com a idade gestacional. **MÉTODOS:** Ensaio clínico com 41 pacientes com gestações interrompidas entre a 7^ª e a 12^ª semanas gestacionais, com média de idade de 27,3 ($\pm 6,1$) anos. A paridade média foi de 2,2 ($\pm 1,2$) partos; o número médio de abortamentos prévios foi 0,2 ($\pm 0,5$). Foram administrados 800 μg de misoprostol via vaginal, em dose única; após 24 horas, foi realizado ultrassom transvaginal. Considerou-se abortamento completo quando o diâmetro anteroposterior da cavidade endometrial media ≤ 15 mm. Pacientes que permaneceram com diâmetro maior que 15 mm foram submetidas à curetagem uterina. Foram comparados, por meio dos testes binomial e *t* de Student, dois grupos (≤ 8 semanas e > 8 semanas de idade gestacional) em relação aos desfechos: frequência de abortamento completo e intervalo entre administração de misoprostol e o abortamento (em minutos). O nível de significância utilizado foi de 5%. **RESULTADOS:** A idade gestacional, no momento do diagnóstico, foi de 8,5 semanas em média (DP=1,5). Os intervalos entre a administração de misoprostol e as contrações uterinas, e entre a administração e o abortamento, foram de 322,5 \pm 97,0 min e 772,5 \pm 201,0 min, respectivamente. Houve abortamento completo em 80,3%. No primeiro grupo, a taxa de sucesso foi de 96,2% e no segundo, de 53,3% ($p < 0,01$). Observou-se diferença estatisticamente significativa para o tempo entre a administração e o esvaziamento uterino (676,2 \pm 178,9 versus 939,5 \pm 105,7 minutos, $p < 0,01$). Os efeitos colaterais observados foram hipertermia (12,1%), náuseas (7,3%), diarreia ou mastalgia (2,4%). Não se observou nenhum caso de infecção genital. **CONCLUSÕES:** O uso do misoprostol vaginal é uma segura e eficaz alternativa à curetagem uterina para gestações interrompidas no primeiro trimestre, sendo melhor em gestações até 8^ª semana. O intervalo de tempo até o esvaziamento foi menor em gestações que foram interrompidas mais precocemente.

Abstract

PURPOSE: To evaluate the effectiveness of misoprostol administered vaginally for uterine evacuation in interrupted early pregnancies and the time between the administration and emptying correlated with gestational age. **METHODS:** Clinical trial with 41 patients with pregnancies interrupted between the 7th and the 12th gestational weeks. The mean age was 27.3 (± 6.1) years. Mean parity was 2.2 (± 1.2) deliveries. The average number of previous abortions was 0.2 (± 0.5). Misoprostol was administered vaginally in a single 800 μg dose and transvaginal ultrasound was performed after 24 hours. Abortion was considered complete when the anteroposterior diameter of the endometrial cavity measured ≤ 15 mm. Patients whose diameter remained was larger than 15 mm underwent uterine curettage. Two groups (≤ 8 and > 8 weeks of gestational age) were compared using the binomial test and Student's *t* test regarding outcome: frequency of complete abortion and the interval between administration of misoprostol and abortion (in minutes). The level of significance was 5%. **RESULTS:** The mean gestational age at diagnosis was 8.5 weeks (SD=1.5). The intervals between administration of misoprostol and uterine contractions and between the administration and abortion were 322.5 \pm 97.0 minutes and 772.5 \pm 201.0 minutes, respectively. There was complete abortion in 80.3%. The success rate was 96.2% for the

Correspondência:

Francisco Herlânio Costa Carvalho
Departamento de Saúde Comunitária
Rua Prof. Costa Mendes, 1.698 – 5^ª andar
Rodolfo Teófilo – CEP: 60430-140
Fortaleza (CE), Brasil
E-mail: herlaniocosta@uol.com.br

Recebido

25/05/2011

Aceito com modificações

13/06/2011

Maternidade da Santa Casa de Misericórdia de Sobral – Sobral (CE), Brasil.

¹ Médico do Serviço de Obstetria da Santa Casa de Misericórdia de Sobral – Sobral (CE), Brasil.

