



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

FACULDADE  
DE  
MEDICINA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

MARIA INÊS PAIS VIEGAS

***MUDANÇA DE ATITUDE DA MULHER DURANTE A  
INTERRUPÇÃO VOLUNTÁRIA DA GRAVIDEZ: QUAIS OS  
POTENCIAIS EFEITOS NO FETO?***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE OBSTETRÍCIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

DR<sup>a</sup> TERESA ALEXANDRA RIBEIRO FOZ DO CARMO BOMBAS  
PROFESSOR DOUTOR JOSÉ PAULO ACHANDO DA SILVA MOURA

FEVEREIRO/2020

# ***MUDANÇA DE ATITUDE DA MULHER DURANTE A INTERRUPÇÃO VOLUNTÁRIA DA GRAVIDEZ: QUAIS OS POTENCIAIS EFEITOS NO FETO?***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE OBSTETRÍCIA

Maria Inês Pais Viegas

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

[\(mariainesviegas96@gmail.com\)](mailto:mariainesviegas96@gmail.com)

Teresa Alexandra Ribeiro Foz do Carmo Bombas

Serviço de Obstetrícia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

José Paulo Achando da Silva Moura

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

## Índice

Resumo .....	2
Abstract.....	3
Lista de Abreviaturas .....	4
Introdução .....	5
Interrupção Medicamentosa da Gravidez – Procedimento Clínico em Portugal .....	7
Objetivos.....	10
Materiais e Métodos.....	11
Fármacos utilizados na interrupção de gravidez .....	12
Eficácia do método medicamentoso da Interrupção da Gravidez .....	14
I. Aspetos gerais.....	14
II. A Influência do Regime Terapêutico.....	15
III. A Influência da Idade Gestacional .....	17
Mudança de atitude após a administração de <i>Mifepristone</i> .....	19
I. Teratogenicidade do <i>Mifepristone</i> .....	19
II. Possibilidade de reversibilidade da atuação do <i>Mifepristone</i> .....	20
Mudança de Atitude após falha terapêutica .....	21
I. Espectro clínico de teratogenicidade.....	21
1. Síndrome de Moebius.....	22
2. Defeitos nos membros e extremidades .....	22
II. Casos Clínicos .....	26
Discussão .....	29
Comentários .....	32
Conclusão.....	33
Agradecimentos .....	34
Referências Bibliográficas.....	35

## Resumo

**Introdução:** A nível mundial, aproximadamente 25% das gravidezes terminam por recurso a técnicas de aborto. Em 2007, Portugal despenalizou a Interrupção da Gravidez por opção da mulher até às 10 semanas de gestação, passando a integrar o conjunto de países europeus onde o acesso ao aborto seguro é garantido. Encontram-se disponíveis os métodos medicamentoso e cirúrgico, sendo que o medicamentoso corresponde a 98% das interrupções realizadas no âmbito do Serviço Nacional de Saúde. A decisão de interrupção de gravidez é um processo biopsicossocial complexo, em que podem surgir mudanças de atitude em qualquer uma das fases do processo, que podem ocorrer por diversas razões, entre as quais pressão exercida por terceiros.

**Objetivos:** Avaliação dos efeitos teratogénicos resultantes do regime terapêutico da Interrupção Voluntária da Gravidez, de modo a fundamentar o aconselhamento perante uma mudança de atitude.

**Métodos:** Revisão da literatura, com base nos artigos publicados nos últimos 5 anos na plataforma “Pubmed”, em inglês. Foram incluídos artigos de revisão, estudos randomizados e outros considerados clinicamente relevantes para a discussão.

**Resultados:** É consensual que o *mifepristone* não exerce efeitos teratogénicos, não estando associado a um risco elevado de malformações congénitas. Contudo, a administração de *misoprostol* está associada a um espectro clínico reconhecido de malformações, possuindo um risco absoluto de aproximadamente 1%, que inclui condições como Síndrome de Moebius, Síndrome da Banda Amniótica e defeitos nos membros e extremidades, destacando-se o pé boto.

**Conclusão:** A mudança de atitude durante o processo de interrupção de gravidez é um acontecimento raro, porém não é isenta de riscos, que devem ser adequadamente transmitidos à mulher. O uso de *mifepristone* não se associa a teratogenicidade, contudo o mesmo não se verifica com o *misoprostol*. A mulher deve receber acompanhamento em função da fase em que a mudança de atitude ocorreu. Se a mulher deseja continuar a gravidez após o uso de *misoprostol*, deve ser disponibilizada uma vigilância pré-natal em centro de apoio perinatal diferenciado.

**Palavras-chave:** aborto medicamentoso, *misoprostol*, *mifepristone*, malformações fetais, efeitos teratogénicos e eficácia.

## **Abstract**

**Introduction:** Nearly 25% of pregnancies worldwide end by using abortion techniques. In 2007, Portugal decriminalized termination of pregnancy by woman's choice until 10 weeks of gestation, becoming part of the group of the European countries where access to secure abortion is guaranteed. There are two available methods: the drug and the surgical one, being the drug method used in 98% of the terminations done within the scope of the National Health Service. The decision of terminating a pregnancy is a complex biopsychosocial process, during which can occur mind changes towards any of the process phases that can be caused by many reasons, like for example pressure exerted by third parties.

**Objectives:** Evaluation of the teratogenic effects resulting from the voluntary termination of pregnancy's therapeutic regimen, in order to substantiate the counseling towards a mind change.

**Materials and Methods:** Literature review, based on articles published in the last five years on the internet platform 'Pubmed', in English. Review articles were included, randomized controlled trials and other considered to be clinically relevant for the discussion.

**Results:** It is consensual that *mifepristone* does not cause teratogenic effects, not being associated with a high risk of congenital malformations. However, the administration of *misoprostol* is linked with a recognized clinical spectrum of malformations that has an absolute risk of 1%, which includes Moebius Syndrome, Amniotic Band Syndrome and limb defects, with particular attention to club foot.

**Conclusions:** Mind change during the process of termination of pregnancy is a rare occurrence, however it is not free of risks, and they should be properly communicated to the woman. *Mifepristone* has no teratogenic effects, but the situation is not the same with *misoprostol*. The woman should receive a proper monitoring regarding the phase in which the mind change took place. If the woman wishes to keep the ongoing pregnancy after the use of *misoprostol*, prenatal surveillance in a specialized perinatal center should be offered.

**Keywords:** medical abortion, *misoprostol*, *mifepristone*, congenital malformations, teratogenic effects, efficacy.

## **Lista de Abreviaturas**

ACOG – American College of Obstetricians and Gynecologists

$\beta$ -HCG – Beta Human Chorionic Gonadotropin

DGS – Direção Geral de Saúde

DST – Doença Sexualmente Transmissível

FDA – Food and Drug Administration

G5P3 – Gesta 5 Para 3

HAS – Haute Autorité de Santé

IVG – Interrupção Voluntária da Gravidez

LCR – Líquido Cefalo-Raquidiano

MTOP – Medical Termination of Pregnancy

OMS – Organização Mundial de Saúde

Rh – Rhesus

RM – Ressonância Magnética

SNC – Sistema Nervoso Central

SNS – Serviço Nacional de Saúde

TTLT – Terminal Transverse Limb Defects

## Introdução

Garantir o acesso universal à saúde sexual e assegurar os direitos reprodutivos da mulher constituem objetivos prioritários propostos pelas Nações Unidas, que constam na Agenda 2030 para o Desenvolvimento Sustentável. (1) A nível mundial, aproximadamente 25% das gravidezes terminam por recurso a técnicas de aborto, incluindo 25 milhões de abortos considerados não seguros, responsáveis por 4,7-13,2% da mortalidade materna anual. (2, 3) Estes indicadores podem-se modificar com a promoção da educação sexual, acessibilidade a métodos de contraceção efetivos, acesso ao aborto legal e seguro e ao tratamento atempado das complicações. (4) Cerca de 59% das mulheres em idade reprodutiva residem em países cujas leis, de um modo geral, liberalizaram o aborto; enquanto que 41% das mulheres vivem sob leis restritivas no acesso à informação e a serviços de aborto. 66 países aplicam condições de aborto que incluem a sua realização por opção da mulher, sendo que Portugal se encontra dentro deste grupo. (5) A nível nacional, a Interrupção de Gravidez por opção da mulher pode ser realizada até à décima semana de gestação (inclusive) em estabelecimento de saúde oficialmente reconhecido e com consentimento livre e esclarecido prestado pela mulher grávida, estando disponíveis os métodos cirúrgico e medicamentoso. (6) O método medicamentoso corresponde ao mais utilizado pelas mulheres nos estabelecimentos do Serviço Nacional de Saúde (98%). (7, 8)

Em Portugal, a interrupção da gravidez por opção própria da mulher corresponde a 96,2% do total das interrupções realizadas. (8) De acordo com a Lei, a interrupção de gravidez é um processo por etapas. Inicia-se com uma consulta prévia, em que a datação da gravidez é realizada por ecografia e a utente é informada sobre os métodos possíveis e disponíveis para o efeito. Após um período de reflexão obrigatório de, pelo menos, 3 dias, a utente volta para uma nova consulta e respetiva interrupção. Em todas as etapas é realizado aconselhamento contracetivo, estando disponíveis gratuitamente todos os métodos de contraceção previstos no âmbito do SNS. (9)

