



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2010/2011

Ana Ribeiro Coelho

Resolução médica da gravidez inviável do primeiro trimestre

Abril, 2011

FMUP



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

Ana Ribeiro Coelho

Resolução médica da gravidez inviável do primeiro trimestre

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Ginecologia e Obstetrícia

**Trabalho efectuado sob a Orientação de:
Professor Doutor Diogo Ayres de Campos**

Revista: Acta Obstétrica e Ginecológica Portuguesa

Abril, 2011

FMUP

Unidade Curricular "Dissertação/Monografia/Relatório de Estágio Profissionalizante"

Eu, Ana Ribeiro Coelho, abaixo assinado, nº mecanográfico 050101138, estudante do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter actuado com absoluta integridade na elaboração deste projecto de opção.

Neste sentido, confirmo que **NÃO** incorri em plágio (acto pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 11/04/2011

Assinatura: Ana Ribeiro Coelho

Unidade Curricular "Dissertação/Monografia/Relatório de Estágio Profissionalizante"

Projecto de Opção do 6º ano – DECLARAÇÃO DE REPRODUÇÃO

Nome: Ana Ribeiro Coelho

Endereço electrónico: med05138@med.up.pt **Telefone ou Telemóvel:** 914223829

Número do Bilhete de Identidade: 13043724

Título da ~~Dissertação/Monografia/Relatório de Estágio Profissionalizante~~ (cortar o que não interessa):

Resolução médica da gravidez inviável do primeiro trimestre

Orientador:

Professor Doutor Diogo Ayres-de-Campos

Ano de conclusão: 2011

Designação da área do projecto:

Ginecologia e Obstetrícia

É autorizada a reprodução integral desta ~~Dissertação/Monografia/Relatório de Estágio Profissionalizante~~ (cortar o que não interessar) para efeitos de investigação e de divulgação pedagógica, em programas e projectos coordenados pela FMUP.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 11/04/2011

Assinatura: Ana Ribeiro Coelho

Resolução médica da gravidez inviável do primeiro trimestre

Medical treatment of non-viable first trimester pregnancies

Ana Coelho *, Diogo Ayres-de-Campos **

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Hospital de S. João, Porto

* Aluna do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina

** Professor Associado com Agregação, Assistente Hospitalar Graduado

Autor correspondente: Ana Ribeiro Coelho

Morada: Rua de Argoncilhe, nº 753, 4505-074 Argoncilhe

Telefone: +351914223829

E-mail: med05138@med.up.pt

RESUMO

A gravidez inviável do primeiro trimestre é uma situação comum na prática clínica obstétrica. Esta revisão centra-se nas vantagens e desvantagens do tratamento médico desta entidade. O misoprostol é barato, seguro e um tratamento aceitável para os pacientes, com uma taxa de sucesso superior ao tratamento expectante para o abortamento retido, mas com resultados menos divergentes para o abortamento incompleto. O tratamento cirúrgico mostra-se mais eficaz do que o tratamento médico em ambas as situações, mas está associado a riscos adicionais. Diferentes vias de administração e posologias, para o misoprostol, têm sido avaliadas, mas o regime ideal permanece indefinido. Uma dose única de 600 µg ou 800 µg parece ter tanto sucesso como os regimes de doses múltiplas, e tem menos efeitos adversos gastrointestinais. As vias oral e sublingual então associadas a um aumento dos efeitos adversos, mas são consideradas opções mais confortáveis para algumas mulheres. O humedecimento prévio dos fármacos não parece trazer vantagens. O tratamento em ambulatório parece ser uma opção segura, se o suporte adequado for dado aos pacientes. É ainda pouco claro se a combinação de misoprostol com mifepristona aumenta a taxa de sucesso do tratamento médico.

Palavras-Chave: *first trimester pregnancy; missed abortion; incomplete abortion; misoprostol; mifepristone.*

ABSTRACT

Non-viable first trimester pregnancies are a common occurrence in obstetric practice. This review focuses on the advantages and disadvantages of the medical treatment of this entity. Misoprostol is a cheap, safe and acceptable treatment for patients, with a higher success rate than expectant management for missed abortion, but with less divergent results for incomplete abortion. Surgical treatment remains more effective than medical treatment in both situations, but is associated with additional risks. Several dosing regimens and different routes of administration for misoprostol have been evaluated, but the optimal regimen remains undefined. A single dose of 600 µg or 800 µg seems to be as successful as multiple doses, and to have less gastrointestinal side effects. The oral and sublingual routes are associated with increased side effects, but some women find them more comfortable. Previous moistening of the drug does not appear to bring advantages. Ambulatory treatment seems to be a safe option, if patients are given adequate support. It is still unclear whether the combination of misoprostol with mifepristone increases the success rate of medical management.

Keywords: first trimester pregnancy; missed abortion; incomplete abortion; misoprostol; mifepristone.

INTRODUÇÃO

Cerca de 15% das gestações que são clinicamente diagnosticáveis terminam num abortamento espontâneo¹ e mais de 80% destes abortamentos ocorrem nas primeiras 12 semanas de gravidez².

O desenvolvimento da ecografia e dos testes imunológicos de gravidez alterou muito a forma de apresentação clínica do abortamento espontâneo, sendo actualmente possível efectuar um diagnóstico mais precoce da gravidez intrauterina inviável, por vezes antes do aparecimento de quaisquer sinais ou sintomas de abortamento espontâneo. As vantagens da ecografia transvaginal na visualização do conteúdo intrauterino durante as fases iniciais da gravidez estão bem estabelecidas e este exame tornou-se no principal pilar do diagnóstico de gravidez inviável do primeiro trimestre. Os critérios utilizados na ecografia transvaginal para o diagnóstico de uma gravidez inviável do primeiro trimestre incluem a presença de um diâmetro do saco gestacional superior a 20 mm e ausência de ecos embrionários (ovo anembrionado ou ovo branco), a presença de um embrião/feto com dimensões superiores a 6 mm sem batimentos cardíacos (morte embrionária ou fetal) e a ausência de crescimento do saco gestacional ou do embrião/feto em duas ecografias intervaladas pelo menos de 7 dias³.

Assim, o abortamento espontâneo do primeiro trimestre da gravidez, que anteriormente era subdividido de acordo com a sua apresentação clínica em ameaça de abortamento, abortamento retido, trabalho de abortamento, abortamento inevitável/eminente, abortamento incompleto e abortamento completo, passou a incluir informações adicionais sobre a viabilidade/inviabilidade do embrião/feto e uma maior segurança sobre a presença/ausência de conteúdo intrauterino. Actualmente, classificam-se estas situações em ameaça de abortamento (com feto viável ou cuja viabilidade é ainda incerta) e nos casos de gravidez inviável que podem ser subdivididos em retenção de ovo desvitalizado (que inclui o ovo anembrionado e a morte embrionária/fetal), trabalho de abortamento, abortamento incompleto e abortamento completo.

