

Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Faculdade de Medicina  
Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas

**AVALIAÇÃO PROSPECTIVA DE 147 GESTAÇÕES COM EXPOSIÇÃO AO  
MISOPROSTOL NO BRASIL**

**Cristina Rojas Kath**

Orientador: Roberto Giugliani

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas da UFRGS como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre.

**Porto Alegre**

**Fevereiro de 2008**

## **INSTITUIÇÕES E FONTES FINANCIADORAS:**

- Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES)
- Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS)
- Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq)
- Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos (FIPE/HCPA)

*“O que acontece quando nos deparamos com pessoas que, por alguma razão, não são como nós? O mundo pára. Observa, aprende, julga, e até mesmo aplaude ou condena. Mas seja em qualquer circunstância, o extraordinário tem sua beleza”.*

*Mary Ann Evans*

## **AGRADECIMENTOS**

À vida.

Ao meu orientador Roberto Giugliani que abriu portas, mesmo nas dificuldades.

À sempre disponível Lavínia por ter me acolhido no fantástico mundo do SIAT, que deu origem a este trabalho. Com você tive a certeza que o acaso não é por acaso. Obrigada!

À equipe SIAT, Maria Teresa, Abeche e siáticos, que me acolheram com muito carinho.

À Célia por dar início ao trabalho de coleta dos dados. Obrigada!

Ao meu filho amado que comigo sofreu e superou a distância. És minha razão de viver! Por ti cheguei aqui! Te amo muito!

Aos meus incansáveis pais Douglas e Regina que apostaram no meu potencial e administraram o papel de “pai-velho” e “mãe-velha” para que eu pudesse me superar. Amo vocês!

Aos meus irmãos Luciana, Marília e Beto, sobrinhos e cunhados que mesmo de longe ajudaram muito. Todos vocês são especiais e ocupam um lugar importante na minha vida!

Ao meu amigo e noivo Cleber pelo amor incondicional superando a distância, pelo companheirismo de todas as horas, pela cumplicidade de sonhos, por ser um conselheiro fiel e grande investidor de minhas vitórias. Ah! Pelas correções de português também. Te amo!

À Taia minha eterna irmã de coração, casa, fofocas, mate na Redenção, tristezas e alegrias. Obrigada pelas aulas de genética!! Não sou uma boa aluna, eu sei! Mas já rimos muito desde então! Te adoro!

Ao Alexandre por me infernizar e judiar com tantas risadas... e as jantãs, é claro!

À minha amiga “mexiguiaia”, Ana Ayala, pelas muitas superações que passamos juntas. Obrigada pelos incansáveis conselhos e orientações, profissionais e pessoais!

Ao meu amigo Mariath pelos cafés e longas conversas que deram início a minha caminhada. Esse mérito também é teu! Obrigadão!

À turma do SIEM, principalmente ao Cláudio pelas incansáveis e divertidas tardes falando, falando, falando... e pela ajuda na hora do desespero! Valeu! Me liga!

À Lise e Lili pelas tardes de chimarrão e pura dispersão do trabalho. Tirar um tempo pra falar besteira faz um bem!!!

Aos meus companheiros que passaram nos meus quase 3 anos de laboratório (CTG)... Antônio, Mateus, Raquel, Matias, Carol, Valeska, Gabi, Pati Lu, Gui, Ana Paz, e mais alguém que tenha esquecido, agradeço pelos conselhos, pela ajuda e pelas conversas regadas de bolachas e bastante chimarrão. Obrigada por me ajudarem a crescer!

À minha amiga Mariane que participou desde o início da minha mudança à partir do “nosso” filho. Obrigada pelo apoio e força. Te adoro!

Aos meus avós Wandir e Ivone pelo carinho e pelos vários passeios de barco! Acho que sou uma boa marinheira, Capitão!

A vó Cecy (*in memorium*) que muito rezou e torceu pelos meus sonhos e sucessos. Sei que torces por mim aí de cima...

À tia Iara por abrir suas portas e dividir seu espaço para dar continuidade a minha caminhada.

À minha família que é a base de tudo, que mesmo longe, sempre torceram muito por mim!

À CAPES por ter financiado meus estudos durante o mestrado.

A todos que, direta ou indiretamente, ajudaram para que esse trabalho se tornasse possível!

## SUMÁRIO

RESUMO .....	7
ABSTRACT .....	9
CAPÍTULO I INTRODUÇÃO.....	11
I.1 Contracepção .....	12
I.2 Aborto .....	13
I.3 Misoprostol .....	19
I.4 O uso do misoprostol como abortivo no Brasil .....	22
I.5 Sequência (Síndrome) de Möebius .....	25
CAPÍTULO II OBJETIVOS .....	28
CAPÍTULO III ARTIGO: PROSPECTIVE EVALUATION OF 147 GESTATIONS EXPOSED TO MISOPROSOL IN BRAZIL .....	30
CAPÍTULO IV CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	52
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	57

**RESUMO**

---

*O misoprostol é um análogo da prostaglandina E1, que inicialmente foi comercializado para o tratamento de úlceras gástricas. Estudos prévios já identificaram este fármaco como um teratígeno responsável por morte fetal e anomalias congênitas no embrião exposto, como defeitos de redução de membros e Sequência de Möbius, porém ainda não se conhece o risco exato desta exposição. Atualmente, a comercialização no Brasil está proibida e seu uso é restrito ao ambiente hospitalar em situações obstétricas, por promover a contratilidade uterina, sendo útil na indução do parto com feto vivo, interrupção da gravidez com o feto morto e retido, aborto terapêutico e, em alguns casos de aborto incompleto e hemorragia pós-parto. Mesmo com a venda restrita, é popularmente usado em tentativas de aborto, uma vez que esta prática não é legalizada no Brasil. O objetivo deste estudo foi o de verificar a incidência de defeitos congênitos maiores em uma amostra de bebês expostos intra-útero ao misoprostol. Foram avaliadas 147 gestantes, no período de 1990-2007, que fizeram contato com três SIATs no Brasil (Sistema Nacional de Informação sobre Agentes Teratogênicos - serviço gratuito que fornece informações atualizadas sobre os riscos relacionados a exposições a agentes potencialmente teratogênicos na gestação) pelo uso do misoprostol durante a gravidez. Comparando os bebês expostos e não expostos, houve diferença significativa quanto à ocorrência de aborto (28/147 nos casos e 8/147 nos controles,  $P=0,001$ ), intercorrência neonatal (15/147 nos casos e 4/147 nos controles,  $P=0,016$ ) e prematuridade (11/111 nos casos e 2/135,  $P=0,004$ ). As malformações mostraram uma significância de  $P= 0,121$ , porém tiveram um aumento de seis vezes no grupo das gestantes expostas ao misoprostol (6/147) comparado ao grupo controle (1/147), o que sugere o potencial teratogênico do misoprostol na gestação.*

**ABSTRACT**

---

*Misoprostol is an E1 prostaglandin analogue, which was initially commercialized in Brazil for the treatment of gastric ulcers. Early studies have identified this drug as a teratogen responsible for fetal death and congenital anomalies, such as limb reduction and Moebius Sequence, in embryos exposed; however, the exact risk of exposure to misoprostol is still unknown. Presently, its commercialization is prohibited in Brazil, and it is restricted to obstetric use in hospital environments, for promoting uterine contraction, being useful in labor induction of live fetus, pregnancy interruption of dead and retained fetus, therapeutic abortion, and in some cases of incomplete abortion and post-labor hemorrhage. Even though its sale is restricted, since abortion is illegal in Brazil, it is popularly used in abortion attempts. The objective of this study was to verify the incidence of major congenital defects in a sample of babies exposed intra-uterus to misoprostol. Between 1990 and 2007, 147 pregnant women were evaluated; they contacted three SIATs (National Information System on Teratogens, a free Brazilian service that provides current information on the risks related to exposure to potentially teratogenic agents during pregnancy) due to the use of misoprostol during their pregnancy. Comparing exposed babies to non-exposed babies, there was a significant difference as to the occurrence of abortion (28/147 in cases and 8/147 in controls,  $P=0.001$ ), neonatal complications (15/147 in cases and 4/147 in controls,  $P=0.016$ ), and prematurity (11/111 in cases and 2/135 in controls,  $P=0.004$ ). Malformations showed a significance of  $P=0.121$  and an increase by sixfold in the group of pregnant women exposed to misoprostol (6/147) when compared to the control group (1/147), which suggests the teratogenic potential of misoprostol in pregnancy.*

**CAPÍTULO I**  
**INTRODUÇÃO**

---

## **I.1 Contracepção**

No final dos anos 90, a percentagem de mulheres casadas em idade reprodutiva no mundo usando algum método contraceptivo foi de 60.9%, destes, 54% usaram métodos modernos, 24% esterilização artificial, 7,3% contraceptivos orais, 2.9% implantes e injetáveis, 14,1% dispositivo intra-uterino, 4,9% camisinha e 0,6% para outros métodos (OMS 2005).

Em 2000 existiam cerca de 1.553 bilhões de mulheres em idade reprodutiva (casadas ou não) e em 2003, das 1.043 milhões, aproximadamente 873 mil eram de regiões menos desenvolvidas, 37 mil dos US e 100 mil da Europa (França, UK e Alemanha). Há expectativa de um aumento de 23% entre 2000 e 2015 da população de casais em idade reprodutiva nos países em desenvolvimento (OMS, 2005).

O comportamento reprodutivo das mulheres brasileiras passou por importantes modificações, tanto pelo uso de métodos contraceptivos quanto pela escolha de famílias menores. (Goldani e cols., 2001)

O progresso educacional e as oportunidades de trabalho para a mulher são os maiores responsáveis pelo declínio da fertilidade no Brasil (Benfan, 1996), sendo a região Nordeste a responsável pela maior média de fecundação por mulher em idade reprodutiva (Ferraz e cols., 1992).

Existem programas nacionais de controle populacional em vários países em desenvolvimento. Entretanto, no Brasil, o declínio da fertilidade não está associado às políticas de controle de crescimento populacional (Goldani e cols., 2001).

## I.2 Aborto

A OMS define aborto como sendo o termino da gravidez antes de 20 semanas de gestação ou com peso fetal inferior a 500g. Pode-se dividir em precoce, se ocorrer antes de 12 semanas, ou tardio, se entre 12 e 20 semanas.

Passos e cols. (2001) dividem os abortos em espontâneo, provocado ou de repetição.

Não existe uma incidência exata em relação ao abortamento espontâneo devido à dificuldade em reconhecer concepções e perdas no início da gravidez. Estima-se que 78% das concepções não resultem em um bebê nascido vivo e que 80% dos abortamentos ocorrem no primeiro trimestre (Passos e cols., 2001).

O abortamento provocado é uma forma freqüente de interrupção de gravidez indesejada e está associado à morbimortalidade. Existe uma grande variedade de métodos de abortamento ilegal no mundo, como por exemplo: administração oral de substâncias (terebentina, alvejante de roupas, quinina), injeção intra-uterina de sabão ou desinfetante fenólico, inserção de objetos estranhos (swabs, termômetros agulhas e cabides). O risco de problemas aumenta com o avanço da idade gestacional. Em lugares onde é legalizado, o aborto medicamente assistido, quando asséptico, não está associado a problemas reprodutivos futuros (Passos e cols., 2001).