A decisão de interrupção de gravidez é um processo biopsicossocial complexo, podendo surgir mudanças de atitude relativamente à decisão inicialmente prevista. Esta alteração pode ocorrer no período de reflexão, durante o procedimento medicamentoso ou perante a sequência de ineficácia do método com respetiva continuação de gravidez. Torna-se importante salientar que esta mudança de atitude pode ser uma consequência de vários fatores apontados por mulheres que já realizaram aborto, tais como: pressão exercida por terceiros na decisão, insegurança

aquando da tomada de decisão de abortar, falta de aconselhamento de alternativas perante uma gravidez não planeada e necessidade de maior intervalo de tempo para a decisão. (10)

A mudança de atitude corresponde a um acontecimento relativamente raro, porém caso ocorra um desejo de continuar a gravidez durante o processo da interrupção, é imperioso que haja conhecimento dos efeitos teratogénicos dos fármacos envolvidos no regime. (11)

## Interrupção Medicamentosa da Gravidez – Procedimento Clínico em Portugal

A Interrupção Medicamentosa da Gravidez é um procedimento farmacológico extremamente seguro e eficaz, se realizado de acordo com os protocolos vigentes. Conforme referenciado previamente, e de acordo com a Lei e Normas da DGS aplicadas, este processo ocorre por etapas:

1. A consulta prévia é o primeiro momento de aconselhamento da mulher, sendo que corresponde à fase inicial da solicitação do pedido de interrupção. Proceder-se-á a datação da gravidez por ecografia e a utente é informada sobre os métodos possíveis e disponíveis para a interrupção: medicamentoso ou cirúrgico. Inclui a realização de uma história clínica, que para além das informações gerais inerentes a todos os atos médicos, tais como a idade, antecedentes pessoais e familiares relevantes, antecedentes ginecológicos e obstétricos, data da última menstruação, uso de medicação e alergias medicamentosas, deverá avaliar se existem eventuais contraindicações ou fatores de risco para a administração dos fármacos (*mifepristone* e *misoprostol*). Os testes laboratoriais de rotina não constituem um pré-requisito necessário, contudo deverá ser realizada tipagem ABO e fator RhD, uma vez que está recomendado, em mulheres Rh negativas, a profilaxia com administração de Imunoglobulina Anti-D 50 µg, aquando da toma do *mifepristone* ou do *misoprostol*. Esta consulta pode ainda oferecer a oportunidade de realização de outros exames adicionais, caso sejam considerados relevantes, ou oportunidades de rastreio (rastreio de DST's, hemoglobinopatias e rastreio do cancro do colo do útero). Deverá constituir um momento para aconselhamento contraceutivo. No final, é facultado à utente o consentimento informado, para consulta no domicílio. (4, 7, 9, 12, 13)
2. Após a consulta prévia, é obrigatório um período de reflexão, não inferior a 3 dias, respeitando os limites legais para a interrupção da gravidez. Durante este período deve ser assegurado, se solicitado, um acompanhamento psicológico e social. (12)
3. Na segunda consulta inicia-se a interrupção de gravidez. Após a utente entregar o consentimento informado, caso tenha elegido o método medicamentoso, prossegue-se a administração da terapêutica para a interrupção. O protocolo utilizado na maioria dos Serviços do SNS em Portugal preconiza: *mifepristone* 200 mg via oral (1 comprimido),

seguindo-se após um intervalo de 24 a 48 horas da administração de *misoprostol* 800 µg, por via oral ou aplicação vaginal. (14)

A prescrição e a administração do primeiro fármaco terão que ser obrigatoriamente realizadas num estabelecimento de saúde, porém a mulher poderá decidir qual o local que lhe é mais cómodo para a administração do segundo fármaco, sendo possível que seja no domicílio ou no estabelecimento de saúde. (13) Estudos recentes indicam que não existe diferença na eficácia ou na prevalência de complicações consoante o local escolhido, contudo as mulheres expressam maior satisfação pela conveniência e privacidade inerentes à administração no domicílio, o que faz com que a maior parte das mulheres escolha esta última opção. (15) O *misoprostol* é um fármaco estável, contudo torna-se fundamental recomendar a sua conservação dentro do blister, num local seco e à temperatura ambiente, até à utilização. (16) É importante informar a utente acerca dos principais efeitos adversos dos fármacos envolvidos nas várias etapas do processo. (7) Neste sentido, é essencial oferecer analgesia de forma sistemática. Segundo estudos recentes, não existe um método de analgesia que seja considerado o mais eficaz, contudo a OMS recomenda que sejam administrados anti-inflamatórios não esteroides, tais como o ibuprofeno (o paracetamol não se demonstrou eficaz em reduzir a dor), aquando da administração do segundo fármaco. (4, 17, 18) Em geral, 3 a 4 horas após a aplicação do *misoprostol*, irá ocorrer a hemorragia que corresponde à expulsão do produto de concepção. É equivalente a uma menstruação abundante e deverá ser considerada sinal de alarme se corresponder a uma hemorragia excessiva, ou caso se acompanhe de lipotimia. Outros efeitos adversos possíveis do *misoprostol* são as náuseas e aumento da temperatura corporal, que são normalmente limitados no tempo. (7) A complicação infecciosa é rara, de tal forma que não está preconizada, na população geral, a utilização de antibioterapia profilática. (4, 7) Neste tempo de consulta é continuado o aconselhamento contraceutivo.

Caso não existam condições clínicas, ou a doente não aceite a interrupção medicamentosa de gravidez, esta segunda consulta irá incluir uma aspiração cirúrgica com preparação cervical prévia utilizando *misoprostol* (400 µg, 2-4 horas antes do procedimento por via vaginal). (17)

4. A avaliação pós interrupção é normalmente realizada numa consulta de revisão 2-3 semanas depois. O principal objetivo deste momento consiste na confirmação da eficácia do método, através de exame ecográfico ou do doseamento de  $\beta$ -HCG, que decresce

cerca de 70% após 24 horas da toma do segundo fármaco. Em mulheres saudáveis, todos os métodos de contraceção são elegíveis após uma interrupção da gravidez. (7, 12)

## **Objetivos**

Este trabalho de revisão tem como objetivo avaliar os potenciais efeitos teratogénicos associados ao regime medicamentoso da IVG, sendo que a análise realizada irá abranger a sequência de processos inerente a este tratamento, de modo a que seja possível fazer um aconselhamento cientificamente rigoroso e ético à mulher, consoante a fase em que ocorra a sua mudança de atitude.

## **Materiais e Métodos**

Para a revisão do tema “Mudança de atitude da mulher durante a Interrupção Voluntária da Gravidez: quais os potenciais efeitos no feto?”, foi realizada uma pesquisa bibliográfica online, com recurso à plataforma Pubmed, utilizando as seguintes palavras-chave: medical abortion, misoprostol, mifepristone, congenital malformations, teratogenic effects, efficacy.

A pesquisa restringiu-se a artigos publicados sobre a temática nos últimos 5 anos, em inglês, tendo sido incluídos estudos de revisão, estudos randomizados e outros considerados clinicamente relevantes para o tema em discussão.

## **Fármacos utilizados na interrupção de gravidez**

A descoberta da atuação sinérgica do *mifepristone* com uma prostaglandina, como regime terapêutico eficaz na IVG, foi uma das maiores revelações da área científica da Medicina, pela sua aplicabilidade em tornar a prática do aborto mais segura, tendo sido aprovada pela FDA no ano de 2000. (19)

O *mifepristone* foi sintetizado pela indústria farmacêutica francesa Roussel Uclaf, tendo sido inicialmente conhecido pelo código RU-486. (20) Consiste numa hormona esteroide sintética que se liga competitivamente aos recetores da progesterona, bloqueando-os, uma vez que possui maior afinidade que esta. A nível tecidual, a sua ação leva a uma degeneração da decidua (por hemorragias focais e diminuição do edema e matriz extracelular do estroma endometrial), favorece a dilatação e abertura do colo uterino e promove a libertação de prostaglandinas endógenas. A degradação decidual vai levar a um descolamento do saco gestacional, conduzindo a uma regressão do corpo lúteo por diminuição dos níveis de  $\beta$ -HCG. Possui uma absorção oral rápida, iniciando o seu efeito 12-24 horas após a ingestão, sendo máximo às 36-48 horas. (7, 15) Para além dos efeitos descritos, o *mifepristone* também possui uma atividade antigluocorticóide, bloqueando os recetores do cortisol. (21)

A utilização individual deste fármaco na interrupção da gravidez não obteve resultados cientificamente plausíveis, com taxas de sucesso de apenas 73%. Para além dos efeitos descritos, o *mifepristone* sensibiliza o endométrio para a ação das prostaglandinas, pelo que se comprovou que a sua associação aumenta a eficácia do regime medicamentoso na interrupção da gravidez. (7, 20, 22)

As prostaglandinas estimulam a contração do músculo liso, potenciando contrações uterinas que resultam na expulsão dos produtos de concepção, o que explica a dor abdominal e a perda hemática. As prostaglandinas endógenas possuem uma ação inespecífica, provocando efeitos adversos gastrointestinais significativos pela contração do músculo liso abdominal. Por este motivo, juntamente com o facto de possuírem uma curta duração de ação, tornou-se imperativo o uso de um análogo sintético da prostaglandina. Assim surgiu a utilização, neste âmbito, do *misoprostol*, que se revelou mais eficaz, com menos efeitos adversos e com dosagens mais flexíveis que os restantes fármacos utilizados, tais como o *gemeprost* – análogo E1, que necessita de ser submetido a refrigeração e o *sulprostone* –análogo E2, associado a espasmos das artérias coronárias. Clinicamente, a expulsão do produto de concepção no aborto espontâneo

decorre também da ação de prostaglandinas, pelo que o efeito clínico do aborto medicamentoso é sobreponível (dor abdominal e perda hemática). (7, 20)

