

Misoprostol, aborto e malformações congênitas

Misoprostol, abortion and congenital malformations

Editorial

O misoprostol, análogo sintético da prostaglandina E, foi introduzido no Brasil em 1984 pelo laboratório Searle, com o nome comercial de Cytotec[®]. Embora licenciado para o tratamento de úlcera gástrica e duodenal, logo ganhou popularidade como abortifaciente. Em 1993, duas cartas publicadas no mesmo volume da revista *The Lancet* revelaram ao mundo o uso elevado do medicamento no Brasil para a indução do aborto^{1,2}.

O produto foi comercializado sem restrições nas farmácias e drogarias até julho de 1991, quando o Ministério da Saúde proibiu a venda sem apresentação e retenção da prescrição médica. Apesar dos esforços para limitar o uso de misoprostol, estudos conduzidos em Fortaleza, Ceará, e Florianópolis, Santa Catarina, entre 1992 e 1994, mostraram que o uso declarado do produto em tentativas de aborto continuava elevado^{3,4}. Atualmente, a Portaria nº 344, publicada pelo Ministério da Saúde, em vigor desde 1998, restringe a compra e uso do misoprostol aos estabelecimentos hospitalares cadastrados junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Entretanto, veículos de comunicação de massa têm denunciado a venda clandestina do produto em farmácias e drogarias, no comércio ambulante e até mesmo pela internet. Em 2006, a Anvisa proibiu a venda desse produto via internet, mas essa iniciativa tem se mostrado pouco efetiva para impedir o comércio via rede mundial de computadores.

Relatos de casos publicados no período de 1991 a 1992 chamaram a atenção para um possível efeito teratogênico do misoprostol. A evidência sobre o efeito teratogênico dessa substância foi sendo acumulada, incluindo anomalias congênitas do tipo artrogripose, redução transversa de membros e seqüência de Möbius, quando utilizado no primeiro trimestre da gestação. A hipótese gerada pelos relatos de casos desencadeou a realização de estudos comparados, todos no Brasil, demonstrando uma associação positiva entre misoprostol utilizado durante a gestação por via oral e/ou vaginal e em diferentes concentrações e anomalias congênitas.

Em uma metanálise de estudos de caso-controle envolvendo 4.899 casos e 5.742 controles, verificou-se um risco aumentado para qualquer anomalia congênita, estimado por uma razão de chances sumarizada de 3,56 (IC95% = 0,98-12,98). Quando estimado o risco para anomalias específicas, foi verificada uma forte associação com defeitos transversos de membros (RC = 11,86; IC95% = 4,86-28,90) e seqüência de Möbius (RC = 25,31; IC95% = 11,11-57,66)⁵. A seqüência de Möbius consiste de uma paralisia parcial ou completa do nervo facial,

Correspondência:

Sotero Serrate Mengue
Rua Ramiro Barcelos, 2600/418
CEP 90035-003 – Porto Alegre/RS
Fone: (51) 3308-5680
E-mail: sotero@ufrgs.br

Recebido

02/04/2008

Aceito com modificações

19/05/2008

Departamento de Produção e Controle de Medicamentos Faculdade de Farmácia Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS), Brasil.

¹ Professores do Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS), Brasil.

frequentemente associada à paralisia de outros pares cranianos e manifestada por anomalias de estruturas orofaciais, tais como face em máscara, estrabismo convergente, paralisia e hipoplasia da língua, e também defeitos de membros (pé equinovaro uni ou bilateral, sindactilia, braquidactilia).

Quase 20 anos após os primeiros relatos de anomalia congênita associadas ao misoprostol, o uso desse fármaco continua em alta escala, de forma ilegal, para a indução do aborto. Concomitante aos estudos sobre as anomalias congênitas induzidas pelo misoprostol, um grande número de ensaios clínicos randomizados têm sido realizados para avaliação da eficácia abortiva do misoprostol. Isolado ou associado à mifepristona e methotrexato⁶⁻⁹, via oral ou vaginal, vários ensaios também compararam o uso do fármaco e várias combinações de doses e seus intervalos de tempo. O misoprostol também tem sido avaliado na maturação do colo do útero e para a expulsão de feto morto¹⁰.

A eficácia do misoprostol como abortivo variou, em todos os estudos, de 38 até 100%. Essa variação de eficácia parece estar mais associada à quantidade de fármaco utilizada do que aos demais fatores que influenciam as diferentes taxas de aborto. Os resultados mais eficazes são obtidos com doses superiores a 600 mcg, o que resulta em taxas de aborto em torno de 90%. Alguns estudos utilizaram doses de 800 mcg, mostrando assim um aumento na taxa de abortamento¹¹⁻¹⁴. Uma questão importante é que essas taxas foram estabelecidas para abortamentos no início da gravidez ou até a 12ª semana de gestação. Em períodos gestacionais maiores não existem números confiáveis sobre as taxas de abortamento com o uso de misoprostol¹⁵⁻¹⁸.

Com essas informações, pode-se considerar que a taxa de falha de abortamento com misoprostol, em condições de experimentação, fica em torno de 5 a 10%. Entretanto, como as diferenças das condições de experimentação para as condições reais são desfavoráveis aos resultados dos ensaios clínicos, as taxas de falha de abortamento pelo uso de misoprostol na população devem ser consideravelmente posteriores ao primeiro trimestre, ainda mais se for considerado que uma parte dessas tentativas é feita com doses menores que as preconizadas pelos estudos mais recentes. Essas falhas de abortamento são a base das malformações congênitas detectadas nos estudos correntes.