A ameaça de abortamento tem uma orientação clínica expectante, que classicamente inclui o repouso e a abstinência sexual, recomendações mais baseadas na tradição do que na

evidência científica. Esta entidade não é abordada em pormenor nesta revisão.

A retenção de ovo desvitalizado pode cursar com uma perda hemática vaginal ligeira, dores hipogástricas leves a moderadas, ou pode ser totalmente assintomática. Perante este diagnóstico existe a possibilidade de uma atitude expectante, do tratamento médico ou do tratamento cirúrgico. As vantagens e desvantagens do tratamento médico da retenção de ovo desvitalizado são abordadas mais adiante.

O trabalho de abortamento tem uma orientação clínica expectante quando cursa com uma hemorragia ligeira a moderada e uma intervenção cirúrgica no caso da hemorragia ser abundante. Esta entidade não será abordada em pormenor nesta revisão.

O abortamento incompleto que coexiste com uma hemorragia vaginal escassa e com dor abdominal ligeira poderá ser alvo de uma atitude expectante, de um tratamento médico ou de um tratamento cirúrgico. As vantagens e desvantagens do tratamento médico desta entidade são abordadas nesta revisão.

O abortamento completo que co-existe com a ausência de evidência clínica de infecção intrauterina não necessita de qualquer tratamento adicional e também não será abordado nesta revisão.

Até há cerca de uma década atrás, o tratamento *standard* para a resolução das situações de gravidez inviável do primeiro trimestre era o tratamento cirúrgico, recorrendo à dilatação cervical e ao esvaziamento uterino instrumental, por aspiração ou por curetagem⁴. O tratamento cirúrgico é um procedimento rápido e com uma taxa de sucesso elevada⁵. Era tido como uma intervenção necessária para prevenir as infecções após abortamento. Actualmente, sabe-se que a taxa de infecção não é significativamente diferente quando se adopta uma atitude expectante, ou quando é realizado um tratamento médico^{6, 7}. Estão também bem documentadas as complicações do tratamento cirúrgico, como a perfuração uterina, as aderências intra-uterinas e a lesão cervical^{4, 8}.

A atitude expectante e o tratamento médico são assim alternativas mais recentes para a resolução da retenção de ovo desvitalizado e do abortamento incompleto. Neste artigo, revemos as vantagens e desvantagens das diferentes opções de tratamento médico na

resolução destas duas entidades.

MISOPROSTOL

Os análogos sintéticos das prostaglandinas são mais resistentes ao metabolismo do que as prostaglandinas naturais, tendo assim uma duração de acção mais prolongada⁹. O misoprostol é um análogo sintético da prostaglandina E₁, desenvolvido na década de 1970 para a prevenção de úlceras gástricas¹⁰ e é o mais utilizado neste contexto, por ser barato, estável à temperatura ambiente, e encontrar-se amplamente disponível¹¹.

Não deve ser utilizado quando há alergia conhecida ao fármaco ou a outras prostaglandinas, instabilidade hemodinâmica, ou na presença de sinais de infecção pélvica e/ou sépsis¹². Os efeitos adversos provocados pelo uso do misoprostol raramente são graves e prolongados, afectando menos de 1,5% dos doentes¹³. Entre eles salientam-se a hemorragia, náuseas, vómitos, cólicas intestinais, diarreia, febre e erupção cutânea^{8, 12-14}. A náusea é o efeito adverso mais frequente, afectando cerca de 25% das mulheres¹⁵.

Misoprostol versus placebo ou tratamento expectante

Em 1997 verificou-se que a administração oral de 200 µg de misoprostol no dia anterior a um esvaziamento cirúrgico programado por gestação inviável, provocava a expulsão do conteúdo uterino em 83,3% das mulheres, comparado com apenas 17,1% das mulheres num grupo onde foi administrado um placebo¹⁶. Vários estudos subsequentes demonstraram que o misoprostol usado em monoterapia na resolução de gestações inviáveis do primeiro trimestre resulta na expulsão dos produtos de concepção em 46,4% a 94,6% dos casos^{5, 8, 13-27}. Esta variação na taxa de sucesso depende essencialmente da situação clínica em causa e da dose utilizada.

Bagratee et al.¹⁸ e Ngai et al.¹⁹ avaliaram o sucesso do tratamento de acordo com o tipo de gestação inviável, tendo como comparação um grupo placebo. No abortamento incompleto, as taxas de sucesso foram de 100% com o misoprostol e de 80-86% com o placebo. Na retenção de ovo desvitalizado a taxa de sucesso com o misoprostol foi de 80-87%

versus 29-32% com o placebo (OR=15,96, IC 95%).

Misoprostol versus cirurgia

Quatro estudos compararam o tratamento médico usando 800 µg de misoprostol vaginal com o tratamento cirúrgico^{8, 13-15}. Nas situações de retenção de ovo desvitalizado as taxas de sucesso do tratamento médico variaram entre 53,2-88%, enquanto que no abortamento incompleto situaram-se perto dos 93%. Com o tratamento cirúrgico as taxas de sucesso foram de 96% a 100%.

No estudo de Graziosi et al.¹⁵ as mulheres tiveram uma semana de tratamento expectante antes de serem randomizadas para o tratamento médico ou cirúrgico e o sucesso foi avaliado 24 ou 48 horas após o início do tratamento, o que pode explicar a baixa taxa de sucesso obtida (53,2%). Mas talvez o aspecto mais questionável seja a utilização de critérios ecográficos de sucesso baseados na presença de fragmentos intrauterinos hiperecogénicos com diâmetro antero-posterior > 15 mm o que leva a um sobrediagnóstico do insucesso. Está bem demonstrado que a utilização do critério de sucesso terapêutico ausência de saco gestacional intrauterino na ecografia transvaginal proporciona uma melhor taxa de eficácia do tratamento e não está associado a um aumento de complicações²⁸.

