

# SÍNDROME DE MOEBIUS RELACIONADA AO USO DO MISOPROSTOL (CYTOTEC®) COMO ABORTIVO

## *Moebius syndrome related to misoprostol (cytotec®) use as an abortifacient*

Artigo original

### RESUMO

A síndrome de Moebius constitui uma doença congênita caracterizada por paralisia dos nervos facial e abducente associada a malformações de membros. Além da etiologia genética, fatores causais de origem ambiental foram propostos devido ao aumento do número de casos da síndrome associados ao emprego de misoprostol durante a gravidez. O misoprostol é o princípio ativo do Cytotec®, uma droga utilizada para o tratamento da úlcera péptica que atua na contratilidade uterina quando empregada durante a gravidez. O objetivo deste estudo é identificar dentre os pacientes com a síndrome de Moebius aqueles cujas mães referiram tentativa de aborto pelo uso do misoprostol. Para tanto, foram entrevistadas quinze mães de crianças portadoras da síndrome de Moebius a respeito da tentativa de interrupção da gravidez e o meio empregado. Relato de tentativas de aborto foi mencionado por 66.7% das entrevistadas, realizadas em todos os casos por meio da utilização do medicamento Cytotec®, com predomínio da via conjugada de administração (via oral + via vaginal) (70.0%) e emprego de um a quatro comprimidos na maioria dos casos (90.0%). Tal prática foi realizada por 100.0% das mães (10/10) durante o primeiro trimestre gestacional, estando a maior parte delas (70.0%) entre a quinta e a oitava semana de gestação. Nossos achados revelam a alta prevalência de emprego do medicamento Cytotec® em tentativas clandestinas de aborto entre as mães de indivíduos com a Síndrome de Moebius.

**Descritores:** Síndrome de Moebius; Misoprostol; Aborto induzido.

### ABSTRACT

*The Moebius syndrome consists of a congenital disorder characterized by lesion of the facial and abducens nerves associated with limb malformations. Although the genetic aetiology is the most accepted, environmental causes have been proposed because of the increasing number of cases associated with the use of misoprostol during pregnancy. Misoprostol is the active drug of cytotec®, a drug initially used for the treatment of peptic ulcer that acts increasing uterine contractility when used during pregnancy. The objective of this study was to identify the patients with Moebius syndrome whose mothers referred to attempt abortion by using misoprostol. Fifteen mothers of children with Moebius syndrome were inquired about abortion attempt during the pregnancy and, if positive, the method applied. A total of 66.7% of the mothers referred the attempt. All reported the use of Cytotec® and the combined route (oral and vaginal) was the preferred method (70%) with the use of one to four tablets in most cases (90%). All the attempts were done in the first trimester of pregnancy, being most of them (70%) between the fifth and eight gestation weeks. Our findings reveal the high prevalence of Cytotec® use in abortion attempts by mothers of children with Moebius syndrome.*

**Descriptors:** Moebius syndrome; Misoprostol; Induced abortion.

Renata Cavalcante Barbosa<sup>(1)</sup>  
Marcelo Bezerra Nogueira<sup>(2)</sup>  
Célia Maria Giacheti<sup>(3)</sup>

1) Fonoaudióloga, Professora mestre em Saúde Pública da Universidade de Fortaleza, UNIFOR.

2) Médico veterinário, Mestre em Saúde Pública, professor do Departamento de Saúde Comunitária da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará,

3) Fonoaudióloga do Laboratório de Fonogenética – HRAC-USP, Bauru, SP. Doutora em Distúrbios da Comunicação Humana, UNIFESP-EPM, SP, Brasil; Docente do Departamento de Fonoaudiologia, UNESP, Marília, Brasil;

**Artigo baseado:** em Tese de mestrado defendida no Mestrado em Saúde Pública, UFC, Fortaleza–CE pela primeira autora e orientada pela última autora. Título: Caracterização da linguagem oral em indivíduos com a síndrome de Moebius. Fortaleza, 2003. 169 p.