A OMS (2005) estima que ocorram cerca de 46 milhões de abortos por ano no mundo e que 25% das gestações finalizam com aborto provocado. Destes, 26 milhões são abortos legalizados e 20 milhões são com procedimentos ilegais. Metade dos abortos está na China (perto de 8 milhões por ano) e Índia (aproximadamente 6 milhões).

De acordo com a AGI (2007), o número de abortos nos continentes apresentaram pouca diferença entre 1995 e 2003, com exceção da Europa que passou de cerca de sete milhões para aproximadamente quatro milhões.

A prevenção da mortalidade e morbidade por aborto nos países, onde as taxas seguem sendo altas, como mostra a tabela 1.2, é uma responsabilidade de saúde pública e um componente das iniciativas de “Maternidades sem Risco” (OMS, 1998).

**Tabela 1.2** Mortalidade para abortos de risco.

<b>Região</b>	<b>Mortalidade por 100.000 abortos</b>
América Latina	199
Sul e Sudeste da Ásia	283
África	680
Países em desenvolvimento**	330
Países desenvolvidos	0.2-1.2

\* adaptado de AGI, 1999

\*\* excluindo a China

A fecundidade foi reduzida quase à metade nos países em desenvolvimento, desde os anos 60, e o interesse por controlar e prolongar os nascimentos tem aumentado mais rapidamente que as taxas de utilização de métodos contraceptivos. Eventualmente a diminuição da fecundidade é atribuída unicamente a prática contraceptiva eficaz, no entanto o aborto provocado é um complemento importante. (OMS 2000)

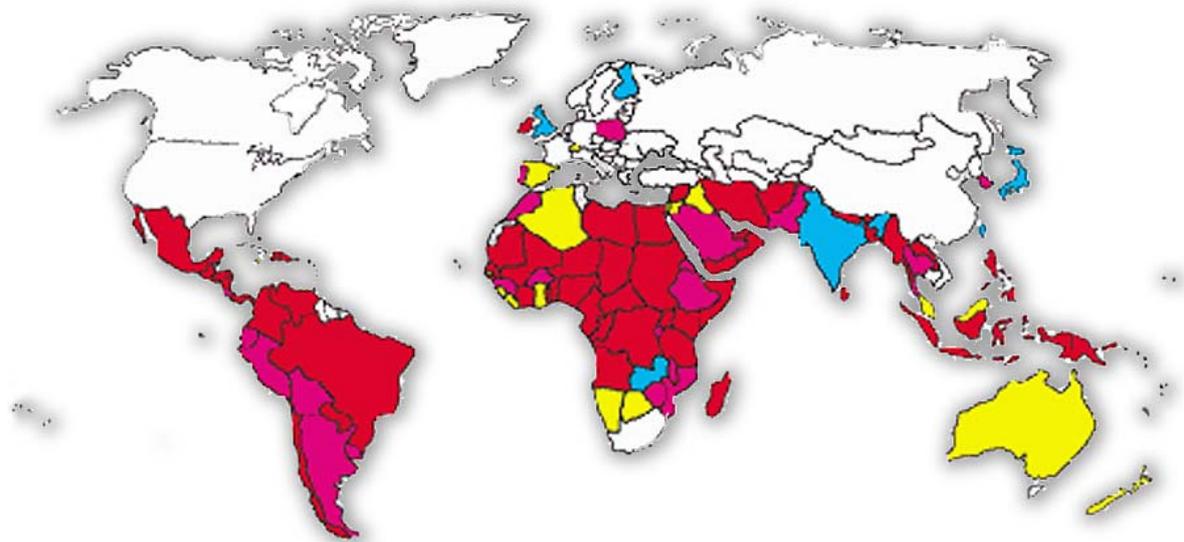
A OMS (1997) aponta lacunas em relação ao planejamento familiar e uso de contraceptivos, pelas altas taxas de descontinuidade dos vários métodos, um número alto de gestações não planejadas e a elevada proporção destas que são finalizadas por aborto provocado.

A consideração de fatores sociais e pessoais é crucial no desenvolvimento da “medicina de aborto”. Em países com serviços de aborto bem desenvolvidos não existem dúvidas que, mesmo quando há falha no aborto médico, a gestação pode ser interrompida. (OMS 1997)

Em lugares com muita pobreza, onde há pouco ou nenhum serviço de aborto, as considerações são um pouco diferentes (Winikoff, 2007).

Alguns países com leis sobre o aborto altamente restritivas, principalmente na América Latina, África e Ásia, correspondem a 25% da população mundial, como mostra o mapa abaixo (<http://www.womenonwaves.org/attachment-682-pt.html>).

Legalização do aborto no mundo:



■ O aborto é ilegal em todas as circunstâncias ou é permitido apenas em caso de risco de vida da mulher

■ O aborto é permitido por lei apenas em risco de vida ou para proteger a saúde física da mulher

■ O aborto é permitido por lei apenas em risco de vida ou para proteger a saúde mental da mulher

■ O aborto é permitido por lei com base em motivos socioeconômicos

□ Aborto permitido mediante requisição

\* adaptado do site <http://www.womenonwaves.org/attachment-682-pt.html>

A prática do aborto no Brasil não é permitida, exceto nos casos de risco de morte para a mãe ou quando a concepção ocorreu a partir do estupro, de acordo com o decreto nº. 2.848, de 7 de dezembro de 1940, artigos 124 a 128 do Código Penal. Estas duas modalidades de aborto previstas por lei só podem ser praticadas por médicos. O aborto auto-infligido é punido, teoricamente, da mesma forma que o praticado por terceiros, sendo menor a pena para o primeiro (detenção de 1 a 3 anos). Quanto ao aborto provocado por terceiros, as penas diferem quando há consentimento da gestante, sendo a pena de reclusão de 1 a 4 anos e de 3 a 10 anos quando não há o consentimento. Em caso de haver lesões corporais graves na gestante, ou mesmo sua morte, as penas podem ser aumentadas de um terço, ou duplicadas (Schor, 2007). Entretanto, são realizados cerca de 1,5 milhões de abortos anualmente no Brasil (AGI, 1996, Gonzalez, 1999).

Existem poucos dados populacionais com estatísticas oficiais relacionadas à problemática do aborto no Brasil. Além disso, as tentativas de aborto mal-sucedidas aumentam a proporção de crianças que nascem com malformações pelo uso de abortivos, que podem possuir efeitos teratogênicos (Moreira e cols., 2001).

Existe uma proporção substancial de mulheres na América Latina que não querem engravidar, porém não fazem uso de nenhum método contraceptivo, ou utilizam algum método com altas taxas de falhas, como abstinência periódica ou coito interrompido (AGI, 1996).

Um estudo mostrou que o aborto é responsável por aproximadamente 30 a 40% do total de internações obstétricas em duas das maiores maternidades públicas de Fortaleza-CE (Fonseca e cols., 1996). As mulheres que procuraram atendimento por complicações de aborto provocado são jovens, de baixa paridade, com escolaridade incipiente, com parceiro estável e usuária não habitual de métodos contraceptivos.

Estima-se que cerca de 78% de todas as gestações reconhecidas terminem em aborto e que 3% de todos os recém-nascidos vivos apresentem algum defeito congênito. Dentre os defeitos congênitos, os fatores ambientais correspondem a 7%, as causas genéticas responsáveis por 15-20%, 20% têm origem multifatorial e em mais de 50% dos casos a causa ainda é desconhecida (Schüler e cols., 2001; Passos e cols., 2001).

Países onde o aborto é considerado ilegal possuem muitos agentes farmacológicos utilizados para induzir a menstruação quando atrasada, entretanto este comportamento pode estar associado à intenção de provocar aborto (Mengue e cols., 1998).

Em um estudo multicêntrico, 14% das gestantes utilizaram alguma droga para induzir menstruação. Entre as principais substâncias usadas para esse fim estão a combinação de estrógenos e progestógenos, as ervas (principalmente chá de sena, arruda, canela e boldo) e o misoprostol. Mulheres que não planejaram gravidez apresentaram um *odds ratio* 16 vezes maior entre as gestantes que fizeram uso de misoprostol (Mengue e cols., 1998).

Os chás e infusões fazem parte da cultura latino-americana e acredita-se que alguns possuam propriedades abortivas e ainda não se sabe ao certo os seus efeitos reais. Quando esse método não é eficaz, as gestantes recorrem a inserção de instrumentos perfuro-cortantes, líquidos cáusticos ou outros objetos na vagina e a utilização oral ou vaginal de potentes medicamentos ou hormônios (AGI, 1996).

### **I.3 Misoprostol**

Muitos estudos justificam o uso do misoprostol para úlcera gástrica, em vez de outro medicamento, porque previne a erosão gástrica em pacientes de risco,

particularmente em idosos. Por esse motivo, em outros países, bem como anteriormente no Brasil, foi comum a prescrição do misoprostol por gastrologistas (Coelho, 1998).

Em situações aprovadas legalmente, a introdução de prostaglandinas sintéticas tem ajudado no tratamento para interrupção gestacional (Ylmaz e cols., 2007)

Existem muitos métodos para a pré-indução do amadurecimento do cólo uterino. As prostaglandinas são os agentes atuais de escolha (Carlan, 2001).

As prostaglandinas são ácidos graxos produzidos naturalmente em muitos tecidos do corpo. As prostaglandinas E1 produzem contrações do miométrio ao interagir com receptores específicos nas células do miométrio. Esta interação produz uma cascata de eventos, incluindo mudanças na concentração de cálcio, o que inicia a contração muscular (Baird, 2000).

O misoprostol é um análogo sintético da prostaglandina E1 (PGE1), comumente usado para úlcera péptica, especialmente nos casos provocados pelo uso de antiinflamatórios não esteroidais e encontra-se disponível em mais de 85 países em todo mundo (Garris, 1989; Gonzalez e cols., 1998; FLASOG, 2007, Goldberg, 2007). No Brasil, esse medicamento não é mais comercializado, sendo utilizado apenas em situações hospitalares para indução de parto. Em obstetria e ginecologia o misoprostol é usado para indução do parto com feto vivo, interrupção da gravidez com o feto morto e retido e aborto terapêutico, com informações suficientes na literatura para seu uso. Entretanto, ainda não se tem evidências para assegurar seu uso em aborto incompleto e hemorragia pós-parto (Abdel-Aleem, 2004; Creinin e cols., 2004; FLASOG, 2007).

O misoprostol (princípio ativo do Cytotec<sup>®</sup>) possibilita a contratilidade uterina afetando a irrigação sanguínea do feto durante a fase crucial de desenvolvimento, o que causa problemas neuronais permanentes no tronco cerebral, gerando isquemia com necrose

e ocasional calcificação do núcleo do nervo facial (Albano, 1993, Gonzalez e cols., 1993, Ventura, 2001, Miller, 2007).