Diante do exposto, cabe refletir sobre até que ponto o uso do misoprostol em abortos ilegais (ou inseguros) transfere o risco de morbimortalidade da mulher, a qual vinha praticando abortos com outros métodos mais arriscados (perigosos), para o feto. Mas essa questão pode ser apenas a ponta do iceberg do problema no Brasil.

Referências

1. Costa SH, Vessey MP. Misoprostol and illegal abortion in Rio de Janeiro, Brazil. *Lancet*. 1993;341(8855):1258-61.
2. Coêlho HL, Teixeira AC, Santos AP, Forte EB, Morais SM, La Vecchia C, et al. Misoprostol and illegal abortion in Fortaleza, Brazil. *Lancet*. 1993;341(8855):1261-3.
3. Fonseca W, Misago C, Correia LL, Parente JAM, Oliveira FC. Determinantes do aborto provocado entre mulheres admitidas em hospitais em localidades da região Nordeste do Brasil. *Rev Saúde Pública*. 1996;30(1):13-8.
4. Misago C, Fonseca W, Correia L, Fernandes LM, Campbell O. Determinants of abortion among women admitted to hospitals in Fortaleza, North Eastern Brazil. *Int J Epidemiol*. 1998;27(5):833-9.
5. da Silva Dal Pizzol T, Knop FP, Mengue SS. Prenatal exposure to misoprostol and congenital anomalies: systematic review and meta-analysis. *Reprod Toxicol*. 2006;22(4):666-71.
6. Guest J, Chien PF, Thomson MA, Kosseim ML. Randomised controlled trial comparing the efficacy of same-day administration of mifepristone and misoprostol for termination of pregnancy with the standard 36 to 48 hour protocol. *BJOG*. 2007;114(2):207-15.
7. Coyaji K, Krishna U, Ambardekar S, Bracken H, Raote V, Mandlekar A, et al. Are two doses of misoprostol after mifepristone for early abortion better than one? *BJOG*. 2007;114(3):271-8.
8. Stockheim D, Machtinger R, Wiser A, Dulitzky M, Soriano D, Goldenberg M, et al. A randomized prospective study of misoprostol or mifepristone followed by misoprostol when needed for the treatment of women with early pregnancy failure. *Fertil Steril*. 2006;86(4):956-60.
9. Shannon C, Wiebe E, Jacot F, Guilbert E, Dunn S, Sheldon WR, et al. Regimens of misoprostol with mifepristone for early medical abortion: a randomised trial. *BJOG*. 2006;113(6):621-8.
10. Boulvain M, Kelly A, Irion O. Intracervical prostaglandins for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(1):CD006971.
11. Creinin MD, Schreiber CA, Bednarek P, Lintu H, Wagner MS, Meyn LA; Medical Abortion at the Same Time (MAST) Study Trial Group. Mifepristone and misoprostol administered simultaneously versus 24 hours apart for abortion: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2007;109(4):885-94.
12. von Hertzen H, Piaggio G, Huong NT, Arustamyan K, Cabezas E, Gomez M, Khomassuridze A, Shah R, Mittal S, Nair R, Erdenetungalag R, Huong TM, Vy ND, Phuong NT, Tuyet HT, Peregoudov A; WHO Research Group on Postovulatory Methods of Fertility Regulation. Efficacy of two intervals and two routes of administration of misoprostol for termination of early pregnancy: a randomised controlled equivalence trial. *Lancet*. 2007;369(9577):1938-46.

13. Yilmaz B, Kelekci S, Ertas IE, Ozel M, Sut N, Mollamahmutoglu L, et al. Randomized comparison of second trimester pregnancy termination utilizing saline moistened or dry misoprostol. *Arch Gynecol Obstet.* 2007;276(5):511-6.
14. Shwekerela B, Kalumuna R, Kipingili R, Mashaka N, Westheimer E, Clark W, et al. Misoprostol for treatment of incomplete abortion at the regional hospital level: results from Tanzania. *BJOG.* 2007;114(11):1363-7.
15. Bique C, Ustá M, Debora B, Chong E, Westheimer E, Winikoff B. Comparison of misoprostol and manual vacuum aspiration for the treatment of incomplete abortion. *Int J Gynaecol Obstet.* 2007;98(3):222-6.
16. Creinin MD, Huang X, Westhoff C, Barnhart K, Gilles JM, Zhang J; National Institute of Child Health and Human Development Management of Early Pregnancy Failure Trial. Factors related to successful misoprostol treatment for early pregnancy failure. *Obstet Gynecol.* 2006;107(4):901-7.
17. Ruangchainikhom W, Phongphissanou E, Bhekasuta J, Sarapak S. Effectiveness of 400 or 600 micrograms of vaginal misoprostol for terminations of early pregnancies. *J Med Assoc Thai.* 2006;89(7):928-33.
18. Robledo C, Zhang J, Troendle J, Barnhart K, Creinin MD, Westhoff C, et al. Clinical indicators for success of misoprostol treatment after early pregnancy failure. *Int J Gynaecol Obstet.* 2007;99(1):46-51.