Recebido em: 26/05/2005

Revisado em: 14/07/2005

Aceito em: 16/08/2005

## INTRODUÇÃO

A atuação integrada da Fonoaudiologia e da Genética envolve, dentre outras atividades, a atuação no campo da saúde comunitária, cujos objetivos se relacionam à prevenção dos comprometimentos genéticos e de suas conseqüências fonoaudiológicas em toda a comunidade.

A Fonoaudiologia Preventiva busca integrar, em seu espectro de atuação, medidas efetivas e eficazes de prevenção dos distúrbios da comunicação de natureza primária ou idiopática e, principalmente, daqueles de natureza secundária, quando estão associados a patologias ainda mais prevalentes, tais como as doenças genéticas e as alterações sensoriais e cognitivas.

Em nosso estudo, destacamos a Síndrome de Moebius, uma doença genética rara não progressiva<sup>(1)</sup>, cuja incidência populacional permanece indeterminada. Não há predominância de sexo<sup>(2)</sup> e sua ocorrência dá-se de forma esporádica na maioria dos casos, especialmente naqueles em que há, associados à diplegia oculofacial, anomalias de membros<sup>(1)</sup>; todavia, recorrência familiar pode ocorrer<sup>(3,4)</sup>.

Na ausência de marcadores genéticos para a síndrome, seu diagnóstico se realiza com base em achados clínicos, sendo obrigatória a presença de paralisia congênita de origem central dos nervos facial e abducente. No entanto, variação fenotípica é esperada, em virtude do comprometimento diferenciado dos demais pares cranianos entre os casos da síndrome, principalmente dos nervos bulbares<sup>(5)</sup>.

Em adição à paralisia dos nervos facial e abducente, outras malformações incluem pés tortos equino-varo, hipomelia (redução no comprimento dos membros), sindactilia<sup>(6)</sup>, polidactilia, branquidactilia, oligodactilia e/ou ausência do músculo trapézio<sup>(5)</sup>.

Severas dificuldades de alimentação são esperadas no primeiro ano de vida, podendo apresentar impacto significativo no estado pulmonar e nutricional da criança, levando-a, por vezes, ao óbito. Secundariamente, comprometimentos no desenvolvimento psicomotor, cognitivo e lingüístico poderão surgir em graus variáveis de gravidade afetando a sua capacidade de comunicação, socialização e escolarização.

Desde a descrição inicial da Síndrome de Moebius, fatores etiológicos de base genética foram propostos, com padrões distintos de herança, tais como, herança autossômica dominante, autossômica recessiva e recessiva ligada ao X. O gene responsável pela síndrome permanece desconhecido, todavia inúmeras pesquisas evidenciaram sua localização próxima à banda q12.2 do cromossomo 13 ou no próprio cromossomo 13<sup>(7)</sup>.

A presença de achados neuropatológicos sugestivos de hipoplasia e necrose dos núcleos do tronco cerebral foi evidenciada, provavelmente relacionadas à ocorrência de isquemia durante o período pré-natal<sup>(8)</sup>.

Estudos recentes apontam para a existência de fatores etiológicos de origem ambiental relacionados à ação teratogênica do medicamento Cytotec<sup>®</sup> usado em abortos clandestinos, haja vista a suposição de que o seu princípio ativo, a substância misoprostol, afete a contratilidade uterina e a irrigação sangüínea do feto<sup>(9)</sup>, gerando isquemia com necrose e ocasional calcificação do núcleo do nervo facial<sup>(10)</sup>.

Tal associação decorre, principalmente, do aumento significativo do número de casos após a sua comercialização no Brasil, originariamente destinado ao tratamento médico da úlcera gástrica<sup>(11)</sup>. Contudo, com o conhecimento da população sobre o seu valor abortivo, o Cytotec<sup>®</sup> passou a ser empregado de forma indiscriminada por inúmeras gestantes, especialmente nas regiões em que há a proibição do aborto.

Em 1994, em pesquisa sobre o uso do misoprostol em práticas clandestinas de aborto no município de Fortaleza, CE, os autores descreveram as características e os padrões dessa substância como recurso abortivo, bem como as opiniões de 102 mulheres, com idade média de 25 anos, que utilizaram o misoprostol como abortivo durante o período gestacional. Concluíram que o misoprostol não é uma alternativa segura para o aborto ilegal no Brasil e sugeriram a necessidade de reformulação da legislação sobre essa prática em nosso país, a fim de garantir acesso a métodos seguros e efetivos<sup>(12)</sup>.