² Professor Assistente da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará – Campus de Sobral – UFC – Sobral (CE), Brasil.

³ Enfermeira do Serviço de Obstetria da Santa Casa de Misericórdia de Sobral – Sobral (CE), Brasil.

⁴ Professora Adjunta da Faculdade de Fisioterapia da Universidade Federal do Ceará – Campus de Fortaleza – UFC – Fortaleza (CE), Brasil.

⁵ Professor Adjunto do Departamento de Saúde Materno-Infantil da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará – Campus de Fortaleza – UFC – Fortaleza (CE), Brasil.

⁶ Vice-coordenador do Mestrado em Saúde Pública da Universidade Federal do Ceará – UFC – Fortaleza (CE), Brasil.

Conflitos de interesse: O laboratório Hebron cedeu os comprimidos de misoprostol 200 μg .

first group and 53.3% for the second ($p < 0.01$). We observed a statistically significant difference in time between administration and uterine evacuation (676.2 ± 178.9 vs. 939.5 ± 105.7 minutes, $p < 0.01$). The side effects observed were hyperthermia (12.1%), nausea (7.3%), diarrhea or breast pain (2.4%). No case of genital infection was observed. **CONCLUSIONS:** The use of vaginal misoprostol is a safe and effective alternative to curettage for interrupted early pregnancies, being better in pregnancies up to the 8th week. The time interval until emptying was lower in pregnancies that were interrupted earlier.

Introdução

A perda gravídica precoce é uma complicação que ocorre em torno de 15 a 20% de todas as gestações. Aproximadamente 88% dos abortos acontecem nas primeiras 12 semanas de gravidez¹.

Ao longo dos anos, têm sido oferecido para as pacientes dois métodos de conduta: expectante *versus* curetagem uterina. A curetagem uterina é um dos procedimentos cirúrgicos mais frequentes em obstetrícia; embora seja relativamente segura, pode estar associada com infecção, perfuração uterina, estenose cervical, hemorragias e riscos anestésicos². A conduta expectante usualmente resulta na completa expulsão do produto da concepção, contudo o intervalo entre o diagnóstico e a expulsão é variado e o risco de infecção e complicações hemorrágicas são preocupantes³.

Alguns autores buscando um método menos invasivo, com menor risco de infecção e menor custo aos serviços, avaliaram a eficácia de medicamentos para provocar o aborto. A maioria dos estudos tem usado um análogo de prostaglandina sintética E₁, o misoprostol, representando uma alternativa segura para dilatação e curetagem. O uso do misoprostol para gravidez inviável do primeiro trimestre, com o intuito de esvaziamento uterino, resulta em expulsão completa em torno de 13 a 96%, na dependência da dosagem, via de administração e idade gestacional³.

Este estudo teve como objetivos avaliar a eficácia do uso do misoprostol 800 µg via vaginal para o esvaziamento uterino em gestações interrompidas no primeiro trimestre e verificar se o tempo entre a administração e o esvaziamento correlaciona-se com a idade gestacional.

Métodos

Realizou-se estudo em que foram incluídas pacientes com diagnóstico ecográfico de gestação interrompida (feto sem batimento cardíaco) com idade entre a 7^a e a 12^a semanas, colo impérvio e ausência de contrações uterinas e de sangramento transvaginal (STV), que foram admitidas na Maternidade da Santa Casa de Misericórdia de Sobral – Sobral (CE), no período de janeiro a julho de 2006.

A média de idade das pacientes foi de 27,3 anos (desvio padrão de 6,1). Quinze pacientes eram primigestas (39,6%), 10 secundigestas (24,4%) e 16 multigestas, houve relato de aborto prévio em 8 delas (19,5%). Foram excluídas as pacientes com sinais de abortamento em

curso, com antecedente de cirurgias uterinas ou outra contra-indicação ao uso do misoprostol.

Todas as pacientes foram orientadas sobre os procedimentos e foram incluídas no estudo após assinarem o termo de consentimento livre e esclarecido, conforme protocolo aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Estadual Vale do Acaraú.

