**EVIDÊNCIAS DO EFEITO TERATOGÊNICO E ABORTIVO DO MISOPROSTOL DURANTE A GESTAÇÃO**

socepis1@gmail.com Sociedade Cearense de Pesquisa e Inovações em Saúde

 **Weliton Pereira da Luz Júnior1, Tatiane Carvalho da Silva Brandão1, Emanuel Loureiro Lima1, Karolynne Costa Lopes1, Gabriel Sousa Silva1, Nelson Jorge Carvalho Batista1.**

1 Centro Universitário Santo Agostinho, UNIFSA. Teresina/PI. (welitonpereiraluz@gmail.com)

**Resumo:** O parto induzido (PI) é aquele desencadeado artificialmente em uma mulher grávida após a idade de viabilidade fetal. Aborto é a suspensão premeditada da gravidez, que resulta na morte do embrião. O Misoprostol é um análogo sintético de prostaglandina E1 atua na indução de trabalho e favorecendo a maturação do colo uterino. O presente estudo descreveu a produção científica acerca dos possíveis efeitos teratogênicos que podem ocorrer em fetos provocados pelo uso do misoprostol durante o período de gestação. Revisão integrativa de literatura, com os descritores: misoprostol, *teratogenecity*, *abortion*. Inclusão de artigos que abordassem a temática, descritos na íntegra e publicados pelo menos nos últimos 5 anos; bases de dados: MEDLINE, Scielo, PubMed*, LILACS, Google Scholar e Cochrane Library*; em português, inglês ou espanhol; E indexados no MaSH correspondente ao descritores em inglês: e DeCs para artigos em português. O misoprostol se mostrou como um real causador de danos teratogênicos quando usado durante a gestação e que é sugerido pelos autores do presente estudo.

**Palavras-chave/Descritores:** Misoprostol. Teratogenecidade. Aborto*.*

**Área Temática:** Temas Livres.

1. **INTRODUÇÃO**

O parto induzido (PI) é aquele desencadeado artificialmente em uma mulher grávida após a idade de viabilidade fetal, mas sem qualquer manifestação objetiva de trabalho em fase ativa e com membranas fetais intactas. A indicação de indução do trabalho de parto pode ser realizado antes ou após o termo. Dentre os problemas que levam a necessidade de indução do parto está colo maduro centralizado, apagamento de no mínimo 50%, dilatação mínima de 2 cm, apresentação cefálica, existência de proporção feto-pélvica e pré-eclâmpsia (EZEBIALU *et al.*, 2015).

A indução química do trabalho de parto no final da gestação por meio do misoprostol é usada para evitar complicações em situação de risco da mãe e/ou do feto. No entanto, ainda não existem dados suficientes de ensaios controlados para determinar a melhor dose que possa garantir a segurança da mãe e do feto e ainda não é possível garantir que essa droga não cause efeitos teratogênicos em ambos (ALFIREVIC, 2014).

 Além do mais, existe o fato de que a dose ideal e o controle dos efeitos colaterais do misoprostol ainda não estejam bem estabelecidos, apesar do seu uso constante. Em virtude disso, recomenda-se realizar mais pesquisas a fim de proporcionar o aprimoramento das condutas obstétricas, o que evidentemente beneficiará o binômio materno-fetal (SCAPIN, 2018).

Aborto é a suspensão premeditada da gravidez, que resulta na morte do embrião, a suspensão da gravidez é uma prática universal que ocorre em todas as partes do mundo. O método mais utilizado para fazer o aborto é a forma química por meio do uso do misoprostol. Este é o fármaco de referência no Brasil sendo restrito para uso hospitalar (OLIVEIRA *et al*., 2019).

O misoprostol é um análogo sintético de prostaglandina E1 desenvolvido inicialmente para atuar no tratamento e prevenção de úlceras gástricas e duodenais relacionada a anti-inflamatórios não hormonais, dispõe de aplicabilidade em obstetrícia, com ação útero-tônica e de amolecimento do colo uterino e indução de trabalho de parto atuando na maturação do colo uterino (BRASIL, 2017).

Em relação à utilização do misoprostol existe um protocolo estabelecido e organizado pelo ministério da saúde onde se estabelece a recomendação da dose adequada do fármaco de acordo com cada situação, determinada pela idade gestacional e ainda pelo objetivo que se deseja atingir podendo ser tratado como abortivo, indutor, como forma de interrupção da gravidez, preparação cervical para o aborto cirúrgico, além de evitar hemorragias pós-parto (BRASIL, 2012). Constam ainda no protocolo *da International Federation of Obstetrics and Gynecology* a disponibilidade desse medicamento e as principais vias de administração e quando cada uma das vias que devem ser utilizada (FIGO, 2017).