Pesquisas sobre a prevalência do uso do medicamento Cytotec<sup>®</sup> em práticas clandestinas de aborto no nosso país estimaram seu emprego em 57% de 803 abortos induzidos, admitidos por complicações em 1991 no Rio de Janeiro<sup>(13)</sup>. Em adição, 66% de 2074 abortos identificados em hospitais no município de Fortaleza, Ceará, entre os anos de 1992 e 1993, estavam relacionados à administração clandestina do misoprostol<sup>(14)</sup>. Nos anos de 1993 a 1994, tal prática foi observada em 50% de 141 casos de abortos induzidos admitidos no maior hospital obstétrico de Florianópolis, Brasil<sup>(15)</sup>.

Atualmente, a comercialização do medicamento Cytotec<sup>®</sup> está proibida em farmácias de todo o país, por determinação da Portaria 344/98 do Ministério da Saúde, que regulamenta a distribuição de medicamentos sujeitos a controle especial. Sua utilização encontra-se restrita ao âmbito hospitalar sob supervisão da vigilância sanitária municipal.

É notório na prática clínica o crescimento significativo do número de casos da Síndrome de Moebius em que há

relato de tentativas frustradas de aborto pelo uso do misoprostol. Além disso, considera-se a gravidade de suas manifestações com conseqüente impacto na sobrevivência e na qualidade de vida das crianças acometidas.

Desse modo, o objetivo do presente estudo é identificar dentre os pacientes com a síndrome de Moebius aqueles cujas mães referiram tentativa de aborto pelo uso do misoprostol.

## MÉTODOS

Foi realizado estudo transversal de 15 mulheres, mães de crianças com diagnóstico genético de Síndrome de Moebius, atendidas no Serviço de Fonogenética do Hospital Infantil Albert Sabin, no Ambulatório de Genética do Hospital César Cals e/ou no Setor de Genética do Ambulatório de Pediatria da Universidade Federal do Ceará.

O processo empregado para seleção dos casos consistiu de amostragem por conveniência, uma vez que a pesquisa em questão enfoca o estudo de uma anomalia genética de baixa incidência. Assim, foram incluídos no estudo todas as mães de pacientes identificados com a síndrome que estavam em acompanhamento no decurso do segundo semestre de 2002, em um dos três serviços mencionados. Os dados foram coletados no Serviço de Fonogenética do Hospital Infantil Albert Sabin.

O diagnóstico genético de Síndrome de Moebius foi estabelecido por meio de diagnóstico clínico, realizado por médico geneticista de acordo com os critérios propostos pelo Oxford Medical Database – Dysmorphology Photo Library (1996)<sup>(5)</sup>, a saber: paralisia congênita do nervo facial (VII p. c.), uni ou bilateral; redução ou ausência da mímica facial (*fácies de máscara*); paralisia congênita do nervo abducente (VI p.c.); estrabismo e ptose palpebral; dificuldade para se alimentar durante os primeiros meses de vida; malformação de membros em alguns casos com sindactilia, polidactilia, branquidactilia, oligodactilia e ausência do músculo trapézio ou peitoral; retardo mental e atraso no desenvolvimento.

Após a autorização para realização da pesquisa emitida pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Infantil Albert Sabin, procedemos à convocação dos indivíduos por meio de carta ou telefonema, de acordo com os dados contidos nos prontuários. Quando do comparecimento, as mães das crianças foram comunicadas sobre a pesquisa e solicitadas a autorizar a sua participação, que deveria ser ratificada pela assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, elaborado segundo a Resolução do CNS 196/96.

Após o consentimento para participação na pesquisa, realizamos a coleta dos dados com as mães das crianças por meio de entrevista direta contendo questionamentos quanto à tentativa de aborto durante a gravidez de seu (sua) filho (a)

portador(a) de síndrome de Moebius e o meio empregado.

