

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica

**Aborto medicamentoso: um comparativo dos regimes misoprostol-
only e MifeMiso aplicado ao cenário brasileiro**

Beatriz Bernava Sarinho

Trabalho de Conclusão do Curso de
Farmácia-Bioquímica da Faculdade de
Ciências Farmacêuticas da Universidade de
São Paulo.

Orientador(a):
Profa. Dra. Ana Campa

São Paulo
2023

SUMÁRIO

| | |
|--|-----------|
| LISTA DE ABREVIATURAS..... | 1 |
| RESUMO | 2 |
| 1. INTRODUÇÃO..... | 3 |
| 1.1. Aborto medicamentoso e situação legislativa do aborto no Brasil | 3 |
| 1.2. Estatísticas abortivas no mundo e no Brasil..... | 4 |
| 1.3. Principais agentes indutores do aborto | 5 |
| 1.4. A problemática do aborto medicamentoso no Brasil | 7 |
| 2. OBJETIVO | 8 |
| 3. METODOLOGIA | 8 |
| 4. RESULTADOS E DISCUSSÕES | 11 |
| 4.1. Desenvolvimento dos regimes e histórico de disponibilidade do misoprostol e da mifepristona | 11 |
| 4.2. Comparativo dos regimes misoprostol- <i>only</i> e MifeMiso | 15 |
| 4.2.1. Eficácia no primeiro e segundo trimestres da gestação | 15 |
| 4.2.2. Segurança e aceitabilidade | 18 |
| 4.2.3. Custos | 20 |
| 4.3. Comparativo da diretriz mundial e da norma brasileira | 23 |
| 4.4. Potencial impacto da adoção do regime MifeMiso no cenário brasileiro.. | 27 |
| 4.5. Benefícios e desafios da atualização da norma brasileira e da disponibilização de mifepristona | 30 |
| 5. CONCLUSÃO | 34 |
| REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 37 |
| ANEXOS..... | 42 |

LISTA DE ABREVIATURAS

| | |
|---------|--|
| AINE | Anti-inflamatório(s) Não Esteroidal(is) |
| AM | Aborto(s) ou Abortamento(s) Medicamentoso(s) |
| AMIU | Aspiração Manual Intrauterina |
| ANVISA | Agência Nacional de Vigilância Sanitária |
| BC | Bucal |
| CONITEC | Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde |
| DeCS | Descritores em Ciências da Saúde |
| EUA | Estados Unidos da América |
| FDA | <i>Food and Drug Administration</i> |
| MS | Ministério da Saúde |
| OFI | Óbito Fetal Intrauterino |
| OMS | Organização Mundial da Saúde |
| ONU | Organização das Nações Unidas |
| PBE | Prática Baseada em Evidências |
| PCA | Procedimento(s) Cirúrgico(s) Abortivo(s) |
| PNA | Pesquisa Nacional de Aborto |
| SL | Sublingual |
| SUS | Sistema Único de Saúde |
| VG | Vaginal |
| VO | Via Oral |

RESUMO

SARINHO, B. B. **Aborto medicamentoso: um comparativo dos regimes misoprostol-only e MifeMiso aplicado ao cenário brasileiro.** 2023. 44 p. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2023.

Unitermos: aborto induzido, misoprostol, mifepristona, Brasil.

INTRODUÇÃO: O abortamento medicamentoso (AM) pode ser definido como a interrupção prematura e farmacológica da gestação, realizada por meio da administração de medicamentos contendo agentes indutores do aborto. No Brasil, nas raras situações em que não é criminalizado, o aborto pode ser realizado por procedimentos cirúrgicos abortivos (PCA) ou pela administração de misoprostol em monoterapia. Apesar do uso do misoprostol em monoterapia ser bem estabelecido, atualmente a opção de escolha da Organização Mundial da Saúde (OMS) é caracterizada por um regime de combinação, em que a administração de misoprostol é realizada após pré-tratamento com mifepristona. **OBJETIVO:** Analisar os benefícios e desafios em potencial da implementação do regime MifeMiso (regime de escolha da OMS) para realização de AM no Brasil, bem como construir exemplificações de impacto para o emprego do regime de combinação sobre o número de casos de insucesso e sobre os gastos com procedimentos cirúrgicos abortivos (PCA) pós-AM malsucedido no país. **METODOLOGIA:** Desenvolvimento de revisão bibliográfica integrativa e de metodologia para exemplificação do impacto da implementação do regime MifeMiso em detrimento de misoprostol-only, com base em dados extraídos do TABNET – DATASUS, estimativas da Pesquisa Nacional de Aborto (PNA) de 2016, e valores de eficácia média relatados pela OMS para ambos os regimes de interesse.

RESULTADOS: Embora similares em termos de segurança, o regime de combinação se sobressai em aspectos como eficácia, aceitabilidade e custo-benefício, de modo a justificar a preferência expressa pela OMS. O conhecimento científico disponível permite caracterizar a norma brasileira como defasada, e identificar pontos de melhoria. **CONCLUSÃO:** A atualização da norma brasileira, e, especialmente, a inclusão da mifepristona para aplicação do regime de combinação, apresenta uma série de benefícios em potencial e desafios. Embora a legalização do aborto configure uma realidade distante para o Brasil, deve ser entendida como um passo essencial para a gestão adequada de recursos no âmbito da saúde nacional, uma vez que o sistema de saúde já arca com os custos do aborto ilegal e inseguro. Logo, o impacto negativo que a criminalização do procedimento tem sobre o país não deve ser ignorado, e mesmo na impossibilidade de legalização é importante que o governo invista em políticas de redução de danos, pautadas principalmente na educação e no aconselhamento de pacientes que desejam realizar um aborto. Nesse contexto, a atualização do protocolo brasileiro e o estímulo à educação de profissionais da saúde em relação ao aborto são essenciais.

1. INTRODUÇÃO

1.1. Aborto medicamentoso e situação legislativa do aborto no Brasil

O abortamento medicamentoso (AM) pode ser definido como a interrupção prematura e farmacológica da gestação, realizada por meio da administração de medicamentos contendo agentes indutores do aborto – ou seja, por técnicas que dispensam a intervenção cirúrgica, exceto em caso de complicações. Diferente dos métodos cirúrgicos, onde o conceito de falha se destina aos casos em que, apesar dos esforços, a gestação continua, no contexto do AM a falha é caracterizada pela necessidade de evacuação cirúrgica para finalização do procedimento, por qualquer motivo (CREININ, 2000; KAPP, LOHR, 2020). Neste mesmo contexto, o termo *aborto* é comumente empregado como sinônimo de abortamento¹, embora também possa ser entendido como produto da concepção que é eliminado pelo abortamento (BRASIL, 2014). Mundialmente, a escolha por métodos abortivos cirúrgicos ou medicamentosos depende de uma série de questões, dentre as quais se destacam as legais e as relacionadas à eficácia e segurança das opções nos diferentes trimestres da gestação.

No Brasil, o aborto não é considerado legal, mas deixa de ser criminalizado e está previsto em lei em três situações: quando a gravidez traz risco e não há outro meio de salvar a vida da gestante; quando há constatação de que a gravidez resulta de abuso sexual; e em casos de anencefalia fetal (BRASIL, 1940; CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA, 2012). O limite gestacional para a prática é tópico de debate no país desde a primeira menção do aborto no Código Penal de 1940 (Decreto-Lei nº 2.848/1940), mas atualmente se estabelece que em casos de violência sexual a interrupção pode ser realizada até a 20^a ou 22^a semana. Paralelamente, o aborto não apresenta um limite de tempo em casos de risco à gestante e/ou anencefalia fetal, mas ainda se recomenda que o procedimento seja realizado antes da 20^a ou 22^a semana. Nas situações em que não é criminalizado, o país permite a realização de procedimentos cirúrgicos abortivos (PCA), como curetagem uterina ou aspiração manual intrauterina (AMIU), ou medicamentosos, com administração

¹ Para efeitos de simplificação, os termos *aborto* e *abortamento* são utilizados como sinônimos, e referem-se exclusivamente aos procedimentos induzidos, exceto quando explicitamente mencionado.

de medicamento contendo misoprostol (nome comercial Prostokos®) (BRASIL, 2014).

1.2. Estatísticas abortivas no mundo e no Brasil

Como resultado das muitas restrições legais e questões morais associadas à indução do aborto, entende-se que as estatísticas globais sobre a prática são, em grande parte, subestimadas. Apesar disso, um conjunto de pesquisas publicado pela revista *The Lancet* estima que, no período entre 2015 e 2019, foram realizados 39 abortos para cada 1000 gestações de mulheres² entre 15 e 49 anos – o que corresponde a uma média de 73,3 milhões de abortos realizados por ano mundialmente (BEARAK et al., 2020). Já no que se refere à segurança, estima-se que cerca de 45% de todos os abortos realizados no mundo (25,1 milhões) entre 2010-2014 foram inseguros³, e cerca de 97% destes realizados em países em desenvolvimento (SEDGH et al., 2016). A maior parte das pesquisas também constatou proporção significativamente maior de abortos inseguros em países com legislações abortivas mais restritivas do que menos restritivas (GANATRA et al., 2017).

Paralelamente, a situação mais específica do Brasil pode ser avaliada por meio dos resultados da Pesquisa Nacional de Aborto (PNA) de 2016. Segundo a pesquisa, estima-se que 1 em cada 5,4 mulheres de até 40 anos já havia realizado ao menos um aborto em 2016, e que cerca de meio milhão de abortos ocorreram no país em 2015. Quando consideramos que o Brasil assume uma política altamente restritiva em relação ao aborto, estes dados permitem concluir que a maior parte dos procedimentos foi realizada de maneira ilegal e insegura, bem como estabelecer o aborto como um dos principais problemas de saúde pública brasileiros (DINIZ; MEDEIROS; MADEIRO, 2017).

Apesar da falta de aprofundamento no tema, a PNA ainda demonstra que cerca de metade (48%) dos abortos é realizado por meio do uso de

² Não foram encontrados estudos que incluíram em sua amostra pessoas com útero que não se identificam como mulheres ou que avaliaram a eficácia dos regimes de interesse em pessoas em terapia hormonal de adequação de gênero.

³ São considerados inseguros os abortos realizados por indivíduos que carecem dos conhecimentos e habilidades necessárias para amparar o procedimento e/ou em ambientes que não atendem aos requisitos médicos mínimos para segurança (GANATRA et al., 2017).

medicamentos, com destaque para o misoprostol – o que é entendido pelos autores como um indício de que há interesse crescente na realização de abortos de forma segura, mesmo que ilegal. O uso de medicamentos para interrupção da gestação ainda foi mencionado como um dos possíveis fatores para a redução do número de internações por complicações do aborto observada entre as edições de 2010 e 2016 da PNA. Conforme a edição de 2016, cerca de 48% das mulheres precisaram ser internadas para finalização do último aborto, contra 55% na edição anterior (DINIZ; MEDEIROS; MADEIRO, 2017).

Para além do aborto previsto em lei, os procedimentos de curetagem e AMIU também são realizados no país para a finalização de abortos espontâneos incompletos, e de abortos clandestinos malsucedidos (ACAYABA; FIGUEIREDO, 2020). No último caso, considerando as implicações criminais da indução do aborto sem justificativa médica ou legal, o que se entende é que os casos malsucedidos de aborto clandestino são acobertados no momento de notificação do atendimento. Na prática, os PCA são reportados normalmente, mas o motivo do aborto é distribuído entre umas das duas classificações possíveis na base de dados do Ministério da Saúde (MS), o TABNET – DATASUS, que evitam a atribuição de culpa à paciente. São elas *aborto espontâneo* e *outras gravidezes que terminam em aborto*. A base ainda conta com uma terceira classificação, de *aborto por razões médicas*, que engloba os casos não criminalizados, e exige uma série de avaliações médicas e legais prévias, de modo a impedir a sua utilização no acobertamento de casos ilegais.

1.3. Principais agentes indutores do aborto

De maneira geral, a implantação do embrião no útero é um processo complexo, que depende principalmente da progesterona. Para além da implantação, a progesterona ainda é considerada um dos hormônios mais importantes envolvidos na gravidez, uma vez que inibe a contração do miométrio até o momento do parto. Como consequência, não é nenhuma surpresa que alguns dos principais compostos de efeito abortivo apresentem mecanismo de ação relacionado à progesterona em algum nível – com destaque para inibição de sua síntese (inibidores competitivos da 3-β hidroxiesteróide desidrogenase, como o epostane) e o antagonismo de seu

efeito (antiprogestinas, como a mifepristona). Além disso, outros dois tipos de compostos úteis na indução do aborto são os que provocam a contração do miométrio de forma direta (uterotônicos, como o misoprostol), e os que inibem o desenvolvimento do trofoblasto (antimetabólitos, como o metotrexato) (CHRISTIN-MAITRE, BOUCHARD, SPITZ, 2000; BAIRD, 2002).