A náusea e a dor são significativamente mais frequentes no tratamento médico do que no tratamento cirúrgico^{8, 15}, mas este último tem maior necessidade de analgésicos⁸. O tratamento cirúrgico está associado a riscos anestésicos e cirúrgicos que não são desprezíveis^{4,12}. Para além disso, muitas mulheres preferem um método menos invasivo²⁹, assim como a possibilidade de evitar a anestesia⁹. O tratamento médico é barato e de fácil execução¹⁵, não obrigando a tempo de espera, como pode acontecer com o tratamento cirúrgico^{15, 29}. Algumas mulheres submetidas a tratamento médico, necessitam de ser subsequentemente submetidas a tratamento cirúrgico, mas mesmo assim ficam sujeitas a um menor risco de complicações, quando comparadas com as mulheres submetidas *ab initio* a tratamento cirúrgico^{14, 29}. É possível que o tratamento médico, por si só, reduza as complicações do tratamento cirúrgico ao condicionar maior dilatação cervical e permitir um

acesso mais fácil à cavidade uterina^{15,30}.

Embora os efeitos económicos dos diferentes tipos de tratamento ainda não estejam convenientemente estudados, é provável que o tratamento médico reduza os custos de saúde, ao reduzir as necessidades de equipamento cirúrgico, de esterilização e anestesia¹².

A maioria das mulheres refere como motivos para escolha do tratamento médico a preocupação com os riscos e complicações da cirurgia, com os efeitos futuros na fertilidade^{17,20}, o medo da anestesia e a ideia de que o tratamento médico é um procedimento menos invasivo e mais “natural”⁹.

Via de administração e posologia

Os estudos farmacocinéticos demonstram que o misoprostol administrado por via vaginal tem uma absorção mais lenta, picos plasmáticos mais baixos e um *clearance* mais lento do que a via oral³¹⁻³³, existindo ainda uma maior variabilidade na absorção do fármaco³⁴. Por outro lado, a administração vaginal está associada a maiores efeitos cervicais, e uma duração superior da estimulação uterina³¹.

A administração sublingual tem uma absorção mais rápida e um pico de concentração máxima mais elevado do que as vias oral e vaginal³⁵, pelo que a acção é mais rápida e mais potente⁵. A eficácia é equivalente à da administração vaginal e tem menor variação na absorção³⁶. Em contrapartida, os efeitos gastrointestinais são mais frequentes³⁷. A administração por via rectal demonstra um padrão semelhante à via vaginal, mas com um pico plasmático máximo significativamente inferior³².

Parece não haver diferença significativa nos níveis plasmáticos entre a administração de misoprostol seco ou previamente humedecido com água, solução salina ou solução acética^{35,38,39}. A taxa de expulsão dos produtos de concepção também parece ser igual com e sem a adição de solução salina ao misoprostol²⁷.

Outro aspecto importante é a manutenção da eficácia do misoprostol quando são administrados concomitantemente anti-inflamatórios não esteróides para o alívio da dor⁴⁰.

Alguns estudos compararam a eficácia da administração sublingual e vaginal de

misoprostol^{17, 20}. O tempo médio para a expulsão do conteúdo uterino parece ser significativamente inferior com a via sublingual (9,5 horas versus 13,5-19,9 horas) mas existe uma incidência superior de efeitos adversos, entre os quais a diarreia, fadiga, hemorragia vaginal, febre, cólicas e arrepios. Os estudos não são absolutamente conclusivos em relação à eficácia das duas vias, por terem sido utilizados diferentes períodos de vigilância clínica, assim como diferentes formas de definir o sucesso do tratamento.

Nas comparações efectuadas entre as vias oral e vaginal, não foram encontradas diferenças na eficácia dos dois métodos^{21, 22} mas ocorreu maior incidência de diarreia (60,2% versus 12,6%, $p < 0,01$) quando foi utilizada a via oral.

Apesar da menor incidência de efeitos secundários com a administração vaginal de misoprostol, as vias oral e sublingual podem ser uma alternativa eficaz nas mulheres que não se sentem confortáveis com a administração vaginal, assim como nos casos em que a profusidade da hemorragia genital condiciona a absorção do misoprostol²⁰. Alguns estudos demonstram uma maior satisfação das doentes quando é utilizada a via sublingual em relação ao grupo vaginal (93,6% versus 53,6%, $p = 0,001$)¹⁷. A proporção de mulheres que aconselharia este método foi de 84,5% das mulheres no grupo sublingual e 53,6% no grupo vaginal ($p = 0,004$).

Os resultados dos estudos que compararam a eficácia de posologias diferentes de misoprostol^{5, 25-27} estão resumidos na tabela 1. Estes estudos sugerem que doses adicionais de misoprostol, tomadas horas^{25, 26}, ou dias após a primeira⁵ não aumentam significativamente a taxa de sucesso, mas estão associadas a maior incidência de efeitos secundários^{5, 26}. O sucesso do tratamento varia entre 85% e 94,6%^{5, 25-27}.

Treze destes estudos foram efectuados com misoprostol em regime de ambulatório^{5, 13-15, 18-21, 23-27}. A hospitalização de pacientes parece ser desnecessária, desde que sejam fornecidas instruções claras quanto à monitorização da hemorragia e infecções, e que existam serviços de urgência sempre disponíveis¹³.

A satisfação das mulheres submetidas ao tratamento médico variou entre 70% e 96%^{5, 8}.

17, 20, 21, 25, 26, 41 o que demonstra que este é uma opção de tratamento bem aceite pela maior parte das mulheres. Quando questionadas se voltariam a escolher o mesmo tratamento no futuro, 70-93,3% respondem afirmativamente^{5, 13, 21, 23-27, 41} e 63-100% aconselhariam o tratamento a uma amiga ou familiar^{5, 13, 21, 23-26, 29, 42}. Pelo menos 80% das mulheres achou o grau de dor tolerável e a duração da hemorragia vaginal também é aceitável para a maioria²⁰.

MISOPROSTOL ASSOCIADO À MIFEPRISTONA

A mifepristona, referida no passado como RU486, é um antiprogestativo com uma afinidade cinco vezes superior à progesterona na ligação ao receptor específico desta hormona, aumentando transitoriamente a hormona adrenocorticotrófica e subsequentemente os níveis de cortisol⁹. No entanto, a experiência clínica indica que este efeito é pouco relevante em mulheres saudáveis, com as doses habitualmente utilizadas⁹.

A administração de mifepristona aumenta a contractilidade uterina, a qual é demonstrável após 24 horas e está totalmente estabelecido entre as 36 e as 48 horas. O tratamento com mifepristona aumenta também a sensibilidade às prostaglandinas, tendo também um efeito máximo após cerca de 48 horas^{6,12}.