Devido às suas propriedades farmacológicas, o regime terapêutico está contraindicado em situações de: insuficiência supra-renal crónica ou aguda, alergia a um dos fármacos utilizados, asma severa não controlada, porfíria e gravidez ectópica. Deve ser utilizado com precaução nas mulheres sob terapêutica anticoagulante, doenças discrásicas e com anemia. (7, 23)

Atualmente, na maioria dos países europeus, as mulheres têm acesso aos dois fármacos utilizados de forma associada, sob a forma dos seguintes produtos comerciais aprovados: mifepristone - Mifegyne®, Mifepristone Linepharma, Miffee® e misoprostol - MisoOne®, Topogyne® e Mispregmol®. (7) Estes encontram-se na “Essencial Medicine List” da OMS, pelo reconhecimento da sua segurança e relação preço-eficácia num tópico de saúde prioritário – acesso ao aborto seguro. (24)

## Eficácia do método medicamentoso da Interrupção da Gravidez

### I. Aspectos gerais

A combinação do *mifepristone* com o *misoprostol* consiste no regime medicamentoso de primeira linha existente atualmente na prática da IVG, uma vez que corresponde a um método seguro e eficaz. (4) Quando questionadas acerca do grau de satisfação do método farmacológico previamente realizado, mais de 90% das mulheres revelaram-se satisfeitas, estando este significativo valor provavelmente associado à junção da alta taxa de sucesso com uma taxa de segurança muito favorável. (25)

A definição de sucesso e insucesso do método medicamentoso não é consensual, sendo comum ler-se na literatura que a eficácia do método corresponde à ausência de necessidade de cirurgia após a técnica. Porém, atualmente, verifica-se que este critério de *necessidade cirúrgica* possui uma aplicabilidade difícil, tendo sido propostas novas definições num estudo recente, que se encontram explicitadas na Tabela I. (26) Diz-se que existe sucesso na técnica do aborto quando os produtos de concepção são expelidos totalmente do útero, sem necessidade de meios medicamentosos ou cirúrgicos adjuvantes na expulsão. Já o insucesso/falha do método diz respeito a uma continuação de gravidez. Nestas circunstâncias, o terceiro *outcome* diz respeito a aborto incompleto, que corresponde a presença intrauterina de restos ovulares, associando-se a perda hemática persistente, com necessidade de intervenção terapêutica. (7, 26-28)

Tabela I. Definições propostas de Resultado da Interrupção Médica da Gravidez

Resultado	Definição
Sucesso	Expulsão dos produtos de concepção, sem necessidade de tratamento adicional (repetição de medicação ou intervenção cirúrgica)
Falha	Gravidez em evolução
Necessidade de tratamento adicional <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratamento para completar a Interrupção Médica da Gravidez: aborto incompleto (saco gestacional ausente, mas trofoblasto presente) ou aborto retido (saco gestacional presente com/sem embrião sem vitalidade)</li> <li>• Tratamento de complicações</li> <li>• Tratamento adicional solicitado pela mulher</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Situação que não é considerada uma complicação e que necessita de tratamento adicional, quer médico ou cirúrgico</li> <li>• Hemorragia prolongada ou abundante, infecção ou dor persistente</li> </ul>

*Adaptado de Fiala, C. et al. (26)*

Segundo a informação recolhida em diversos ensaios clínicos, a eficácia do regime terapêutico combinado varia aproximadamente entre 92,5-98%. (7) A taxa de continuação de gravidez apresenta uma média de 0-1,5%. (23)

Existem variáveis que exercem influência na taxa de sucesso do método, entre as quais o regime terapêutico e a idade gestacional. (7)

## II. A Influência do Regime Terapêutico

Desde que o método medicamentoso da IVG começou a ser utilizado, têm sido feitos estudos que visam aumentar a eficácia do regime terapêutico e concomitantemente diminuir os efeitos adversos. Foram alvos de avaliação: a dose, o intervalo de tempo entre os fármacos e a sua via de administração.

Relativamente à dose de *mifepristone*: entidades reguladoras governamentais, como a HAS, estabelecem que a dose a utilizar é de 600 mg, contudo, segundo a OMS, uma dosagem de 200 mg é aplicada como valor standard, sendo que vários ensaios clínicos comprovam que esta dose, seguida pela administração de um análogo da prostaglandina, possui extrema eficácia e

segurança. (4, 7, 22) Esta dosagem é mais custo-efetiva e mais fácil na prática clínica, uma vez que cada comprimido produzido possui 200 mg de *mifepristone*. (22)

Relativamente ao *misoprostol*, os diversos estudos demonstraram que uma dosagem de 800 µg possui uma eficácia superior a 400 µg, sendo, portanto, o valor standard aplicado na prática clínica. A discussão versa essencialmente a via de administração e o intervalo entre a utilização dos dois fármacos. (22)

Relativamente ao seu modo de administração, a via vaginal demonstrou ser a mais recomendada, devido ao facto de que a eficácia é superior à da via oral, e por se associar a um menor relato de efeitos adversos comparativamente à via bucal e sublingual. (22) Todavia, os dois regimes mais comumente utilizados incluem a via oral e vaginal, sendo que se deverá ter em consideração fatores adicionais, como a preferência da mulher. É ainda importante contemplar o contexto clínico, uma vez que, caso a mulher se apresente com vômitos, a opção da via vaginal poderá ser preferível, uma vez que a eficácia da administração oral está comprometida. (7)

Foi também avaliada a eficácia do método com administração de *mifepristone* seguida de 800 µg de *misoprostol* bucal após 24-48 horas, e que corresponde ao regime praticado na Austrália desde 2014. Todos os estudos evidenciam resultados favoráveis, variando a eficácia de 95,16% a 97,7%, com taxas de continuação de gravidez registadas de 0,5% a 0,8%. Contudo, a eficácia referida decresce consoante o aumento da idade gestacional, verificando-se um aumento concordante das taxas de continuação de gravidez. (27, 29, 30) Ainda num destes estudos, observou-se também uma menor ocorrência de náuseas e uma maior taxa de diarreia, febre e tonturas comparativamente à administração oral do *misoprostol*. (27)

Relativamente ao intervalo de tempo entre a administração dos dois fármacos, foram estudados regimes desde 0 a 72 horas, sendo que o regime mais utilizado corresponde a 24-48 horas. (4, 22) A OMS postula que o intervalo mínimo recomendado deverá ser de 24 horas.(14) Um estudo retrospectivo recente verificou que a administração simultânea (15 minutos de intervalo) dos dois fármacos possui uma eficácia ligeiramente inferior (93.1%) relativamente à de um intervalo com 24-48 horas (97,1%), em gestações inferiores a 63 dias. (31) Tendo em conta o referido, a OMS também estabelece que existe evidência limitada quanto à eficácia da administração simultânea de *mifepristone* e *misoprostol*. (14)

Uma investigação observacional francesa, o estudo aMaya, avaliou a eficácia do método de acordo com os regimes utilizados na prática clínica atual, segundo as *guidelines* existentes, com

a respetiva dosagem e modo de administração. Demonstrou-se que a eficácia não se altera significativamente consoante o regime terapêutico proposto, reforçando o sucesso atual do método. (25)

### **III. A Influência da Idade Gestacional**

Um dos aspetos, transversais à literatura, considerado como influente na eficácia do método corresponde à idade gestacional à data da interrupção. Foi conduzida uma investigação na China que pretendeu avaliar a eficácia do método em gestações cuja amenorreia é inferior ou igual a 35 dias, denominadas como “ultra-early”, que apontou esta curta durabilidade da gestação como fator determinante na eficácia marcada do método. (32) Outros estudos avaliaram a terapêutica antes das seis semanas de gestação (42 dias), definindo-o como “very early MTOP”: tendo em conta que a maioria das mulheres que procura a IVG se apresenta com uma gestação igual ou superior a seis semanas, existe pouca informação sobre a interrupção em idades inferiores à referida, sendo que um estudo do ano de 2018 veio refutar a informação prévia, afirmando que a combinação terapêutica é eficaz em gestações inferiores a 42 dias de gestação, com taxas de insucesso reduzidas (2%) (33); outro estudo relativo a esta idade gestacional comparou a eficácia do método em gestações onde ainda não é possível a visualização de saco gestacional na ecografia, demonstrando-se seguro e eficaz, sem diferenças significativas nas taxas de continuação de gravidez. (34) Já um estudo conduzido na República Checa pretendeu avaliar o seguimento do método terapêutico até à sétima semana de gestação (49 dias), tendo obtido resultados de 1-3% de taxas de continuação de gravidez. (28) Contudo, uma investigação realizada no México evidencia de forma muito concreta a influência deste fator, uma vez que se verificou que a probabilidade de continuação de gravidez é muito superior e semelhante em mulheres na nona (63 dias) e décima (70 dias) semanas de gestação, sendo que a taxa aumenta de 0,6% (até à oitava semana, 56 dias) para 3,2% e 3,4%, respetivamente, nas semanas referidas. (35) Resumidamente, as taxas descritas de falha do método em função da idade gestacional são referentes às taxas de aborto completo que se encontram presentes na Tabela II.