Apesar da eficácia comprovada e similar à de outros agentes mencionados a seguir, o epostane nunca chegou a ser comercializado, em especial por conta de questões políticas e patentárias associadas. Já o metotrexato, embora muito estudado, tem utilização restrita no mundo à medida que provoca sangramentos mais intensos, e apresenta eficácia reduzida quando comparado aos uterotônicos e às antiprogestinas – os medicamentos indutores do aborto mais bem estabelecidos mundialmente, recomendados pela Organização Mundial da Saúde (OMS) (CHRISTIN-MAITRE, BOUCHARD, SPITZ, 2000; BAIRD, 2002).

Os uterotônicos de uso clínico são análogos estruturais sintéticos das prostaglandinas, cujo mecanismo de ação se baseia na ligação aos receptores específicos presentes em células do miométrio, e na consequente promoção da contração uterina intensa – mediada por ativação de proteínas G – e expulsão fetal. Entre seus representantes se destaca o misoprostol, à medida que é mais barato, dispensa refrigeração e ainda encontra utilidades clínicas adicionais – a exemplo do tratamento de úlceras pépticas causadas por anti-inflamatórios não esteroidais (AINE) (CHRISTIN-MAITRE, BOUCHARD, SPITZ, 2000; BAIRD, 2002).

As antiprogestinas, por outro lado, são representadas pelo protótipo da classe, a mifepristona, e tem seu efeito farmacológico baseado na capacidade de ligação, mas não de ativação, dos receptores de progesterona. A mifepristona se liga aos receptores de progesterona com afinidade cerca de 5 vezes superior ao próprio hormônio, mas leva à formação de um complexo que inibe a transcrição gênica e culmina para a necrose da decídua. A necrose decidual leva ao desprendimento do embrião ou feto, condição incompatível com a manutenção da gestação. Adicionalmente, as antiprogestinas estão associadas ao aumento da excitabilidade e estímulo da contração do miométrio, o que constitui a base racional por trás da sua combinação com medicamentos uterotônicos para interrupção da gestação, onde atuam como

pré-tratamento preparativo do miométrio para o aborto (CHRISTIN-MAITRE, BOUCHARD, SPITZ, 2000; BAIRD, 2002).

1.4. A problemática do aborto medicamentoso no Brasil

Conforme elucidado anteriormente, os uterotônicos e as antiprogestinas apresentam mecanismos de ação que se complementam na promoção do AM seguro e eficaz (BAIRD, 2002). Como resultado, o regime MifeMiso⁴ é o mais recomendado pela OMS – de tal forma que ambos os fármacos envolvidos integram a Lista de Medicamentos Essenciais da Organização. As diretrizes da OMS voltadas para a promoção do aborto seguro também preveem a utilização do regime misoprostol-*only*⁵ em países onde a mifepristona não está disponível, a exemplo do Brasil, mas sempre com ressalvas, à medida que a monoterapia está associada a menor taxa de sucesso (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2012).

Em luz das informações abordadas até aqui, compreende-se que embora sejam conhecidos alguns tipos de compostos capazes de interromper a gravidez, são poucas as moléculas que encontram utilidade clínica no AM. No Brasil, assim como em muitos outros países que adotam legislações restritivas ao abortamento e/ou lidam com questões associadas à falta de recursos e investimento em pesquisa e saúde pública, as opções tendem a ser mais escassas ainda – haja vista que, nestes lugares, é comum que somente o misoprostol esteja disponível. Por muito tempo, a principal justificativa para o emprego do regime misoprostol-*only* em detrimento do MifeMiso era o custo elevado da antiprogestina. Entretanto, estudos demonstram que os benefícios do emprego da combinação ultrapassam a questão financeira, e podem até favorecer a redução de custos com saúde no médio a longo prazo, ou representar custos muito similares ao emprego da monoterapia (CREININ et al., 2005).

Dessa forma, o presente trabalho debruça-se sobre a problemática do AM no Brasil a partir do que Silva, Souza e Carvalho (2010) chamam de Prática

⁴ Regime de combinação para indução farmacológica do aborto no qual a administração de mifepristona é seguida pela administração de misoprostol (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2012).

⁵ Regime de monoterapia para indução farmacológica do aborto no qual se faz administração repetida e espaçada de misoprostol (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2012).

Baseada em Evidências (PBE), uma abordagem que visa a contribuir para o “cuidado clínico e ensino fundamentado no conhecimento e na qualidade da evidência” (p. 1). Uma investigação dessa ordem se justifica não só pela magnitude da prática de aborto no Brasil, conforme demonstrado pela PNA de 2016, mas também pelo fato de que a maior parte dos protocolos clínicos para AM empregados no país não são atualizados desde 2005, quando foi publicada a primeira versão da norma técnica de *Atenção Humanizada ao Abortamento* pelo MS (BRASIL, 2014).

2. OBJETIVO

Com base no exposto, o presente trabalho teve como objetivo realizar uma análise dos benefícios e desafios em potencial da disponibilização de mifepristona para realização de AM no Brasil, bem como construir exemplificações de impacto para o emprego do regime de combinação sobre o número de casos de insucesso e sobre os gastos com PCA pós-AM malsucedido no país.

3. METODOLOGIA

A PBE constitui uma abordagem que visa a otimização do cuidado clínico por meio do ensino baseado em conhecimento e evidências de qualidade. Dessa forma, envolve não somente a definição de problemas associados à clínica e a análise crítica de informações da literatura, mas também a definição da aplicabilidade dos achados no ramo da saúde. Entende-se que, por natureza, a PBE gera uma grande necessidade de produção de revisões da literatura de todos os tipos (SOUZA, SILVA, CARVALHO, 2010).

Conforme elucidado por Silva, Souza e Carvalho (2010), embora outros tipos de revisão também encontrem aplicação, as revisões integrativas se destacam no contexto da PBE à medida que são mais amplas. A maior abrangência permite a utilização de estudos variados (experimentais e/ou não experimentais, teóricos e/ou empíricos, etc.), bem como favorece a incorporação de múltiplos propósitos. Como consequência, ao abarcar amostras amplas e objetivos múltiplos, a revisão integrativa facilita a construção de análises mais completas e compreensíveis para questões complexas – que vão desde teorias e conceitos até problemas de saúde importantes para a prática clínica.

Dada a complexidade do tema escolhido, e com o intuito de contribuir para a PBE no cenário do AM brasileiro, uma revisão integrativa foi desenvolvida, guiada pelas seguintes etapas: (1) definição de perguntas norteadoras; (2) estabelecimento de estratégias de busca e critérios de seleção; (3) busca na literatura por publicações relevantes; (4) triagem das publicações de acordo com os critérios definidos; (5) análise crítica das publicações incluídas; e (6) discussão e apresentação dos resultados (SOUZA, SILVA, CARVALHO, 2010).

Inicialmente, foram definidas as seguintes perguntas norteadoras: *Quais as principais diferenças e benefícios associados ao regime MifeMiso em relação ao regime misoprostol-only?* e *Como o uso da mifepristona em associação ao misoprostol poderia impactar a realidade do AM no Brasil?*. Com base nas perguntas apresentadas, entende-se que os resultados da revisão poderão contribuir para a atualização dos protocolos clínicos utilizados no Brasil, bem como da lista de medicamentos disponíveis para indução do aborto no país.

A partir da definição das perguntas norteadoras, descritores⁶ foram definidos e introduzidos nas plataformas *Web of Science*, *PubMed (National Library of Medicine)* e *SciELO* para busca de publicações relevantes sobre o tema. Para fins de comparação dos regimes e elucidação dos fatores que influenciam suas respectivas taxas de sucesso foram considerados artigos publicados a partir dos anos 2000, mas na elaboração do trabalho final foram priorizadas publicações a partir de 2010. Além disso, não foram consideradas informações estatísticas ou legislativas sobre aborto de artigos anteriores à 2010 – uma vez que estas podem estar desatualizadas. Para além do conteúdo obtido nas referidas bases bibliográficas, também foram considerados protocolos da OMS e do MS relevantes ao tema. Foram consideradas as versões vigentes e mais recentes disponíveis para os protocolos, sem restrição de data – uma vez que se entende que esses documentos são atualizados de forma esporádica, mas não necessariamente associada à atualização do conhecimento científico.

Para busca por informações acerca de métodos de indução e estatísticas sobre o aborto foram utilizados os descritores *((abortion, induced) OR (abortion)) AND (methods)* e *((abortion, induced) OR (abortion)) AND (statistics)*,

⁶ Em conformidade com os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS).

respectivamente. Já para busca por informações específicas sobre os fármacos e regimes de interesse foram utilizados os descritores (*misoprostol*), (*mifepristone*) e (*misoprostol*) AND (*mifepristone*). Ao total, foram encontrados mais de 40 publicações e 3 protocolos (2 diretrizes e 1 norma), em inglês e português.

Em seguida, as publicações encontradas passaram por uma triagem, caracterizada pela leitura dos resumos, e os textos considerados relevantes a partir da triagem foram lidos na íntegra e fichados para facilitar a construção da revisão. Quando necessário, as referências bibliográficas dos artigos triados também foram consultadas e incorporadas. Ao final, foram incluídas 28 publicações e 3 protocolos (2 diretrizes e 1 norma), em inglês e português.

Paralelamente à revisão integrativa, também foram desenvolvidos cálculos a fim de exemplificar o impacto do emprego do regime de combinação em detrimento da monoterapia no número de casos de insucesso e nos gastos com PCA pós-AM malsucedido no país. Tais exemplificações foram desenvolvidas com base nos seguintes dados:

- Número de casos de *aberto por razões médicas*, extraído do *TABNET – DATASUS*;
- Custo médio de procedimentos de *esvaziamento de útero pós-aberto por aspiração manual intrauterina (AMIU)* e *curetagem pós-abortamento/puerperal*, extraído do *TABNET – DATASUS*;
- Estimativas apresentadas pela PNA de 2016;
- Valores estimados de eficácia dos regimes de interesse, relatados em diretrizes da OMS.

No caso de dados extraídos do *TABNET – DATASUS*, considerou-se um período de 5 anos (janeiro de 2017 a dezembro de 2021). Optou-se por não incluir dados referentes ao ano de 2022, uma vez que estes ainda poderiam sofrer atualizações em 2023, conforme aviso apresentado pela ferramenta no momento de extração das informações. As tabelas extraídas do *TABNET – DATASUS* podem ser encontradas integralmente nos anexos.

Por fim, os cálculos desenvolvidos para exemplificação e os fichamentos foram consultados para a construção e escrita do trabalho final. Vale ressaltar que desde o desenvolvimento do projeto, com impacto sobre a definição do título do trabalho, optou-se por empregar o termo *aberto medicamentoso*, e não *aberto farmacológico*. Embora no contexto de interesse o emprego de medicamentos

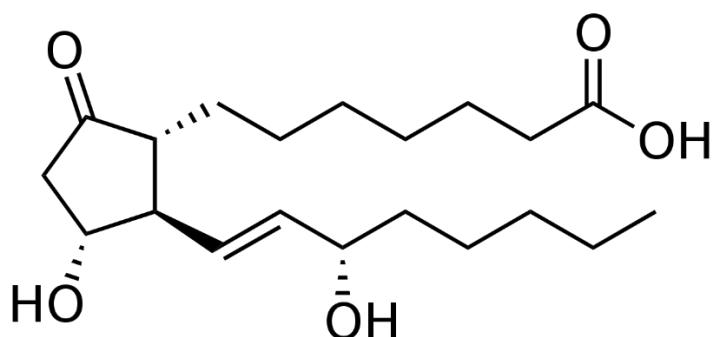
provoque a indução *farmacológica* do aborto, tal decisão se justifica pela intenção de aproximar o trabalho da literatura científica internacional disponível, em que se utiliza o termo *medical abortion*.