A mifepristona é utilizada por rotina na interrupção voluntária da gestação⁴³. Na gravidez inviável, os níveis de progesterona encontram-se geralmente mais baixos, pelo que a necessidade de administrar um fármaco antiprogestativo é questionável⁴⁴. No entanto, alguns estudos, resumidos na tabela II, avaliaram a eficácia dos dois fármacos também nestas situações. As taxas de sucesso com o tratamento combinado variam entre 74% e 95%^{29, 41, 42, 45, 46}. Utilizando 600 mg de mifepristona associada a 600 µg de misoprostol, ambos administrados por via oral, El-Refaey et al.⁴⁵ referem uma taxa de sucesso de 95% dos casos. Grønlund et al.²⁹ utilizaram 600 mg de mifepristona associada a 400 µg de misoprostol por via vaginal com uma taxa de sucesso de 74%. Nos restantes estudos foram utilizados 200 mg de mifepristona associada a 800 µg de misoprostol, sendo referidas taxas de sucesso que variaram entre 84,1-93%^{6, 41, 42, 46}.

Wagaarachchi et al.⁴⁶ observaram que o tratamento foi mais eficaz em mulheres

assintomáticas com a gestação inviável diagnosticada numa ecografia de rotina (93,5%) do que em mulheres que se apresentaram com dor e/ou hemorragia (78,8%).

Grønlund et al.²⁹ encontraram 71% de eficácia no tratamento médico com 400 µg de misoprostol em monoterapia, *versus* 74% com a associação 600 mg de mifepristona e 400 µg de misoprostol. Foram dadas doses adicionais de 200 µg de misoprostol a 59% do grupo misoprostol, o que poderá indicar que a dose inicial foi muito baixa.

Os efeitos adversos mais comuns são as náuseas (47%) e a febre (47%)⁴². A incidência de infecção pélvica foi semelhante entre as mulheres submetidas a tratamento com misoprostol em monoterapia (2%) e com a associação misoprostol-mifepristona (4%)²⁹. O número de doentes que necessitaram de esvaziamento cirúrgico urgente por hemorragia abundante foi significativamente maior no grupo tratado com mifepristona-misoprostol (11%) quando comparado com o grupo misoprostol (1%, $p < 0,005$)²⁹.

Trinder et al.⁶ e Wagaarachchi et al.⁴⁶ realizaram o estudo com mulheres que foram tratadas em regime de internamento, enquanto que nos estudos de Schreiber et al.⁴², Niinimäki et al.⁴¹ e Grønlund et al.²⁹ as mulheres foram vigiadas em regime de ambulatório.

A comparação entre as taxas de sucesso com a associação mifepristona-misoprostol (74%-95%) e com o misoprostol em monoterapia (53,2%-88,5%) torna-se difícil pela utilização de doses diferentes, vias de administração diferentes, e tipos díspares de gestação inviável. Apenas um estudo comparou o uso de doses semelhantes de misoprostol em monoterapia com o uso associado à mifepristona²⁹, não tendo sido encontrada maior eficácia com a associação, no entanto a revisão da Cochrane de 2010 conclui que parece haver evidência de que a associação é mais eficaz do que o uso de misoprostol em monoterapia⁴⁷.

A mifepristona não se encontra disponível em todo o mundo, e a sua adição aos regimes terapêuticos acarreta custos adicionais. Actualmente, é ainda incerto se é mais vantajosa que o misoprostol isolado na resolução médica de gestações inviáveis.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Doutor Diogo Ayres-de-Campos pelo acompanhamento, orientação e apoio prestados ao longo da realização desta monografia. A todos aqueles que de forma directa ou indirecta permitiram a sua concretização.

BIBLIOGRAFIA

1. Beckmann CRB, Ling FW, Smith RP, Barzansky BM, Herbert WN, Laube DW. Obstetrics and Gynecology: Sixth Edition. Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
2. Cunningham F, Leveno K, Bloom S, Hauth J, Gilstrap L, Wenstrom K. Williams Obstetrics: 22nd Edition. McGraw-Hill Professional; 2005.
3. Royal College of Obstetricians and Gynecologists. The Management of Early Pregnancy Loss. Guideline No. 25. 2006;
4. Chen BA, Creinin MD. Contemporary management of early pregnancy failure. Clinical obstetrics and gynecology 2007;50(1):67.
5. Tang OS, Ong CY, Tse KY, Ng EH, Lee SW, Ho PC. A randomized trial to compare the use of sublingual misoprostol with or without an additional 1 week course for the management of first trimester silent miscarriage. Human Reproduction 2006;21(1):189.
6. Trinder J. Management of miscarriage: expectant, medical, or surgical? Results of randomised controlled trial (miscarriage treatment (MIST) trial). BMJ 2006;332(7552):1235-1240.
7. Graziosi GCM, Mol BW, Ankum WM, Bruinse HW. Management of early pregnancy loss. International Journal of Gynecology & Obstetrics 2004;86(3):337-346.
8. Demetroulis C, Saridogan E, Kunde D, Naftalin AA. A prospective randomized control trial comparing medical and surgical treatment for early pregnancy failure. Human Reproduction 2001 Feb;16(2):365 -369.
9. Bygdeman M, Danielsson KG. Options for early therapeutic abortion: a comparative review. Drugs 2002;62(17):2459-2470.
10. Silverstein FE. Improving the Gastrointestinal Safety of NSAIDs The Development of Misoprostol-From Hypothesis to Clinical Practice. Digestive Diseases and Sciences 1998 Mar;43(3):447-458.
11. Blanchard K, Clark S, Winikoff B, Gaines G, Kabani G, Shannon C. Misoprostol for women's health: a review. Obstetrics & Gynecology 2002;99(2):316.
12. Blum J, Winikoff B, Gemzell-Danielsson K, Ho PC, Schiavon R, Weeks A. Treatment of