Tabela II. Influência da Idade Gestacional na Taxa de Aborto Completo

Idade Gestacional	Taxa de Aborto Completo
5 semanas ( $\leq$ 35 dias) (32)	97,81% - 98,65%
6 semanas ( $\leq$ 42 dias) (33)	$\pm$ 98%
7 semanas ( $\leq$ 49 dias) (28)	91,9%
8 semanas ( $\leq$ 56 dias) (35)	94,9%
9 semanas ( $\leq$ 63 dias) (35)	90%
10 semanas ( $\leq$ 70 dias) (35)	91,2%

Tendo em conta os aspetos supramencionados, os estudos indicam que qualquer mulher que decida iniciar tratamento, deverá fazê-lo com a maior brevidade possível, acrescentando ainda que uma maior idade gestacional poderá acompanhar-se de maior hemorragia vaginal e dor abdominal. (33-35)

A idade da mulher também foi descrita como fator influente, visto que o sucesso foi superior em grupos etários mais jovens, decrescendo a eficácia após os 24 anos. (29, 30)

## **Mudança de atitude após a administração de *Mifepristone***

Tal como referido previamente, existe um tempo de intervalo entre a administração do *mifepristone* e do *misoprostol*. Durante este contexto temporal, após toma do *mifepristone*, pode haver uma modificação da decisão anteriormente tomada que, em alguns casos, pode dar origem a uma vontade de continuar a gravidez.

Este processo de mudança, que corresponde ao grande objetivo deste trabalho, foi relatado como sendo um evento relativamente raro. Um relatório realizado entre 2000 e 2012 por um grupo médico dos Estados Unidos e entregue a uma indústria farmacêutica, descreveu que menos de 0.004% das mulheres que tomaram *mifepristone* decidiram continuar posteriormente a gravidez. (11) Contudo, de acordo com fontes americanas, desde 2007, aproximadamente 500 mulheres contactaram serviços médicos com o intuito de obter apoio relativo à mudança de atitude na interrupção de gravidez com método farmacológico. (36) Também na Austrália existe evidência reportada da quantidade de mulheres que alteram a sua opinião após começar o método. (10) Em Portugal não existem dados nacionais sobre este aspeto na decisão de IVG.

### **I. Teratogenicidade do *Mifepristone***

Após administração do *mifepristone*, podem ocorrer quatro resultados: aborto com evacuação completa do conteúdo uterino, aborto sem evacuação do conteúdo uterino (o mais frequente), aborto com evacuação parcial do conteúdo uterino e gravidez em evolução. (19) A probabilidade de ocorrer uma continuação de gravidez após administração do primeiro fármaco do regime terapêutico também difere consoante os estudos. Uma revisão, publicada em 2015, propõe que até 46% das gestações podem continuar após toma do *mifepristone* isolado. (11) Porém, estudos mais recentes indicam que o valor mais acertado de continuação da gravidez é inferior a 25%, em mulheres que interromperam gestações inferiores a 70 dias, dando especial ênfase a uma correta examinação da ecografia pós-administração. (19) Ambos os estudos propõem que o fenómeno de continuação de gravidez é mais comum em casos de menor dosagem e maior idade gestacional.

No contexto de ocorrer uma continuação de gravidez, torna-se essencial referir que, de acordo com a evidência reportada na literatura, o *mifepristone* não exerce efeitos teratogénicos, não existindo um risco acrescido de malformações congénitas. (10, 11, 37) Segundo uma revisão dos casos reportados de efeitos teratogénicos do uso de *mifepristone*, até aos dias de hoje,

apenas foi descrita uma criança, em 1988, que terá nascido com deformidades físicas após uso exclusivo do *mifepristone*. (38)

Contudo, tendo como base o bloqueio dos recetores do cortisol previamente referido no capítulo da abordagem farmacológica, o *mifepristone* poderá promover algum efeito no crescimento ósseo, dando origem a situações de baixa estatura e malformações craniofaciais, uma vez que estes são típicos de quadros com níveis suprimidos de glucocorticoides. (21)

## **II. Possibilidade de reversibilidade da atuação do *mifepristone***

Caso a mulher se arrependa, em certos países, é-lhe oferecido um método farmacológico com o intuito de reverter os efeitos farmacológicos do *mifepristone*. (10, 11, 36) Consiste na administração de progesterona, hormona essencial para o desenvolvimento da gestação, cujos recetores se encontram previamente bloqueados pelo fármaco em questão. Na Austrália, perante um desejo de continuar a gravidez, as mulheres têm três opções: adotar uma abordagem expectante, continuar a interrupção com uso de *misoprostol* ou pedir administração de progesterona. (10) Apesar de se tratar de uma aplicação *off-label* deste fármaco, uma vez que não consta na lista de indicações proposta, a progesterona possui um perfil de segurança embriofetal certificado. (10, 11)

Segundo um registo de casos clínicos que ocorreram na Austrália, três mulheres arrependeram-se da decisão de interromper a gravidez algumas horas após administrar o *mifepristone*, sendo que num dos casos foi trinta minutos depois. Foi-lhes dada a indicação de administrar 200 mg de progesterona, duas vezes por dia, durante 14 dias (caso tivessem decorrido menos de 48 horas após a ingestão do *mifepristone*). Os resultados foram favoráveis, sendo que duas das mulheres prosseguiram com gravidezes sem intercorrências, enquanto que uma interrompeu a progesterona por diagnóstico posterior de aborto retido. (10)

Uma revisão recente teve como objetivo avaliar este método de reversibilidade do *mifepristone*, comparando as taxas reportadas de continuação de gravidez entre dois grupos: um sem qualquer administração terapêutica após a toma de *mifepristone* (abordagem expectante) e outro com administração de injeção intramuscular de progesterona. Revelou-se que não existe evidência suficiente acerca da eficácia da administração de progesterona, bem como dos seus benefícios relativamente a uma abordagem expectante. (11)

## **Mudança de Atitude após falha terapêutica**

No sentido de avaliar a situação de falha do método, que ocorre em cerca de 0-1,5% dos casos, foram realizados vários estudos com o propósito de averiguar a teratogenicidade do *misoprostol*, avaliando a sua associação com o risco de malformações fetais importantes, potencialmente influentes na decisão de prosseguir a gestação.

Em geral, os defeitos congênitos advêm de anomalias cromossômicas/genéticas, fatores tóxicos/ambientais, ou de uma combinação de ambos, resultando de uma interação multifatorial. Diz-se que um determinado agente é teratogénico quando a sua ação biológica cria um impacto negativo na transcrição de genes de regulação morfológica. A maioria dos agentes teratogénicos vão, através de múltiplas vias patológicas, criar um mecanismo de doença único, que culmina no defeito congénito. (21)

Estima-se que aproximadamente 80% das gestações continuadas após ineficácia do método de interrupção de gravidez irão culminar em nados vivos, sendo que 15-20% destes irão apresentar algum tipo de defeito congénito. (38) Tendo em conta que a administração do *misoprostol* ocorre frequentemente durante a fase tardia do período de organogénese, esta poderá resultar no aparecimento de malformações major. (21)

### **I. Espectro clínico de teratogenicidade**

Na década de 90 foram publicados vários artigos que demonstraram um efeito teratogénico claro provindo da exposição *in utero* ao *misoprostol*. (38) Desde aí, descreveram-se diversas malformações congénitas com quadros de onfalocelo, encefalocelo, hidrocéfalo, anomalias dos nervos cranianos, defeitos em ossos da região frontal do crânio e nos membros, sindactilia, pé boto, síndrome de Poland e síndrome de Moebius. (37-42)

As malformações descritas foram posteriormente reconhecidas como pertencentes a um espectro específico de teratogenicidade deste fármaco, que é independente da dose administrada. (37) Foi formulada uma explicação científica baseada na ocorrência das contrações uterinas resultantes da ação do *misoprostol*, que elucida o aparecimento das condições mais frequentes. (38)

## 1. Síndrome de Moebius

Estima-se que aproximadamente 1% das crianças expostas ao *misoprostol*, venham a apresentar síndrome de Moebius. (43) As contrações uterinas resultantes da ação do *misoprostol* causam flexão do embrião, que poderá afetar o local onde coexistem anatomicamente os núcleos dos nervos cranianos facial (VII) e/ou abducens (VI), com hemorragia e morte celular destes. (37) Autópsias realizadas em crianças expostas ao *misoprostol* comprovam a existência de áreas hemorrágicas e de hipocelularidade no local onde os núcleos destes nervos se encontram. (21) Este dano nervoso leva a paralisia uni/bilateral dos músculos faciais, que se vai traduzir num quadro clínico que permite um diagnóstico precoce durante o período neonatal: dificuldades na amamentação devido a impossibilidade de encerrar os lábios, hipomímia facial que se denota especialmente aquando do choro, olhar fixo, hipotonia e atraso no desenvolvimento motor. Também pode ocorrer dano concomitante de outros nervos cranianos que conduz a estrabismo convergente ou divergente (III e IV), parésia e hipoplasia da língua (XII) ou atrasos na linguagem (VIII). São comumente observadas anomalias músculo-esqueléticas, tais como pé boto, sindactilia e agenesia do músculo peitoral. As disfunções na fala e a inexpressividade facial, especialmente a dificuldade em sorrir, impedem uma correta integração social; contudo, um estudo comprovou que 90% das crianças atinge capacidades cognitivas consideradas normais. Uma intervenção precoce, com terapia da fala e reabilitação psicomotora contribui bastante para uma melhoria no prognóstico das crianças. (37, 44, 45) Existe uma correlação na literatura entre crianças previamente expostas ao *misoprostol* e doenças do espectro do autismo. Contudo, não se pode estabelecer uma causalidade direta entre as duas condições anteriormente referidas, uma vez que aproximadamente todas as crianças apresentavam Síndrome de Moebius. Neste sentido, é possível afirmar que as características clínicas pertencentes à síndrome do espectro do autismo nestas crianças, estão intrinsecamente relacionadas com os défices sociais e de comunicação inerentes das crianças com Síndrome de Moebius. (43)