4. RESULTADOS E DISCUSSÕES

4.1. Desenvolvimento dos regimes e histórico de disponibilidade do misoprostol e da mifepristona

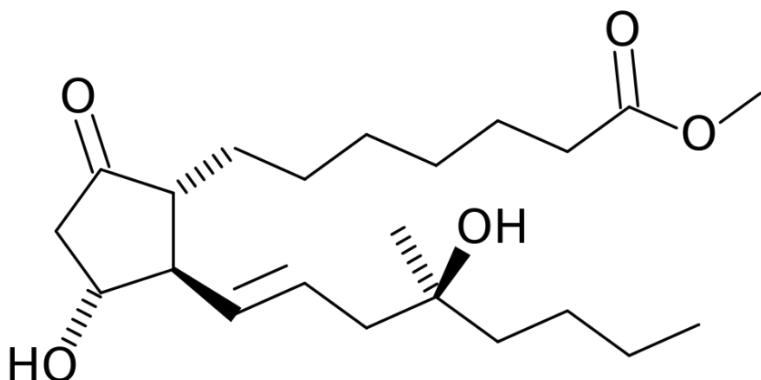
Na década de 1970, pesquisadores desenvolveram uma série de análogos sintéticos de prostaglandina (Figura 1), na busca por fármacos de utilidade no tratamento de úlceras pépticas associadas ao uso de AINE. A busca por análogos foi justificada pelo fato de que as prostaglandinas naturais são pouco estáveis, e apresentam biodisponibilidade oral reduzida. Do ponto de vista farmacocinético e farmacodinâmico, o análogo de maior destaque foi o misoprostol (Figura 2), a medida em que apresenta efeitos colaterais menos intensos, bem como biodisponibilidade oral e duração de ação maiores. O misoprostol também foi o análogo de destaque do ponto de vista farmacotécnico, uma vez que dispensa refrigeração, e se mantém quimicamente estável desde que armazenado em um *blistér*, protegido da umidade e do calor, até o momento de utilização. Como resultado, ao longo da década de 1980, o misoprostol foi aprovado e passou a estar disponível em uma série de países para tratamento de úlceras pépticas associadas ao uso de AINE (CREININ, 2000; SOON, COSTESCU, GUILBERT, 2016).

Figura 1 – Estrutura química da prostaglandina E1.



Fonte: Wikipedia, 2019.

Figura 2 – Estrutura química do misoprostol.



Fonte: Wikipedia, 2021.

Durante o desenvolvimento de análogos, entretanto, foi observado que as prostaglandinas, naturais ou sintéticas, provocam contrações uterinas intensas, e são eficazes na interrupção de gestações recentes quando administradas por via vaginal ou transcervical. Tal observação desencadeou uma série de pesquisas paralelas, nas quais o misoprostol se destacou novamente, não só pelos motivos já mencionados, mas também porque causa efeitos gastrointestinais menos intensos que as demais opções na indução do aborto (CREININ, 2000; SOON, COSTESCU, GUILBERT, 2016). A partir destas descobertas, o emprego *off-label*⁷ de misoprostol para interrupção farmacológica da gestação passou a se disseminar nos países em que o composto estava disponível.

No Brasil, o misoprostol foi aprovado para tratamento de úlceras gástricas em meados da década de 1980, e passou a ser comercializado sem qualquer restrição de compra em 1986. Até então, os métodos de abortamento mais utilizados no país eram o emprego de objetos perfurantes, sondas e substâncias cáusticas – o que resultava em elevada morbimortalidade relacionada a hemorragias e infecções. A introdução do misoprostol no mercado brasileiro, entretanto, alterou completamente o cenário do aborto inseguro e ilegal. O potencial abortivo do composto foi rapidamente disseminado entre a população, de modo que a partir da década de 1990

⁷ Utilização não aprovada (em termos de indicação, dose ou forma de administração) de um medicamento aprovado pelo órgão de saúde competente (FDA, 2018).

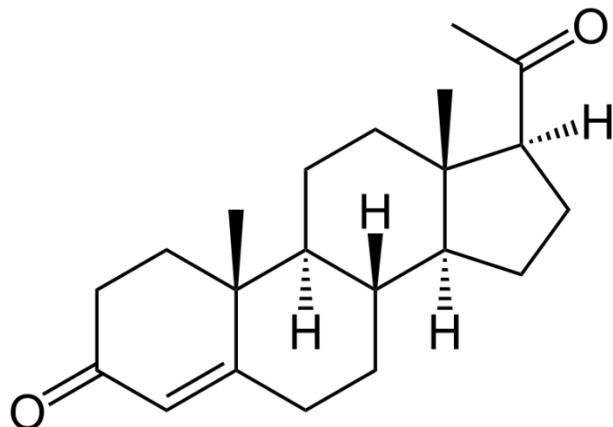
diversos levantamentos identificaram o misoprostol como o agente utilizado em cerca de metade das tentativas de aborto (DINIZ, MEDEIRO, 2012; GOMPERTS et al., 2014).

A morbimortalidade associada ao procedimento também foi drasticamente impactada pela introdução de misoprostol no mercado brasileiro. Principalmente a partir de 1992, o fármaco passou a ser associado com maior número de abortos completos e menores índices de complicações, apesar da incidência de internações por aborto incompleto permanecer elevada. Entre 1992 e 2009, o número de complicações graves por aborto decaiu de cerca de 80 para 33 mil ao ano. Apesar de seus impactos relativamente benéficos sobre a saúde da população com capacidade gestacional, em 1998 o uso de misoprostol no Brasil foi restringido a hospitais credenciados, e a venda foi proibida. Em outra tentativa de minimizar as práticas abortivas da população, em 2011 o governo brasileiro desenvolveu um projeto para diminuir a quantidade de informações disponíveis na Internet sobre o misoprostol. A despeito dessas políticas públicas, a estimativa da PNA de 2016, de que ao menos 48% dos abortos no país são realizados com medicamentos, demonstra que o misoprostol é amplamente adquirido pela população (DINIZ, MADEIRO, 2012; GOMPERTS et al., 2014; DINIZ, MEDEIROS, MADEIRO, 2017).

Ainda na década de 1980, o bioquímico e endocrinologista francês Étienne-Émile Baulieu pesquisava por compostos bloqueadores de receptores de glicocorticoides, quando constatou que algumas das moléculas estudadas se ligavam fortemente a receptores de progesterona (Figura 3). A capacidade de ligação foi explicada pela similaridade estrutural entre os receptores de glicocorticoides e de progesterona, e resulta no bloqueio da ação do hormônio. As moléculas foram refinadas, até que se obteve o composto RU-486, a mifepristona (Figura 4), derivada da testosterona. Os estudos clínicos com mifepristona foram iniciados em 1982, e não obtiveram resultados muito inovadores de imediato. Em média, constatou-se que a eficácia máxima para a indução do aborto apenas com mifepristona é de 80%, e que o resultado não é significativamente alterado pela variação da dose diária entre 50 e 400 mg, em doses únicas ou fracionadas, ao logo de 4 dias. Com base no fato de que o aborto poderia ser induzido farmacologicamente com misoprostol, um medicamento já amplamente disponível e mais barato, com eficácia similar, os

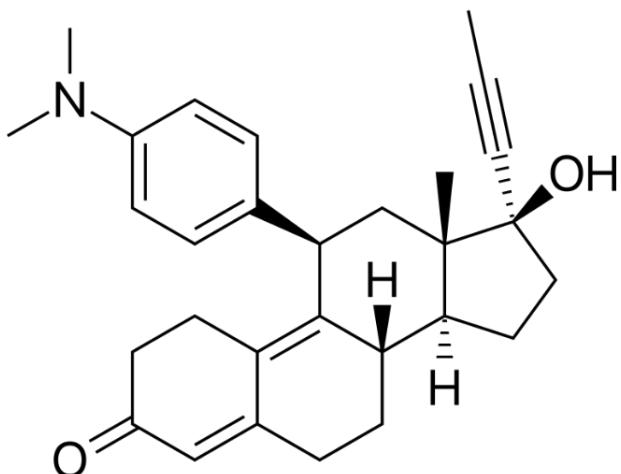
resultados não foram considerados satisfatórios na época (CREININ, 2000; SOON, COSTESCU, GUILBERT, 2016).

Figura 3 – Estrutura química da progesterona.



Fonte: Wikipedia, 2021.

Figura 4 – Estrutura química da mifepristona (RU-486).



Fonte: Wikipedia, 2022.

Em luz do fracasso inicial, o desenvolvimento de medicamentos contendo mifepristona não ocorreu até depois de 1985, quando pesquisadores determinaram que a combinação do composto com análogos de prostaglandina tem a capacidade de aumentar a eficácia do AM para valores próximos de 95%. Para além da eficácia elevada, a combinação também se destacou na medida em que permite o emprego de doses menores de análogos de prostaglandinas, de modo a minimizar os efeitos adversos gastrointestinais dose-dependentes. Desde então, uma série de países passaram a aprovar e disponibilizar a mifepristona para uso em combinação com o misoprostol na indução no aborto,

a exemplo da França e da China em 1988, e do Reino Unido em 1991. Haja vista que a mifepristona é um fármaco cuja principal indicação é o abortamento, a aprovação de seu uso enfrenta entraves legais, políticos, religiosos e morais nas diferentes regiões do mundo, tal que atualmente é aprovado apenas em cerca de 60 países (CREININ, 2000; SOON, COSTESCU, GUILBERT, 2016). O Brasil não é um deles, e pouco se discute sobre a introdução da mifepristona na lista de medicamentos disponíveis para indução do aborto no país.

4.2. Comparativo dos regimes misoprostol-only e MifeMiso

4.2.1. Eficácia no primeiro e segundo trimestres da gestação

Mais de 30 anos depois da primeira incorporação da mifepristona em um regime indutor do aborto, o regime MifeMiso tem se mostrado mais eficaz que o regime misoprostol-only. No que se refere especificamente ao primeiro trimestre da gestação (< 12 semanas), diretrizes publicadas pela OMS desde 2010 relatam taxas de sucesso acima de 95% para a combinação, e de até 90% para a monoterapia. Apesar das elevadas taxas máximas de sucesso, vale ressaltar que os regimes misoprostol-only e MifeMiso não são padronizados ao redor do mundo, o que dificulta a definição de suas respectivas eficárias médias. Mesmo assim, é consenso que, quando administrado em condições ideais, o regime MifeMiso demonstra eficácia maior e menos variável (de 95 a 98%, aproximadamente) do que o regime misoprostol-only (de 75 a 90%, aprox.) (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2012, 2022).

O regime de monoterapia carece de padronização em especial no que se refere à dose inicial utilizada, ao intervalo entre as doses, e à via de administração do fármaco. Em 2019, Raymond, Harrison e Weaver desenvolveram uma das maiores revisões sistemáticas já realizadas a respeito do regime para a interrupção de gestações de até 13 semanas, onde foram empregados dados de 12.829 abortamentos, oriundos de 38 estudos diferentes. Conforme a revisão, o risco de insucesso com misoprostol-only é reduzido quanto maior for a dose inicial administrada⁸, e quando são utilizadas vias de administração alternativas à oral (VO), que permitem escape do

⁸ Em geral, a maior parte dos estudos considerados adotou um limite de 800 µg, considerando a aceitabilidade dos efeitos adversos.

metabolismo de primeira passagem. Dentre as vias alternativas destacam-se a vaginal (VG), a sublingual (SL) e a bucal (BC)⁹, consideradas equivalentes em termos de eficácia para o primeiro trimestre de gravidez (SOON, COSTESCU, GUILBERT, 2016). Ademais, para grupos que receberam 800 µg de misoprostol por via VG, a taxa de sucesso foi maior quando se empregaram no mínimo 4 doses espaçadas por ao menos 48 horas, e quando os comprimidos foram umerdecidos antes da inserção VG. De maneira geral, a meta-análise encontrou eficácia média de 78% para o regime misoprostol-*only* quando considerados todos os dados, e eficácia média de 87% considerando apenas pacientes que receberam dose inicial de 800 µg por vias alternativas.

Paralelamente, o regime de combinação pode variar no tangente à dose de mifepristona empregada e ao intervalo entre a administração dos fármacos. A mifepristona é administrada exclusivamente por VO, em doses que variam de 50 a 600 mg. De início, a dose aprovada pela maior parte dos governos era de 600 mg. Com o passar do tempo, entretanto, mais estudos foram desenvolvidos, a exemplo da revisão sistemática de Raymond et al. (2013), e se demonstrou que a partir de 200 mg de antiprogestina não são observados ganhos significativos de eficácia para o regime combinado. Como resultado, a dose de mifepristona recomendada por diversos protocolos ao redor do mundo foi reduzida, bem como os custos associados ao AM de combinação, tendo em vista o custo elevado do fármaco (CREININ, 2000; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2022).