- incomplete abortion and miscarriage with misoprostol. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 2007;99:S186–S189.
13. Zhang J, Gilles JM, Barnhart K, Creinin MD, Westhoff C, Frederick MM, others. A comparison of medical management with misoprostol and surgical management for early pregnancy failure. *New England Journal of Medicine* 2005;353(8):761.
 14. Muffley PE, Stitely ML, Gherman RB. Early intrauterine pregnancy failure: A randomized trial of medical versus surgical treatment. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2002 Ago;187(2):321-326.
 15. Graziosi GCM, Mol BWJ, Reuwer PJH, Drogtop A, Bruinse HW. Misoprostol versus curettage in women with early pregnancy failure after initial expectant management: a randomized trial. *Human reproduction* 2004;19(8):1894.
 16. Herabutya Y, others. Misoprostol in the management of missed abortion. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 1997;56(3):263–266.
 17. Tanha FD, Feizi M, Shariat M. Sublingual versus vaginal misoprostol for the management of missed abortion. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* 2010;36(3):525–532.
 18. Bagratee JS, Khullar V, Regan L, Moodley J, Kagoro H. A randomized controlled trial comparing medical and expectant management of first trimester miscarriage. *Human Reproduction* 2004;19(2):266.
 19. Ngai SW, Chan YM, Tang OS, Ho PC. Vaginal misoprostol as medical treatment for first trimester spontaneous miscarriage. *Human Reproduction* 2001 Jul;16(7):1493 -1496.
 20. Tang OS, Lau WN, Ng EH, Lee SW, Ho PC. A prospective randomized study to compare the use of repeated doses of vaginal with sublingual misoprostol in the management of first trimester silent miscarriages. *Human Reproduction* 2003;18(1):176.
 21. Ngoc N, Blum J, Westheimer E, Quan T, Winikoff B. Medical treatment of missed abortion using misoprostol. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 2004 Nov;87(2):138-142.
 22. Pang M, Lee T, Chung T. Incomplete miscarriage: a randomized controlled trial

- comparing oral with vaginal misoprostol for medical evacuation. *Human Reproduction* 2001 Nov;16(11):2283 -2287.
23. Lister MS, Shaffer LE, Bell JG, Lutter KQ, Moorma KH. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of vaginal misoprostol for management of early pregnancy failures. *American journal of obstetrics and gynecology* 2005;193(4):1338–1343.
 24. Wood SL, Brain PH. Medical management of missed abortion: a randomized clinical trial. *Obstetrics & Gynecology* 2002;99(4):563.
 25. Nguyen TNN, Blum J, Durocher J, Quan TTV, Winikoff B. A randomized controlled study comparing 600 versus 1200 µg oral misoprostol for medical management of incomplete abortion. *Contraception* 2005 Dez;72(6):438-442.
 26. Phupong V, Taneepanichskul S, Kriengsinyot R, Sriyirojana N, Blanchard K, Winikoff B. Comparative study between single dose 600 µg and repeated dose of oral misoprostol for treatment of incomplete abortion. *Contraception* 2004;70(4):307–311.
 27. Gilles JM, Creinin MD, Barnhart K, Westhoff C, Frederick MM, Zhang J, others. A randomized trial of saline solution-moistened misoprostol versus dry misoprostol for first-trimester pregnancy failure* 1. *American journal of obstetrics and gynecology* 2004;190(2):389–394.
 28. Reynolds A, Ayres-de-Campos D, Costa MA, Montenegro N. How should success be defined when attempting medical resolution of first-trimester missed abortion? *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2005;118(1):71–76.
 29. Grønlund A, Grønlund L, Clevin L, Andersen B, Palmgren N, Lidegaard Ø. Management of missed abortion: comparison of medical treatment with either mifepristone+ misoprostol or misoprostol alone with surgical evacuation. A multi-center trial in Copenhagen county, Denmark. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica* 2002;81(11):1060–1065.
 30. Ayres-de-Campos D, Teixeira-da-Silva J, Campos I, Patrício B. Vaginal misoprostol in the management of first-trimester missed abortions. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 2000 Out;71(1):53-57.

31. Danielsson KG, Marions L, Rodriguez A, Spur BW, Wong PYK, Bygdeman M. Comparison between oral and vaginal administration of misoprostol on uterine contractility. *Obstetrics & gynecology* 1999;93(2):275.
32. Khan RU, El-Refaey H, Sharma S, Sooranna D, Stafford M. Oral, rectal, and vaginal pharmacokinetics of misoprostol. *Obstetrics & Gynecology* 2004;103(5 Part 1):866.
33. Ziemann M, Fong SK, Benowitz NL, Banskter D, Darney PD. Absorption Kinetics of Misoprostol With Oral or Vaginal Administration. *Obstetrics & Gynecology* 1997 Jul;90(1):88-92.
34. Tang OS, Ho PC. The pharmacokinetics and different regimens of misoprostol in early first-trimester medical abortion. *Contraception* 2006 Jul;74(1):26-30.
35. Tang OS, Schweer H, Seyberth H, Lee SW, Ho PC. Pharmacokinetics of different routes of administration of misoprostol. *Human Reproduction* 2002 Feb;17(2):332 -336.
36. Aronsson A, Bygdeman M, Gemzell-Danielsson K. Effects of misoprostol on uterine contractility following different routes of administration. *Human Reproduction* 2004;19(1):81.
37. Schaff EA, DiCenzo R, Fielding SL. Comparison of misoprostol plasma concentrations following buccal and sublingual administration. *Contraception* 2005 Jan;71(1):22-25.
38. Singh K, Fong YF, Prasad RNV, Dong F. Does an acidic medium enhance the efficacy of vaginal misoprostol for pre-abortion cervical priming? *Human Reproduction* 1999;14(6):1635.
39. Creinin MD, Carbonell JLL, Schwartz JL, Varela L, Tanda R. A randomized trial of the effect of moistening misoprostol before vaginal administration when used with methotrexate for abortion. *Contraception* 1999 Jan;59(1):11-16.
40. Ivy L, Grace WC, Ben CC, Chung H. A study of co-treatment of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) with misoprostol for cervical priming before suction termination of first trimester pregnancy. *Contraception* 2003;67(2):101-105.
41. Niinimäki M, Jouppila P, Martikainen H, Talvensaari-Mattila A. A randomized study comparing efficacy and patient satisfaction in medical or surgical treatment of

- miscarriage. *Fertility and Sterility* 2006 Ago;86(2):367-372.
42. Schreiber CA, Creinin MD, Reeves MF, Harwood BJ. Mifepristone and misoprostol for the treatment of early pregnancy failure: a pilot clinical trial. *Contraception* 2006;74(6):458–462.
 43. Norman JE, Thong KJ, Baird DT. Uterine contractility and induction of abortion in early pregnancy by misoprostol and mifepristone. *The Lancet* 1991;338(8777):1233–1236.
 44. Ledger WL, Sweeting VM, Chatterjee S. Rapid diagnosis of early ectopic pregnancy in an emergency gynaecology service—are measurements of progesterone, intact and free β human chorionic gonadotrophin helpful? *Human reproduction* 1994;9(1):157.
 45. El-Refaey H, Hinshaw K, Henshaw R, Smith N, Templeton A. Medical management of missed abortion and anembryonic pregnancy. *British Medical Journal* 1992;305(6866):1399.
 46. Wagaarachchi PT, Ashok PW, Smith NC, Templeton A. Medical management of early fetal demise using sublingual misoprostol. *BJOG: An International Journal of Obs Gyn* 2002;109(4):462-465.
 47. Kulier R. Medical methods for first trimester abortion. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010 Jul;(8)