## 2. Defeitos nos membros e extremidades

Correspondem a 50% dos casos de anomalias congénitas do espectro do *misoprostol*. (21) As contrações uterinas podem também causar uma diminuição no fluxo sanguíneo da artéria uterina, com respetiva disrupção vascular da unidade fetoplacentar, conduzindo a hipoperfusão, que irá envolver os plexos capilares do feto, levando a fenómenos de isquemia e perda tecidual,

especialmente em áreas irrigadas por artérias terminais, como os membros e extremidades. (21, 37, 41, 46) O processo de disrupção vascular diz respeito à interrupção do desenvolvimento de uma estrutura normalmente formada, podendo ocorrer entre a 5ª e a 8ª semana, no que diz respeito à embriogénese dos membros. Tendo em conta que a exposição ao *misoprostol* ocorre frequentemente entre a sexta e a oitava semana, é fácil prever quando se dá a disrupção vascular. (46) A extensão do envolvimento dos membros irá depender da idade gestacional em que ocorreu a administração, com um período altamente sensível até aos 36 dias pós-fertilização. (21, 41) Esta condição patológica poderá explicar os quadros de síndrome da banda amniótica, redução terminal transversa dos membros, associada a sindactilia e pé boto, síndrome de Poland e artrogripose, principalmente dos membros inferiores. (21, 37, 41, 42, 46)

## 2.1 Síndrome da Banda Amniótica

A síndrome da banda amniótica compreende a um largo espectro de alterações clínicas, contudo o *misoprostol* apenas foi apontado como fator de risco das que dizem respeito a anomalias dos membros e extremidades. (46) Neste caso, esta síndrome é caracterizada pela presença de bandas fibrosas fetoplacentares que, segundo a Teoria da Disrupção Vascular, se formam devido a fenómenos de necrose superficial aquando de um impacto negativo no fluxo sanguíneo do embrião, eventualmente causado pela toma do *misoprostol*. O consumo de tabaco e cocaína também é apontado como provável fator de risco integrante desta teoria, pela vasoconstrição induzida. Estas bandas fibrosas podem ou não estar acopladas aos membros anormais do feto, estando ou não associadas a anéis de constrição; podem estar conectadas a duas porções diferentes do feto, não estando acoplados ao âmnio ou podem encontrar-se livres na cavidade amniótica. (47) Existem diversos fenótipos possíveis, entre os quais a ausência de partes distais de um ou mais dedos, presença de bandas fibrosas acopladas ao ápex dos dedos, anéis de constrição presentes, sindactilia irregular entre dois ou mais dedos ou membros saudáveis que resistem aos mecanismos criados pela hipoxia. (46) O diagnóstico pré-natal é possível através da visualização ecográfica de âmnio livre na cavidade, sendo que se deverá proceder a uma avaliação estrutural fetal, de modo a excluir anomalias fetais. A RM é útil na avaliação pré-cirúrgica, uma vez que demonstra a profundidade das constrições, bem como a integridade muscular e vascular. Caso o diagnóstico seja pré-natal, perante um fluxo sanguíneo anormal na parte distal do membro, poderá ser necessária fetoscopia, prevenindo assim lesões irreversíveis por alívio da constrição; caso se trate de diagnóstico pós-natal, a abordagem é cirúrgica, podendo ser emergente se se tratar de uma lesão grave com compromisso da integridade anatómica. O

prognóstico depende do timing de diagnóstico, tipo e localização das lesões, sendo que o seu principal indicador corresponde à perfusão da porção distal do membro afetado. O diagnóstico pré-natal está associado a um pior prognóstico, sendo este favorável após correção cirúrgica de anomalias detetadas no período pós-natal. (47) Um estudo retrospectivo avaliou as características fenotípicas de 7020 crianças nascidas entre 1972 e 2012 num hospital norte-americano, tendo avaliado 105 crianças que nasceram com malformações devido a processos de disrupção vascular. A síndrome da banda amniótica foi a malformação mais comum, sendo que numa destas crianças foi identificado o fator causal de exposição *in útero* ao *misoprostol*. O exame histopatológico da placenta desta criança demonstrou ausência do âmnio na face coriônica da placenta, característica de ruptura amniótica precoce. (46)

## 2.2 Redução Terminal Transversa dos membros

Relativamente à redução terminal transversa, pode ocorrer a qualquer nível dos membros. Foram identificados dois tipos: TTLD com “nubbins” - podem constar no antebraço (com cerca de 3-5 formações tipo-unha); ausência da mão, estando o coto do antebraço a nível dos ossos do carpo com os respetivos “nubbins” contendo uma zona tipo-unha; “nubbins” na área das articulações metacarpo-falângicas dos 2º, 3º e 4º dedos com hipoplasia do polegar e do 5º dedo. TTLD sem “nubbins”, caracterizados por deformidades tipo-amputação no membro superior ou inferior. Os “nubbins” correspondem a estruturas compostas por tecido osteocartilaginoso, que representam uma tentativa de regeneração da porção do membro não afetada pelo processo de disrupção vascular. Estes são bastante mais comuns no membro superior, não sendo tão frequentemente encontrados no membro inferior. No estudo retrospectivo anteriormente referido, o segundo fenótipo mais comum atribuído a malformações por disrupção vascular foi a redução terminal transversa dos membros, tendo sido previamente identificada a exposição ao *misoprostol* como um dos fatores causais. (46)

## 2.3 Síndrome de Poland

A síndrome de Poland ocorre devido a anomalias vasculares, mais concretamente a nível dos vasos sanguíneos que irrigam os tecidos embrionários que irão constituir as estruturas da parede torácica. (48) A disrupção vascular, resultante das contrações uterinas advindas do *misoprostol*, vai provocar uma vascularização deficitária a nível da artéria subclávia e dos seus ramos, as

artérias torácicas internas, o que vai levar a uma ausência ou subdesenvolvimento do músculo peitoral *major* e do tecido mamário correspondente. A fisiopatologia desta condição deverá ocorrer por volta da sexta semana pós-fertilização, devido ao desenvolvimento contemporâneo do músculo peitoral *major*. (37, 46) Foram registados dois tipos de fenótipos: ausência da porção esternal do músculo, com encurtamento do braço e mão, associados a sindactilia e braquidactilia, ausência do mamilo e anomalias nas costelas; e ausência da porção esternal do músculo, sem outras anomalias associadas. (46) Para além das anomalias adicionais descritas, como a sindactilia e alterações da grelha costal, as crianças afetadas podem ainda sofrer de malformações nos ossos longos, rins e apresentar ausência de pelo axilar. Relativamente a eventual terapêutica pós-natal, alguns doentes podem beneficiar de cirurgia de reconstrução da parede torácica e mamária, bem como fisioterapia para melhorar a restrição da mobilidade. (48)

#### 2.4 Artrogripose

A artrogripose ou artrogripose multiplex congénita é um distúrbio comumente documentado como associado ao *misoprostol*. (21, 39, 46, 49) Esta condição é caracterizada por contraturas múltiplas, traduzindo-se numa posição permanentemente fixa de uma articulação, que pode estar em flexão ou extensão. Esta restrição induz uma diminuição do movimento, o que vai levar a uma consequente atrofia muscular, com aumento do teor de massa gorda e fibrose do membro. Qualquer articulação pode ser afetada, sendo mais comuns as dos membros inferiores, com gravidade variável das contraturas. A maioria dos casos de artrogripose, com contraturas bem definidas, pode ser diagnosticada em tempo real durante a ecografia do segundo trimestre, sendo também possível na do primeiro trimestre, caso haja sinais de alarme tais como translucência da nuca e movimentos fetais reduzidos. Em certas situações, o diagnóstico pré-natal não é possível, uma vez que os movimentos fetais não são frequentemente objetivados. Contudo, perante uma preocupação materna de diminuição de movimento fetal ou caso haja diagnóstico de pé boto, é recomendada uma avaliação exaustiva (aproximadamente 45 minutos) do movimento de cada membro por um clínico experiente. A RM é um exame de imagem útil nesta condição, uma vez que permite detetar anomalias no SNC, comuns nesta síndrome, bem como anomalias pulmonares e/ou do músculo esquelético. Podem estar associados atrasos no crescimento e anomalias craniofaciais, como fenda palatina. Consoante os achados pré-natais encontrados, é imperativo que se tomem decisões clínicas concordantes, como por exemplo um adiantamento do parto caso a função pulmonar esteja moderadamente estabelecida e as contraturas articulares sejam passíveis de reversibilidade. (49)

## 2.5 Pé boto

Quando as contraturas congênitas atingem duas ou mais partes do corpo, adquirem o nome de artrogripose multiplex congênita, ou simplesmente artrogripose. Contudo, a maioria dos casos de contratura isolada congênita corresponde à situação do pé boto, que consiste na malformação de membros e extremidades mais frequentemente encontrada aquando da utilização de *misoprostol*. (21, 49) Encontra-se documentado na literatura que, caso seja feito diagnóstico pré-natal de pé boto, existe indicação para avaliar as articulações restantes. (49)

## II. Casos Clínicos

Nos últimos cinco anos, surgiram casos clínicos que reportam variações teratogénicas advindas da exposição ao *misoprostol*.