Já no que se refere ao intervalo de administração entre os fármacos do regime MifeMiso, diversas são as evidências que indicam maior taxa de sucesso quando se aplica intervalo ≥ 24 e ≤ 48 horas. Em linhas gerais, os pontos apresentados para o regime misoprostol-*only* para o primeiro trimestre da gestação são aplicáveis ao regime MifeMiso, de tal forma que a eficácia da combinação também é maximizada quando se empregam 800 µg de misoprostol por vias alternativas à oral, consideradas equivalentes. Com base na revisão sistemática de Chen e Creinin (2015), a taxa de sucesso do regime MifeMiso para gestações de 70 dias ou menos é de aproximadamente 96,6%

⁹ Na administração BC, os comprimidos são mantidos entre a bochecha e a gengiva e então deglutidos após período de 20 a 30 minutos (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2022).

quando são empregados 200 mg de mifepristona por VO, seguidos de 800 µg de misoprostol por via BC em intervalo ≥ 24 e ≤ 48 horas. Ademais, a dose de prostaglandina pode ser repetida conforme necessário para conclusão do aborto, mas a maior parte dos procedimentos obtém sucesso com apenas uma dose, diferentemente do que se observa para o regime misoprostol-only (RAYMOND et al., 2013; KAPP, BALDWIN, RODRIGUEZ, 2018; HSIA et al., 2019; KAPP et al., 2019; FERGUSON, SCOTT, 2020). No tópico de repetição de doses de misoprostol, para ambos os regimes, não foi identificado consenso sobre o número máximo de repetições permitidas em uma mesma tentativa, ou sobre a necessidade de intervalo entre tentativas em caso de falha.

Embora equivalentes, as administrações alternativas de misoprostol ainda apresentam particularidades, tanto no contexto da monoterapia como no da combinação. De maneira geral, a via SL é a que resulta em maior biodisponibilidade de misoprostol, seguida pela via VG, que é associada aos efeitos uterinos mais intensos. Embora a administração por via BC não gere o mesmo pico de concentração plasmática que as demais, os efeitos uterinos tendem a ser similares aos da administração VG, com os benefícios de menor variabilidade interindividual e maior aceitabilidade, haja vista que a administração BC é mais fácil e gera menos desconforto e preocupações do que a administração VG (SOON, COSTESCU, GUILBERT, 2016).

A partir da 10^a semana, e especialmente a partir do segundo trimestre de gestação, estudos demonstram que a sensibilidade aos efeitos uterinos e adversos do misoprostol aumenta significativamente, e que a eficácia do regime combinado com apenas uma dose de prostaglandina decai. Consequentemente, tanto para a monoterapia como para a combinação, os estudos disponíveis demonstram maiores taxas de sucesso e satisfação quando são administradas doses menores de misoprostol (400 ou 600 µg), de forma repetida até a conclusão do procedimento. Adicionalmente, a duração do processo parece ser menor quando se aplica intervalo entre doses de misoprostol de 3 horas. Para a combinação, a dose de mifepristona e intervalo entre fármacos recomendados permanecem conforme descrito para o primeiro trimestre (KAPP, LOHR, 2020; LERMA, BLUMENTHAL, 2020).

Quando consideramos a via de administração de misoprostol mais recomendada para os regimes no segundo trimestre da gestação, os dados

disponíveis são inconclusivos. Alguns autores recomendam a via VG em detrimento das outras, sob a premissa de que levaria à maiores taxas de sucesso, embora as evidências associadas sejam limitadas. Apesar disso, o que se observa é que a via VG está associada aos procedimentos de menor duração, o que a torna preferível (KAPP, LOHR, 2020; LERMA, BLUMENTHAL, 2020). Vale ressaltar, ainda, que a partir da 12^a semana de gestação a monoterapia sofre reduções mais drásticas de eficácia do que a combinação, o que corrobora a importância da disponibilização da mifepristona para a otimização do AM no segundo trimestre. Conforme o ensaio duplo-cego randomizado de Dabash et al. (2015) para o uso de misoprostol por via BC após a ingestão de placebo ou 200 mg de mifepristona, o regime MifeMiso atingiu taxa de sucesso (aborto completo) de 91,7%, contra 71,7% para o regime misoprostol-*only*, em gestações entre 14 e 21 semanas. O intervalo entre fármacos utilizado foi de 24 horas, e a administração de misoprostol foi feita em doses de 400 µg a cada 3 horas, até expulsão fetal e placentárias completas, com um máximo de 10 doses ao total (5 para cada intervalo de 24 horas).

4.2.2. Segurança e aceitabilidade

Em termos de segurança, todos os procedimentos abortivos, sejam eles medicamentosos ou cirúrgicos, são mais seguros e eficazes quanto menor a idade gestacional. Apesar disso, mediante administração adequada dos regimes, as hospitalizações por complicações do AM são raras, desencadeadas principalmente por sangramento prolongado e/ou infecções pélvicas (RAYMOND et al., 2013; HSIA et al., 2019; KAPP et al., 2019; RAYMOND, HARRISON, WEAVER, 2019; FERGUSON, SCOTT, 2020; LERMA, BLUMENTHAL, 2020). Estima-se que, no contexto do AM, a taxa de hemorragia com necessidade de transfusões sanguíneas esteja entre 0,03 e 0,6%, e que infecções graves com sepse fatal ocorram em uma proporção < 1 para cada 100 mil procedimentos realizados (KAPP, LOHR, 2020). Tais constatações estabelecem o AM como uma importante estratégia para redução da morbimortalidade associada ao aborto, especialmente em contextos de ilegalidade e insegurança, onde hemorragia e sepse decorrentes de procedimentos abortivos inadequados constituem algumas das principais causas de mortalidade associada à gestação (SAY et al., 2014; FERGUSON,

SCOTT, 2020). A razão por trás isso é que o AM requer menos infraestrutura e amparo por profissionais capacitados do que os métodos cirúrgicos, de modo a facilitar a sua implementação adequada em cenários restritivos, apesar das dificuldades associadas à obtenção de medicamentos (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2022; BARGHAZAN et al., 2022).

Estatisticamente, a monoterapia e a combinação apresentam taxas de complicações similares, o que permite que o regime MifeMiso se destaque por seus benefícios adicionais de eficácia e aceitabilidade. Haja vista que a combinação possibilita menor exposição ao misoprostol e seus efeitos adversos dose-dependentes, parece proporcionar uma melhor experiência à paciente (KAPP et al., 2019). Conforme ensaio randomizado duplo-cego controlado por placebo de Ngoc et al. (2011), embora todas as participantes, independente do regime recebido, caracterizem a dor sentida de forma semelhante, efeitos gastrointestinais são significativamente mais frequentes em pacientes que recebem misoprostol-only. No mesmo estudo, pacientes que receberam a combinação demonstraram maior probabilidade de relatar que o procedimento *não foi difícil e preferir o AM ao cirúrgico* do que pacientes que receberam a monoterapia (95% contra 83,9%, e 92 contra 76,7%, respectivamente).

Para além dos efeitos adversos, a combinação também proporciona procedimentos mais curtos, de modo a influenciar positivamente sua aceitabilidade e a satisfação da paciente. Apesar do tempo mediano para conclusão do aborto variar entre os estudos encontrados, em geral os períodos relatados foram significativamente menores para pacientes que receberam a terapia de combinação, tanto no primeiro como no segundo trimestre da gestação (BLUM et al., 2012; DABASH et al., 2015; KAPP, LOHR, 2020; LERMA, BLUMENTHAL, 2020). Além disso, os grupos que receberam a combinação demonstraram maior probabilidade de caracterizar o procedimento como *mais curto do que o esperado* em comparação com grupos que receberam a monoterapia (BLUM et al., 2012; DABASH et al., 2015; KAPP, LOHR, 2020).

Em suma, comprehende-se que o AM, quando realizado em plenas condições de saúde, é um procedimento eficaz, seguro e aceitável. Ademais, os regimes de monoterapia e combinação, embora similares em termos de

segurança, se diferenciam principalmente em termos de eficácia e aceitabilidade, de tal forma que o regime combinado se destaca em ambos os critérios. Conforme revisão sistemática de Ferguson e Scott (2020), quando considerados 17.381 relatos de procedimentos, oriundos de 22 estudos realizados em países de baixa ou média-renda, 95% das participantes demonstraram *satisfação com o AM* com a combinação, 94% *escolheriam o método novamente*, e 94% *recomendariam o mesmo método para outras pessoas*. Estudos ainda demonstram que a aceitabilidade e satisfação com o aborto é maior quando o método é escolhido pela paciente, de modo a evidenciar a importância do oferecimento de opções variadas para a interrupção da gestação (KAPP, LOHR, 2020).

4.2.3. Custos

O alto custo da mifepristona é comumente utilizado como justificativa para sua indisponibilidade e como um dificultador da implementação do regime combinado ao redor do mundo. Nos Estados Unidos da América (EUA), em estados onde ambos os medicamentos da combinação podem ser comercializados, um comprimido de 200 mg de mifepristona tem custo aproximado de 75 USD\$, enquanto quatro comprimidos contendo 200 µg de misoprostol podem ser obtidos por cerca de 12 USD\$ (CREININ et al., 2005; RAYMOND et al., 2019). Apesar da notável diferença de preço, reduzir a aplicabilidade da combinação ao custo dos medicamentos é uma argumentação simplista, uma vez que desconsidera o impacto que o emprego de MifeMiso tem sobre o panorama geral de custos com procedimentos abortivos.

Conforme revisão sistemática de Barghazan et al. (2022), a avaliação econômica das estratégias para interrupção da gravidez é melhor realizada quando se consideram três tipos de custo: os médicos diretos, os não médicos diretos, e os indiretos. Os custos médicos diretos são todos os gastos relacionados a medicamentos, cirurgias, exames, equipamentos, equipe de saúde, complicações e hospitalização. Já os custos não médicos diretos são aqueles relacionados ao treinamento de profissionais, ao transporte e possíveis impactos familiares. Por fim, os custos indiretos são representados

principalmente pelo tempo gasto e pela perda de produtividade da paciente com o procedimento.

Quando considerados todos os tipos de custo descritos, a mesma revisão demonstrou que o AM apresenta eficiência de custo significativamente maior que os PCA, de modo a representar uma alternativa importante para a minimização de gastos com intervenções abortivas. No artigo, as intervenções abortivas não se limitam ao aborto induzido, e incluem também o manejo de abortos espontâneos incompletos, entre outros. Adicionalmente, ao avaliar as questões de custo entre os regimes de monoterapia e de combinação, a análise constatou que o pré-tratamento com mifepristona reduz de forma significativa os gastos totais com procedimentos abortivos. A razão por trás disso é que, apesar do maior custo direto com medicamentos, o emprego da combinação resulta em maior taxa de aborto completo e menor dispêndio de tempo com o procedimento, o que culmina para a redução da necessidade por manejo cirúrgico em caso de persistência da gestação e por visitas médicas. Em conjunto, os resultados da revisão evidenciam os benefícios econômicos do emprego do AM ao invés de PCA, e do emprego da terapia de combinação em detrimento da monoterapia (BARGHAZAN et al., 2022).

Um estudo mais antigo, publicado em 2005 por Creinin et al., demonstrou, por meio da construção de modelos de atendimento, que o regime MifeMiso pode ser ligeiramente mais barato ou mais caro que o regime misoprostol-only, a depender do cenário econômico do país. Conforme o estudo, em países considerados economicamente desenvolvidos (representados pelos EUA), onde medicamentos tendem a ser mais caros por questões logísticas e patentárias, o regime MifeMiso é, em geral, mais caro. Entretanto, nestes casos, a diferença de custo entre os regimes não pode ser resumida ao preço da mifepristona, uma vez que o ganho em eficácia proporcionado pela combinação diminui de forma significativa (entre 62 e 78%) o valor adicional gasto – diferença final entre regimes de 22 a 33 USD\$, aproximadamente. Já em países em desenvolvimento (representados pela Índia e um país hipotético), em que o custo de medicamentos tende a ser menor, o regime combinado é, em geral, mais barato – diferença final entre regimes de 1 a 10 USD\$, aproximadamente.

Apesar das diferenças de custo variáveis entre os cenários considerados, o estudo discute que o regime combinado apresenta maior custo-benefício que o misoprostol-only. A razão por trás disso é que o pré-tratamento com mifepristona maximiza as chances de aborto completo com: menos doses de misoprostol; menos visitas médicas; menos tentativas; menos tempo de afastamento das atividades diárias; e menor chance de falha. Como resultado, entende-se que, para países como o Brasil, em que o tempo de espera por consultas médicas públicas tende a ser longo, o acesso ao transporte é desigual, e o tempo de afastamento das atividades diárias tem implicações financeiras consideráveis, o emprego da combinação pode ser especialmente vantajoso.