O medicamento atua no útero provocando contrações de grande intensidade e aumenta o tônus uterino, além de causar o amolecimento do cólo do útero, facilitando a dilatação necessária à realização de curetagem, bem como de outros procedimentos obstétricos. A administração vaginal produz a maturação do cólo e pode induzir o parto. Entretanto, não está recomendada para maturação do cervix em mulheres que tenham feito previamente uma cesárea ou qualquer tipo de cirurgia uterina com risco de ruptura (Ficha técnica Cytotec<sup>®</sup>, 2003).

Também é utilizado para o tratamento de hemorragias pós-parto graves na presença de atonia. Este medicamento tem sido estudado como abortivo, indutor do parto e no tratamento de hemorragias pós-parto, mostrando-se mais eficaz em relação ao tempo de parto (Coelho, 1998, Montes, 2005).

Por outro lado, seu uso em ginecologia não está isento de efeitos adversos, entre eles a ruptura uterina ou alterações no líquido amniótico, podendo produzir dor pélvica, choque, retenção de placenta, sangramento genital severo, bradicardia fetal e morte fetal e materna (Montes, 2005).

O misoprostol obteve mais vantagens em um estudo onde foi comparado ao dinoprostone, outro indutor de parto, incluindo melhor eficácia e baixo custo, até mesmo nos casos de pré-eclampsia (Lapaire, 2007).

Há vantagens do medicamento em relação a outras drogas por ser econômico, estável em temperatura ambiente, fácil de transportar, fácil de administrar e dispensar refrigeração, nem em climas quentes. Tem sido o fármaco de escolha para aborto em países

---

em desenvolvimento, mesmo quando utilizado ilegalmente (Carbonell e cols., 2004, Ylmaz. 2007, <http://medicationabortion.com>).

Por outro lado, o misoprostol tem sido usado em associação a metotrexate e mifepristona para induzir os abortos médicos. Em países onde esse procedimento é legalizado os abortos chegam a uma efetividade de 88-100% dos casos ([www.drugs.com](http://www.drugs.com)). Entretanto, nos casos em que não ocorre a perda gestacional, o risco de teratogenicidade do metotrexate associado ao misoprostol é grande (Goldberg, 2001, Vyrynen, 2007).

No caso do misoprostol associado à mifepristone, ambos são efetivos e seguros na indução do trabalho de parto, quando há morte fetal intra-uterina. Porém, o pré-tratamento com mifepristone é mais efetivo (> 90%) em idade gestacional mais avançada (Vyrynen, 2007, Haimov-Kochman, 2007).

No início dos anos 90, os pesquisadores reavaliaram a possibilidade do uso isolado do misoprostol, em vez da utilização dele com a mifepristone ou methotrexate, como método abortivo em países legalizados. Evidências demonstraram que este medicamento pode ser usado isoladamente como indutor de aborto prematuro, mas muitas agências reguladoras de medicamentos, incluindo a FDA-US (Food and Drug Administration – United States), desconhecem este uso na gestação para aborto médico (OMS 2005). Entretanto, devido à falta de informações e instruções, as mulheres utilizam o misoprostol de várias formas, com uma variedade de doses e diferentes períodos gestacionais (Blanchard, 1999, site: el aborto com medicamentos). A população rapidamente difundiu o conhecimento de sua efetividade como abortivo e, com isso, um grande número de abortos clandestinos no Brasil são induzidos por misoprostol (Barbosa, 1993 e Costa 1993).

A eficácia e segurança do misoprostol, nas indicações não aprovadas na ficha técnica, mostram que os resultados dos estudos são controversos e muito heterogêneos

(Montes, 2005). Entretanto, Coelho (1998) relata que no mercado farmacêutico brasileiro não há um outro medicamento igualmente útil, seguro e eficaz para o uso em obstetrícia (Coelho, 1998).

#### **I.4 O uso do misoprostol como abortivo no Brasil**

Os primeiros trabalhos realizados no Brasil relacionados ao uso de Misoprostol como abortivo foram relatados em 1990-94, pelo Grupo de Prevenção ao Uso Indevido de Medicamentos da Universidade Federal do Ceará (GPUIM). Foi neste mesmo Grupo que se detectaram os primeiros casos de malformações em bebês expostos ao misoprostol *in utero* (Coelho, 1991; Fonseca, 1991).

As vendas do Cytotec<sup>®</sup> no país caíram em cerca de 80% após a tomada de medidas para o controle da comercialização do produto. Mas o comércio clandestino e irregular do medicamento propiciou um novo crescimento na frequência de curetagens (Coelho, 1993; Coelho, 1998).

A comercialização do Cytotec<sup>®</sup> é proibida no Brasil desde 1998 e só os hospitais têm a permissão do Ministério da Saúde para adquiri-lo (Costa, 1998).

Um agente teratogênico é qualquer substância, organismo, agente físico ou estado de deficiência que, estando presente durante a vida embrionária ou fetal, produz uma alteração na estrutura ou função da descendência. A ação de um agente teratogênico sobre o embrião ou feto em desenvolvimento depende de fatores como: estágio de desenvolvimento do conceito, relação entre dose e efeito, genótipo materno-fetal e mecanismo patogênico específico de cada agente (Wilson, 1977; Schüler-Faccini e cols., 2001).

Desde a catástrofe da talidomida, que foi responsável pelo nascimento de muitas crianças com malformações, vários sistemas para registro e identificação de defeitos congênitos têm sido estabelecidos em diversos países (Schüler-Faccini, 2002).

Vários estudos associaram a exposição ao misoprostol durante a vida intra-uterina com desfecho de malformações no neonato (Fonseca, 1993; Gonzalez e cols., 1993; Pastuszak e cols., 1998; Schüler e cols., 1999; Coelho, 2000; Orioli & Castilla, 2000; Vargas e cols., 2000; Sánchez & Guerra e cols., 2003; Marques-Dias e3 cols., 2003; Barbosa, 2005).

Publicações associam o uso do misoprostol com defeitos nos membros e com Síndrome de Möbius. Entretanto, não se conhece o seu risco absoluto em estudos prospectivos.

Segundo Coelho e cols. (1998), a impossibilidade, para a grande maioria das mulheres brasileiras, de consumir o abortamento de modo seguro e acessível, após a falha da tentativa com o misoprostol, traz consigo o risco do nascimento de crianças com deformidades extensas e muitas vezes incapacitantes (hidrocefalia, deformidades ou ausência de mãos e pés, atrofia cerebral, entre outras). Os resultados de alguns estudos experimentais, realizados em animais de laboratório, têm reproduzido os achados em humanos, o que reforça a hipótese de ação teratogênica do misoprostol.

Em estudos em animais, os pesquisadores administraram Cytotec<sup>®</sup> (misoprostol) em camundongos fêmeas grávidas no período pré implante (3º dia de gestação), cuja prole apresentou anomalias, malformações ósseas e viscerais, como diminuição de ossificação craniana e espinhal, ausência óssea de extremidades, espinha bífida, hidrocefalia, hidronefrose, alterações pulmonares, fato indicativo de efeito teratogênico. Anormalidades fetais externas não foram observadas (Paumgarten, 1995).

Pastuszak e cols. (1998) realizaram um estudo multicêntrico de caso-controle e detectaram uma frequência significativa mais alta de malformações entre 94 crianças com síndrome de Möebius e 94 crianças com defeitos de fechamento de tubo neural, ambas com exposição ao misoprostol no primeiro trimestre gestacional. Das crianças com seqüência de Möebius, 49% foram expostas ao fármaco no primeiro trimestre e apenas 3% dos recém-nascidos com defeitos no tubo neural, mostrando que os casos tinham um risco 29,7 vezes maior de exposição ao misoprostol.

Schüler e cols. (1999) investigaram a importância do potencial teratogênico do misoprostol em 86 gestantes expostas e 86 gestantes não expostas ao medicamento num estudo prospectivo controlado. Não houve diferença significativa com relação às malformações, porém, apesar do potencial estatístico ser limitado, sugere-se que a incidência de anomalias congênitas é aumentada pela utilização do misoprostol durante a gravidez.

As malformações relatadas associadas ao misoprostol, em um estudo realizado em maternidades públicas de Fortaleza, foram: hidrocefalia, mielomeningocele, anesgesia de quadril, pé equinovaro, luxação de joelho, luxação de quadril, agenesia de falanges distais, sindactilia, polidactilia, imperfuração anal, ausência de testículos no bolso escrotal e higroma cístico. (Opaleye, 2006).

Atualmente, os estudos realizados após a comercialização do misoprostol demonstram que os possíveis benefícios na mãe não justificam seu emprego pelos evidentes riscos de danos ao feto e anomalias fetais. Por isso, é classificado pelo FDA na categoria XM de potencial teratogênico, que são os medicamentos extremamente proibidos durante a gestação (Schvartzman e Abeche, 2001).

## **I.5 Sequência (Síndrome) de Möebius**

A sequência de Möebius é definida como uma paralisia congênita do sexto e sétimo nervo craniano e esta frequentemente associada à paralisia de outros nervos cranianos, anomalias craniofaciais e músculos-esqueléticos (Miller, 1999). As principais características clínicas dessa síndrome são: paralisia facial bilateral, estrabismo convergente, atrofia de hemilíngua e de masseter, micrognatia, pé eqüino-varo, hipomelia (redução no comprimento dos membros), sindactilia e artrogripose. Outras manifestações descritas com menos frequência são: paralisia do palato mole, surdez, palato fendido, dextrocardia, defeitos do septo ventricular e, em menos de 15% dos casos, retardo mental (Gonzalez e cols., 1993, Gonzalez e cols., 1998, Martins e cols., 2001). O autismo também é um fato marcante entre indivíduos com a síndrome, podendo ser mais comum do que na população em geral (Bandim, 2003, Miller, 2007).

O primeiro relato da sequência de Möebius foi em 1880, por Graefe, quando referiu uma criança com face inexpressiva (Pitner, 1965) e descritas posteriormente por Paul Julius Möebius, um neurologista alemão, em 1888 (Miller, 2007). Nos anos decorrentes, casos de envolvimento congênito do VI e VII pares cranianos chamaram a atenção para a associação com outras malformações, e sugeriu que esta seria uma entidade independente, baseado nos achados clínicos e na literatura (Roth, 1996, Pupo Filho, 1999, Miller, 1998). A sequência de Möebius apresenta diferentes etiologias, mas pode ocorrer tanto por fatores genéticos como ambientais (Martins e cols., 2001).

Apenas aproximadamente 2% dos casos são de origem hereditária (Jabs, 1998). Nestes casos é considerada uma doença genética rara não progressiva e estima-se que a incidência seja de um a cada 50.000 nascidos vivos (Rizos, 1998; Miller, 2007). O gene

responsável pela síndrome permanece desconhecido. Todavia, inúmeras pesquisas evidenciaram sua localização no locus 13q12.2-q13 e que possui etiologia autossômica dominante, bem como recessiva ligada ao X (OMIM, %157900). Verzijl e cols. (2005) suspeitam que a síndrome de Möebius resulte de uma falha genética que desvia o desenvolvimento embrionário do tronco cerebral. A raridade da doença dificulta a identificação de indivíduos para estudos genéticos acerca de sua etiologia.