No ano de 2016 foi publicado um caso clínico que surgiu na Índia, também no contexto de continuação de gravidez após administração prévia de *misoprostol*: uma mulher de 26 anos autoadministrou duas doses orais de 200 µg aos 40 dias de amenorreia, com o intuito de interromper a gestação, com falha terapêutica registada uma semana depois. Tinha antecedentes de cesariana de emergência por sofrimento fetal, bem como um intervalo de apenas 9 meses relativo à gestação prévia. Aquando da ecografia do segundo trimestre, registou-se deficiência femoral focal proximal com hemimelia fibular do membro esquerdo. Foi feito aconselhamento no sentido de se providenciar correção ortopédica pós-natal, contudo após uma semana, a mulher sofreu um abortamento, com hemorragia vaginal e dores abdominais reportadas. O exame morfológico pós-natal do feto do sexo masculino revelou um encurtamento do membro inferior esquerdo com braquidactilia do pé esquerdo e mão direita. Este foi o segundo caso de hemimelia fibular associado ao *misoprostol* reportado na literatura, e tendo em conta a sua administração num período sensível para ocorrência de anormalidades nos membros, os autores advogam a sua possível causalidade no quadro clínico apresentado. (41)

Também em 2016 surgiu um quadro clínico de uma criança que apresentava uma associação rara de condições, descrita pela primeira vez, cujo diagnóstico pré-natal foi realizado numa gestação exposta a vários agentes teratogénicos: uma mulher de 18 anos foi referenciada às 27 semanas por malformações fetais. Revelou um historial de administração de ácido valproico até ao terceiro mês de gestação (tendo posteriormente alterado para carbamazepina); administração de *misoprostol* às 12 semanas, com o intuito de terminar a gravidez; consumo frequente de

tabaco e ocasional de álcool durante toda a gravidez; ausência de administração de ácido fólico. Às 21 semanas, uma ecografia revelou uma protuberância acima da região nasal e duas estruturas circulares anecogénicas na base do pulmão direito. Devido aos achados descritos, realizou uma RM fetal, que revelou polihidrâmnios, meningocele nasoetmoidal, micrognatia e um aumento aparente do parênquima pulmonar, com múltiplos quistos no lobo médio e alguns no lobo inferior esquerdo, consistente com o diagnóstico de malformação adenomatóide quística congénita pulmonar. Após o parto, revelou insuficiência respiratória precoce, com necessidade de oxigenoterapia. Ao exame físico revelou uma massa na região interorbitária, cuja ecografia demonstrou compatível com meningocele nasoetmoidal. Realizou exames complementares de diagnóstico adicionais, antes de ter alta hospitalar aos 11 dias, que objetivaram áreas heterogéneas com múltiplos quistos pulmonares bilaterais, bem como a presença de um defeito acima dos ossos nasais, com respetiva herniação de conteúdo meníngeo. O neurodesenvolvimento foi considerado normal, apresentado apenas distúrbios significativos do foro oftalmológico. Não existem registos prévios de meningocele nasoetmoidal e malformação adenomatóide quística congénita pulmonar associados à toma de ácido valproico e exposição ao tabaco, contudo, existem casos reportados destas duas condições, em gestações com exposição ao *misoprostol*. É de salientar também a ausência de administração de ácido fólico, que poderá também estar associada ao surgimento do meningocele nasoetmoidal, uma vez que se trata de um defeito do tubo neural. Tendo em conta que não existem estudos relativos ao efeito causado pela associação destes diferentes agentes teratogénicos, os autores defendem que são necessários mais exemplos clínicos para uma melhor compreensão desta possível associação. (40)

Tal como referido, a hidrocefalia é um quadro comum neste contexto, correspondendo a cerca de um quarto das malformações relatadas. Apesar de na maior parte da literatura não se descrever o seu tipo, em 2019 registou-se pela primeira vez um caso de hidrocefalia obstrutiva diagnosticada em contexto pré-natal após exposição ao *misoprostol*: o fármaco foi administrado a uma mulher G5P3, grávida de 5 semanas, por diagnóstico de gravidez anembrionária. Não ocorreu hemorragia vaginal, tendo-se verificado falha no método terapêutico uma semana após a toma do fármaco, tratando-se de uma gravidez evolutiva. Foi realizada uma ecografia às 23 semanas e 5 dias, que revelou hidrocefalia bilateral moderada com dilatação do atrium dos ventrículos laterais, tendo sido repetida a ecografia às 29 semanas, que demonstrou macrocefalia (perímetro cefálico acima do percentil 97), associada a dilatação triventricular, rutura do septo pelúcido e dilatação do recesso suprapineal. Estes achados eram concordantes com um tipo de hidrocefalia não comunicante, tendo uma RM posterior confirmado,

demonstrando uma estenose no aqueduto mesencefálico. Vinte dias após o parto, a criança foi operada por objetivação de um rápido aumento do perímetro cefálico e uma protuberância na fontanela anterior. Os neurocirurgiões realizaram uma terceiroventriculostomia endoscópica, com sucesso comprovado numa RM pós-operatória, onde se verificou um correto fluxo do LCR no estoma do 3º ventrículo e um controlo da hidrocefalia. O *follow-up* demonstrou uma recuperação e evolução normal do perímetro cefálico, bem como um desenvolvimento neurológico adequado. (39)

Também em 2019 surgiu um caso clínico que reportou uma condição que não tinha sido descrita previamente na literatura: um recém-nascido saudável, sem alterações congénitas, foi referenciado devido ao aparecimento de uma área de crescimento cutâneo excessivo projetado no vértice do escalpe, estando demarcada por alopecia. Aquando da recolha da história clínica, sobressaltou o uso de *misoprostol* à quarta semana de gestação, com insucesso do método de interrupção e respetiva decisão de continuar a gravidez, sendo que o acompanhamento pré-natal nunca revelou alterações de relevo. Após exames imagiológicos, evidenciou-se a presença de um osso anormal na área da fontanela anterior, com uma espícula óssea na zona correspondente ao espessamento cutâneo, que continha uma conexão vascular para o seio sagital superior. Após cirurgia com excisão cutânea, óssea e cauterização venosa, o exame histopatológico da peça recolhida revelou tecido subjacente com mucosa respiratória heterotópica e tecido fibrocartilágíneo. Apesar de não existir evidência prévia na literatura da associação ente o *misoprostol* e lesões semelhantes, e de não coexistir com outra malformação do espectro da teratogenicidade deste fármaco, os autores do artigo afirmam que é necessária investigação futura para comprovar a causalidade indiciada. (42)

## Discussão

A informação facultada à mulher é uma componente essencial na IVG. Devido à relevância ética deste tópico, qualquer mulher grávida que esteja a ponderar terminar a sua gravidez, deverá receber um aconselhamento adequado que contenha informação concisa e completa relativa às condições legais, metodologia das diferentes fases do procedimento e seus efeitos adversos, assegurando sempre a sua privacidade e devida confidencialidade. Deste modo, ser-se-á assegurado de que é uma decisão livre e informada da mulher, com respetiva prestação do consentimento informado. (4, 7)

Uma das informações de maior relevância que a mulher deverá ter conhecimento antes de iniciar a toma do primeiro fármaco, consiste no carácter irreversível deste método, uma vez que não existe a possibilidade de reverter os efeitos deste regime terapêutico. (7) Apesar de em alguns países existir a possibilidade de administrar progesterona com o intuito de reverter o efeito do *mifepristone*, este método não é uma prática comum (segundo a ACOG) e constitui uma opção controversa, uma vez que estudos defendem que a sua administração não é cientificamente justificada, por não apresentar benefícios relativamente a uma abordagem expectante, e por levantar questões éticas relativas ao poder de decisão da mulher. (11, 50)

Neste sentido, é imperativo informar a mulher de que a sua decisão poderá ter um carácter definitivo. Deve também ser facultada informação detalhada e cientificamente correta se ocorrer uma mudança de atitude após a toma do primeiro fármaco ou após verificação de falha de método.