A experiência prévia de outros países ainda demonstra que, a partir da disponibilização da mifepristona, os efeitos econômicos benéficos da combinação não demoram a ser percebidos. Como exemplo, é possível citar o estudo retrospectivo de Hunter et al. (2020), em que foram analisados dados de um hospital canadense no primeiro ano após a disponibilização da mifepristona para combinação com misoprostol. Conforme o artigo, durante o período estudado, a proporção de AM realizados no hospital aumentou de 15,4% em 2016/2017 para 28,7% em 2017/2018. Antes da implementação da combinação MifeMiso, o hospital empregava a combinação de MTX/misoprostol¹⁰. Adicionalmente, a análise dos dados do primeiro ano ainda permitiu verificar 61,3% e 90,8% de chance do regime MifeMiso apresentar maior eficiência de custo que o aborto cirúrgico e com MTX/misoprostol, respectivamente.

Em suma, entende-se que a avaliação de custo dos procedimentos abortivos deve levar em consideração não apenas gastos diretos, como também indiretos, e ser acompanhada de uma avaliação do contexto específico em que o procedimento será disponibilizado. Dito isso, os estudos encontrados

¹⁰ Combinação de metotrexato e misoprostol. Combinação alternativa do misoprostol, que ganhou destaque em luz da ampla disponibilidade do metotrexato e da eficácia superior ao regime misoprostol-only, mas que entrou em desuso após contraindicação da OMS em 1997. A contraindicação se deu com base na constatação de possíveis efeitos teratogênicos do metotrexato (utilizado também para tratamento de câncer e doenças autoimunes) (CREININ et al., 2005; SOON, COSTESCU, GUILBERT, 2016).

permitem argumentar que, em países como o Brasil, o regime MifeMiso tende a favorecer a redução de custos com procedimentos abortivos de forma mais significativa que os PCA e o AM com misoprostol-only. Adicionalmente, mesmo em cenários em que os custos do regime combinado são semelhantes ou maiores do que os custos da monoterapia, o regime MifeMiso se destaca em luz de seu maior custo-benefício no que tange aspectos relacionados ao serviço de saúde e à paciente.

4.3. Comparativo da diretriz mundial e da norma brasileira

Para facilitar a comparação dos esquemas terapêuticos indicados pela OMS e pelo MS para realização do AM, foram elaboradas 3 tabelas. A Tabela 1 foi construída a fim de reunir e resumir o estado da arte das recomendações para otimização da terapia abortiva com os regimes em análise, conforme discutido na seção 4.2.1. Adicionalmente, as Tabelas 2 e 3 foram construídas com o intuito de apresentar os esquemas terapêuticos indicados nos protocolos abortivos mais recentes da OMS (*Abortion Care Guideline*, 2022) e do MS brasileiro (*Atenção Humanizada ao Abortamento: Norma Técnica*, 2014), respectivamente.

Quando consideramos somente a monoterapia, a diretriz da OMS apresenta doses iniciais de misoprostol compatíveis com a literatura científica, e menciona todas as vias alternativas como opções para administração. Apesar disso, a diretriz não traz recomendações adicionais para a otimização do tratamento com misoprostol-only por administração VG. Já no que se refere somente ao regime MifeMiso, a diretriz da OMS está completamente alinhada ao conhecimento científico disponível. Ainda no que diz respeito ao segundo trimestre, vale salientar que a diretriz mundial recomenda a administração VG de misoprostol, sob premissa de maior eficácia, independente do regime. Entretanto, a presente revisão não encontrou estudos que suportam esta afirmação, apenas indícios de que, no segundo trimestre, a administração VG favorece a conclusão do aborto em menos tempo (LERMA, BLUMENTHAL, 2020). Logo, a recomendação da OMS permanece válida, tendo em vista os possíveis benefícios às pacientes. Em luz do apresentado, então, torna-se possível argumentar que a diretriz mundial está alinhada ao conhecimento

científico, o que possibilita sua utilização como referência para a construção de protocolos nacionais.

Tabela 1 – Recomendações para otimização dos regimes de AM com monoterapia ou com terapia de combinação no primeiro e segundo trimestres da gestação.

| | <i>Monoterapia</i> | <i>Combinação</i> |
|---------------------|--|--|
| <i>1º trimestre</i> | <ul style="list-style-type: none"> • Dose inicial de 800 µg; • Administração VG, SL ou BC; • Para administração VG: ao menos 4 doses com intervalos de ao menos 48 horas; comprimidos umedecidos. | <ul style="list-style-type: none"> • 200 mg de mifepristona VO; • 800 µg de misoprostol VG, SL ou BC; • Intervalo entre fármacos ≥ 24 e ≤ 48 horas. |
| <i>2º trimestre</i> | <ul style="list-style-type: none"> • Doses de 400 ou 600 µg; • Administração VG, SL ou BC a cada 3 horas; • Administração VG favorece procedimentos mais curtos. | <ul style="list-style-type: none"> • 200 mg de mifepristona VO; • 400 ou 600 µg de misoprostol VG, SL ou BC a cada 3 horas; • Intervalo entre fármacos ≥ 24 e ≤ 48 horas; • Administração VG favorece procedimentos mais curtos. |
| | | Não foi identificado consenso acerca do número máximo de repetições de misoprostol para uma mesma tentativa, ou sobre a necessidade de realização de um intervalo entre tentativas em caso de falha. |

Tabela 2 – Diretriz mundial para AM no primeiro e segundo trimestres da gestação.

| | <i>Monoterapia</i> | <i>Combinação</i> |
|---------------------|---|--|
| <i>1º trimestre</i> | <ul style="list-style-type: none"> • Dose inicial de 800 µg; • Administração VG, SL ou BC. | <ul style="list-style-type: none"> • 200 mg de mifepristona VO; • 800 µg de misoprostol VG, SL ou BC; • Intervalo entre fármacos ≥ 24 e ≤ 48 horas. |
| <i>2º trimestre</i> | <ul style="list-style-type: none"> • Doses de 400 ou 600 µg; • Administração VG, SL ou BC a cada 3 horas até a conclusão; • Via VG mais recomendada. | <ul style="list-style-type: none"> • 200 mg de mifepristona VO; • 400 µg de misoprostol VG, SL ou BC a cada 3 horas até a conclusão; • Intervalo entre fármacos ≥ 24 e ≤ 48 horas; • Via VG mais recomendada. |
| | | Em todos os casos é mencionada a possibilidade de repetição das doses de misoprostol conforme necessário para conclusão do procedimento, mas não é definido um número máximo de repetições para uma mesma tentativa. Não se define a necessidade de realização de intervalos entre tentativas em caso de falha. |

Se, por um lado, a diretriz mundial se encontra atualizada, do outro lado temos a norma brasileira. Para além da falta do regime combinado, três questões merecem atenção nos esquemas terapêuticos indicados pelo MS. A primeira delas é que, a partir da 13^a semana, a norma descreve o uso de misoprostol somente para esvaziamento em situação de óbito fetal intrauterino¹¹ (OFI), a despeito do limite gestacional de 22 semanas para o aborto previsto em lei. Como resultado, entende-se que a partir do segundo trimestre, o emprego de misoprostol não é uma opção para o aborto não criminalizado, de modo que pacientes têm de recorrer a PCA obrigatoriamente. Em luz da extensa evidência científica de que o regime misoprostol-*only* pode ser utilizado no segundo trimestre da gestação com eficácia satisfatória, e do fato de que o medicamento Prostokos® tem indicação de uso aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para interrupção de gestações de até 30 semanas, entende-se que uma parcela dos PCA realizados no Brasil poderia ser evitada (HEBRON, 2020). Haja vista que os PCA tendem a gerar gastos maiores para os serviços de saúde do que os procedimentos farmacológicos, comprehende-se que a própria norma favorece o desperdício de recursos com saúde abortiva (BARGHAZAN et al., 2022). Em última instância, quando consideramos que, tanto em contextos de aborto seguro como inseguro, o risco de óbito é maior para PCA do que para AM, por questões intrínsecas aos procedimentos invasivos, entende-se que a norma brasileira estimula a medicalização excessiva do aborto, e consequentemente favorece a exposição das pacientes a riscos e danos desnecessários.

A segunda questão a ser abordada é que, entre os três esquemas indicados como opções pela norma brasileira, somente o primeiro apresenta dose inicial de misoprostol alinhada à literatura científica. Os esquemas 2 e 3 apresentam doses iniciais inferiores a 800 µg, apesar de diversos estudos demonstrarem eficácia significativamente menor nestas condições (RAYMOND, HARRISON, WEAVER, 2019). Tal constatação permite assumir

¹¹ O esvaziamento em casos de OFI é realizado com variações dos regimes misoprostol-*only* e MifeMiso incompatíveis com as utilizadas para o aborto induzido. Conforme apontado, discussões acerca do OFI fogem do escopo da presente revisão. Apesar disso, vale mencionar que o protocolo da norma brasileira para casos de OFI não está alinhado à diretriz mundial, sendo o regime MifeMiso mais recomendado também nestas situações (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2022).

que uma parcela dos AM não criminalizados ocorre com eficácia reduzida desde a escolha do esquema. Em terceiro lugar, também é importante comentar que a norma se baseia exclusivamente na administração VG de misoprostol, ainda que o estado da arte indique equivalência entre as vias alternativas para os dois primeiros trimestres gestacionais. Haja vista que a administração VG exige inserção dos comprimidos de misoprostol no fundo do canal VG, é considerada por muitos autores como menos aceitável e mais complicada do que as demais, de modo a causar desconforto e preocupação adicionais para a paciente (SOON, COSTESCU, GUILBERT, 2016). Dessa forma, entende-se que a atualização da norma para contemplar as demais vias alternativas pode ter impacto positivo sobre a aceitabilidade do AM previsto em lei e a satisfação geral das pacientes.

Tabela 3 – Norma brasileira para AM no primeiro e segundo trimestres da gestação.

| | Monoterapia | Combinação |
|---|---|--|
| 1º trimestre | <ul style="list-style-type: none"> • Esquema 1 (mais recomendado): 4 cápsulas de 200 µg via VG a cada 12 horas (máx. 3 doses). <p style="text-align: center;">OU</p> • Esquema 2: 2 cápsulas de 200 µg via VG a cada 8 horas (máx. 3 doses). <p style="text-align: center;">OU</p> • Esquema 3: 1 cápsula de 200 µg via VG a cada 6 horas (máx. 4 doses). | <i>Não aplicável, mifepristona indisponível.</i> |
| 2º trimestre | <i>Não aplicável. As recomendações do MS sobre o AM no segundo trimestre destinam-se ao esvaziamento uterino decorrente de OFI, e, portanto, fogem do escopo da presente revisão.</i> | <i>Não aplicável, mifepristona indisponível</i> |
| É definido um número máximo de repetições de misoprostol para uma mesma tentativa (3 ou 4 doses, a depender do esquema escolhido). Em caso de falha, o esquema terapêutico pode ser repetido após intervalo de 72 horas. | | |

Por fim, vale mencionar que a norma brasileira, diferentemente da diretriz mundial e do que se identifica na literatura científica, estipula um limite de repetições de misoprostol por tentativa, e determina um intervalo de tempo para realização de nova tentativa para casos de falha. Com base nos estudos considerados ao longo da presente revisão, não foi possível comprovar ou negar tais indicações do MS, haja vista que as informações encontradas a respeito são majoritariamente divergentes e inconclusivas. Atualmente, o