Um outro estudo identifica as regiões do cromossomo 3 e cromossomo 10 como sendo responsáveis pela síndrome de Möebius hereditária (Verzijl e cols., 2005). Existe ainda um outro pesquisador, van der Zwaag e cols. (2005), que localizou o gene da paralisia facial congênita hereditária no cromossomo 3q21-q22 de ratos. Existem pesquisas em torno do gene HOXA 1 e HOXA 2, que fazem parte de uma família de genes responsáveis pelo desenvolvimento embrionário (Tischfield e cols., 2005, Miller, 2007). Entretanto, muitas questões relacionadas à genética da síndrome ainda estão sendo investigadas (Miller, 2007).

Os fatores etiológicos de origem ambiental enfatizam a ação teratogênica secundária à disrupção vascular (Vargas e cols., 2000). No Brasil, destaca-se como fator etiológico o medicamento Cytotec<sup>®</sup> usado em abortos clandestinos.

Desde 1990 uma série de casos de seqüência de Möebius foi associada ao uso de misoprostol (Pastuszak e cols., 1998, Gonzalez e cols., 1998, Pupo Filho, 1999, Miller, 1999, Almeida e cols., 2004, Miller, 2007).

**CAPÍTULO II**  
**OBJETIVOS**

---

### **II.1. Geral**

Considerando que ainda é pouco o conhecimento sobre o risco absoluto da ocorrência de defeitos congênitos na prole exposta de mulheres que usaram o misoprostol para tentativa de aborto, este projeto foi elaborado com o objetivo geral de verificar a incidência de defeitos congênitos maiores em uma amostra de bebês expostos intra-útero a este fármaco.

### **II.2. Específicos**

1. Comparar a taxa e o tipo de defeitos congênitos entre filhos de mulheres expostas ao misoprostol na gravidez com um grupo controle de filhos de mulheres com exposição durante a gravidez considerada não teratogênica.
2. Comparar entre estes dois grupos outros tipos de efeitos na prole, como perdas gestacionais, peso ao nascimento, idade gestacional e complicações no período neonatal.
3. Descrever as circunstâncias de uso do misoprostol e os defeitos encontrados procurando delinear o espectro da síndrome do misoprostol.

**CAPÍTULO III**

**ARTIGO**

A ser submetido para a revista *Birth Defects Research (Part A): Clinical and  
Molecular Teratology*

---

**Prospective evaluation of 147 gestations exposed to misoprosol in Brazil**

# Prospective evaluation of 147 gestations exposed to misoprosol in Brazil

CRISTINA R. KATH<sup>2</sup>, CÉLIA NICKEL<sup>3</sup>, CAMILA J. LOPES<sup>3</sup>, MARIA TERESA V. SANSEVERINO<sup>2,3</sup>, ALBERTO M. ABECHÉ<sup>2,4</sup>, ROBERTO GIUGLIANI<sup>1,3</sup>,  
LAVINIA SCHÜLER-FACCINI<sup>1,2,3</sup>

*1 Department of Genetics, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil.*

*2 Information Service on Teratogenic Agents – Genetics Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil.*

*3 Medical Genetics Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil.*

*4 Department of Gynecology and Obstetrics, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil.*

**Correspondence:** Lavínia Schüler-Faccini, Departamento de Genética, Instituto de Biociências, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Caixa Postal 15053, 91501–970 Porto Alegre, RS, Brazil. Phone/Fax: 55 51 33086727. E-mail: [lavinia.faccini@ufrgs.br](mailto:lavinia.faccini@ufrgs.br)

**Abstract:** Misoprostol is an E1 prostaglandin analogue, which was initially commercialized in Brazil for the treatment of gastric ulcers. Early studies have identified this drug as a teratogen responsible for fetal death and congenital anomalies, such as limb reduction and the Moebius Sequence, in exposed embryos. However, the exact risk of exposure to misoprostol is still unknown. Presently, its commercialization is prohibited in Brazil, and it is restricted to obstetric use in hospital environments, for it promotes uterine contraction, being useful in labor induction of live fetus, pregnancy interruption of dead and retained fetus, therapeutic abortion, and in some cases of incomplete abortion and post-labor hemorrhage. Even though its sale is restricted, since abortion is illegal in Brazil, it is popularly used in abortion attempts. The objective of this study was to verify the incidence of major congenital defects in a sample of babies exposed intra-uterus to misoprostol. Between 1990 and 2007, 147 pregnant women were evaluated; they contacted three SIATs (National Information System on Teratogens) due to the use of misoprostol during their pregnancy. Comparing exposed babies to non-exposed babies, there was a significant difference as to the occurrence of abortion (28/147 in cases and 8/147 in controls,  $P=0.001$ ), neonatal intercurrents (16/120 in cases and 4/139 in controls,  $P=0.002$ ), and prematurity (11/111 in cases and 2/135 in controls,  $P=0.004$ ). Malformations showed a significance of  $P=0.076$  and an increase by sixfold in the group of pregnant women exposed to misoprostol (5/120) when compared to the control group (1/139), which suggests the teratogenic potential of misoprostol in pregnancy. Further, our studies suggest that exposure to misoprostol during the first trimester pregnancy increases the risk of prematurity and neonatal complications.

**Key words:** case-control prospective study; misoprostol; congenital anomalies; Moebius Syndrome

## INTRODUCTION

Misoprostol is a synthetic E1 prostaglandin analogue (PGE1), commonly used to treat gastric ulcers caused especially by non-steroidal anti-inflammatory drugs, and is commercially available in over 80 countries around the world (Garris, 1989; Gonzalez 1998; Goldberg, 2004). In Brazil, misoprostol has been commercialized since 1986 (Costa, 1998).

In obstetrics and gynecology, misoprostol is used to induce labor of live fetus, to interrupt the pregnancy of dead and retained fetus, and to perform therapeutic abortion; there is abundant information in the literature for its use. However, there is still lack of evidences to support its use in incomplete abortion and post-labor hemorrhage (Abdel-Aleem, 2003).

Misoprostol is rapidly absorbed by the body and converted in misoprostol acid, a pharmacologically active metabolite. Plasma concentrations of misoprostol acid peak at approximately 30 minutes and reduce rapidly after that (Goldberg, 2001).

Evidences have showed that this medication can be used in isolation to induce abortion, but many drug regulating agencies, including the U.S. FDA, are unaware of its use for medical abortion (HALL P., 2005). However, due to the lack of information and guidelines, women use misoprostol in various ways, in a variety of doses, and in different gestational periods (Blanchard, 1999). Soon the general population spread the knowledge of its effectiveness as an abortive drug, and thus a great number of clandestine abortions in Brazil are performed using misoprostol (Barbosa, 1993; Costa, 1993).

This drug has been used in association with methotrexate and mifepristone to induce medical abortions. In countries where this procedure is legal, abortions reach 88-100% of the cases (Nothnagle, 2004; Goldman, 2005; Dahiya, 2005).

Since it is inexpensive, stable at room temperature, easy to transport, easy to administer, and it does not need refrigeration, not even in warm weather, it has been the drug of choice for abortion in developing countries, even if used illegally (Bauer, 1997; Carbonell, 2004; Montes, 2005; Ylmaz, 2007).

In Brazil, abortion is illegal, except in cases of risk of death to the mother or when conception was a result of a rape (Decree n. 2848 of December 7, 1940 article 128); however, around 1.5 million abortions are performed every year in the country (AGI, 1996; Gonzalez, 1999).

According to Coelho (1998), after a failed attempt to abort with misoprostol made by most Brazilian women, the impossibility to carry out an abortion in a safe and accessible way results in the birth of children at the risk of presenting major and often incapacitating deformities (hydrocephaly, deformities or absence of hands and feet, brain atrophy, among other). The results of some experimental studies conducted in lab animals have reproduced findings in humans, and this reinforces the hypothesis of the teratogenic action of misoprostol.

Several cases have associated the use of misoprostol with defects in limbs and the Moebius Syndrome. Pastuszak et al. (1998) conducted a case-control study, in which they compare neonates with the Moebius Syndrome to neonates who presented another type of malformation known as bifid spine and showed that the cases had a 27.7-time higher incidence than controls of exposure to misoprostol. A meta-analysis performed in 2006 (Dal Pizzol et al.) also reports that prenatal exposure to misoprostol is associated to a 25-

time higher risk of the Moebius Sequence when compared to cases without anomalies. Another study by Dal Pizzol (2005) observed 4,862 pregnant women exposed to misoprostol and concluded that the risk of anomalies was 2.6 times higher in exposed women when compared to non-exposed women.

Gonzalez (1998), in a study of 42 children exposed to misoprostol during the three first months of pregnancy and who were born with congenital anomalies, suggested that the induction of uterine contraction with misoprostol causes vascular disruption in the fetus, including brain ischemia. Moreover, results showed that a phenotype characteristic in these children, that is, arthrogryposis and terminal transverse limb defect, with or without the Moebius Sequence.

In a study conducted in 2006 the malformations associated to misoprostol were the following: hydrocephaly, myelomeningocele, hip agenesis, equinovarus foot, knee dislocation, hip dislocation, agenesis of distal phalanxes, syndactylia, polydactylia, anal imperforation, absence of testicles in the scrotal pouch, and cystic hygroma (Opaleye, 2006).

The efficacy and safety of misoprostol in the non-approved indications in its technical file show that the results of the studies are controversial and very heterogeneous (Montes, 2005).

The present controlled prospective study was associated to another paper that has already been published by Schüler et al. (1999). Schüler investigated the importance of the teratogenic potential of misoprostol in 86 pregnant women exposed to misoprostol and 86 pregnant women non-exposed to the drug. There no was significant difference found in relation to malformations; however, despite the limited statistical potential found, we

suggest herein that the incidence of congenital anomalies is increased due to the use of misoprostol during pregnancy.

In present work the sample was expanded and, in addition to teratogenic effects, other adverse effects related to use of misoprostol in the first trimester of pregnancy were studied.

### **MATERIALS AND METHODS**

In the present study, all pregnant women or medics who contacted the SIATs (National Information System on Teratogens, a free service that provides current information on the risks related to the exposure to potentially teratogenic agents during pregnancy), between January 1990 and October 2007 due to the use of misoprostol during pregnancy and who obtained data and results on their pregnancy were included. For each pregnant women exposed a control pregnant woman was attributed; controls were pregnant women who had consulted the same center due to an exposure considered non-teratogenic. Participant Brazilian centers are located in Rio de Janeiro, Rio Grande do Sul, and São Paulo.

Demographic, obstetric, and medical data, as well as data related to the exposure and use of other medication was collected at the time of consultation following a standardized questionnaire. After the probable date of labor, all patients were contacted again via telephone call, fax or e-mail and interviewed on the results of pregnancy, such as baby's weight, the Apgar score, or neonatal and perinatal complications.

After files were reviewed, the data was codified and introduced in a structured databank, using a spreadsheet of *Excel*. Next, data was transferred to the *Statistical*

*Package for the Social Sciences* (SPSS), version 14.0, and later organized in tables and graphs.

Exposed and non-exposed pregnant women were compared by means of the chi-square test and paired by the t test of Student, mainly as to the incidence of congenital defects and relative risk with confidence interval of 95%. Other comparisons included: maternal characteristics (age, obstetric history), pregnancy results (abortion rate), and characteristics of offspring (sex, weight, gestational age).