ANEXOS

ANEXO 1. Tabelas

I. Diferentes posologias para a administração de misoprostol

Estudo	Nº mulheres	Tipo de gravidez inviável	Esquema Terapêutico	Seguimento	Taxa de sucesso
Tang et al. (2006) ⁵	Grupo I: 90 Grupo II: 90	Retenção de ovo desvitalizado	Grupo I e II: 600 mg misoprostol sublingual a cada 3h (máximo 3 doses) Grupo II: 400 mg misoprostol sublingual dias 2 a 8	Dia 9	Grupo I: 92,2% Grupo II: 93,3%
Nguyen et al. (2005) ²⁵	Grupo I: 150 Grupo II: 150	Abortamento incompleto	Grupo I: 600 µg misoprostol oral Grupo II: 600 µg misoprostol oral, 2ª dose 4h depois	Dias 3 e 7	Grupo I: 95,3% Grupo II: 93,8% p > 0,05
Phupong et al. (2004) ²⁶	Grupo I: 50 Grupo II: 50	Abortamento incompleto	Grupo I: 600 µg misoprostol oral Grupo II: 600 µg misoprostol oral, 2ª dose 4h depois	Dias 3 e 7	Grupo I: 81,6% Grupo II: 92% p > 0,05
Gilles et al. (2004) ²⁷	Grupo I: 41 Grupo II: 39	Ovo anembrionado Morte fetal/embrionária	Grupo I: 800 µg misoprostol vaginal + 2mL solução salina 2ª dose ao 3º dia Grupo II: 800 µg misoprostol vaginal 2ª dose ao 3º dia	Dias 3, 8 e 15	Grupo I: 83% Grupo II: 87% p = 0,59 Morte fetal/embrionária 94% <i>versus</i> ovo anembrionado 69%, p < 0,01

II. Tratamento médico da gravidez inviável do primeiro trimestre com a associação misoprostol-mifepristona

Estudo	Nº mulheres	Tipo de gravidez inviável	Esquema Terapêutico	Seguimento	Taxa de sucesso
Wagaarachchi et al. (2001) ⁴⁶	220	Retenção de ovo desvitalizado	200 mg mifepristona oral + 800 µg misoprostol vaginal 36-48h depois, repetido a cada 3h Se incompleto, repetir misoprostol 1 dia depois.	3 dias	84,1%
El-Refaey et al. (1992) ⁴⁵	60	Retenção de ovo desvitalizado	600 mg mifepristona oral + 600 µg misoprostol oral 36-48h depois	4h 10-14 dias	95%
Niinimäki et al. (2006) ⁴¹	49 tratamento médico 49 cirurgia	Abortamento incompleto Retenção de ovo desvitalizado	200 mg mifepristona oral + 800 µg misoprostol vaginal 24-72h depois Cirurgia + 400 µg misoprostol vaginal, 2h antes	5-6 semanas depois	Médico: 90% Cirurgia: 100%

Trinder et al. (2006) ⁶	399 expectante 398 médico 403 cirurgia	Abortamento incompleto Morte fetal/ embrionária	Abortamento incompleto: 800 µg misoprostol vaginal Morte fetal/embrionária: 200 mg mifepristona oral + 800 µg misoprostol vaginal 24-48h depois		Curetagem cirúrgica não planeada: 36% médico, 44% expectante, 5% cirúrgico.
Schreiber et al. (2006) ⁴²	30	Retenção de ovo desvitalizado	200 mg mifepristona oral + 800 µg misoprostol vaginal 24h depois Se incompleto, repetir dose de misoprostol 24h depois	24h, 1 semana	93%
Gronlund et al. (2002) ²⁹	Grupo I: 54 mifepristona - misoprostol Grupo II: 73 misoprostol Grupo III: 46 cirurgia	Retenção de ovo desvitalizado	Grupo I: 600 mg mifepristona oral + 400 µg misoprostol vaginal 2 dias depois Sem hemorragia, repetir 200 µg misoprostol 2h depois Grupo II: 400 µg misoprostol vaginal Sem hemorragia, repetir 200 µg misoprostol 2h depois Grupo III: Cirurgia	Dias 8 e 14	Grupo I: 74% Grupo II: 71% Grupo III: 96%

ANEXO 2. Normas de Publicação da Acta Obstétrica e Ginecológica Portuguesa

ACTA OBSTETRICA E GINECOLOGICA PORTUGUESA

Órgão oficial da Federação das Sociedades Portuguesas de Obstetrícia e Ginecologia
Official journal of the Federation of Portuguese Societies of Obstetrics and Gynecology

REGRAS PARA SUBMISSÃO DE ARTIGOS

REGRAS GERAIS

1. Os artigos deverão ser **submetidos exclusivamente** à Acta Obstétrica e Ginecológica Portuguesa, não podendo estar a ser simultaneamente considerados para publicação noutra revista. Serão considerados para publicação artigos que foram previamente rejeitados noutras revistas e os autores são livres de submeter os artigos não aceites por esta revista a outras publicações.
2. Todos os artigos são submetidos à revista por iniciativa dos seus autores, excepto os artigos de revisão que poderão também ser elaborados a convite dos Editores.
3. Os dados constantes do artigo não podem ter sido previamente publicados, total ou parcialmente, noutras revistas. Deste âmbito, exclui-se a publicação sob forma de resumo em actas de reuniões científicas.
4. Os autores poderão no prazo de 3 meses re-submeter uma única vez os artigos rejeitados pela revista, os quais serão encarados como novas submissões.
5. Os **requisitos para autoria** de artigos nesta revista estão em consonância com os *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals*, disponível em www.icmje.org/icmje.pdf.
6. Os autores são responsáveis pela verificação cuidadosa dos textos na primeira submissão, bem como nas eventuais versões modificadas e nas provas finais do artigo.