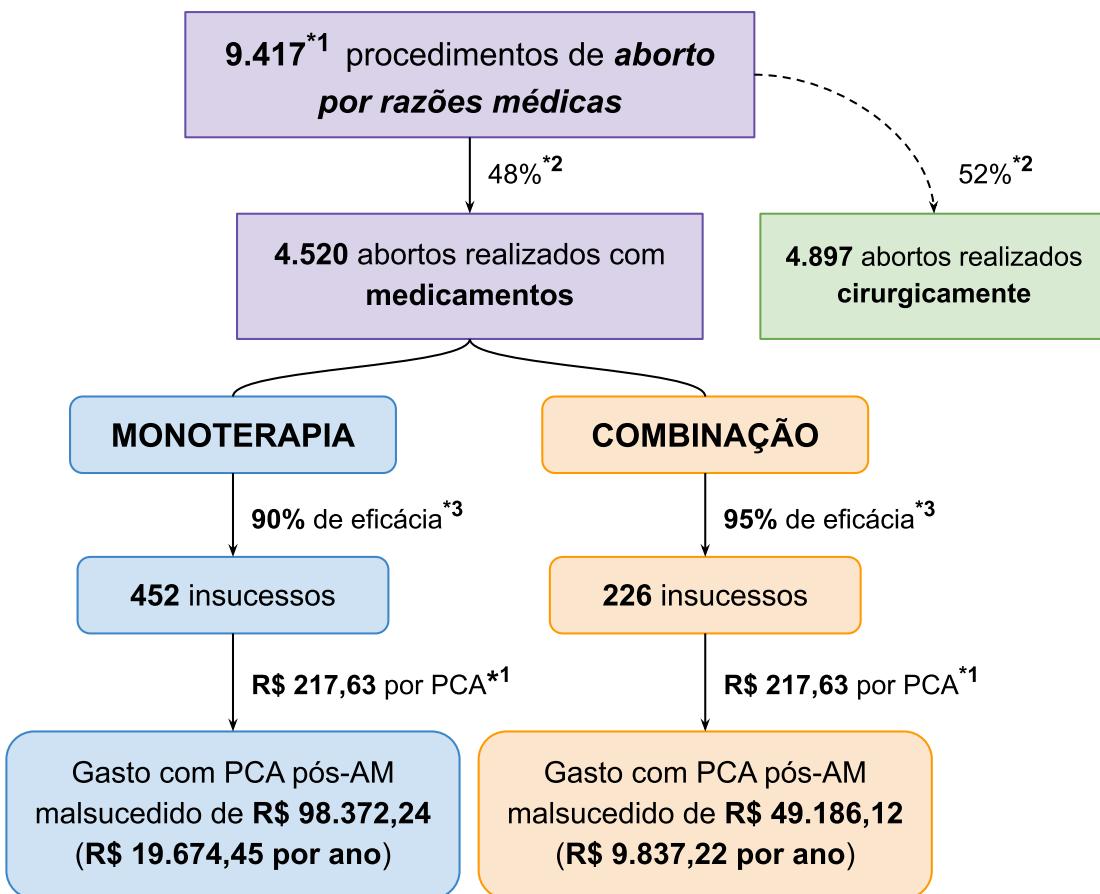
misoprostol tem uso restrito hospitalar no Brasil, tal que a norma do MS prevê a realização do AM somente em hospitais. Mesmo assim, é interessante destacar que uma série de estudos demonstram que o ambiente (hospitalar ou domiciliar) e a forma (com auxílio de profissionais da saúde ou por autoadministração) não são determinantes para o sucesso do procedimento, desde que a paciente tenha recebido aconselhamento adequado (KAPP et al., 2019; LERMA, BLUMENTHAL, 2020; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2022). Tal constatação é relevante à medida que possibilita que sistemas de saúde, a exemplo do brasileiro, desenvolvam estratégias focadas na educação da paciente, em detrimento da internação obrigatória, como uma forma de reduzir gastos e minimizar a sobrecarga dos serviços de atendimento.

4.4. Potencial impacto da adoção do regime MifeMiso no cenário brasileiro

A fim de contribuir com a discussão proposta, desenvolveu-se uma metodologia a fim de exemplificar o impacto em potencial do uso do regime MifeMiso em detrimento do misoprostol-*only* sobre os gastos com PCA realizados após AM malsucedidos no Brasil. Haja vista que, no contexto do AM, o conceito de falha é caracterizado pela necessidade de finalização cirúrgica, entende-se que parte dos procedimentos de curetagem e AMIU realizados no país derivam de AM malsucedidos. Logo, torna-se possível exemplificar a redução de gastos com PCA mediante troca de regimes, considerando o ganho em eficácia.

Para construção da metodologia, inicialmente extraiu-se do *TABNET – DATASUS* o número de procedimentos de *aborto por razões médicas* (aborto previsto em lei) realizados de janeiro de 2017 a dezembro de 2021 (*9.417 procedimentos*) no país. Em seguida, extraiu-se da ferramenta o valor gasto pelo sistema de saúde com procedimentos de AMIU e curetagem para o mesmo período (*média de R\$ 217,63 por PCA*). Por fim, aplicaram-se aos dados as estimativas de AM da PNA de 2016 (*ao menos 48% dos abortos no país são realizados com medicamentos*), e os valores de eficácia relatados pela OMS para os regimes de interesse. Considerou-se um cenário otimista de eficácia para o regime de monoterapia (*90% de eficácia*) e um cenário pessimista para o regime combinado (*95% de eficácia*).

Figura 5 – Exemplificação de impacto sobre abortos realizados legalmente de janeiro de 2017 a dezembro de 2021.



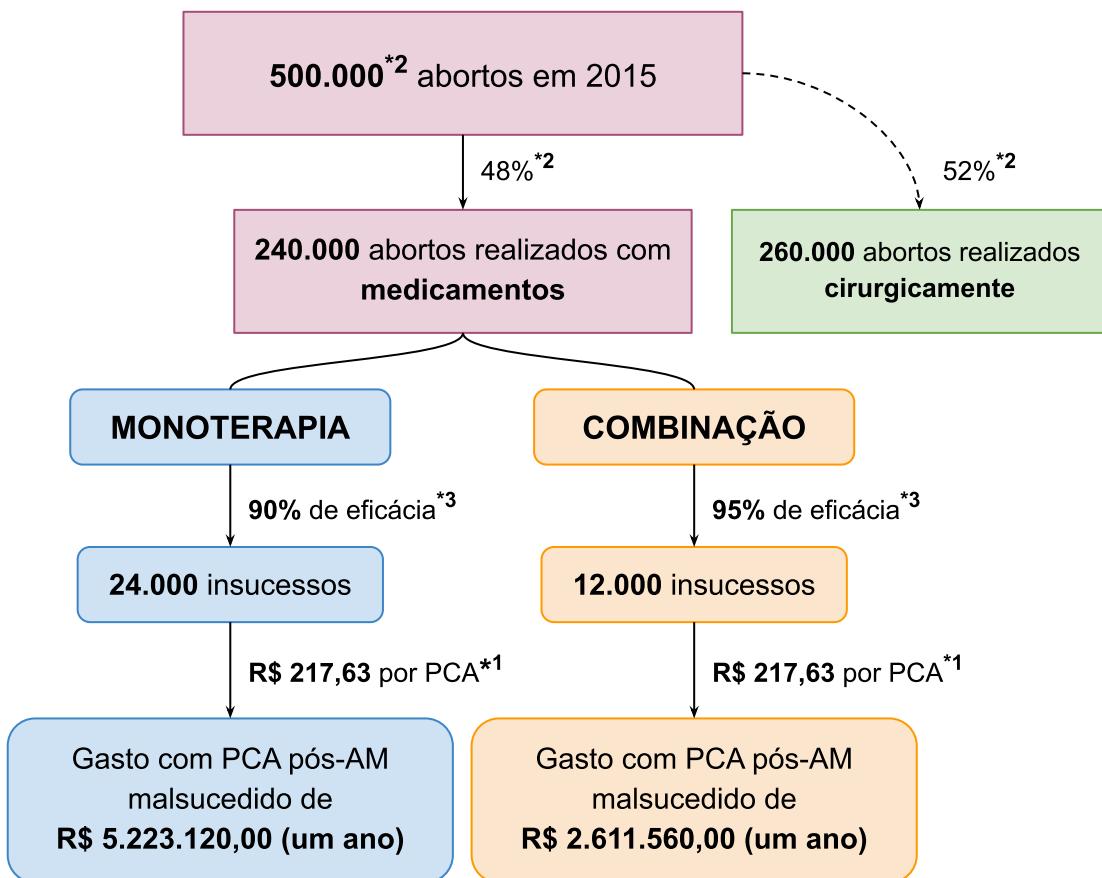
*1 – Extraído do DATASUS.

*2 – Extraído da PNA de 2016.

*3 – Conforme relatos da OMS.

Embora o valor total de gastos seja relativamente baixo em ambos os cenários, como resultado do número reduzido de abortos realizados legalmente no país, o exposto acima evidencia que a implementação de um regime com 5% a mais de eficácia tem o potencial de reduzir em até 50% o número de insucessos. Por consequência, o gasto com PCA pós-AM malsucedido também poderia ser reduzido à metade do valor original. Paralelamente, diferença de custo de maior impacto é observada quando se considera um cenário hipotético em que o aborto não fosse criminalizado, e estivesse amplamente disponível no país, sem necessidade de justificativa médica ou legal. Com base na PNA de 2016, estima-se que meio milhão de abortos foram realizados no país somente em 2015. A partir deste valor, a mesma metodologia pode ser aplicada, conforme abaixo.

Figura 6 – Exemplificação de impacto sobre total de abortos estimados no Brasil para o ano de 2015.



*1 – Extraído do DATASUS.

*2 – Extraído da PNA de 2016.

*3 – Conforme relatos da OMS.

Vale ressaltar que os cálculos apresentados possuem algumas limitações, e não têm valor preditivo. Em primeiro lugar, a metodologia considera a substituição de um regime por outro, embora em um cenário ideal ambas as opções devessem ser mantidas, haja vista que o aborto com mifepristona não é eficaz em casos excepcionais, a exemplo das gestações ectópicas (SOON, COSTESCU, GUILBERT, 2016). Em segundo lugar, os cálculos consideram condições de eficácia otimistas para a monoterapia e pessimistas para a combinação. Na realidade, entende-se que o regime misoprostol-only já é implementado com eficácia média reduzida no Brasil, tendo em vista as limitações do protocolo de AM adotado no país, previamente discutidas na seção 4.3. Isso, somado ao fato de que foi empregado um valor de eficácia conservador para o regime de combinação, indica que a diferença em casos de insucesso calculada pode ter sido subestimada. Em terceiro lugar,

os cálculos também consideram que todos os procedimentos teriam sido realizados no primeiro trimestre de gestação. Embora as estatísticas indiquem que a maior parte dos abortos é realizada no primeiro trimestre, ainda é importante considerar que parte dos procedimentos é realizada em outros períodos, nos quais os fármacos de interesse atuam com eficácia reduzida (ZAMBERLIN; ROMERO; RAMOS, 2012). Por fim, vale mencionar que a metodologia se restringe ao potencial impacto sobre gastos médicos diretos com AM, e não abrange gastos não médicos diretos, ou indiretos que, como discutido, também devem ser levados em consideração, em especial na formulação de políticas públicas.

Apesar de limitada, a metodologia aplicada demonstra o impacto que a implementação de regimes com eficácia superior pode ter sobre os gastos com saúde abortiva no Brasil. Por outro lado, também evidencia o despreparo governamental para gerir, de forma eficiente e responsável, os recursos destinados à saúde abortiva, especialmente em um cenário em que o aborto venha a ser descriminalizado.

4.5. Benefícios e desafios da atualização da norma brasileira e da disponibilização de mifepristona

Com base no exposto até aqui, entende-se que o protocolo clínico da norma brasileira está desatualizado, tanto no que se refere à falta do regime recomendado pela OMS, como no que se refere ao regime já disponível. Tendo em vista o acesso à saúde e bem-estar como um direito humano, e a competência constitucionalmente definida do Sistema Único de Saúde (SUS) em “incrementar, em sua área de atuação, o desenvolvimento científico e tecnológico e a inovação” (BRASIL, 1988, art. 200, inciso V), é importante que a norma do MS seja revista, de modo a (ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS, 1948):

- Maximizar a eficácia e otimizar o uso de misoprostol, por meio da construção de esquemas e recomendações terapêuticas alinhadas ao conhecimento científico disponível (no que tange questões de dosagem e via de administração);

- Evitar o desperdício de recursos e a exposição de pacientes a riscos evitáveis com PCA, por meio da expansão da faixa gestacional para realização de AM; e
- Incluir a terapia de combinação como uma opção adicional e preferível, visando os benefícios à paciente e ao sistema de saúde.

A atualização geral da norma brasileira, e, especialmente, a inclusão da mifepristona para aplicação do regime de combinação, apresenta uma série de benefícios em potencial. Tais benefícios podem ser definidos sob três pontos de vista, sendo o eles: a humanização do tratamento; as questões de custo; e o possível impacto sobre o cenário de aborto ilegal.

Conforme a norma brasileira, a atenção humanizada ao aborto pressupõe o cumprimento de princípios bioéticos fundamentais, dentre os quais são mencionados a beneficência¹² e a não maleficência¹³. Haja vista que o regime de combinação favorece procedimentos mais simples, eficazes, curtos e aceitáveis do que a monoterapia, entende-se que a atualização da norma (considerando também a otimização dos esquemas de utilização do misoprostol e seus impactos) corrobora a aplicação de atenção humanizada ao aborto, em alinhamento à proposta do documento. Já do ponto de vista de custo, para além do discutido nas seções 4.2.3. e 4.4., se torna relevante ressaltar a maior facilidade de implementação do AM em cenários como os do Brasil, em que a infraestrutura necessária para o oferecimento de PCA seguros pode ser limitante. Adicionalmente, espera-se que a expansão da faixa gestacional prevista para realização de AM também reduza o número de procedimentos cirúrgicos desnecessários e custos associados.