Para efeito de caracterização de uso do Cytotec<sup>®</sup> como abortivo, consideramos as seguintes variáveis: via empregada, (se oral, vaginal ou conjugada); número de comprimidos, com as variações de 1 a 4 e 5 a 8 unidades e acima de 8 comprimidos; período gestacional, categorizado de acordo com o trimestre gestacional em que o medicamento foi utilizado e idade gestacional, caracterizada com base no número de semanas, se de 0 a 4, 5 a 8, 8 a 12 ou acima de 12 semanas.

Os dados foram analisados de forma descritiva, por meio do estabelecimento da distribuição de freqüência das variáveis estudadas.

## RESULTADOS

O universo do nosso estudo foi constituído por quinze mães de crianças que possuíam diagnóstico genético de síndrome de Moebius, apresentando, em todos os casos, baixo nível socioeconômico e idades variando entre 25 e 38 anos.

Dentre as quinze mães entrevistadas, 66.7% (10/15) relataram tentativa de aborto durante a gravidez de seu(sua) filho(a), sendo o método farmacológico por meio da ingestão do medicamento Cytotec<sup>®</sup>, a opção escolhida por todas elas (100.0%).

Quanto à via de administração do medicamento, observamos em ordem decrescente de ocorrência a via conjugada (70.0%), via oral (20.0%) e via vaginal (10.0%). O número de comprimidos foi relatado entre 1 e 4 unidades em 90.0% dos casos (9/10) e entre 5 e 8 em apenas um caso (10.0%). O período gestacional quando da tentativa de aborto consistiu do primeiro trimestre em todos os casos (100.0%) e a idade gestacional variou entre 5 e 8 semanas (70.0%) e 9 e 12 semanas (30.0%).

## DISCUSSÃO

A respeito da relação entre tentativas frustradas de aborto pelo uso do Cytotec<sup>®</sup> e a ocorrência de Síndrome de Moebius, nossos dados são concordantes com os mencionados na literatura revisada que ressalta tal inter-relação, assim como descrita em diversos estudos<sup>(10; 11; 17-19)</sup>, que propõem a ocorrência de aplasia ou hipoplasia dos núcleos dos nervos facial e óculo-motor, secundária à isquemia fetal transitória<sup>(19)</sup>, provocada pela ação do misoprostol na vascularização do tronco cerebral.

No município de Fortaleza – CE, três casos de malformações incomuns do crânio foram identificados em um intervalo de cinco meses em hospital público infantil, estando relacionados ao uso do misoprostol durante o

primeiro trimestre gestacional. Os efeitos teratogênicos do Cytotec® foram investigados pelos autores<sup>(16)</sup>.

Em adição, a associação positiva entre o uso de misoprostol durante o primeiro trimestre gestacional e a Síndrome de Moebius foi verificada em seis de dez pacientes investigados em uma pesquisa no estado de Pernambuco. Os autores sinalizaram a importância de pesquisas com uma amostra maior, a qual possibilite uma relação associativa mais fidedigna entre essas variáveis<sup>(17)</sup>.

Posteriormente, outro estudo brasileiro apresentou a associação entre o uso de misoprostol durante o período gestacional e a presença de malformações associadas a defeitos de ruptura vascular (*vascular disruption*), dentre eles, a Síndrome de Moebius<sup>(18)</sup>.

Dentre as 92 crianças avaliadas, a maior ocorrência se concentrou na Síndrome de Moebius (31,2%), seguida de redução de membros do tipo transversal (29,0%), microsomia (17,2 %), artrogripose (9,7 %), microtia (9,7%), cisto porencefálico (2,1 %) e hipodactilia-hipoglossia (1,1 %).

Ao relatarem o caso de uma criança com a Síndrome de Moebius atendida no Instituto de Puericultura e Pediatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro (IPPMG-UFRJ), as autoras ressaltaram a influência de fatores ambientais na gênese da Síndrome de Moebius, com destaque para a exposição da gestante ao misoprostol<sup>(19)</sup>.

Em pesquisa sobre a co-ocorrência de seqüência de Möbius e transtorno autista, um estudo brasileiro investigou vinte e três crianças com seqüência de Mobius, sendo identificada história positiva para exposição ao misoprostol durante o primeiro trimestre gestacional em 60% (3/5) das crianças com diagnóstico associado de transtorno autista e em 50% (1/2) daquelas com comportamento autista-like<sup>(20)</sup>.