SUBMISSÃO ONLINE DE ARTIGOS

1. Os artigos são submetidos exclusivamente na página de submissões da revista em www.editorialmanager.com/aogp.
2. A revista aceita cinco tipos diferentes de artigos:
 - ESTUDO ORIGINAL
 - ARTIGO DE REVISÃO
 - CASO CLÍNICO
 - ARTIGO DE OPINIÃO
 - CARTA AO EDITOR
3. Todos os artigos necessitam de um **título em Inglês** que não pode exceder 150 caracteres incluindo espaços.
4. A **lista de autores** deve incluir o **primeiro** e **último(s) nome(s)** de cada um, juntamente com as funções académicas e hospitalares actuais. Para os artigos de revisão, artigos de opinião e casos clínicos não se aceitam mais do que **5** autores. Para os estudos originais são aceites até **8** autores, podendo este número ser excedido em estudos corporativos que envolvam mais de dois centros. Um dos autores é designado "responsável pela correspondência" e os seus contactos devem ser fornecidos na página de submissões da revista.
5. Os estudos originais, artigos de revisão, artigos de opinião e casos clínicos necessitam de incluir um **resumo em inglês** que não pode exceder 300 palavras. Este texto não pode incluir qualquer referência aos autores ou à instituição onde o estudo foi realizado. A estrutura é diferente de acordo com o tipo de artigo:
 - **ESTUDO ORIGINAL** – parágrafos com os títulos **Overview and Aims, Study Design, Population, Methods, Results, and Conclusions**.
 - **OUTROS** – estrutura livre.
6. Os estudos originais, artigos de revisão, artigos de opinião e casos clínicos necessitam de incluir 1 a 5 **palavras-chave**, segundo a terminologia MeSH (www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html).
7. Todos os artigos necessitam de um **título em Português** que não pode exceder 150 caracteres incluindo espaços.
8. É necessário indicar o nome e localização da(s) **instituição(ões)** onde a investigação teve lugar.
9. É da responsabilidade dos autores informar os Editores de possíveis **conflitos de interesse** relacionados com a publicação, bem como de publicações anteriores dos dados.

INFORMATION FOR AUTHORS

GENERAL RULES FOR SUBMITTING ARTICLES

1. Manuscripts should be **submitted exclusively** to Acta Obstetrica e Ginecologica Portuguesa, and may not be under simultaneous consideration for publication in other journals. Manuscripts that have been previously rejected by other journals will be considered for publication, and authors are free to submit those that have been rejected by this journal elsewhere.
2. All manuscripts are submitted to the journal on the authors' initiative, except for revision articles that may also be submitted on invitation from the Editors.
3. Data presented in the manuscript must not have been previously published, in whole or in part, in another journal. This does not include publications in the form of abstract in proceedings of scientific meetings.
4. Authors may re-submit a rejected article once, within 3 months of the decision. Re-submitted articles will be considered as new submissions.
5. **Requirements for authorship** of manuscripts in this journal are in accordance with *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals*, available at www.icmje.org/icmje.pdf.
6. Authors are responsible for carefully checking their texts before first submission, as well as with subsequent revised versions, and in the final proofs of the manuscript.

ONLINE SUBMISSION OF ARTICLES

1. Articles are submitted exclusively at the journal submission site: www.editorialmanager.com/aogp.
2. The journal accepts five different types of articles:
 - ORIGINAL STUDY
 - REVIEW ARTICLE
 - CASE REPORT
 - OPINION ARTICLE
 - LETTER TO THE EDITOR
3. All articles must contain a **title in English**, which should not exceed 150 characters in length, including spaces.
4. The **list of authors** should include their first and last name(s), together with current academic and hospital positions. No more than **5** authors are accepted for review articles, opinion articles and for case reports. For original studies up to **8** authors will be accepted, and this number may be exceeded in corporate studies involving more than two centres. One of the authors will be designated as "responsible for correspondence" and his/her contact information should be made available at the journal submission site.
5. Original studies, review articles, opinion articles and case reports must include an **abstract in English**, which should not exceed 300 words. The text must not include any reference to the authors or to the institution where research took place. The structure of the abstract varies according to the article type:
 - **ORIGINAL STUDY** – paragraphs with the headings **Overview and Aims, Study Design, Population, Methods, Results, and Conclusions**.
 - **OTHERS** – free structure.
6. Original studies, review articles, opinion articles and case reports must include 1-5 **keywords**, according to MeSH terminology (www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html).
7. All articles must include a **title in Portuguese**, which cannot exceed 150 characters in length, including spaces.
8. The names and locations of the **institution(s)** where research was conducted must be supplied.
9. It is the responsibility of authors to inform the Editors about potential **conflicts of interest** related with the publication, as well as about previous reports of the same data.

PREPARAÇÃO DO TEXTO, TABELAS E FIGURAS

1. Os ficheiros submetidos com o texto principal do artigo, tabelas e figuras não devem ter qualquer referência aos autores ou à(s) instituição(ões) onde a investigação foi realizada.

2. Todos os textos submetidos devem ter **duplo espaço entre linhas**, usando a fonte **Times New Roman de 11 pontos**.

3. O **texto principal do artigo** tem estrutura e dimensão máxima (excluindo referências) de acordo com o tipo de artigo:

- **ESTUDO ORIGINAL** – secções divididas com os títulos: **Introdução, Métodos, Resultados e Discussão**; dimensão máxima **3000** palavras.
- **ARTIGO DE REVISÃO** – estrutura livre; dimensão máxima **5000** palavras.
- **ARTIGO DE OPINIÃO** – estrutura livre; dimensão máxima **1500** palavras.
- **CASO CLÍNICO** – secções divididas com os títulos **Introdução, Caso Clínico e Discussão**; dimensão máxima **1500** palavras.

4. As investigações que envolvem seres humanos ou animais devem incluir no texto uma declaração relativa à existência de aprovação prévia por uma **Comissão de Ética** apropriada. Com seres humanos é ainda necessário incluir uma declaração relativa à solicitação de **consentimento informado** dos participantes.

5. As **abreviaturas** devem ser empregues com moderação e definidas por extenso aquando da primeira utilização, tanto no resumo como no texto principal do artigo.

6. Devem ser sempre utilizados os nomes genéricos dos **medicamentos**, excepto quando o nome comercial é particularmente relevante. Neste caso, devem ser acompanhados do símbolo ®.

7. Os **equipamentos** técnicos, **produtos** químicos ou farmacêuticos citados no texto devem ser seguidos entre parentesis do nome do fabricante, cidade e país onde são comercializados.

8. No final do texto principal os autores podem incluir os **agradecimentos** que queiram ver expressos no artigo.

9. As **referências** deverão ser numeradas consecutivamente na ordem em que são mencionadas no texto, tabelas ou legendas de figuras, usando números arábicos em sobrescrito; exemplo ^{1,2,3}. Os artigos aceites para publicação mas ainda não publicados podem ser incluídos na lista de referências no formato habitual, usando o nome da revista seguido da expressão *in press*. As comunicações pessoais, abstracts em livros de resumos de congressos, páginas web e artigos ainda não aceites não podem ser incluídos na lista de referências.