Em último lugar, com base na experiência prévia brasileira com a introdução do misoprostol no mercado, é possível assumir que a introdução da mifepristona no país teria impacto, também, sobre o cenário de aborto ilegal. Haja vista que o AM com MifeMiso é considerado mais fácil e apresenta menos fatores de complicações do que o regime misoprostol-*only*, é possível assumir,

¹² “Obrigação ética de se maximizar o benefício e minimizar o dano (fazer o bem)” (BRASIL, 2014, p. 22).

¹³ “Sempre causar o menor prejuízo à paciente, reduzindo os efeitos adversos ou indesejáveis de suas ações (não prejudicar)” (BRASIL, 2014, p. 22).

também, que a combinação terá mais sucesso que a monoterapia, de modo a tornar, no médio a longo prazo, o AM ilegal mais seguro. A falta de dados e estudos a respeito da eficácia dos regimes em condições fora das previstas em lei, entretanto, impede a construção de estimativas de impacto e o aprofundamento da discussão nesse tópico.

No campo dos desafios, podem ser mencionadas principalmente questões logísticas e culturais. Do ponto de vista logístico, a atualização da norma brasileira não garante que a mifepristona de fato se tornará disponível para uso. Apesar disso, espera-se que a atualização sirva como um estímulo para que empresas farmacêuticas busquem a regularização de medicamentos contendo mifepristona no país, na busca pela expansão de seus respectivos portfólios. Já do ponto de vista cultural, é importante destacar que, para além da questão legal, o Brasil é em grande parte culturalmente contrário a práticas abortivas. Como resultado, a atualização da norma brasileira provavelmente será motivo de controvérsia e descontentamento por parcela da população. Nesse caso, é importante que a comoção seja enfrentada por meio da educação acerca da importância do oferecimento de serviços abortivos de qualidade, e do combate à disseminação de informações falsas. Ao contrário do conteúdo comumente disseminado no discurso antiaborto, estudos mostram que países que adotam abordagens menos restritivas e investem em saúde abortiva tendem a, proporcionalmente, realizar menos abortos e gastar menos com procedimentos abortivos do que países que dificultam o acesso e criminalizam a prática (BEARAK et al., 2020). Logo, apesar da legalização do aborto configurar uma realidade distante para o Brasil, deve ser entendida como um passo necessário para gestão adequada de recursos no âmbito da saúde.

Embora distante, é importante que governos, a exemplo do brasileiro, não ignorem o impacto negativo que o aborto ilegal e inseguro tem sobre o país e o sistema de saúde. A despeito da relativa falta de dados e pesquisas sobre aborto inseguro no Brasil, existem indícios de que parcela considerável dos PCA realizados no país derivam de abortos clandestinos malsucedidos, tal que se entende que o sistema de saúde já arca com os custos do aborto inseguro (ACAYABA; FIGUEIREDO, 2020). Diante dessa situação, em que a legalização parece inviável no curto prazo, a adoção de políticas de redução de danos,

pautadas principalmente na educação e no aconselhamento de pacientes que desejam realizar um aborto, deveriam ser adotadas a fim de minimizar os riscos do aborto inseguro.

No contexto da redução de danos, um exemplo a ser seguido é o do Uruguai. Antes da legalização em 2012, pacientes que desejassesem realizar um aborto no Uruguai, previsto em lei ou não, poderiam passar por uma consulta *pré-aborto*, e uma consulta *pós-aborto*. A consulta *pré-aborto* tinha como princípio o não julgamento, e era entendida como uma chance da paciente ser vista como cidadã, confirmar a gravidez, e se informar sobre métodos e direitos abortivos, de modo a tornar-se apta a tomar uma decisão consciente e autônoma. Também eram informados os riscos do aborto clandestino, e o AM era mencionado como uma das opções mais seguras. Tendo em vista as leis até então restritivas, as pacientes não eram informadas sobre onde ou como adquirir medicamentos abortivos, ou realizar PCA clandestinos, mas eram convidadas a participar de uma consulta *pós-aborto* caso decidissem seguir com o procedimento. A consulta *pós-aborto* tinha como princípio a confidencialidade absoluta, além do não julgamento, e permitia que a paciente encontrasse o suporte de uma equipe multidisciplinar. Em caso de aborto incompleto, realizava-se aspiração uterina, e em todos os casos se buscava providenciar um método contraceptivo eficaz, de acordo com a decisão informada da paciente. Nestas condições, as complicações sérias do aborto clandestino tornam-se raras, uma vez que a abordagem promove a redução da morbimortalidade associada ao aborto inseguro por um conjunto de mecanismos, sendo o principal o fornecimento de informações científicamente embasadas à paciente (BRIOLLA et al., 2006).

Por fim, ainda no que se refere à disponibilização de mifepristona, mais especificamente ao aborto ilegal, vale ressaltar como desafio as questões socioeconômicas associadas – dada a possibilidade de que a introdução do medicamento provoque o encarecimento do AM ilegal. Como resultado do encarecimento, a prática se tornaria ainda mais elitizada, e o acesso ainda mais difícil. Embora o encarecimento seja praticamente inevitável nesse contexto, a revisão de Zamberlin, Romero e Ramos (2012) demonstra que, em cenários ilegais e de escassez de recursos, os altos custos de procedimentos abortivos tendem a ser superados por meio da formação de redes de apoio dentro das

comunidades (com familiares, parceiros, conhecidos, pessoas que já realizaram um aborto, entre outros), de modo a minimizar o impacto do custo sobre a realização ou não do procedimento.

5. CONCLUSÃO

Com base no exposto e discutido até aqui, algumas sínteses tornam-se relevantes para solução das questões norteadoras definidas na metodologia. O aborto é amplamente realizado ao redor do mundo, seja de forma legal ou ilegal, segura ou insegura – o que o estabelece como um ponto de atenção na saúde da população com capacidade gestacional, tão relevante quanto tópicos de maior popularidade, a exemplo da anticoncepção. Em cenários onde o acesso à procedimentos abortivos é restrito, do ponto de vista legal, cultural e/ou econômico, o AM é uma importante ferramenta para a ampliação do acesso ao aborto seguro, uma vez que fornece maior privacidade à paciente, e requer menos infraestrutura e amparo por profissionais capacitados do que os PCA. No contexto do AM, poucos são os fármacos que encontram aplicação clínica, e destacam-se dois regimes – a monoterapia (*misoprostol-only*) e o regime de combinação (*MifeMiso*). Embora similares em termos de segurança, o regime de combinação se sobressai em aspectos como eficácia, aceitabilidade e custo-benefício, de modo a justificar a preferência expressa pela OMS. No Brasil, entretanto, a mifepristona não está disponível para indução farmacológica do aborto, tal que os protocolos clínicos de AM se baseiam na utilização de misoprostol em monoterapia.

O conhecimento científico disponível a respeito dos fatores que influenciam a eficácia dos regimes estudados permite dizer que a diretriz publicada pela OMS em 2022 representa satisfatoriamente o estado da arte. Por outro lado, também evidencia a defasagem da norma técnica brasileira de *Atenção Humanizada ao Abortamento*. Tal defasagem se manifesta não só pela falta do regime de combinação, mas também pelo fato de que a maior parte dos esquemas de monoterapia descritos atua com eficácia comprovadamente reduzida. Ademais, a norma técnica brasileira não menciona a possibilidade de administração de misoprostol por vias alternativas que não a VG, associadas à maior aceitabilidade de tratamento, e impõe um limite gestacional de 12 semanas ao AM, de modo a favorecer a realização de PCA desnecessários, e consequentemente a exposição de pacientes a riscos evitáveis. Dessa forma, a comparação entre a diretriz

mundial e a norma brasileira permite concluir que o protocolo do MS deve ser atualizado, de modo a: maximizar a eficácia e otimizar o uso de misoprostol; evitar o desperdício de recursos e a exposição de pacientes a riscos evitáveis com PCA; e incluir a terapia de combinação como uma opção adicional e preferível, com base nos benefícios à paciente e ao sistema de saúde.

A atualização da norma brasileira, e, especialmente, a inclusão da mifepristona para aplicação do regime de combinação, apresenta uma série de benefícios em potencial e desafios. Dentre os benefícios em potencial destacam-se a corroboração do tratamento humanizado, em alinhamento a proposta da própria norma nacional, e o possível impacto sobre o cenário de aborto ilegal, além das questões de custo previamente abordadas. A expectativa de impacto sobre o cenário de aborto ilegal pode ser justificada com base na experiência brasileira a partir da introdução do misoprostol no mercado nacional, na década de 1980. Haja vista que o AM com MifeMiso apresenta menos fatores de complicações do que com misoprostol-only, é possível assumir que a combinação encontrará mais sucesso em cenários restritivos, de modo a tornar, no médio a longo prazo, o AM ilegal mais seguro, e diminuir o seu impacto sobre o sistema de saúde brasileiro. Já entre os desafios, podem ser ressaltadas as questões logísticas, culturais e socioeconômicas associadas. Apesar dos desafios, a presente revisão não encontrou malefícios em potencial para a introdução do regime de combinação, ou para a otimização do regime de utilização de misoprostol em monoterapia.

Para além das questões norteadoras, a revisão desenvolvida permitiu expandir as discussões para tópicos relacionados, mas não previstos de início. Em primeiro lugar, tornou-se possível identificar pontos de melhoria adicionais para o protocolo brasileiro de AM, não relacionados à inclusão da mifepristona, conforme abordado acima. Em segundo lugar, tornou-se possível identificar a escassez de estudos que incluíssem em suas amostras pessoas com útero que não se identificam como mulheres, ou que avaliassem a eficácia dos regimes de interesse em pessoas em terapia hormonal de adequação de gênero. A fim de tornar as discussões acerca da saúde abortiva cada vez mais inclusivas, é importante que estudos dessa ordem sejam realizados. Em terceiro lugar, no que se refere especificamente ao cenário brasileiro, tornou-se possível identificar a escassez de dados robustos a respeito da magnitude das práticas abortivas ilegais no país, que, somada a falta de dados de eficácia média para os regimes de interesse em

condições não ideais, impediu o aprofundamento na construção das exemplificações de impacto. Em último lugar, por meio da aplicação de uma metodologia de exemplificação de impacto, tornou-se possível estabelecer a legalização do aborto como um passo essencial para a gestão adequada de recursos no âmbito da saúde brasileira.

Embora a legalização do aborto configure uma realidade distante para o Brasil, é preciso entender que o sistema de saúde já arca com os custos do aborto ilegal e inseguro. Logo, o impacto negativo que a criminalização do procedimento tem sobre o país não deve ser ignorado, e mesmo na impossibilidade de legalização é importante que o governo invista em políticas de redução de danos, pautadas principalmente na educação e no aconselhamento de pacientes que desejam realizar um aborto. No contexto da redução de danos, para além de protocolos atualizados, que possam ser utilizados de base para o aconselhamento adequado, profissionais da saúde adequadamente instruídos, a exemplo de profissionais farmacêuticos, são essenciais.

Enquanto profissional da saúde em formação e futura farmacêutica, ao longo da minha trajetória de graduação poucas foram as oportunidades de ensino a respeito do aborto, tanto espontâneo como induzido. Haja vista o papel fundamental que o profissional da saúde informado pode exercer na provisão de aconselhamento cientificamente embasado para pacientes, a presente revisão faz um apelo para que a educação em aborto seja estimulada desde o início da formação acadêmica de profissionais da saúde, de modo a favorecer a normalização do assunto, evitar que o mesmo caia em negligência, e, em última instância, contribuir para atenção humanizada em abortamento.