A relação entre as malformações congênitas provocadas pelo uso do misoprostol está ligada a uma ruptura vascular secundária ao útero que são geradas pelas contrações induzidas pela droga. Os neonatos expostos ao fármaco no útero têm uma tendência maior de apresentar defeitos congênitos, incluindo defeitos cranianos, extrofia da bexiga, artrogripose, paralisia do nervo craniano, malformações faciais, defeitos transversais terminais dos membros e Síndrome de Moebius (ZAREEN *et al*., 2017). O misoprostol aparece como um agente promotor de sintomas e anomalias em fetos de gestantes que fizeram o uso desse medicamento (LOPES *et al*., 2015; URBANO, 2015; AUFFRET *et al*., 2016). Neste contexto, é possível ressaltar a grande relevância de um conhecimento mais profundo sobre a forma que o misoprostol interage com o corpo do feto. A observação deste tema nos motivou, portanto, a realizar uma pesquisa com o enfoque nos efeitos causados pelo misoprostol nos fetos.

Diante do exposto este estudo tem como objetivo, analisar a produção científica vigente acerca dos possíveis efeitos teratogênicos nos fetos durante a gestação, provocados pelo uso de misoprostol, e assim observar os sinais e sintomas provocados pelo medicamento e verificar as patologias associadas aos efeitos danosos causados pelo uso misoprostol nos fetos nos fetos expostos.

1. **METODOLOGIA**

O presente estudo tratou de uma revisão de literatura pelo método revisão integrativa, com abordagem quantitativa. A revisão integrativa envolve uma pesquisa sistemática, ordenada sobre o conhecimento e que fornece informações mais amplas sobre um assunto/problema, constituindo (ERCOLE; MELO; ALCOFORADO, 2014). A questão de pesquisa foi elaborada com a aplicação da estratégia PICO. Diante disso surgiu a seguinte pergunta: Quais as evidências científicas nos últimos cincos anos sobre o efeito teratogênico do misoprostol em fetos expostos durante a gestação?

Utilizaram-se como critério de inclusão os estudos que tinham entre seus descritores “*misoprostol*”, “*teratogenecity*”, “*Abortion*” e “*Labor induction*”, artigos em português, inglês e espanhol que abordassem a sobre os efeitos teratogênicos do misoprostol em fetos, independentemente do método de pesquisa utilizado; descritos na íntegra e publicados pelo menos nos últimos 5 anos. Como critério de exclusão, optou-se por não utilizar artigos que não correspondiam ao objeto de estudo, textos que se encontravam incompletos, artigos que não estivessem disponíveis na íntegra *online*, que não forneciam informações suficientes para a temática e aqueles que não possuíam os descritores determinados pelos pesquisadores.

O levantamento bibliográfico foi realizado no período de janeiro a abril de 2020, utilizando descritores identificados nos Descritores Ciências da Saúde (DeCS) e no *Medical Subject Headings* (MeSH), por meio da consulta direta de livros específicos em bibliotecas e pela internet, no endereço eletrônico da plataforma da Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), indexados nas seguintes bases de dados: MEDLINE, Scielo, PubMed, Google Acadêmico, *Cochrane Library* e LILACS. A seleção dos estudos foi realizada por dois membros da equipe de revisão. Foi feito o cruzamento dos descritores utilizando operador *booleano* AND, pois foi o único que mostrou uma busca precisa acerca do foco da temática (Figura 1).

**Figura 1**- Fluxograma com os resultados da seleção dos artigos. Nas seguintes bases de dados MEDLINE, LILACS, SciELO, Google Acadêmico e PubMed, Cochrane Library.

**Pesquisa em base de dados (n=1.731)**

**MEDLINE = 489**

**LILACS= 35**

**SciELO=98**

**Google Acadêmico= 373**

**PubMed= 695**

**Cochrane Library= 41**

**Identificação**

Artigos excluídos após aplicação dos critérios de inclusão (n=1.693)

MEDLINE= 10

LILACS= 8

SciELO= 5

Google Acadêmico= 6

PubMed= 11

Cochrane Library= 4

**Seleção**

**Artigos selecionados para leitura (n=39)**

**Artigos selecionados para leitura completa após leitura minuciosa dos resumos (n=15)**

Artigos duplicados (n=2) e que não respondiam ao objetivo do estudo (N= 6)

**Elegibilidade**

MEDLINE= 2

LILACS= 1

SciELO= 1

Google Acadêmico= 1

PubMed= 2

Cochrane Library= 0

**Artigos incluídos na revisão integrativa (n=7)**

**Incluídos**

1. **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

**3.1. Evidências de anomalias genéticas**

No estudo 1 (Quadro 2) realizado na Colômbia descobriram um caso de anomalia em bebê do sexo masculino, cujas características fenotípicas imitavam a Síndrome de Larsen (SL). No entanto, no desenvolvimento do estudo foram realizados exames moleculares no paciente para detectar a SL, e os resultados deram negativos para esta patologia. E, portanto, a hipótese sugerida pelos autores é que as anomalias que o paciente apresentou são atribuíveis à exposição pré-natal que ele teve ao misoprostol, na quarta e na décima sexta semanas de gestação, pois as características encontradas são compatíveis com a ação teratogênica do misoprostol. equino (ARAGÓN *et al*., 2016).