Após o diagnóstico ecográfico, as pacientes foram admitidas para manejo intra-hospitalar. Todas elas receberam misoprostol em dose única, 4 comprimidos de 200 µg via vaginal, colocados no fundo de saco posterior por toque bidigital. Os comprimidos foram ligeiramente embebidos em solução fisiológica (NaCl 0,9%) para melhorar sua dispersão e absorção pela mucosa vaginal. As pacientes foram orientadas a comunicar ao médico o período que iniciavam as contrações uterinas, presença de sangramento transvaginal e quando estivessem abortando (eliminando o produto conceptual).

Realizou-se ultrassonografia transvaginal após 24h com transdutor endocavitário de 6,5 MHz em aparelho da marca Toshiba®. Considerou-se abortamento completo quando a medida do maior diâmetro anteroposterior da cavidade endometrial era menor ou igual a 15 mm⁴. As pacientes recebiam alta hospitalar para acompanhamento ambulatorial semanal, após orientação sobre sinais de infecção ou de hemorragia, sem medicação prescrita. Realizou-se um acompanhamento semanal por quatro semanas para monitorização do sangramento transvaginal e sinais de infecção.

Quando esta medida persistia maior que 15 mm, a paciente era submetida à curetagem uterina pela retenção de considerável quantidade do produto da concepção e era liberada do hospital após 24 horas do procedimento cirúrgico. Nenhuma paciente recebeu nova dose de misoprostol.

Foram descritos a porcentagem de pacientes que tiveram aborto completo, o intervalo entre o uso do misoprostol e o abortamento e a frequência dos efeitos adversos à droga para a população geral e por grupos. A população foi dividida em dois grupos quanto à idade gestacional no momento da interrupção da gestação: o primeiro grupo formado por aquelas entre a 7^a a 8^a semanas e o segundo grupo entre a 9^a e a 12^a semanas gestacionais. Para a comparação da variável intervalo entre a administração do misoprostol e o abortamento entre os grupos, foi utilizado o teste *t* de Student, com os resultados expressos em média e desvio-padrão. Quanto à taxa de sucesso utilizou-se o teste binomial com valores expressos em porcentagem.

Os dados do estudo foram digitados pelo Epi Info, versão 6.04d, do *Center for Disease Control and Prevention* e analisados por meio do STATA™, versão 10.0, desenvolvido pela STATA Corporation (Texas, EUA).

Resultados

A média da idade gestacional foi 8,5 semanas (variando de 7 a 12 semanas, $\pm 1,5$). Vinte e seis gestantes (63,4%) se encontravam entre a 7ª e a 8ª semanas, oito na 9ª semana (19,5%) e sete entre a 10ª e a 12ª semanas (17,1%) (Tabela 1).

Trinta e três pacientes (80,5%) apresentaram abortamento completo e oito (19,5%) foram submetidas à curetagem uterina. Das oito pacientes que necessitaram

Tabela 1. Distribuição das pacientes com gestações interrompidas no primeiro trimestre submetidas a 800 µg de misoprostol via vaginal em relação aos antecedentes obstétricos e desfecho (abortamento completo ou curetagem). Sobral (CE) – 2006

Variáveis	n	%
Idade gestacional (semanas)		
7	11	26,8
8	15	36,6
9	8	19,5
10	2	4,9
11	2	4,9
12	3	7,3
Paridade		
1	15	36,6
2	10	24,4
3	8	19,5
4	7	17,1
5	1	2,4
História de aborto prévio		
0	33	80,5
1	6	14,6
2	2	4,9
Desfecho após misoprostol		
Abortamento completo	33	80,5
Abortamento incompleto	8	19,5
IG das mulheres submetidas à curetagem (semanas)		
8	1	12,5
9	2	25,0
10	2	25,0
11	1	12,5
12	2	25,0

Tabela 2. Comparação entre os grupos em relação à frequência de abortamento completo e ao intervalo entre a administração do misoprostol e o abortamento. Sobral (CE) – 2006

Variável	População total	≤8 semanas	>8 semanas	Valor p
Taxa de sucesso	80,3%	96,2%	53,3%	<0,01*
Intervalo (minutos±DP)	772,5(±201,0)	676,2(±178,9)	939,5(±105,7)	<0,01**

*Teste binomial; **teste t de Student; DP – desvio padrão

de curetagens, duas encontravam-se na 12ª, duas na 10ª, duas na 9ª, uma na 11ª e outra na 8ª semanas (Tabela 1). Quando comparada a taxa de sucesso entre os grupos, verificou-se taxa maior no grupo de menor idade gestacional: 96,2% entre a 7ª e a 8ª, e 53,3% no grupo entre a 9ª e a 12ª semanas gestacionais ($p < 0,01$) (Tabela 2).