## **RESULTS**

Between 1990 and 2007, data on pregnant women exposed to misoprostol was collected; 147 cases were followed up in participating centers (RJ, RS, and SP). Most women used the drug in order to interrupt pregnancy and sought the centers in order to know about the risks related to misoprostol. A minority of them used the drug to treat ulcer and had their pregnancy confirmed later (data not showed).

The SIAT-RS registered 7,030 inquiries between 1990 and the end of October 2007. Between 1996 and October 2007, 151 inquiries were on misoprostol in pregnancy. Of these, 87 (57.6%) were prospective cases, that is, pregnant women who called after having used misoprostol but who still did not know the result of their pregnancy. Of these cases, follow-up was obtained in only 52 cases. There was a loss of around 40% (35) of follow-ups because the physician who inquired the service could not be contacted or because the patient moved or changed e-mail or telephone number. In some cases, patients contacted the service using fake identification information.

As to the doses used, these varied between one tablet (200mcg) and 168 tablets (33600 mcg), administered orally and/or vaginally. Approximately 90% of the pregnant women administered the drug during the first quarter of pregnancy. Some of them also reported the use of other substances to interrupt pregnancy.

The most frequent doses in pregnant women who made use of misoprostol were between 200 µg and 1600 µg; together these doses totaled nearly 70% of all women WHO made use of the drug, as table 1 shows. Among cases, only two patients did not report the dose they administered.

Table 2 shows the main outcomes of gestations. As expected, abortions were more frequent in the group exposed (19.0% versus 5.4%; P=0.001), neonatal complications (15/147 versus 4/147; P=0.016), and prematurity (11/111 versus 2/135; P=0.004) showed to be an important factor related to the use of the drug during the gestational period. Malformations did not show a significant result (P= 0.121), but there is a strong indication that it is an effective teratogen, since of a total of seven cases with major malformations, six were in the group of cases and only one in the control group.

The incidence of abortions is 3.5 times higher in cases. There was gestational loss in 28 of 147 women who administered misoprostol during pregnancy, while 8 of 147 women who did not administered the drug aborted.

Intercurrences showed an increase by 5.5 times when compared to the control group and are described in table 3.

Prematurity increased by 1.5% in controls and by nearly 10% in cases, or up by 6.6 times. Of the 13 newborns at a gestational age similar or below 35 weeks, 11 were in cases, and only two were in controls.

Five congenital anomalies were found in cases and one in controls, corresponding to a frequency of 5:120 and 1:139 respectively, without statistical difference ( $P = 0.07$ ).

Table 3 presents the description of malformations and neonatal interurrences of cases

## DISCUSSION

This is an important work because it addresses a very relevant issue, especially in Brazil. The illegality of abortion is associated with a high maternal morbimortality. Further, the indiscriminate use of abortifacients also determine potential risks for the baby, including the risk of birth defects, prematurity and higher incidence of neonatal complications. Data in the medium and long term on cognitive effects and comportamentais are not yet available.

On the other hand, the illegality, the prejudice and the maternal guilt hamper many studies in this area. We have no studies to assess the risks in cases of attempt of termination of pregnancy unsuccessful.

The counseling of pregnant women who used misoprostol unsuccessful and that choose to maintain the pregnancy or who has no alternative, it is very difficult because the likelihood of a congenital abnormality is not yet established. Therefore, this work adds prospective data and contributes to the establishment of the risks involved to facilitate the counseling of those cases.

Although abortion is illegal in Brazil, the World Health Organization (WHO) estimates that 31% of gestations in Brazil result in gestational loss, be it spontaneous or provoked (HALL P., 2005).

Every year Brazil spends around US\$ 10 million to treat complications caused by abortion, and abortion is the fourth cause of maternal mortality in the country (Ministry of Health, 2007)

Between 1999 and 2002, 6,301 maternal deaths were registered in Brazil; 538 of which were related to abortions. Fourteen percent of these deaths (56/538) were of girls aged until 15 years. The data is a result of the case follow-up of women Hall P., practiced abortion (or suffered spontaneous abortions) and Hall P., underwent curettages in public hospitals (Ministry of Health, 2007).

In 2002, Brazil registered 74.5 maternal deaths per 100 thousand live births, while in developed countries these figures are around 6 and 20. This picture shows that we face a serious public health problem. As to the percentage of maternal death resulting from abortion in Brazil in 2004, according to race/color, it is estimated that 37.6% of cases were among white women, 41.1% among mulatto, 11.2% among black, 0.7% among Indian, and 9.2% among not informed (Ministry of Health, 2007)

According to the Ministry of Health (2007), deaths due to causes related to pregnancy, abortion, labor, and the puerperium are almost always preventable. In 2004, studies confirmed that in the race/color groups of white (37.6%) and mulatto (41.1%) there is a higher incidence of maternal death when compared to the race/color groups of black (11.2%), Indian (0.7%), or not informed (9.2%). And in 2004 the percentage of deaths due to abortion was between 8% and 10% in the race/color groups of white, black, and mulatto.

As to regions, the highest rates of curettages are in the Northeast (5.5 per 1,000 women), the North (4.48), and the Southeast (4.13). The lowest rate is in the South (2.65). The report does not include private medical appointments. It is estimated that, in terms of

abortion, only one in each five women seek hospital care; this may mean the performance of around one million clandestine abortions per year in Brazil (<http://www.redesaude.org.br>, accessed in Oct 2007).

According to Coelho (1998), there is no other drug in the Brazilian pharmaceutical market that is as useful, safe and effective as misoprostol to be used in obstetrics. The situation is very complex, since its use in obstetrics has been authorized neither by the Brazilian government nor by its producer. In this sense, the pharmaceutical company remains in a comfortable situation because it earns the profits without taking responsibility by the use of misoprostol in obstetrics. Vejborg (2007) stated that one simple dose of misoprostol would reduce the number of surgical interventions.

A study conducted in Salvador in 2001 by Moreira et al. showed that in Brazil 52.3% of the women studied did not plan their pregnancy; of these, 16% tried some abortive method.

Another study in public maternity hospitals in Fortaleza reported that 64% of gestations were unplanned, 32% were unwanted, 13.1% of the patients used some means to induce menstruation, and 6.8% tried abortion. Around 22% of the pregnant women received adequate prenatal care; 33% received inadequate prenatal care, and 44.5% received a somewhat adequate prenatal care. That study highlights the need for a broader discussion related to family planning programs, abortion, incidence of drug regulating agencies, environmental influence on teratogenicity, and care of patients with congenital malformations (Opaleye, 2006).

The concern resulting from the clandestine use of misoprostol as an abortive substance has become the possibility of an increased teratogenic risk, as observed in the SIAT sample and in several studies published in the literature (Shepard, 1995; Gonzalez,

1998; Pastuszak, 1998; Schüler, 1999; Vargas 2000; Oriolli and Castilla, 2000, Barbosa, 2005; Miller, 2007). In Brazil, cultural, political and religious factors affect a potential legalization of abortion in a short term. Discussions are ongoing as to the proposition of a draft law; this suggests the alteration in the Penal Code in order to allow for abortion in case the fetus has severe and irreversible physical or mental abnormalities. The issue reinforces the need for a debate on this severe problem of public health (Opaleye, 2006)

It is estimated that of all gestations 15% end up in abortion and that 3% of live newborns show some type of congenital defect (Schüler-Faccini et al., 2001). The rate of gestations exposed and unsuccessful abortion attempts is still unknown, perhaps because most women Hall P., attempt it eventually abort (Moreira, 2001).

The literature shows an association between misoprostol and malformation outcomes; frequency ranges between 2.2% and 10% but could be higher due to study limitations (Costa, 1993; Mengue, 1998).

There are studies that relate the Moebius Sequence (Syndrome) to the use of misoprostol during pregnancy. Reports associate severe uterine contractions, caused by the use of the medication, to ischemic events in the brain development of the fetus. Other malformations, such as facial paralysis, equinovarus foot, limb reduction, arthrogryposis and syndactylia, are also mentioned (Gonzalez, 1993; Shepard, 1995; Pastuszak, 1998; Nunes, 1999; Vargas, 2000; Martins, 2001; Sánchez, 2003; Marques-Dias, 2003; Opaleye, 2006)

Studies published in the literature show the relation between the outcomes caused by vascular disruption, such as the Moebius Syndrome, and outcomes of limb reduction due to the use of misoprostol during pregnancy (Schüler, 1999). Findings of Barbosa

(2005) show the high prevalence of the use of misoprostol in clandestine abortion attempts among mothers of individuals with the Moebius Syndrome.

In the present study, even without showing significant statistical power, has evidence that the use of misoprostol in the first trimester of pregnancy can cause besides of birth defects, prematurity and neonatal complications. We need more effective and clarifying information related to the use of misoprostol during pregnancy.

### REFERENCES

Abdel-Aleem H, Villar J., Gulmezoglu AM, Mostafa SA, Youssef AA, Shokry M, Watzer B.2004. The pharmacokinetics of the prostaglandin E1 analogue misoprostol in plasma and colostrum after postpartum oral administration. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 108(1): 25-8.

AGI - Alan Guttmacher Institute. 1996. An overview of clandestine abortion in Latin America. New York: AGI.

Barbosa RM AM. 1993. The Brazilian experience with Cytotec. *Stud Fam Plann* 24(4):236-240.

Barbosa RC, Nogueira MB., Giacheti CM. 2005. Síndrome de Möebius relacionada ao uso do misoprostol (Cytotec®) como abortivo - Moebius syndrome related to misoprostol (cytotec®) use as an abortifacient. *RBPS* 18(3): 140-144.

Bauer TA, Brown DK, Chai LK. 1997. Vaginal misoprostol for term labor induction. *Ann Pharmacother* 31(11): 1391-3.

Blanchard K, Winikoff B., Ellertson C. 1999. Misoprostol Used Alone for the Termination of Early Pregnancy: A Review of the Evidence. *Contraception* 59: 209-217.

Carbonell JL, Rodriguez J, Delgado E, Sanchez C, Vargas F, Valera L, Mari J, Valero F, Salvador I, Llorente M. 2004. Vaginal misoprostol 800 microg every 12 h for second-trimester abortion. *Contraception* 70(1): 55-60.

Coelho HLL. 1998. Misoprostol: a solução não é tão simples - Misoprostol: the solution is not so easy. *Rev. Saúde Pública* 32(4): 394-5.

Costa SH, Vessey MP. 1993. Misoprostol and illegal abortion in Rio de Janeiro, Brazil. *Lancet* 341(8855): 1258-61.

Dahiya K, Madan S, Hooda R, Sangwan K, Khosla AH. 2005. Evaluation of the efficacy of mifepristone/misoprostol and methotrexate/misoprostol for medical abortion. *Indian J Med Sci* 59(7): 301-6.

da Silva Dal Pizzol T, Knop FP, Mengue SS. 2006. Prenatal exposure to misoprostol and congenital anomalies: systematic review and meta-analysis. *Reprod Toxicol* 22(4): 666-71.

da Silva Dal Pizzol T, Tierling VL, Schuler-Faccin LM, Sanseverino MT, Mengue S S. 2005. Reproductive results associated with misoprostol and other substances utilized for interruption of pregnancy. *Eur J Clin Pharmacol* 61(1): 71-2.