A ação teratogênica do misoprostol pode se apresentar tardiamente na gestação, isto é, esclarecido no artigo 4 (Quadro 2) pelos autores que afirmam que o efeito retardado da ação do medicamento causa uma redução de membros e que portanto as anomalias só podem ser observadas em uma idade gestacional posterior e isto provado pela insuficiência vascular placentária após a utilização do misoprostol durante o desenvolvimento embrionário (PALLAVEE *et al*., 2016).

Em seus estudos os autores concordam que o paciente que ainda durante a vida intrauterina, tenha sido exposto ao misoprostol estatisticamente tem sido associado com um risco aumentado de apresentar múltiplos casos de anomalias, isto associado ao efeito teratogênico desse medicamento (ARAGÓN *et al*.,2016; PALLAVEE *et al*. 2016).

**3.2 Evidências de anomalias congênitas**

Uma pesquisa realizada na França em 2016 aponta que o uso de misoprostol mesmo em baixa dose pode causar anomalias no feto. E durante esta pesquisa seis casos foram consistentes com o padrão específico de malformações descritas para misoprostol. (AUFFRET *et al*.,2016).

 Os autores supracitados destacam ainda que a exposição ao misoprostol no primeiro trimestre de gravidez tem sido associada no comum aumento no risco de ocorrência de síndrome de *Moebius*, artrogripose, síndrome de aglossia-adactilia, defeitos terminais e transversais dos membros, sendo esses defeitos o produto da interrupção vascular causado pelas contrações induzidas pelo misoprostol (URBANO, CHEYNE, GIL, 2016).

A exposição fetal ao misoprostol causa risco de nascimentos defeituosos, como paralisia dos nervos do crânio, pés em varo, e hidrocefalia. O diagnóstico pré-natal permite o cuidado (pré-natal ou pós-natal) de malformações incluindo hidrocefalia prevenção de sequelas de diagnóstico tardio e, como no nosso caso, uma má neuropsicológica no desenvolvimento (BEURIAT *et al*. 2018).

1. **CONCLUSÃO**

Os resultados dos estudos indicam a existência da possibilidade do misoprostol causar efeitos teratogênicos em fetos expostos em qualquer fase da gestação. O corpo materno tem contato com esse fármaco, onde o mesmo já se apresenta com teratogenecidade comprovada para a prole exposta causando problemas genéticos graves e permanentes.

Durante este estudo não foi constatado nenhum método de avaliação genética realizado nas mães ou mesmo nos filhos após o uso do medicamento misoprostol. A realização de uma avaliação genética poderia ser de extrema importância, pois possibilitaria identificar algum tipo de dano genético o poderia contribuir para prevenção de anomalias genéticas.

No entanto, faz-se necessário um maior incentivo para o desenvolvimento de pesquisas, para que se possa obter uma melhor compreensão e um conhecimento mais amplo sobre a ação do medicamento misoprostol no organismo das gestantes e do feto a curto, médio e longo prazo.

1. **REFERÊNCIAS**

ALFIREVIC, Z. & AFLAIFEL N. Semanas A. Misoprostol oral para indução do parto. Cochrane Data base of Systematic Reviews, Ed. 6, Art. Nº: CD001338, 2014.

ARAGÓN, *et al*. Fenocopia de síndrome de Larsen associado con el uso de misoprostol: Reporte de caso. Resvista Colombiana Salud Libre. V. 11 n 1, 2016.

ALHUMSI, T. *et* al. Heterotopic respiratory mucosa in the scalp overlying abnormal bony island in the skull linked to maternal misoprostol use, literature review and surgical experience. International Journal of Surgery Case Reports, v. 59, p. 115, 2019.

AUFFRET, M., *et al*. Misoprostol exposure during the first trimester of pregnancy: is the malformation risk varying depend in gon the indication? Eur Journal Obstetrics Gynecology Reproductive Biology. 2016; p.188‐192, 2016.

BEURIAT, P.A., *et al*. Isolated antenatal hydrocephalus after foetal exposure to misoprostol : a teratogenic effect of the cytotec® ?  World Neurosurg, p. 124:98-100, 2019.

BOTELHO, L.L.R *et al*. O método da revisão integrativa nos estudos organizacionais. Gestão e Sociedade, v. 5,p. 121-136. 2011.