O intervalo entre a administração do misoprostol e o início das contrações foi de 322,5 min em média (± 97 min). O intervalo entre as contrações e o aborto teve média de 450 min ($\pm 162,8$ min). O intervalo entre o uso do misoprostol e o abortamento foi de 772,5 min em média (± 201 minutos, mínimo de 406 e máximo de 1.020 min). Quando se comparou o intervalo entre a administração do misoprostol e o abortamento nas gestações até a 8ª semana e nas superiores a esta idade gestacional, verificou-se um intervalo menor para o primeiro grupo (676,2 \pm 178,9 min, com mínimo de 406 e máximo de 998 min). Para o segundo grupo os valores foram de (939,5 \pm 105,7 minutos, mínimo de 624 e máximo de 1.020 min) ($p < 0,01$) (Tabela 2).

Cinco pacientes (12,1%) apresentaram temperatura acima de 37,5°C (hipertermia), três (7,3%) referiram náuseas e uma (2,4%) apresentou diarreia. Nenhuma paciente apresentou vômito ou outro sinal de infecção afora a hipertermia; todas as pacientes que apresentaram elevação da temperatura tiveram seus leucogramas aferidos, com resultados normais, antes da alta hospitalar.

No estudo anatomopatológico solicitado do material abortado evidenciou-se, em todas as pacientes, demonstrações de vilosidades de primeiro trimestre sem sinais de infecção.

Discussão

Inicialmente aprovado pelo FDA para prevenção e tratamento de úlcera péptica em pacientes que tomavam anti-inflamatório não esteróide, o misoprostol é hoje uma importante droga na indução do parto, no abortamento e na hemorragia pós-parto. Em contraste com outras prostaglandinas, não requer refrigeração ou administração parenteral, sendo muito econômica⁵.

As prostaglandinas atuam no apagamento do colo uterino modificando as substâncias extracelulares e aumentando a atividade da enzima colagenase, que catalisa a hidrólise do colágeno. Causam um aumento nos níveis da elastase, sulfato de dermatan e ácido hialurônico. O relaxamento do músculo liso cervical facilita a dilatação do colo uterino. As prostaglandinas favorecem ainda o aumento de cálcio intracelular causando contração no músculo miometrial⁶.

Murchison e Duff⁷, em estudo com 41 pacientes com diagnóstico de óbito embrionário até 8ª semana ou gravidez anembrionada, tiveram uma taxa de sucesso de

quase 80% de esvaziamento uterino completo usando 800 µg via vaginal em 2 dias seguidos.

O uso de misoprostol em pacientes com abortamento incompleto também foi avaliado, mostrando um aumento de chance considerável de abortamento completo evitando assim uma intervenção cirúrgica. Ngai et al.⁸, encontraram uma taxa de sucesso de 83% nas pacientes que fizeram uso de misoprostol 400 µg nos primeiro, terceiro e quinto dias.

Em associação com o mifepristone, a eficácia do misoprostol já está definida. A Associação de Planejamento Familiar da Índia, em projeto para simplificar o abortamento, utilizou 400 µg de misoprostol oral 48 horas após 200 mg de mifepristone, em 599 mulheres. Destas, 88,4% receberam a medicação em domicílio com taxa de sucesso similar àquelas que o utilizaram em ambiente hospitalar⁹. Em um ensaio clínico, com 3.005 gestantes até 63 dias de evolução que apresentavam indicação de interromper gravidez, 24 horas após o uso de 200 mg de mifepristone, as pacientes eram randomizadas para 400 ou 800 µg, via vaginal ou sublingual. Não houve diferença na taxa de abortamento completo, abortamento incompleto ou manutenção da gestação com as duas doses, mas as pacientes que receberam a dose via vaginal apresentaram menos efeitos colaterais¹⁰. A mesma taxa de sucesso (91,7%) foi demonstrada para gestações entre 63 e 90 dias¹¹.