Garris RE, Kirkwood CF. 1989. Misoprostol: a prostaglandin E1 analogue. *Clin Pharm* 8(9): 627-44.

Goldberg AB, Greenberg MB, Darney PD. 2001. Misoprostol and pregnancy. *N Engl J Med* 344(1): 38-47.

Goldberg AB, Greenberg MB, Darney PD. 2004. Misoprostol and pregnancy. *N Engl J Med* 344: 38-47.

Goldberg AB, Wing DA. 2003. Induction of labor: the misoprostol controversy. *J Midwifery Womens Health* 48(4): 244-8.

Goldman LA, García SG, Díaz J, Yam EA. 2005. Brazilian obstetrician-gynecologists and abortion: a survey of knowledge, opinions and practices. *Reprod Health* 2:10.

Gonzalez CH, Marques-Dias MJ, Kim CA, Sugayama SM, Da Paz JA, Huson SM, Holmes LB. 1998. Congenital abnormalities in Brazilian children associated with misoprostol misuse in first trimester of pregnancy. *Lancet* 351(9116): 1624-7.

Gonzalez CH, Vargas FR, Perez ABA, Kim CA, Brunoni D, Marques-Dias MJ, Leoni CR, Correia-Neto J, Llerena Junior JC, de Almeida JC. 1993. Limb deficiency with or without Mobius sequence in seven Brazilian children associated with misoprostol use in the first trimester of pregnancy. *Am J Med Genet* 47: 59-64.

Hall P. OMS - World Health Organization -. 2005. What has been archived, what have been the constraints and what are the future priorities for pharmaceutical product related R&D relevante to the reproductive health needs of developing countries. Morges, Switzerland.

<[http://www.drugs.com/pdr/methotrexate\\_sodium\\_injection.html](http://www.drugs.com/pdr/methotrexate_sodium_injection.html)> Acesso em out 2007.

<<http://www.redesaude.org.br>> Acesso em out 2007. Rede saúde.

Marques-Dias MJ, Gonzalez CH, Rosemberg S. 2003. Mobius sequence in children exposed in utero to misoprostol: neuropathological study of three cases. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 67(12): 1002-7.

Martins RHG, Nakanishi M, Dias NH, Sousa JC, Tamashiro IA. 2001. Seqüência de Moebius: Manifestações Clínicas e Avaliação Auditiva. - Moebius Sequence: Clinical Manifestations and Hearing Assessment. *Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico. Facial* 67(4):440-446.

Mengue SS, Schenkel EP, Duncan BB, Schmidt MI. 1998. Prevalence and clinical correlates of unsuccessful use of drugs to induce menstruation. *Contraception* 57(2): 93-7.

Miller G. 2007. Neurological disorders: The Mystery of the Missing Smile. *Science* 316: 826-827.

Miller MT, Stromland K, Ventura L, Johansson M, Bandim JM, Gillberg C (2004). "Autism with ophthalmologic malformations: the plot thickens." *Trans Am Ophthalmol Soc* 102: 107-20; discussion 120-1.

Ministry of Health - Ministério da Saude. 2007. <[http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/painel\\_%20indicadores\\_do\\_SUS.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/painel_%20indicadores_do_SUS.pdf)>

Acesso em: 08 Jan 2008.

Montes CC, Vicedo TB. 2005. Eficacia y seguridad de misoprostol en obstetricia. *Farm Hosp* 29(3): 177-184.

Moreira ATR, Teixeira S, Ruthes HI, Miranda AB, Guerra DR. 2001. Síndrome de Moebius associada a artrogripose: relato de caso e revisão da literatura - Moebius syndrome associated with arthrogryposis: case report and literature review. *Arq Bras Oftalmol* 64: 576-9.

Nothnagle M, Taylor JS. 2004. "Medical methods for first-trimester abortion." *Am Fam Physician* 70(1): 81-3.

Nunes ML, Friedrich MA, Loch LF. 1999. Association of misoprostol, Moebius syndrome and congenital central alveolar hypoventilation. Case report. *Arq Neuropsiquiatr* 57(1): 88-91.

Opaleye ES (2006). Avaliação de riscos teratogênicos em gestões expostas ao misoprostol: um estudo de caso-controle. Fortaleza, Universidade Federal do Ceará.

Orioli IM, Castilla EE. 2000. Epidemiological assessment of misoprostol teratogenicity. *Bjog* 107(4): 519-23.

Pastuszek AL, Schuler L, Speck-Martins, CE, Coelho, KFA, Cordello, SM, Vargas, F, Brunoni D, Schwarz, IVD, Larrandaburu M, Safatle H, Meloni VFA, Koren G. 1998. Use of Misoprostol during Pregnancy and Mobius' Syndrome in Infants. *The new England Journal of medicine* 338Volume 338(26), 25 June 1998, pp 1881-1885 (26): 1881-1885.

Pitner SE, Edwards JE, McCormick WF. 1965. Observations on the pathology of the Moebius syndrome. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 28: 362-67.

Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM, Del Valle GO, Delke I, Schroeder PA, Briones, D K. 1993. Labor induction with the prostaglandin E1 methyl analogue misoprostol versus oxytocin: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 81(3): 332-6.

Schuler L, Pastuszek A, Sanseverino TV, Orioli IM, Brunoni D, Ashton-Prolla P, Silva da Costa F, Giugliani R, Couto AM, Brandao SB, Koren G. 1999. Pregnancy outcome after

exposure to misoprostol in Brazil: a prospective, controlled study. *Reprod Toxicol* 13(2): 147-51.

Shepard TH. 1995. Möbius syndrome after misoprostol: a possible teratogenic mechanism. *Lancet*: 346- 780.

Tischfield MA, Bosley TM, Salih MA, Alorainy IA, Sener EC, Nester MJ, Oystreck DT, Chan WM, Andrews C, Erickson RP, Engle EC. 2005. Homozygous HOXA1 mutations disrupt human brainstem, inner ear, cardiovascular and cognitive development. *Nat Genet* 37(10): 1035-7.

Vargas FR, Schuler-Faccini L, Brunoni D, Kim C, Meloni VF, Sugayama SM, Albano L, Llerena JC Jr, Almeida JC, Duarte A, Cavalcanti DP, Goloni-Bertollo E, Conte A, Koren G, Addis A. 2000. Prenatal exposure to misoprostol and vascular disruption defects: a case-control study. *Am J Med Genet* 95(4): 302-6.

Vejborg TS, Nilas L, Rørbye C. 2007. Medical management of first trimester miscarriage according to ultrasonographic findings. *Acta Obstet Gynecol Scand* 86(5): 604-9.

Yilmaz B, Kelekci S, Ertas IE, Ozel M, Sut N, Mollamahmutoglu L, Danisman N. 2007. Randomized comparison of second trimester pregnancy termination utilizing saline moistened or dry misoprostol. *Arch Gynecol Obstet* 276(5): 511-6.

**Table 1:** Doses of misoprostol used

<b>Total dose <math>\mu\text{g}</math></b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>malformation</b>	<b>Intercurrence</b>
200-800	57	38.8	0	5
1000-1600	40	27.2	5	5
1800-2400	13	8.8	0	0
2600-3200	10	6.8	0	3
3400-4000	6	4.1	0	1
>4000	19	12.9	0	1
unknown	2	1.4	0	0
Total	147	100.0	5	15

**Table 2:** Main gestational outcomes

Outcome	Case		Control		OR <sup>b</sup>	P <sup>a</sup>
	n	%	n	%		
Abortion	28/147	19.0	8/147	5.4	4.088	0.001
Intercurrences <sup>c</sup>	16 /120	13.3	4/139	2.9	5.192	0.002
Male	50/112	44.6	64/137	46.7	1.087	0.799
Weight < 2500g	8/110	7.3	6/134	4.5	1.423	0.596
Gestational age $\leq 35$ <sup>d</sup>	11/111	9.9	2/135	1.5	7.315	0.004
Malformation <sup>c</sup>	5/120	4.2	1/120	0.7	6.000	0.076

<sup>a</sup> Statistical significance when P is less than 0.05

<sup>b</sup> OR has a confidence interval of 95%

<sup>c</sup> Excluded abortion

<sup>d</sup> Gestational age  $\leq 35$  = Prematurity

**Table 3:** Description of malformations and neonatal intercurrents of cases

<b>Malformation cases</b>	<b>Dose µg</b>	<b>Gestation al quarter of exposure</b>	<b>Controls</b>	<b>Exposure of controls</b>
Constriction ring on arms	1600	1 <sup>st</sup>	N NB*	Dental X-ray
Hydrocephaly, umbilical cord malformation (single umbilical artery)	1200	1 <sup>st</sup>	N NB*	Hair dye – without confirmed exposure
Congenital facial paralysis and absence of lip orbicular	1600	1 <sup>st</sup>	N NB*	Hair dye
Cleft palate	1600	1 <sup>st</sup>	N NB*	Occupational exposure to surgical material
Equinovarus foot and legs	1200	1 <sup>st</sup>	N NB*	X-ray
<b>Intercurrents</b>				
Cyanosis, respiratory problems	3000	1 <sup>st</sup>	N NB*	Non-confirmed exposure
Hepatosplenomegaly, pulmonary hypertension, and persistent fetal circulation	800	1 <sup>st</sup>	N NB*	Hair dye – without confirmed exposure
Apnea, sepsis, hyaline membrane, hypothermia	12800	1 <sup>st</sup>	Abortion	Hair dye
Intestinal bleeding	4000	1 <sup>st</sup>	N NB*	Topical cream
Hyperactivity, sleep disorder	1600	1 <sup>st</sup>	N NB*	Non-confirmed exposure
Respiratory disease	3200	1 <sup>st</sup> and 2 <sup>nd</sup>	N NB*	Progesterone (Estradiol)
Hemangioma (abdominal-plane)	1600	1 <sup>st</sup>		Diclofenac
Serum-blood bossae	1200	1 <sup>st</sup>	N NB*	Magnesium hydroxide
Premature rupture of membranes	3200	1 <sup>st</sup>	N NB*	Mammography
Respiratory dysfunction, heart murmur	1000	1 <sup>st</sup>	N NB*	Hair dye
Neonatal death	1000	1 <sup>st</sup>	N NB*	Xerography
Respiratory problem, hyaline membrane	800	1 <sup>st</sup>	N NB*	Hair dye
Premature rupture of membranes, infection	400	1 <sup>st</sup>	N NB*	Contact with surgical material
Oligodramnio	1200	1 <sup>st</sup>	N NB*	Hair dye
Placental hypoperfusion	800	1 <sup>st</sup>	N NB*	Hair dye
Respiratory insufficiency	600	1 <sup>st</sup>	N NB*	Topical cream

\* N NB – normal newborn

## **CAPÍTULO IV**

### **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

---

Apesar de o aborto ser considerado ilegal no Brasil, a OMS (Organização Mundial da Saúde) estima que 31% das gestações resultam na perda gestacional, seja ela espontânea ou provocada (OMS, 2005).