Caso a mulher mude de atitude após a toma do *mifepristone*, não existe evidência científica que indique que seja necessário continuar a terminação da gravidez se existir evidência ultrassonográfica de sobrevivência do embrião/feto, devido ao baixo risco de efeitos teratogénicos. (11) A ecografia é, portanto, o método de escolha para determinar se houve sucesso/falha na atividade do *mifepristone*. (19) A própria prevalência de mulheres que pretendem continuar a sua gravidez após a toma do primeiro fármaco é um assunto não esclarecido, tal como as circunstâncias e razões que interferiram nesta mudança de decisão, constituindo assim um potencial alvo de investigação futura. (10)

Tal como referido anteriormente, quando ocorre falha do método após a toma dos dois fármacos, estamos perante uma gravidez em evolução. Este quadro ocorre raramente, com um valor variável entre 0-1,5%. Apesar de o *mifepristone* não ser considerado um agente teratogénico, a utilização de *misoprostol* tem um efeito nocivo, merecendo especial atenção. (37) Nesta situação,

a mulher tem que ser informada que o *misoprostol* é um agente teratogénico, estando associado a um potencial risco de malformações fetais importantes, devendo esta informação constar em qualquer discussão ética que diga respeito a este procedimento. (38) É essencial comunicar à mulher que, apesar do resultado de estudos epidemiológicos indicar que o risco absoluto de malformações é baixo, aproximadamente 1% (menos de 10 malformações registadas em cada 1000 gestações com exposição ao *misoprostol*), o risco relativo aparenta ser algo mais proeminente. (39, 41)

Um dos principais propósitos da consulta de revisão deverá ser a verificação do sucesso do procedimento, de modo a que, caso haja uma identificação de gravidez em evolução, seja possível informar a mulher acerca das possíveis opções, permitindo-lhe tomar uma decisão ponderada. (26) Perante este cenário clínico, a mulher pode optar por continuar a interrupção da gravidez, repetindo o método farmacológico ou optando pela abordagem cirúrgica, por aspiração; ou continuar a gravidez, com o respetivo aconselhamento pré-natal, estando esta informação esquematizada na Figura 1. (7, 28)

Perante a decisão de continuar a gravidez, a mulher deve assinar o consentimento informado, onde consta que foi informada relativamente aos possíveis efeitos teratogénicos do método sobre a gravidez em curso. (28) Nestas circunstâncias, deve ser oferecida a possibilidade de diagnóstico pré-natal das complicações possíveis do efeito do *misoprostol*, num centro perinatal diferenciado. São necessários múltiplos exames ecográficos seriados, com particular atenção à avaliação dos membros, sistema nervoso central e massas faciais, de modo a detetar quaisquer anomalias fetais possíveis. (7) Não existe um protocolo específico para o acompanhamento das potenciais malformações deste regime farmacológico, contudo devem ser realizadas ecografias seriadas, com recurso a RM fetal caso seja necessária uma avaliação mais detalhada, individualizando cada situação.

A vigilância obstétrica é importante no sentido de intervir atempadamente em situações cujas atitudes pré-natais tenham influência marcada no prognóstico da criança. No caso do Síndrome da Banda Amniótica, um diagnóstico pré-natal é muito benéfico, especialmente se existirem bandas passíveis de remoção por fetoscopia, prevenindo assim lesões irreversíveis e aumentando a possibilidade de reconstrução pós-natal. (47) Também no caso relativo à hidrocefalia obstrutiva, a avaliação pré-natal permitiu um diagnóstico precoce, possibilitando uma abordagem cirúrgica pós-natal, evitando assim um desenvolvimento neurofisiológico deficitário. (39) O diagnóstico pré-natal permite também que haja a possibilidade de antecipar o parto, caso se verifique que existem condições reversíveis que beneficiem de uma intervenção mais precoce,

como nas contraturas características da artrogripose. Perante uma situação de morte fetal após administração do método farmacológico, o exame patológico realizado aquando da autópsia possui extrema importância, uma vez que permite correlacionar os achados clínicos com os achados imagiológicos pré-natais, possibilitando uma avaliação retrospectiva. Neste sentido, é possível delinear detalhadamente o quadro clínico, bem como descrever os achados histopatológicos a ele associados, para uma melhor compreensão da etiologia subjacente à malformação, sendo importante transmitir à mãe o carácter científico crítico da autópsia pós-natal. (49)

Devido ao carácter complexo de algumas das malformações, é necessária uma abordagem pós-natal multidisciplinar de cada caso clínico, com respetiva coadjuvação de várias especialidades clínicas, tais como pediatria, cirurgia, ortopedia, radiologia e anatomia patológica. (42)

Apesar da mudança de atitude durante o procedimento e a falha terapêutica serem relativamente raras, o conhecimento científico da fase do processo mais propícia à ocorrência de malformações fetais é essencial para fundamentar o aconselhamento da mulher que está perante estas situações clínicas. Somente com a total compreensão da ausência ou presença das consequências teratogénicas inerentes de cada fase do processo é que será possível para a mulher tomar decisões acerca da sua saúde reprodutiva, que permitam um bem-estar comum.

## Comentários

Torna-se possível compilar a sequência de etapas do método farmacológico neste fluxograma, abordando as diferentes fases em que pode ocorrer uma mudança de atitude da mulher e os respectivos resultados possíveis. Esta figura é adaptada de um estudo da República Checa e permite uma visualização esquematizada dos diferentes cenários que podem ocorrer. (28)

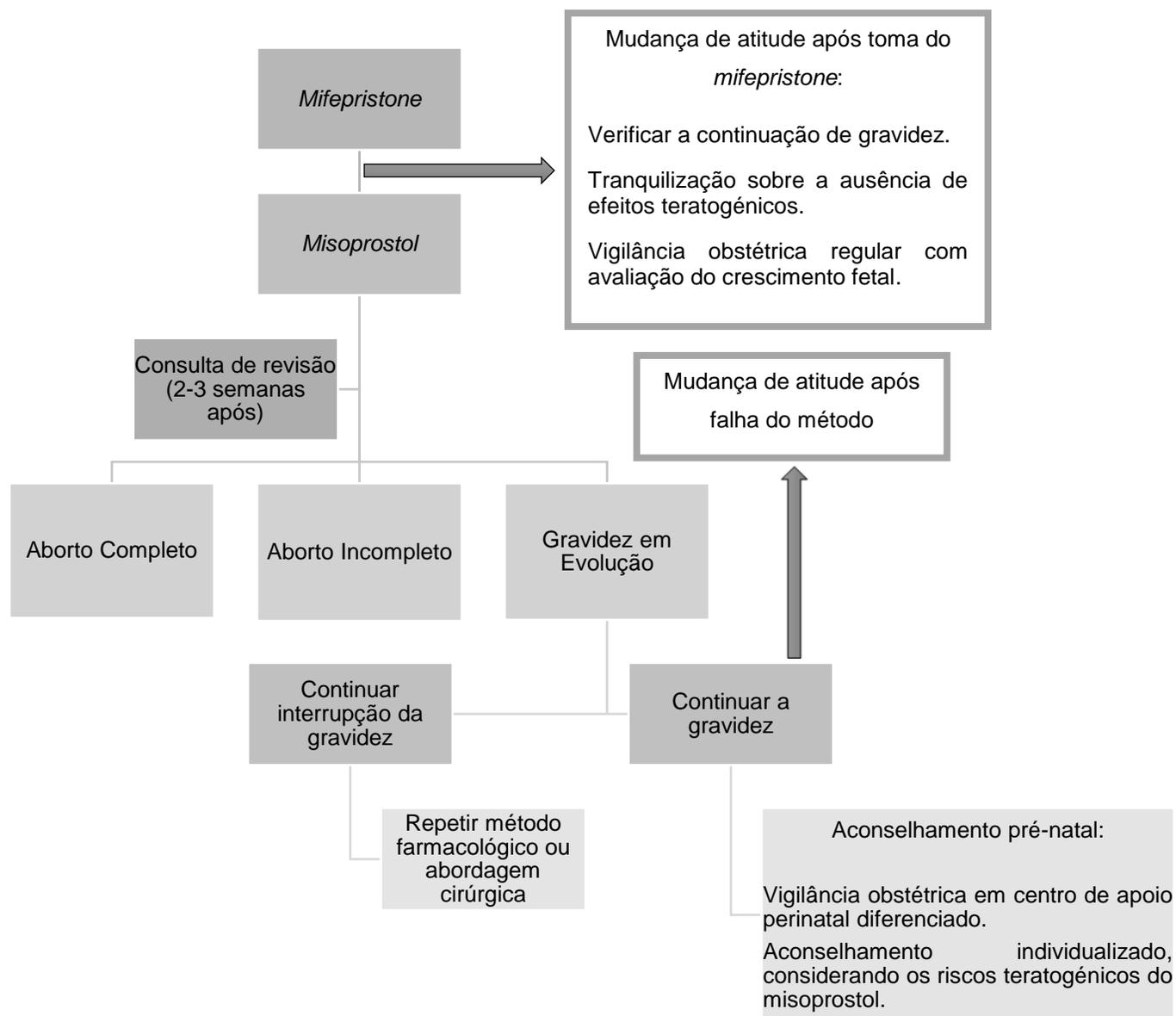


Figura 1- Abordagem clínica do resultado de Interrupção Medicamentosa de Gravidez, adaptado de Slunska, P. et al (28)

## Conclusão

Em suma, de acordo com a evidência científica atual, o aconselhamento a oferecer a uma mulher que muda a sua atitude difere consoante a fase do processo farmacológico:

- Após a toma do *mifepristone*: não existe indicação para continuar a interrupção da gravidez, uma vez que este não está associado a efeitos teratogénicos;
- Após falha do método (gravidez em evolução): tendo em consideração o potencial efeito teratogénico do *misoprostol* e após uma explanação clara deste, a mulher poderá optar por terminar a gravidez, repetindo o método farmacológico ou recorrendo a uma abordagem cirúrgica, ou continuar a gravidez, com o respetivo acompanhamento pré-natal requerido.

## **Agradecimentos**

Agradeço à Dra. Teresa Bombas, pela sua constante disponibilidade em receber-me, pela sua amabilidade, atenção e exigência nas correções, que permitiram a realização conjunta deste trabalho. A sua presença ao longo deste tempo alterou a minha forma pessoal de observar a relação médico-doente, e pretendo levar esta “visão” comigo ao longo da minha vida profissional.

Agradeço ao Prof. Dr. Paulo Moura, pela sua disponibilidade e profissionalismo desde a fase inicial até à final deste trabalho.

Agradeço aos meus pais, porque me ajudaram neste sonho de ingressar e “quase” completar o curso de Medicina, tendo sido o meu pilar essencial, graças a tudo o que me proporcionaram ao longo destes 23 anos.