Quando se comparou o uso de misoprostol isoladamente na dose de 800 µg vaginal com o esquema de mifepristone 200 mg seguido de misoprostol 400 µg via oral, Dalenda et al.¹² encontraram a mesma eficácia para abortamento completo entre a 9ª e a 12ª semanas gestacionais; 77 e 80,8%, respectivamente.

A maioria dos autores utiliza critérios clínicos e ultrassonográficos para diagnosticar útero vazio após o uso do misoprostol. O critério adotado neste ensaio clínico foi o descrito por Nielsen et al.⁴ que utilizaram como ponto de corte para detectar restos ovulares a medida do diâmetro anteroposterior do conteúdo uterino maior que 15 mm. Este critério foi correlacionado com a quantidade de produto retido intrauterino, avaliado após curetagem.

Em nosso estudo com uma dose única de 800 µg de misoprostol vaginal, observamos esvaziamento uterino completo em 33 de 41 pacientes (80,5%), mostrando ser o misoprostol uma alternativa eficaz em substituição ao tratamento cirúrgico e à conduta expectante. Nossos resultados foram similares ao encontrados em um estudo no qual se utilizou 400 µg via oral em 12 pacientes e 800 µg via vaginal em outras 8, todas com feto morto. Houve abortamento completo em 3 das 12 pacientes que receberam o misoprostol oral e 7 das 8 que receberam misoprostol vaginal¹³.

Em outro ensaio clínico comparou-se o tratamento com misoprostol 800 µg, dose única endovaginal, com a curetagem uterina. Houve esvaziamento uterino completo em 33 das 41 pacientes que usaram misoprostol¹⁴.

Muffley et al.¹⁵ reportaram sérios efeitos colaterais em 25 mulheres que usaram misoprostol. Achados não confirmados na presente avaliação, pois observamos apenas leves efeitos gastrointestinais (náuseas em 7,3% e diarreia em 2,4%) e mastalgia em 2,4% das pacientes. Em cinco, verificou-se hipertermia que não persistiu no acompanhamento.

O tempo decorrido da administração do misoprostol ao início das contrações foi de 5,4 h e o período do uso da medicação ao abortamento foi de 12,9 h; resultado semelhante ao outro ensaio⁷. Durante o seguimento neste estudo, nenhuma paciente apresentou sangramento transvaginal severo com necessidade de curetagem uterina e todas as pacientes que tiveram abortamento completo expressaram um alto grau de satisfação com a terapêutica⁷.

Quanto à eficácia, segurança e aceitabilidade do misoprostol 800 µg (dose única, vaginal, uso domiciliar) comparadas às s aspiração uterina na interrupção de gestações de até 7 semanas, houve taxas de sucesso similares nos 94,2%¹⁶ de abortamento completo no grupo do misoprostol e 95,5% no grupo do procedimento cirúrgico. Houve relato mais frequente de dor no grupo da aspiração cirúrgica (100% versus 53,6%). No grupo do misoprostol houve diarreia em 11,5% das pacientes e tontura em 24,6%. Maior aceitabilidade também foi relatada para este grupo¹⁶.

As revisões da Biblioteca Cochrane mostram ser o misoprostol, na dose de 800 µg, mais efetivo que outras prostaglandinas e a aplicação vaginal mais efetiva que a administração oral^{3,17}. Em artigo de revisão sobre o uso do misoprostol em ginecologia e obstetrícia, concluiu-se que em gestações interrompidas precocemente, o misoprostol na dose de 800 µg ou 600 µg, vaginal ou sublingual, é seguro, efetivo e aceitável alternativa à curetagem uterina. O tempo até a expulsão é mais curto com o uso da via vaginal. São pouco claros, os benefícios da adição de mifepristone. É descrito como regime atual: 800 µg vaginal ou 600 µg sublingual a cada 3 horas (no máximo 2 doses)^{3,17-19}.