O Brasil gasta, a cada ano, cerca de US\$ 10 milhões no atendimento das complicações causadas por aborto, o qual ocupa o quarto lugar nas causas de mortalidade materna no país. (Ministério da Saúde).

No período de 1999 a 2002 foram registradas no Brasil 6.301 mortes maternas, 538 delas relacionadas a abortos. Quatorze por cento destas mortes (56/538) ocorreram entre meninas de até 15 anos. Os dados resultam do acompanhamento de casos de mulheres que praticaram aborto (ou sofreram abortos espontâneos) e que passaram por curetagens em hospitais públicos (Ministério da Saúde).

Em 2002, o Brasil registrou 74,5 óbitos maternos por 100 mil nascidos vivos, enquanto nos países desenvolvidos esses valores encontram-se na faixa de 6 a 20 óbitos. Esse quadro mostra que estamos diante de um grave problema de saúde pública. De acordo com o percentual de morte materna decorrentes de aborto em 2004 no Brasil, segundo raça/cor, calcula-se que 37,6% dos casos foram feitos por brancos, 41,1% por pardos, 11,2% por negros, 0,7% por indígenas e em 9,2% não obtiveram informações (Ministério da Saúde).

A morte de mulheres por causas ligadas a gravidez, aborto, parto e puerpério é, em sua quase totalidade, evitável, segundo o ministério da saúde. No ano de 2004, estudos comprovaram que nos grupos de raça/cor branca (37,6%) e parda (41,1%) existe uma incidência maior de morte materna, comparada a grupos de cor preta (11,2%), indígenas (0,7%) ou que não informaram (9,2%). E o percentual de óbitos decorrentes de aborto em

2004 ficou entre 8% e 10% entre os grupos de raça/cor branca, preta e parda (Ministério da Saúde).

As maiores taxas de curetagens estão no Nordeste (5,5 a cada mil mulheres), no Norte (4,48) e no Sudeste (4,13). A menor taxa está no Sul (2,65). O dossiê não engloba os atendimentos realizados na rede privada. Estima-se que, em caso de abortamento, apenas uma em cada cinco mulheres procure o hospital, o que pode significar, no Brasil, a ocorrência anual de cerca de um milhão de abortos clandestinos (<http://www.redesaude>).

De acordo com Coelho (1998), não há no mercado farmacêutico brasileiro um outro medicamento igualmente útil, seguro e eficaz para o uso em obstetrícia. A situação é muito complexa, já que esse uso não foi autorizado pelo governo brasileiro e nem sequer pelo laboratório produtor do medicamento, o qual permanece na cômoda situação de auferir os lucros sem pagar o ônus de responsabilizar-se pelo emprego do misoprostol em obstetrícia. Vejborg (2007) diz que uma simples dose de misoprostol reduziria o número de intervenções cirúrgicas.

Um estudo de 2001, realizado por Moreira e cols. em Salvador, mostra que no Brasil 52,3% de mulheres não planejaram a gestação, e destas, 16% tentaram algum método abortivo.

Outro estudo em maternidades públicas de Fortaleza relata que 64% das gestações não eram planejadas, 32% não eram desejadas, 13,1% das pacientes utilizaram algum recurso para induzir menstruação e 6,8% tentaram aborto. Cerca de 22% das gestantes realizam pré-natal adequadamente, enquanto 33% foram de forma inadequada e 44,5% de modo intermediário. Este estudo ressalta a necessidade de uma discussão mais ampla relacionada a programas de planejamento familiar, aborto, incidência de órgãos

reguladores de medicamentos, influência ambiental previsível em teratogenicidade e cuidados a pacientes com malformações congênitas (Opaleye, 2006).

A preocupação decorrente da prática clandestina do uso de misoprostol como abortivo passa a ser possibilidade de risco teratogênico aumentado, como se pode constatar na amostra do SIAT e em vários estudos na literatura (Gonzalez e cols., 1998; Pastuszak e cols., 1998; Schüler e cols., 1999; Vargas 2000; Oriolli e Castilla, 2000, Schwartzman, 2001, Barbosa, 2005; Miller, 2007). No Brasil, os fatores culturais, políticos e religiosos afetam uma potencial legalização do aborto em curto prazo. Existem discussões em torno da proposta de um Anteprojeto de Lei, que sugere a alteração no Código Penal para permitir o aborto no caso de constatar que o feto apresenta graves e irreversíveis anomalias físicas ou mentais, reforçando a necessidade de discutir esse grave problema de saúde pública. (Opaleye, 2006)

Estima-se que de todas as gestações reconhecidas 15% terminem em aborto e que 3% dos recém-nascidos vivos apresentam algum defeito congênito (Schüler e cols., 2001). A proporção de gestações expostas a tentativas de aborto malsucedidas ainda não é conhecida, talvez porque a maioria das mulheres que tentam aborto realmente aborta (Moreira e cols., 2001).

A literatura mostra que existe uma associação do misoprostol com desfechos de malformação, com frequências que variam entre 2,2% e 10% e que podem ter uma proporção maior devido às limitações dos estudos (Costa, 1993, Mengue, 1998).

Existem estudos que relacionam a Seqüência (Síndrome) de Möebius ao uso do misoprostol durante a gestação. Relatos associam fortes contrações uterinas, causadas pelo uso do medicamento, a eventos isquêmicos no desenvolvimento cerebral do feto. Outras malformações como paralisia facial, pé eqüino-varos, defeitos de redução de membros,

artrogripose e sindactilia, também são citadas como características desta síndrome. (Gonzalez e cols., 1993, Pastuszak e cols., 1998, Nunes, 1999, Vargas e cols., 2000, Martins e cols., 2001, Sánchez e cols., 2003, Marques-Dias, 2003, Opaleye, 2006).

Estudos da literatura mostram a relação entre os desfechos causados por disfunção vascular, como a Síndrome de Möebius, e desfechos com redução de extremidades pelo uso do misoprostol durante a gestação (Pitner, 1965, Schüller, 1999). Os achados de Barbosa (2005) expõem a alta prevalência do uso de misoprostol em tentativas de aborto clandestinas entre as mães de indivíduos com a Síndrome de Möebius.

Nosso trabalho não apresentou poder estatístico significativo para malformação. Porém, por uma questão amostral, esse resultado poderia ter significância com um caso a mais nas malformações. A presença da Síndrome de Möebius em um deles (paralisia facial congênita) é um forte indicativo da teratogenicidade, pois concorda com a literatura. Além disso, nossos estudos sugerem que a exposição ao misoprostol durante o primeiro trimestre gestacional aumenta o risco de prematuridade e complicações neonatais.



Abdel-Aleem H. 2004. Misoprostol for labour induction. Reproductive Health Library commentary. Oxford: Reproductive Health Library, OMS 7.

Adam MP MM, Beck AE, Kwan A, Enns GM, Clericuzio C, Hoyme E. 2003. Methotrexate/misoprostol embryopathy: report of four cases resulting from failed medical abortion. Am J Med Genet A 123(1):72-78.

AGI - Alan Guttmacher Institute- Abdel-Aleem H VJ, Gulmezoglu AM, Mostafa SA, Youssef AA, Shokry M, Watzer B. 1999. Abortion in Context: United States and Worldwide - Sharing responsibility: women, society and abortion worldwide.

AGI - Alan Guttmacher Institute. 1996. An overview of clandestine abortion in Latin America. New York.

AGI - Alan Guttmacher Institute. 2007. Facts on Induced Abortion Worldwide. New York.

Albano LMJ SJ, Ramos PCPF, Brunoni D. 1993. Atresia de coanas: relato de um caso em que o uso do misoprostol como abortivo falhou. Rev Paul Pediatr 11(3):217-220.

Almeida MBV FE, Malheiros HA, Amaral APCA, Almeida RC, Gusmão AMV. 2004. Síndrome de Moebius. Rev Bras Ortop.

Bandim JM VL, Miller MT. 2003. Autism and Möbius sequence: an exploratory study of children in northeastern Brazil. *Arq Neuro-Psiquiatr* 61:181-185.

Barbosa RC NM, Giacheti CM. 2005. Síndrome de Möebius relacionada ao uso do misoprostol (Cytotec®) como abortivo - Moebius syndrome related to misoprostol (cytotec®) use as an abortifacient. *RBPS* 18(3):140-144.

Barbosa RM AM. 1993. The Brazilian experience with Cytotec.

BENFAM - Sociedade Civil de Bem Estar Familiar no Brasil. 1996. Pesquisa nacional sobre demografia e saúde. Rio de Janeiro (RJ).

Blanchard K WB, Ellertson C. 1999. Misoprostol Used Alone for the Termination of Early Pregnancy: A Review of the Evidence. *Contraception* 59:209-217.

Carbonell JL RJ, Delgado E, Sanchez C, Vargas F, Valera L, Mari J, Valero F, Salvador I, Llorente M. 2004. Vaginal misoprostol 800 microg every 12 h for second-trimester abortion. *Contraception* 70(1):55-60.

Carlan SJ BS, Blust D, O'Brien WF. 2001. Safety and efficacy of misoprostol orally and vaginally: a randomized trial. *Obstetrics & Gynecology* 98:107-112.

Coelho HLL. 1991. Selling abortifacients over the counter in pharmacies in Fortaleza, Brazil. *Lancet* 338:247.

Coelho HLL. 1993. Misoprostol and illegal abortion in Fortaleza, Brazil. *Lancet* 341:1261-1263.

Coelho HLL. 1998. Misoprostol: a solução não é tão simples - Misoprostol: the solution is not so easy. *Rev Saúde Pública* 32(4):394-395.

Coelho KE SM, Veiga CM. 2000. Misoprostol embryotoxicity: clinical evaluation of fifteen patients with arthrogyrosis. *Am J Med Genet* 95:297.

Costa SH VM. 1993. Misoprostol and illegal abortion in Rio de Janeiro, Brazil. *Lancet* 341(8855):1258-1261.

Costa SH VM. 1998. Commercial availability of misoprostol and induced abortion in Brazil. *Int J Gynaecol Obstet* 63:131-139.

Creinin MD FM, Teal S, Chen A, Schaff EA, Meyn LA. 2004. A randomized comparison of misoprostol 6 to 8 hours versus 24 hours after mifepristone for abortion. *Obstet Gynecol* 103:851-859.

Ferraz MB OL, Atra E, Bennett K. 1992. Performance of the McMaster rheumatoid arthritis measurement questionnaire in Brazilian patients. *J Rheumatol* 19(12):1994-1995.

Fiche técnica Cytotec® - <http://www.pfiser.com.br/bulas/pdf/cytotec.pdf>. 2007.