- **ESTUDO ORIGINAL** – máximo de 50 referências.
- **ARTIGO DE REVISÃO** – máximo de 125 referências.
- **ARTIGO DE OPINIÃO** – máximo de 20 referências.
- **CASO CLÍNICO** – máximo de 20 referências.

10. A **lista des referências** deve seguir as normas do *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals* www.icmje.org/icmje.pdf. Os títulos das revistas são abreviados de acordo com a lista da National Library of Medicine, disponível em <http://nmlpubs.nlm.nih.gov/online/journals/lijweb.pdf>.

Exemplo de artigos publicados em revistas:

Grant JM. The whole duty of obstetricians. BJOG 1997;104:387-92.

Exemplo de Capítulos de livros:

Goldenberg RL, Nelson KG. Cerebral Palsy. In: Maternal-Fetal Medicine (4th Edition). Creasy RK, Resnik R (eds). WB Saunders;1999:1194-214.

11. Os **quadros** são submetidos em formato digital, separadamente do texto principal. Devem ser numerados sequencialmente em numeração romana (I, II, III, IV etc.) e não apresentar linhas verticais internas; as únicas linhas horizontais a incluir são na margem superior e inferior do quadro e após os títulos das colunas. Os dados contidos nos quadros e nas legendas devem ser concisos e não devem duplicar a informação do texto. As **legendas dos quadros** devem ser submetidas nos mesmos ficheiros dos quadros.

12. As **figuras** devem ser numeradas sequencialmente na ordem que aparecem no texto, usando numeração arábica (1, 2, 3, etc.) e submetidas em formato digital, em ficheiros separados do texto principal e dos quadros. Podem ser submetidas figuras a preto e branco ou a cores. As **legendas das figuras** devem ser submetidas dentro do texto principal, numa página separada, após as referências.

13. Após aceitação de um artigo, mas antes da sua publicação, os autores deverão enviar por email à revista o **Formulário de Garantia dos Autores**, disponível em www.aogp.com.pt/authors_form.pdf, assinado por todos.

CARTAS AO EDITOR

1. As cartas ao Editor referem-se em principio a artigos publicados nos últimos dois números da revista, mas poderão ocasionalmente também ser publicadas cartas sobre outros temas de especial interesse. Se for considerado relevante o Editor Chefe solicitará uma **resposta** dos autores do artigo original.

2. As cartas ao Editor e as respostas dos autores não devem exceder **750 palavras** nem **5 referências**.

PREPARATION OF THE MANUSCRIPT, TABLES AND FIGURES

1. Uploaded files containing the main manuscript, tables and figures must not contain any reference to the authors or to the institution(s) where research was conducted.

2. All texts should be submitted **double spaced**, using an **11-point Times New Roman** font.

3. The structure and maximum dimensions (excluding references) of the **main manuscript** vary according to the type of article:

- **ORIGINAL STUDY** – separate sections with headings: **Introduction, Methods, Results and Discussion**; limit of **3000** words.
- **REVIEW ARTICLE** – free structure; limit of **5000** words.
- **OPINION ARTICLE** – free structure; limit of **1500** words.
- **CASE REPORT** – separate sections with headings: **Introduction, Case Report and Discussion**; limit of **1500** words.

4. All research involving human subjects or animals should contain a statement in the text regarding the existence of prior approval by an appropriate **Ethics Committee**. With human subjects it is also necessary to include a statement concerning the request of **informed consent** from participants.

5. **Abbreviations** should be used sparingly and written in full extent at first usage, both in the article's abstract and in the full body of the text.

6. **Drugs** should always be referred to by their generic names, except when the trade name is of particular relevance. In this case they should be accompanied by the symbol®.

7. Technical **equipments**, chemical or pharmaceutical **products** cited in the text should be followed in brackets by the name of the manufacturer, city and country where they are commercialised.

8. At the end of the main text, authors may include the **acknowledgments** that they would like published in the article.

9. **References** should be numbered consecutively in the order that they are first mentioned in the text, tables or figure legends, using arabic numbers in superscript; i.e ^{1,2,3}. Papers accepted for publication but not yet published may be cited in the reference list in the usual format, using the journal name followed by the words *in press*. Personal communications, abstracts published in congress proceedings, web pages, and articles submitted for publication but still under evaluation may not be cited as references.

- **ORIGINAL STUDY** – maximum of 50 references.
- **REVIEW ARTICLE** – maximum of 125 references.
- **OPINION ARTICLE** – maximum of 20 references.
- **CASE REPORT** – maximum of 20 references.

10. The **reference list** should follow the guidelines of the *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals* www.icmje.org/icmje.pdf. Journal titles should be abbreviated according to the National Library of Medicine list, available at <http://nmlpubs.nlm.nih.gov/online/journals/lijweb.pdf>.

Example of articles published in scientific journals:

Grant JM. The whole duty of obstetricians. BJOG 1997;104:387-92.

Example of Book chapters:

Goldenberg RL, Nelson KG. Cerebral Palsy. In: Maternal-Fetal Medicine (4th Edition). Creasy RK, Resnik R (eds). WB Saunders;1999:1194-214.

11. **Tables** are to be submitted in digital format, separately from the main manuscript. They should be numbered sequentially with roman numerals (I, II, III, IV etc.) and must not display internal vertical lines; the only horizontal lines that should appear are above and below the table, and following the column headings. Data contained in the tables should be concise and must not duplicate the information given in the text. **Table legends** should be submitted in the same files as the tables.

12. **Figures** should be numbered sequentially in the order that they appear in the text, using arabic numerals (1, 2, 3, etc.) and submitted in digital format, in separate files from those of the main manuscript and tables. Both black-and-white and colour figures may be submitted. **Figure legends** should be submitted within the main manuscript file, on a separate page, following the references.

13. After acceptance of an article, but before its publication, the authors must send to the journal by email the **Authors' Guarantee Form**, available at www.aogp.com.pt/authors_form.pdf, signed by all.

LETTERS TO THE EDITOR

1. Letters to the Editor usually refer to articles published in the last two issues of the journal, but those addressing other themes of special interest may occasionally be published. If considered relevant, the Editor-in-Chief will ask for a **reply** from the authors of the original article.

2. Letters to the Editor and replies from the authors should not exceed **750 words** nor **5 references**.