Os resultados relatados sugerem que o misoprostol 800 µg vaginal em dose única seja uma alternativa segura e eficaz em relação à curetagem uterina, para gestação interrompida entre a 7ª e a 12ª semanas de gravidez, confirmando o descrito na literatura internacional. No entanto, mais estudos tornam-se necessários com casuística maior, com comparações entre doses, posologias e vias de administração diferentes, incluindo a via bucal que se mostrou tão efetiva quanto a vaginal para abortamentos de segundo trimestre²⁰.

Referências

- Wiebe E, Dunn S, Guilbert E, Jacot F, Lugtig L. Comparison of abortions induced by methotrexate or mifepristone followed by misoprostol. *Obstet Gynecol.* 2002;99(5 Pt 1):813-9.
- Hakim-Elahi E, Tovell HM, Bunhill MS. Complications of first-trimester abortion: a report of 170,000 cases. *Obstet Gynecol.* 1990;76(1):129-35.
- Elati A, Weeks AD. The use of misoprostol in obstetrics and gynaecology. *BJOG.* 2009;116 Suppl. 1:61-9.
- Nielsen S, Hahlin M, Platz-Christensen J. Randomised trial comparing expectant with medical management for first trimester miscarriages. *Br J Obstet Gynaecol.* 1999;106(8):804-7.
- Kulier R, Gulmezoglu AM, Hofmeyr GJ, Cheng LN, Campana A. Medical methods for first trimester abortion. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(2):CD002855.
- Witter FR. Prostaglandin E₂ preparations for preinduction cervical ripening. *Clin Obstet Gynecol.* 2000;43(3):469-74.
- Murchison A, Duff P. Misoprostol for uterine evacuation in patients with early pregnancy failures. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190(5):1445-6.
- Ngai SW, Chan YM, Tang OS, Ho PC. Vaginal misoprostol as medical treatment for first trimester spontaneous miscarriage. *Hum Reprod.* 2001;16(7):1493-6.
- Bracken H; Family Planning Association of India (FPAI)/Gynuity Health Projects Research Group for Simplifying Medical Abortion in India. Home administration of misoprostol for early medical abortion in India. *Int J Gynaecol Obstet.* 2010;108(3):228-32.
- von Hertzen H, Huong NT, Piaggio G, Bayalag M, Cabezas E, Fang AH, et al. Misoprostol dose and route after mifepristone for early medical abortion: a randomised controlled noninferiority trial. *BJOG.* 2010;117(10):1186-96.
- Lokeland M, Iversen OE, Dahle GS, Nappen MH, Ertzeid L, Bjorge L. Medical abortion at 63 to 90 days of gestation. *Obstet Gynecol.* 2010;115(5):962-8.
- Dalenda C, Ines N, Fathia B, Malika A, Bechir Z, Ezzeddine S, et al. Two medical abortion regimens for late first-trimester termination of pregnancy: a prospective randomized trial. *Contraception.* 2010;81(4):323-7.
- Creinin MD, Moyer R, Guido R. Misoprostol for medical evacuation of early pregnancy failure. *Obstet Gynecol.* 1997;89(5 Pt 1):768-72.
- Demetroulis C, Saridogan E, Kunde D, Naftalin AA. A prospective randomized control trial comparing medical and surgical treatment for early pregnancy failure. *Hum Reprod.* 2001;16(2):365-9.
- Muffley PE, Stitely ML, Gherman RB. Early intrauterine pregnancy failure: a randomized trial of medical versus surgical treatment. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;187(2):321-5.
- Prasad S, Kumar A, Divya A. Early termination of pregnancy by single-dose 800 µg misoprostol compared with surgical evacuation. *Fertil Steril.* 2009;91(1):28-31.
- Neilson JP, Hickey M, Vazquez J. Medical treatment for early fetal death (less than 24 weeks). *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(3):CD002253.
- Sharma D, Singhal SR, Rani XX. Sublingual misoprostol in management of missed abortion in India. *Trop Doct.* 2007;37(1):39-40.
- Tanha FD, Feizi M, Shariat M. Sublingual versus vaginal misoprostol for the management of missed abortion. *J Obstet Gynaecol Res.* 2010;36(3):525-32.
- Ellis SC, Kapp N, Vragpvoc O, Borgata L. Randomized trial of buccal versus vaginal misoprostol for induction of second trimester abortion. *Contraception.* 2010;81(5):441-5.