- FLASOG - Federacion Latinoamericana de Sociedades de Obstetricia y Ginecologia - Faúndes A CJ, Agudelo AC, Escobelo J, Rizzi R, Tavera L, Velazco A. 2007. Uso de misoprostol em obetrícia e ginecologia. Santa Cruz de la Sierra.
- Fonseca W. 1993. Congenital malformation of the scalp and cranium after failed first trimester abortion attempt with misoprostol. *Clin Dysmorph* 2:76-80.
- Fonseca W MC, Correia LL, Parente JAM, Oliveira CF. 1996. Determinantes do aborto provocado entre mulheres admitidas em hospitais em localidade da região Nordeste do Brasil- Determinants of iduced abortion among poor women admitted to hospitals in locality of the region northeast Brazil. *Rev Saúde Pública* v n1 São Paulo 30(1).
- Fonseca WVC. 1991. Misoprostol and congenital malformations. *Lancet* 337:762-763.
- Garris RE, Kirkwood CF. 1989. Misoprostol: a prostaglandin E1 analogue. *Clinical Pharmacology* 8:627-644.
- Goldani MZ, Barbieri MA, Bettiol H, Barbieri MR, Tomkins A. 2001. Infant mortality rates according to socioeconomic status in a Brazilian city. *Rev Saude Publica* 35(3):256-261.
- Goldberg AB, Greenberg MB, Darney PD. 2001. Misoprostol and pregnancy. *N Engl J Med* 344(1):38-47.

Goldberg AB, Greenberg MB, Darney PD. 2004. Misoprostol and pregnancy. *N Engl J Med* 344:38-47.

Goldberg AB, Wing DA. 2003. Induction of labor: the misoprostol controversy. *J Midwifery Womens Health* 48(4):244-248.

Gonzalez CH, Marques-Dias MJ, Kim CA, Sugayama SM, Da Paz JA, Huson SM, Holmes LB. 1998. Congenital abnormalities in Brazilian children associated with misoprostol misuse in first trimester of pregnancy. *Lancet* 351(9116):1624-1627.

Gonzalez CH, Vargas FR, Perez ABA, Kim CA, Brunoni D, Marques-Dias MJ, Leoni CR, Correia-Neto J, Llerena Junior JC, de Almeida JC. 1993. Limb deficiency with or without Mobius sequence in seven Brazilian children associated with misoprostol use in the first trimester of pregnancy. *Am J Med Genet* 47:59-64.

Haimov-Kochman R, Arbel R, Sciaky-Tamir Y, Brzezinski A, Laufer N, Yagel S. 2007. Risk factors for unsuccessful medical abortion with mifepristone and misoprostol. *Acta Obstet Gynecol Scand* 86(4):462-466.

<http://medicationabortion.com/Spanish/misoprostol/index.html>. 2007. El aborto com medicamentos.

<http://www.infonet.com.br/saude/ler.asp?id=59303&titulo=saude>. 2007. Efeitos do Misoprostol (Citotec) no corpo da mulher.

<http://www.redesaude.org.br>. 2007. Rede saúde.

[http://www.virtual.unifesp.br/servicos/moebius/info\\_causa.htm](http://www.virtual.unifesp.br/servicos/moebius/info_causa.htm). 2006. Síndrome de Möebius - o eu é - causa.

<http://www.womenonwaves.org/attachment-682-pt.html>. 2007. Legislação sobre o Aborto. Women On Waves.

Jabs EW. 1998. Toward understanding the pathogenesis of craniosynostosis through clinical and molecular correlates. *Clin Genet* 53(2):79-86.

Lapaire O, Zanetti-Dällenbach R, Weber P, Hösli I, Holzgreve W, Surbek D. 2007. Labor induction in preeclampsia: is misoprostol more effective than dinoprostone? *J Perinat Med.* 35(3):195-199.

Marques-Dias MJ, Gonzalez CH, Rosemberg S. 2003. Mobius sequence in children exposed in utero to misoprostol: neuropathological study of three cases. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 67(12):1002-1007.

Martins RHG, Nakanishi M, Dias NH, Sousa JC, Tamashiro IA. 2001. Sequência de Moebius: Manifestações Clínicas e Avaliação Auditiva. - Moebius Sequence: Clinical Manifestations and Hearing Assessment. Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial.

Mengue SS, Schenkel EP, Duncan BB, Schmidt MI. 1998. Prevalence and clinical correlates of unsuccessful use of drugs to induce menstruation. *Contraception* 57(2):93-97.

Miller G. 2007. Neurological disorders: The Mystery of the Missing Smile. *Science* 316:826-827.

Miller MT, Strömland K, Gillberg C, Johansson M, Nilsson EW. 1998. The puzzle of autism: an ophthalmologic contribution. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 96:369-385.

Miller MT, Strömland K. 1999. The Möbius sequence: a relook. *J AAPOS* 3:199-208.

Montes CC, Vicedo TB. 2005. Eficacia y seguridad de misoprostol en obstetricia. *Farm Hosp.* 29(3):177-184.

Moreira ATR, Teixeira S, Ruthes HI, Miranda AB, Guerra DR. 2001. Síndrome de Moebius associada a artrogripose: relato de caso e revisão da literatura - Moebius syndrome associated with arthrogryposis: case report and literature review. *Arq Bras Oftalmol* 64:576-579.

Opaleye ES. 2006. Avaliação de riscos teratogênicos em gestões expostas ao misoprostol: um estudo de caso-controle. Fortaleza: Universidade Federal do Ceará. 159 p.

Orioli IM, Castilla EE. 2000. Epidemiological assessment of misoprostol teratogenicity. *Bjog* 107(4):519-523.

Passos EP, Freitas F, Salazar C, da Cunha JSL. 2001. Abortamento. In: Freitas F, Martins-Costa Sh, Ramos JGL, Magalhães JA. Rotinas em obstetrícia. 4ª ed. Porto Alegre. p. 60-67.

Pastuszak AL, Schuler L, Speck-Martins, CE, Coelho, KFA, Cordello, SM, Vargas, F, Brunoni D, Schwarz, IVD, Larrandaburu M, Safattle H, Meloni VFA, Koren G. 1998. Use of Misoprostol during Pregnancy and Mobius' Syndrome in Infants. *N Engl J Med*. 1998 Jun 25;338(26):1881-5.

Paumgarten FJ, Magalhães-de-Souza CA, de-Carvalho RR, Chahoud I. 1995. Embryotoxic effects of misoprostol in the mouse. *Braz J Med Biol Res* 28(3):355-361.

Pitner SE, Edwards JE, McCormick WF. 1965. Observations on the pathology of the Moebius syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 28:362-367.

Pupo Filho RA, Cardoso TAL, Martins JRO. 1999. Síndrome de Moebius, uma patologia emergente no Brasil. *Rev Paul Pediatría* 17:91-94.

Rizos M, Negrón RJ, Serman N. 1998. Mobius syndrome with dental involvement: a case report and literature review. *Cleft Palate Craniofacial J* 35(3):262-268.

Roth M, Garcias FL, Ferreira FL, Roth JM. 1996. Seqüência de Möebius. Arq Cat Med 25:61-64.

Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM, Del Valle GO, Delke I, Schroeder PA, Briones, D K. 1993. Labor induction with the prostaglandin E1 methyl analogue misoprostol versus oxytocin: a randomized trial. Obstet Gynecol 81(3):332-336.

Schor N, Alvarenga AT. 2007. O aborto: um resgate histórico e outros dados. <<http://www.fsp.usp.br/SCHOR.HTM>> Acesso: em dez 2007.

Schüler-Faccini L, Leite JCL, Sanseverino MTV, Peres RM. 2002. Avaliação de teratogênicos na população Brasileira. Ciência e Saúde Coletiva 7(1):65-71.

Schüler-Faccini SL, Cecchin CR. 2001. Teratogênese humana e o SIAT. In: Sanseverino MTV SD, Schüler-Faccini L. Manual de Teratogênese. 1ª ed. Porto Alegre: Ed. Universidade/UFRGS; p. 11-17.

Schuler L, Pastuszek A, Sanseverino TV, Orioli IM, Brunoni D, Ashton-Prolla P, Silva da Costa F, Giugliani R, Couto AM, Brandao SB, Koren G. 1999. Pregnancy outcome after exposure to misoprostol in Brazil: a prospective, controlled study. Reprod Toxicol 13(2):147-151.

Schwartzman L, Abeche AM. 2001. Abortivos. In: Sanseverino MTV, Spritzer DT, Schüler-Faccini L. Manual de Teratogênese. 1ª ed. Porto Alegre: Ed. Universidade/UFRGS; p. 261-273.

Stitely ML, Browning J, Fowler M, Gendron RT, Gherman RB. 2000. Outpatient cervical ripening with intravaginal misoprostol. *Obstet Gynecol* 96(5 Pt 1):684-688.

Tischfield MA, Bosley TM, Salih MA, Alorainy IA, Sener EC, Nester MJ, Oystreck DT, Chan WM, Andrews C, Erickson RP, Engle EC. 2005. Homozygous HOXA1 mutations disrupt human brainstem, inner ear, cardiovascular and cognitive development. *Nat Genet* 37(10):1035-1037.

van der Zwaag B, Burbach JP, Scharfe C, Oefner PJ, Brunner HG, Padberg GW, van Bokhoven H. 2005. Identifying new candidate genes for hereditary facial palsy on chromosome 3q21-q22 by RNA in situ hybridization in mouse. *Genomics* 86(1):55-67.

Vargas FR, Schuler-Faccini L, Brunoni D, Kim C, Meloni VF, Sugayama SM, Albano L, Llerena JcJr, Almeida JC, Duarte A, Cavalcanti DP, Goloni-Bertollo E, Conte A, Koren G, Addis A. 2000. Prenatal exposure to misoprostol and vascular disruption defects: a case-control study. *Am J Med Genet* 95(4):302-306.

Väyrynen W, Heikinheimo O, Nuutila M. 2007. Misoprostol-only versus mifepristone plus misoprostol in induction of labor following intrauterine fetal death. *Acta Obstet Gynecol Scand* 86(6):701-705.

Ventura LMVO. 2001. Seqüência de Möbius: estudo comparativo das anomalias e distúrbios funcionais em crianças com ou sem uso de misoprostol, durante e gestação. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais.

Verzijl HT, van der Zwaag B, Lammens M, ten Donkelaar HJ, Padberg GW. 2005. The neuropathology of hereditary congenital facial palsy vs Möbius syndrome. *Neurology*. 22(4):649-653.

OMS - World Health Organization. 1997. Medical methods for termination of pregnancy: report of a OMS Scientific Group. Geneva.

OMS - World Health Organization. 1998. Unsafe abortion: global and regional estimates of incidence and mortality due to unsafe abortion.

OMS - World Health Organization. 2000. Drug Information - General Policy Issues.

Hall P. OMS - World Health Organization - 2005. What has been archived, what have been the constraints and what are the future priorities for pharmaceutical product related R&D relevant to the reproductive health needs of developing countries -. Morges, Switzerland.

Wilson JG. 1977. Teratogenic effects of environmental chemicals. *Fed Proc* 36(5):1698-1703.

Winikoff B, Davis AR. 2007. Abortion is for women. *Lancet* 369 (9).

Yilmaz B, Kelekci S, Ertas IE, Ozel M, Sut N, Mollamahmutoglu L, Danisman N. 2007. Randomized comparison of second trimester pregnancy termination utilizing saline moistened or dry misoprostol. *Arch Gynecol Obstet* 276(5):511-516.