Em conclusão, com o intuito de estimular e contribuir para a atualização da norma brasileira de *Atenção Humanizada ao Abortamento*, propõe-se que os achados desta revisão sejam convertidos em um ofício para envio ao Ministério da Saúde por meio do fluxo para submissão de propostas da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC), e possível avaliação em consulta pública.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ACAYABA, C.; FIGUEIREDO, P. SUS fez 80,9 mil procedimentos após abortos malsucedidos e 1.024 interrupções de gravidez previstas em lei no 1º semestre de 2020. **G1 SP**, São Paulo, 20 ago. 2020. Disponível em: <<https://g1.globo.com/sp/sao-paulo/noticia/2020/08/20/sus-fez-809-mil-procedimentos-apos-abortos-malsucedidos-e-1024-interrupcoes-de-gravidez-previstas-em-lei-no-1o-semestre-de-2020.ghtml>>. Acesso: 28 mai. 2022.
- BAIRD, D. T. Medical abortion in the first trimester. **Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.**, V. 16, n. 2, p. 221-36, 2002. Disponível em: <<https://doi.org/10.1053/beog.2001.0272>>. Acesso: 18 mar. 2022.
- BARGHAZAN, S. H. Economic evaluation of medical versus surgical strategies for first trimester therapeutic abortion: A systematic review. **J. Educ. Health Promot.**, V. 11, n. 184, 2022. Open Access. Disponível em: <https://doi.org/10.4103/jehp.jehp_1274_21>. Acesso: 14 nov. 2022.
- BEARAK, J. et al. Unintended pregnancy and abortion by income, region, and the legal status of abortion: estimates from a comprehensive model for 1990–2019. **Lancet Glob. Health**, V. 8, p. e1152–61, 2020. Open Access. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30315-6](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30315-6)>. Acesso: 28 mar. 2022.
- BLUM, J. et al. Comparison of misoprostol-only and combined mifepristone-misoprostol regimens for home-based early medical abortion in Tunisia and Vietnam. **Int. J. Gynaecol. Obstet.**, V. 118, n. 2, p. 166-71, 2012. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2012.03.039>>. Acesso: 3 mai. 2022.
- BRASIL. Atenção humanizada ao abortamento: norma técnica.** Brasília, DF: Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Área Técnica de Saúde da Mulher, 2ª ed., 2ª reimpressão, 2014.
- BRASIL. Código penal – Decreto-lei nº 2.848/1940.** Brasília, DF: Senado Federal, Coordenação de Edições Técnicas, 2017.
- BRASIL. Constituição (1988).** Constituição da República Federativa do Brasil. Brasília, DF: Senado Federal, 1988.

BRIOLLA, L. et al. A risk reduction strategy to prevent maternal deaths associated with unsafe abortion. **Int. J. Gynaecol. Obstet.**, V. 95, n. 2, p. 221-26, 2006. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2006.07.013>>. Acesso: 14 jan. 2023.

CHEN, M.; CREININ, M. D. Mifepristone With Buccal Misoprostol for Medical Abortion: A Systematic Review. **Obstet. Gynecol.**, V. 126, n. 1, p. 12-21, 2015. Open Access. Disponível em: <<https://doi.org/10.1097/aog.0000000000000897>>. Acesso: 10 dez. 2022.

CHRISTIN-MAITRE, S; BOUCHARD, P.; SPITZ, I. M. Medical Termination of Pregnancy. **N. Engl. J. Med.**, V. 342, n. 2, p. 946-956, 2000. Disponível em: <<https://doi.org/10.1056/NEJM200003303421307>>. Acesso: 10 mar. 2022.

COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE. **Submissão de propostas**. Disponível em: <<https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/submissao-de-propostas>>. Acesso: 18 mar. 2023.

CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. Resolução Nº 1.989/2012 – Dispõe sobre o diagnóstico de anencefalia para a antecipação terapêutica do parto e dá outras providências. **Publicada no D.O.U. 14 de maio de 2012**. Disponível em: <<https://sistemas.cfm.org.br/normas/visualizar/resolucoes/BR/2012/1989>>. Acesso: 2 abr. 2022.

CREININ, M. D. et al. The true cost differential between mifepristone and misoprostol and misoprostol-alone regimens for medical abortion. **Contraception**, V. 71, n. 1, p. 26-30, 2005. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.contraception.2004.07.011>>. Acesso: 4 mar. 2022.

CREININ, M. D. Medical abortion regimens: Historical context and overview. **Am J Obstet Gynecol.**, V. 183, n. 2, p. S3-9, 2000. Disponível em: <<https://doi.org/10.1067/mob.2000.107948>>. Acesso: 4 mar. 2022.

DABASH, R. et al. A double-blind randomized controlled trial of mifepristone or placebo before buccal misoprostol for abortion at 14–21 weeks of pregnancy. **Int. J. Gynaecol. Obstet.**, V. 130, n. 1, p. 40-44, 2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2015.02.023>>. Acesso: 10 dez. 2022.

Descritores em Ciências da Saúde: DeCS. 2021. ed. rev. e ampl. São Paulo: BIREME / OPAS / OMS, 2017. Disponível em: <<http://decs.bvsalud.org>>. Acesso: 15 abr. 2022.

DINIZ, D.; MADEIRO, A. Cytotec e aborto: a polícia, os vendedores e as mulheres. **Ciênc. Saúde Colet.**, V. 7, n. 17, p. 1795-1804, 2012. Open Access. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S1413-81232012000700018>>. Acesso: 20 out. 2022.

DINIZ, D.; MEDEIROS, M.; MADEIRO, A. Pesquisa Nacional de Aborto 2016. **Ciênc. Saúde Colet.**, V. 22, n. 2, p. 653-60, 2017. Open Access. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/1413-81232017222.23812016>>. Acesso: 15 mar. 2022.

FERGUSON, I.; SCOTT, H. Systematic Review of the Effectiveness, Safety, and Acceptability of Mifepristone and Misoprostol for Medical Abortion in Low- and Middle-Income Countries. **J. Obstet. Gynaecol. Can.**, V. 42, n. 12, p. 1532–1542, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jogc.2020.04.006>>. Acesso: 10 dez. 2022.

GANATRA, B. et al. Global, regional, and subregional classification of abortions by safety, 2010–14: estimates from a Bayesian hierarchical model. **Lancet**, V. 390, n. 10110, p. 2372-81, 2017. Open Access. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31794-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31794-4)>. Acesso: 30 mar. 2022.

GOMPERTS, R. et al. Provision of medical abortion using telemedicine in Brazil. **Contraception**, V. 89, n. 2, 129-133, 2014. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.contraception.2013.11.005>>. Acesso: 14 nov. 2022.

HEBRON (INFAN – INDÚSTRIA QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A), **Bula do medicamento Prostokos®**. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=PROSTOKOS>>. Acesso: 9 dez. 2022.

HSIA, J. K. et al. Medical abortion with mifepristone and vaginal misoprostol between 64 and 70 days' gestation. **Contraception**, V. 100, n. 3, p. 178-181, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.contraception.2019.05.006>>. Acesso: 10 dez. 2022.

HUNTER, C. et al. A Retrospective Cost-Effectiveness Analysis of Mifepristone–Misoprostol Medical Abortions in the First Year at the Regina General Hospital. **J. Obstet. Gynaecol. Can.**, V. 43, n. 2, p. 211-18. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jogc.2020.08.008>>. Acesso: 22 out. 2022.

KAPP, N. et al. Medical abortion in the late first trimester: a systematic review. **Contraception**, V. 99, n. 2, p. 77-86, 2019. Open Access. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.contraception.2018.11.002>>. Acesso: 10 dez. 2022.

KAPP, N.; BALDWIN, M. K.; RODRIGUEZ, M. I. Efficacy of medical abortion prior to 6 gestational weeks: a systematic review. **Contraception**, V. 97, n. 2, p. 90-99, 2018. Open Access. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.contraception.2017.09.006>>. Acesso: 10 dez. 2022.

KAPP, N.; LOHR, P. A. Modern methods to induce abortion: Safety, efficacy and choice. **Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.**, V. 63, p. 37-44, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2019.11.008>>. Acesso: 10 dez. 2022.

LERMA, K. BLUMENTHAL, P. D. Current and potential methods for second trimester abortion. **Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.**, V. 63, p. 24-36, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2019.05.006>>. Acesso: 11 dez. 2022.

NGOC, N. T. N. et al. Comparing two early medical abortion regimens: mifepristone + misoprostol vs. misoprostol alone. **Contraception**, V. 83, n. 5, p. 410-417, 2011. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.contraception.2010.09.002>>. Acesso: 3 mai. 2022.

ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS. **Declaração Universal dos Direitos Humanos, 1948**. Disponível em: <<https://www.unicef.org/brazil/declaracao-universal-dos-direitos-humanos>>. Acesso: 15 out. 2022.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Abortion Care Guideline**. 1^a ed. Geneva: World Health Organization, 2022.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Safe abortion: technical and policy guidance for health systems**. 2^a ed. Geneva: World Health Organization, 2012.

RAYMOND, E. G. et al. First-trimester medical abortion with mifepristone 200 mg and misoprostol: a systematic review. **Contraception**, V. 87, n. 1, p. 26-37, 2013. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.contraception.2012.06.011>>. Acesso: 10 dez. 2022.

RAYMOND, E. G.; HARRISON, M. S.; WEAVER, M. A. Efficacy of Misoprostol Alone for First-Trimester Medical Abortion: A Systematic Review. **Obstet. Gynecol.**, V. 133,

n. 1, p. 137-147, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1097/aog.0000000000003017>>. Acesso: 10 dez. 2022.

SAY, L. et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. **Lancet Glob. Health**, V. 2, n. 6, p. e323-333, 2014. Open Access. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(14\)70227-X](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(14)70227-X)>. Acesso: 11 dez. 2022.

SEDGH, G. et al. Abortion incidence between 1990 and 2014: global, regional, and subregional levels and trends. **Lancet**, V. 388, n. 10041, p. 258-67, 2016. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30380-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30380-4)>. Acesso: 15 mar. 2022.

SOON, J. A.; COSTESCU, D.; GUILBERT, E. Medications Used in Evidence-Based Regimens for Medical Abortion: An Overview. **J. Obstet. Gynaecol. Can.**, V. 38, n. 7, p. 636-645, 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jogc.2016.04.005>>. Acesso: 10 dez. 2022.

SOUZA, M. T.; SILVA, M. D.; CARVALHO, R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. **Einstein**, V. 8, n. 1, p. 102-6, 2010. Open Access. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/s1679-45082010rw1134>>. Acesso: 1 abr. 2022.

UNITED STATES FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **Understanding Unapproved Use of Approved Drugs "Off Label"**. Atualização de 05 fev. 2018. Disponível em: <<https://www.fda.gov/patients/learn-about-expanded-access-and-other-treatment-options/understanding-unapproved-use-approved-drugs-label>>. Acesso: 24 dez. 2022.

ZAMBERLIN, N.; ROMERO, M.; RAMOS, S. Latin American women's experiences with medical abortion in settings where abortion is legally restricted. **Reprod. Health**, V. 9, n. 34, 2012. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/1742-4755-9-34>>. Acesso: 15 nov. 2022.

ANEXOS

ANEXO A – Internações, Valor Total e Valor Médio por Internação segundo Região. **Lista Morb CID-10: Aborto por razões médicas.**

Período: 2017-2021.

| Região | Internações | Valor Total | Valor Médio por Internação |
|-----------------------|--------------|-------------------------|----------------------------|
| TOTAL | 9.417 | R\$ 2.169.286,58 | R\$ 230,36 |
| 1 Região Norte | 1.080 | R\$ 252.725,57 | R\$ 234,01 |
| 2 Região Nordeste | 2.719 | R\$ 615.525,47 | R\$ 226,38 |
| 3 Região Sudeste | 4.333 | R\$ 991.927,73 | R\$ 228,92 |
| 4 Região Sul | 984 | R\$ 233.603,63 | R\$ 237,40 |
| 5 Região Centro-Oeste | 301 | R\$ 75.504,18 | R\$ 250,84 |

Fonte: Ministério da Saúde – Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS).

Notas: Dados extraídos pelo TABNET – DATASUS em 14 de janeiro de 2023.

Anexo B – Internações, Valor Total e Valor Médio por Internação segundo Região. **Procedimento:** 0409060070 ESVAZIAMENTO DE UTERO POS-ABORTO POR ASPIRACAO MANUAL INTRAUTERINA (AMIU), 0411020013 CURETAGEM POS-ABORTAMENTO / PUERPERAL. **Período:** 2017-2021.

| Região | Internações | Valor total | Valor Médio por Internação |
|-----------------------|----------------|---------------------------|----------------------------|
| TOTAL | 901.437 | R\$ 196.178.955,71 | R\$ 217,63 |
| 1 Região Norte | 108.624 | R\$ 22.775.511,05 | R\$ 209,67 |
| 2 Região Nordeste | 304.226 | R\$ 62.373.319,02 | R\$ 205,02 |
| 3 Região Sudeste | 311.457 | R\$ 71.051.134,94 | R\$ 228,13 |
| 4 Região Sul | 113.929 | R\$ 26.596.831,61 | R\$ 233,45 |
| 5 Região Centro-Oeste | 63.201 | R\$ 13.382.159,09 | R\$ 211,74 |

Fonte: Ministério da Saúde – Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS).

Notas: Dados extraídos pelo TABNET – DATASUS em 14 de janeiro de 2023.

Beatriz Bernava Iannhoff

Assinatura do(a) Aluno(a)

Data: 02/05/2023

Ana Camya

Assinatura do(a) Orientador(a)

Data: 02/05/2023