Agradeço aos meus amigos, porque sem o seu companheirismo e apoio incansável nada disto seria possível.

## Referências Bibliográficas

1. Nations U. Transforming our World: The 2030 Agenda for Sustainable Development <https://sustainabledevelopment.un.org/post2015/transformingourworld>. 2015.
2. Say L, Chou D, Gemmill A, Tuncalp O, Moller AB, Daniels J, et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health*. 2014;2(6):e323-33.
3. WHO. Preventing unsafe abortion <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/preventing-unsafe-abortion>. 2019.
4. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. In: nd, editor. *Safe Abortion: Technical and Policy Guidance for Health Systems*. Geneva: World Health Organization; 2012.
5. By the Numbers: The Legal Status of Abortion Worldwide (<https://reproductiverights.org/sites/default/files/documents/World-Abortion-Map-ByTheNumbers.pdf>). 2018.
6. Diário da República (2007) Ministério Da Saúde, 1.a série - N.o 118 - 21 de Junho de 2007. Portugal.
7. Fiala C, Agostini A, Carmo-Bombas T, Gemzell-Danielsson K, Lertxundi R, Lubusky M, et al. *Early Medical Abortion: a practical guide for healthcare professionals*. 2nd edition ed2018.
8. Direção-Geral da Saúde (2018) Relatório dos Registos das Interrupções da Gravidez. 1–38.
9. Diário da República (2007) Ministério da Saúde, 1.a série — N.o 75 — 17 de Abril de 2007. Portugal.
10. Garratt D, Turner JV. Progesterone for preventing pregnancy termination after initiation of medical abortion with mifepristone. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2017;22(6):472-5.
11. Grossman D, White K, Harris L, Reeves M, Blumenthal PD, Winikoff B, et al. Continuing pregnancy after mifepristone and "reversal" of first-trimester medical abortion: a systematic review. *Contraception*. 2015;92(3):206-11.
12. Direção-Geral da Saúde (2007) Circular Normativa - Interrupção Medicamentosa da Gravidez.
13. Practical Conditions, Portugal (<https://abortion-report.eu/portugal/#ar2>) Practical Conditions, (<https://abortion-report.eu/portugal/#ar2>). 2018.

14. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Medical management of abortion. Geneva: World Health Organization; 2018.
15. Song LP, Tang SY, Li CL, Zhou LJ, Mo XT. Early medical abortion with self-administered low-dose mifepristone in combination with misoprostol. *J Obstet Gynaecol Res.* 2018;44(9):1705-11.
16. Berard V, Fiala C, Cameron S, Bombas T, Parachini M, Gemzell-Danielsson K. Instability of misoprostol tablets stored outside the blister: a potential serious concern for clinical outcome in medical abortion. *PLoS One.* 2014;9(12):e112401.
17. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Clinical Practice Handbook for Safe Abortion. Geneva: World Health Organization; 2014.
18. Fiala C, Agostini A, Bombas T, Cameron S, Lertxundi R, Lubusky M, et al. Management of pain associated with up-to-9-weeks medical termination of pregnancy (MToP) using mifepristone-misoprostol regimens: expert consensus based on a systematic literature review. *J Obstet Gynaecol.* 2019:1-11.
19. Davenport M, Delgado G, Harrison MP, Khauv V. Embryo Survival after Mifepristone: A Systematic Review of the Literature. *Issues Law Med.* 2017;32(1):3-18.
20. Ho PC. Development of medical termination of pregnancy: a review. *Bjog.* 2017;124(13):1942-7.
21. Alexander PG, Clark KL, Tuan RS. Prenatal exposure to environmental factors and congenital limb defects. *Birth Defects Res C Embryo Today.* 2016;108(3):243-73.
22. Lui MW, Ho PC. First trimester termination of pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2019.
23. Summary of product characteristics ([https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2007/2007061427908/anx\\_27908\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2007/2007061427908/anx_27908_en.pdf)).
24. World Health Organization Model List of Essential Medicines, 21st List, 2019. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
25. Nisand I, Bettahar K. Medical management of unwanted pregnancy in France: modalities and outcomes. The aMaYa study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015;184:13-8.

26. Fiala C, Cameron S, Bombas T, Parachini M, Agostini A, Lertxundi R, et al. Outcome of first trimester medical termination of pregnancy: definitions and management. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2018;23(6):451-7.
27. Chen MJ, Creinin MD. Mifepristone With Buccal Misoprostol for Medical Abortion: A Systematic Review. *Obstet Gynecol*. 2015;126(1):12-21.
28. Slunská P, Hanáček J, Fanta M, Sehnal B, Gerychová R, Hola A, et al. Management of Medical Termination of Pregnancy (MToP) up until the 7th week of gestation in the Czech Republic. *Ceska Gynekol*. 2018; 82(5):1-8.
29. Gatter M, Cleland K, Nucatola DL. Efficacy and safety of medical abortion using mifepristone and buccal misoprostol through 63 days. *Contraception*. 2015;91(4):269-73.
30. Goldstone P, Walker C, Hawtin K. Efficacy and safety of mifepristone-buccal misoprostol for early medical abortion in an Australian clinical setting. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2017;57(3):366-71.
31. Lohr PA, Starling JE, Scott JG, Aiken ARA. Simultaneous Compared With Interval Medical Abortion Regimens Where Home Use Is Restricted. *Obstet Gynecol*. 2018;131(4):635-41.
32. Li CL, Song LP, Tang SY, Zhou L, He H, Mo XT, et al. Efficacy, Safety, and Acceptability of Low-Dose Mifepristone and Self-Administered Misoprostol for Ultra-Early Medical Abortion: A Randomized Controlled Trial. *Reprod Sci*. 2017;24(5):731-7.
33. Kapp N, Baldwin MK, Rodriguez MI. Efficacy of medical abortion prior to 6 gestational weeks: a systematic review. *Contraception*. 2018;97(2):90-9.
34. Bizjak I, Fiala C, Berggren L, Hognert H, Saav I, Bring J, et al. Efficacy and safety of very early medical termination of pregnancy: a cohort study. *Bjog*. 2017;124(13):1993-9.
35. Sanhueza Smith P, Pena M, Dzuba IG, Garcia Martinez ML, Arangue Peraza AG, Bousiequez M, et al. Safety, efficacy and acceptability of outpatient mifepristone-misoprostol medical abortion through 70 days since last menstrual period in public sector facilities in Mexico City. *Reprod Health Matters*. 2015;22(44 Suppl 1):75-82.
36. Life-Saving Abortion Pill Reversal Network (<https://www.heartbeatinternational.org/hbi-apr>). 2018.

37. Auffret M, Bernard-Phalippon N, Dekemp J, Carlier P, Gervoise Boyer M, Vial T, et al. Misoprostol exposure during the first trimester of pregnancy: Is the malformation risk varying depending on the indication? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016;207:188-92.
38. Aznar J, Navarro-Illana P. Medical abortion: Teratogenic effects of misoprostol. *Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology.* 2015;35:323-4.
39. Beuriat PA, Cattiaux L, Guibaud L, Szathmari A, Sabatier I, Rousselle C, et al. Isolated antenatal hydrocephalus after foetal exposure to misoprostol : a teratogenic effect of the cytotec(R) ? *World Neurosurg.* 2019.
40. da Rosa EB, Silveira DB, Tsugami LG, Belle NL, Matos IO, Targa LV, et al. Nasoethmoidal meningocele in a child presenting bilateral congenital cystic adenomatoid malformation: Evidence for a new entity or consequence of gestational exposures? *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2016;106(4):225-31.
41. Pallavee P, Samal R, Begum J, Ghose S. Foetal fibular hemimelia with focal femoral deficiency following prenatal misoprostol use: A case report. *J Obstet Gynaecol.* 2016;36(6):760-1.
42. Alhumsi T, Alghamdi M, Altowaijri I, Alqahtani A, Alhumidi A. Heterotopic respiratory mucosa in the scalp overlying abnormal bony island in the skull linked to maternal misoprostol use, literature review and surgical experience. *Int J Surg Case Rep.* 2019;59:115-9.
43. Ornoy A, Weinstein-Fudim L, Ergaz Z. Genetic Syndromes, Maternal Diseases and Antenatal Factors Associated with Autism Spectrum Disorders (ASD). *Front Neurosci.* 2016;10:316.
44. Picciolini O, Porro M, Cattaneo E, Castelletti S, Masera G, Mosca F, et al. Moebius syndrome: clinical features, diagnosis, management and early intervention. *Ital J Pediatr.* 2016;42(1):56.
45. Moebius Syndrome (<https://ghr.nlm.nih.gov/condition/moebius-syndrome>). 2019.
46. Holmes LB, Westgate MN, Nasri H, Toufaily MH. Malformations attributed to the process of vascular disruption. *Birth Defects Res.* 2018;110(2):98-107.
47. Lopez-Munoz E, Becerra-Solano LE. An update on amniotic bands sequence. *Arch Argent Pediatr.* 2018;116(3):e409-e20.
48. Kennedy KR, Wang AL. Poland Syndrome. *N Engl J Med.* 2018;378(1):72.

49. Skaria P, Dahl A, Ahmed A. Arthrogyposis multiplex congenita in utero: radiologic and pathologic findings. J Matern Fetal Neonatal Med. 2019;32(3):502-11.
50. Abortion Pill Reversal (<https://americanpregnancy.org/abortion-pill/abortion-pill-reversal/>).