BRASIL Ministério da Saúde. Protocolo misoprostol. 1 ed. Brasília-DF, 2012 (alterações e revisão, 2017). Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo\_utilizacao\_misoprostol\_obstetricia.pdf. Acesso em: 05 mar. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Diretrizes nacionais de assistência ao parto normal: versão resumida. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2017. 51 p.: il. Modo de acesso: World Wide Web: ISBN 978-85-334-2477-7. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes\_nacionais\_assistencia\_parto\_normal.pdf. Acesso em: 3 mar. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação nacional de medicamentos essenciais: Rename (recursos eletrônico) / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos, em Saúde, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. – Brasília : Ministério da Saúde, 2020. 217 p.: il. – (Série B). Textos Básicos de Saúde. Disponível em: http://www.saude.gov.br/saude-de-a-z/rename. Acesso em: 6 abril. 2020.

DE VAAN M.D.T.,*et al*. Mechanical methods for induction of labour. Cochrane data base of systematic Reviews, Issue 10. Art. No.: CD001233, 2019.

DONATO H, *et al*. Etapas na condução de uma revisão sistemática. Revista Científica da Ordem dos Médicos, Acta MedPort, v.32(3), p.227-235, 2019.

ERCOLE, *et al*.Revisão integrativa versus revisão sistemática. [Revista Mineira de Enfermagem, v.](http://portal.revistas.bvs.br/transf.php?xsl=xsl/titles.xsl&xml=http://catserver.bireme.br/cgi-bin/wxis1660.exe/?IsisScript=../cgi-bin/catrevistas/catrevistas.xis|database_name=TITLES|list_type=title|cat_name=ALL|from=1|count=50&lang=pt&comefrom=home&home=false&task=show_magazines&request_made_adv_search=false&lang=pt&show_adv_search=false&help_file=/help_pt.htm&connector=ET&search_exp=REME%20rev.%20min.%20enferm) 18(1). p. 09-11, 2014.

EZEBIALU, U.I.,*et al* . Métodos para avaliar o amadurecimento cervical pré-indução. Cochrane Data base of Systematic Reviews, ed. 6 Art. No: CD01076, 2015.

FIGO, Guidelines. Misoprostol Sozinho Regimes Recomendados, International Federation of Obstetrics and Gynecology 2017. Disponível em: https://www.figo.org/sites/default/files/uploads/projectpublications/Miso/FIGO\_Dosage\_Chat\_PT.pdf. Acesso em: 9 mar. 2020.

GALVÃO C.M. *et al*. A busca das melhores evidências. Revista Escola de Enfermagem da USP, v.37(4), p.43-50, 2003.

LOPES, A.C.C.*et al*. Avaliação das boas práticas em unidades de alimentação e nutrição de escolas públicas do município de Bayeux, PB, Brasil.Ciência Saúde Coletiva , v.20, n.7 p.2267-2275. 2015.

MISHRA, S. *et al*. Limb reduction defect dueto failed misoprostol induced termination of pregnancy. Sri Lanka Journal of Child Health, v. 45, n. 3 p.229–230, 2016.

OLIVEIRA, Maikon Chaves *et al*. Aborto induzido no Brasil. Multidebates, v. 3, n. 1, p. 287-307, 2019.

PALLAVEE,P., *et al*. Foetal fibular hemimelia with focal femoral deficiency following prenatal misoprostol use: A case report. Journal Obstetrice Gynaecology, v.36(6), p.760‐761, 2016.

SCAPIN, S. Q*. et al* . Indução de parto em um hospital universitário: métodos e desfechos. Texto contexto - Enfermagem., Florianópolis , v. 27, n. 1, 2018 .

SCHULER, F.,*et al*. From abortion-inducing medications to Zika Virus Syndrome: 27 years experience of the first teratogenin formation Service in Latin America. Genetics and Molecular Biology, Ribeirão Preto , v. 42, n. 1, supl. 1, p. 297-304, 2019.

SHEIBAN,L.I.& WING, D.A. Uma revisão de segurança de medicamentos usados para indução do parto, Opinião de especialistas em segurança de medicamentos, v.17: 2, p. 161-167, 2018.

URBANO,D.M.M.,*et al*. Piebaldism-Moebius and prenatal exposure to misoprostol: a case report. Iatreia, Medellín , v. 29, n. 1, p. 81-87, 2016 .

ZAREEN,N.*et al*. Utilizing chickembryo in ovo model system to study the effects of misoprostol on early embryogenesis a pilot study. Journal of Stem Cell Research & Therapeutics, v. 2, n. 2, 2017.

ZUGAIB, M. Obstetrícia. Barueri, São Paulo, Manole, v. 3, 2016.