O período exato em que tal fenômeno ocorre permanece desconhecido, no entanto, estudos têm evidenciado um período crítico durante o primeiro trimestre gestacional, provavelmente entre a quarta e a sexta semana de gravidez<sup>(20)</sup>. Em consonância com as informações descritas, todas as mães de nosso estudo utilizaram o misoprostol durante o primeiro trimestre gestacional, estando, a maioria, entre a quinta e a oitava semana de gestação.

Quanto à via de administração e ao número de comprimidos identificamos maior freqüência da via conjugada (70%) e relato de uso, em 90% dos casos, de 1 a 4 comprimidos. Ao investigar 25 indivíduos com a seqüência de Mobius, um estudo brasileiro revelou a forma associada (via oral e via vaginal) de administração do misoprostol em 82% dos casos e o emprego de um número médio de 4.8 comprimidos<sup>(21)</sup>.

O misoprostol expõe o feto e a mãe a inúmeros riscos e seqüelas, dado mostrar-se inefetivo em 50% dos casos. Sua

ineficiência para o aborto está relacionada ao número de comprimidos empregados, à rota de utilização (via oral, via vaginal ou via oral e vaginal), ao período gestacional e à susceptibilidade individual<sup>(11)</sup>, não obstante, seu uso seja amplo, como demonstrado em pesquisa sobre os medicamentos utilizados durante a gravidez de 10.072 puérperas internadas no município do Rio de Janeiro no período de 1999 a 2001, em que o misoprostol foi a substância mais citada em automedicação para aborto<sup>(22)</sup>.

O crescimento do número de casos da Síndrome de Moebius associados ao uso clandestino do misoprostol como abortivo revela as conseqüências dessa prática para o feto e evidencia um importante problema social e de saúde pública.

Tendo em vista a possibilidade de prevenção da Síndrome de Moebius de origem ambiental pela não utilização do misoprostol em práticas clandestinas de aborto, consideramos imprescindível a divulgação da ação teratogênica desta substância entre a população geral e os profissionais da área da saúde.

## CONCLUSÕES

Em nosso estudo, foi observada alta freqüência de relato de emprego da substância misoprostol, princípio ativo do medicamento Cytotec®, em práticas clandestinas de aborto realizadas pelas mães de indivíduos com a Síndrome de Moebius, corroborando os dados literários que afirmam a inter-relação entre o uso do misoprostol e a ocorrência da síndrome.

## REFERÊNCIAS

1. Rizos M, Negrón RJ, Serman N. Mobius syndrome with dental involvement: a case report and literature review. *Cleft Palate Craniofacial J.* 1998;35(3):262-68.
2. Méndez J, Lee D. Diplejia facial congenita. *Pediatria.* 1981;13(3): 604-7.
3. Kremer H, Kuyt LP, van den Helm B, van Reen M, Leunissen JA, Hamel BC, Jansen C, Mariman EC, Frants RR, Padberg GW. Localization of a gene for Mobius syndrome to chromosome 3q by linkage analysis in a Dutch family. *Hum Mol Genet.* 1996; 5(9): 1367-71. Disponível em <http://hmg.oxfordjournals.org/content/vol5/issue9/index.dtl>.
4. OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man. [online] [consultado em 1 mar. 2005]; [2 telas]. Disponível: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=157900>
5. Winter RM, Baraitser M. Oxford medical database:

- dysmorphology photo library. Oxford: Oxford University Press, 1996. Version 2.0.
6. Smith DW. Síndromes de malformações congênitas: aspectos genéticos, embriológicos e clínicos. 3ª ed. São Paulo: Manole; 1989.
  7. Slee JJ, Smart RD, Viljoen DL. Deletion of chromosome 13 in Moebius syndrome. *J Med Genet.* 1991; 28(6): 413-4.
  8. Lammens M, Moerman P, Fryns JP, Schröder JM, Spinnewyn D, Casaer P, Dom R. Neuropathological findings in Moebius syndrome. *Clin Genet.* 1998;54(2):136-41.
  9. Albano LMJ, Santos JFK, Ramos PCPF, Brunoni D. Atresia de coanas: relato de um caso em que o uso do misoprostol como abortivo falhou. *Rev Paul Pediatr.* 1993;11(3):217-20.
  10. Gonzalez CH, Vargas FR, Perez ABA, Kim CA, Brunoni D, Marques-Dias MJ, Leoni CR, Correia-Neto J, Llerena Junior JC, de Almeida JC. 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.* 1993; 47: 59-64.
  11. Coelho HL. O que está em jogo no caso Cytotec. *Ciência Hoje.* 1991;13(76):60-3.
  12. Coelho HL, Teixeira AC, Cruz Mde F, Gonzaga SL, Arrais PS, Luchini L, La Vecchia C, Tognoni G. Misoprostol: the experience of women in Fortaleza, Brazil. *Contraception.* 1994 Feb;49(2):101-10
  13. Costa V. Misoprostol and illegal abortion in Rio de Janeiro, Brazil. *The Lancet.* 1993; 341(8855):1258-61.
  14. Misago C, Fonseca W, Correia L, Fernandes LM, Campbell O. Determinants of abortion among women admitted to hospitals in Fortaleza, North Eastern Brazil. *Int J Epidemiol.* 1998;27(5):833-9.
  15. Fonseca W, Misago C, Freitas P. Características sócio-demográficas, reprodutivas e médicas de mulheres admitidas por aborto em hospital da região sul do Brasil. *Cad Saúde Pública.* 1998; 14 (2):279-286.
  16. Fonseca W. Congenital malformation of the scalp and cranium after failed first trimester abortion attempt with misoprostol. *Clin Dysmorphol.* 1993;2:76-80.
  17. Boudoux DD, Matos MAG, Gonçalves ED, Rocha M, Ventura LO, Hinrichsen SL. Síndrome de Moebius relacionada à ameaça de abortamento. *Rev Bras Oftalmol.* 2000;59(3):173-7.
  18. Vargas FR, Schuler-Faccini L, Brunoni D, Kim C, Meloni VFA, Sugayama SM, Albano L, Llerena JC Jr, Almeida JC, Duarte A, Cavalcanti DP, Goloni-Bertollo E, Conte A, Koren G, Addis A. Prenatal exposure to misoprostol and vascular disruption defects: a case-control study. *Am J Med Genet.* 2000; 95(4):302-6.
  19. Fontenelle L, Araújo AP de QC, Fontana RS. Moebius syndrome: a case report. *Arq Neuropsiquiatr.* 2001; 59(3):812-4.
  20. Bandim JM, Ventura LO, Miller MT, Almeida HC, Costa AES. Autism and mobius sequence: an exploratory study of children in northeastern Brazil. *Arq neuropsiquiatr.* 2003; 61(2-A):181-5.
  21. Miller MT, Strömmland K, Ventura L, Johansson M, Bandim JM, Gillberg C. Autism associated with conditions characterized developmental errors in early embryogenesis: a mini review. *Int J Devl Neuroscience.* 2005; 23(2/3):201-19. Disponível em [http://www.science-direct.com/science?\\_ob=GatewayURL&\\_origin=CONTENTS&\\_method=citationSearch&\\_piikey=S0736574804000826&\\_version=1&md5=1db1d5c9bfe8d0543ef873aa3fd5deb1](http://www.science-direct.com/science?_ob=GatewayURL&_origin=CONTENTS&_method=citationSearch&_piikey=S0736574804000826&_version=1&md5=1db1d5c9bfe8d0543ef873aa3fd5deb1)
  22. Osorio de Castro CGS, Pepe VLE, Luiza VL, Cosendey MAE, Freitas AM de, Miranda FF et al. Uso indicado e uso referido de medicamentos durante a gravidez. *Cad Saúde Publ.* 2004; 20(Sup 1):S73-S82.

**Endereço para correspondência:**

Renata Cavalcante Barbosa.  
Rua Min. Eduardo Eleri Barreira, nº 29, apto. 704ª,  
Fortaleza, CE, Brasil, Cep: 60811-391.  
E-mail: renatabarbosa@unifor.br.