

A influência dos agentes teratogênicos no aparecimento das anomalias congênitas

Under the influence of two teratogenic agents within aspect of congenital anomalies

DOI:10.34117/bjdv8n7-303

Recebimento dos originais: 23/05/2022

Aceitação para publicação: 30/06/2022

Pâmela Daiana Cancian

Bacharela em Enfermagem

Instituição: Universidade Anhanguera (UNIDERP)

Endereço: Rua Chile, nº 15, Vila Permanente, CEP: 68455-647, Tucuruí - PA

E-mail: pamelancian@hotmail.com

Larissa Abussafi Miranda

Acadêmica de Medicina

Instituição: Faculdade de Ciências Médicas do Pará (FACIMPA)

Endereço: Avenida Minas Gerais, Condomínio Green Village, Casa 15, Belo Horizonte,

CEP: 68503-302, Marabá - PA

E-mail: larissamab@hotmail.com

Ivana Maria Herênio dos Santos

Acadêmica de Medicina

Instituição: Faculdade de Ciências Médicas do Pará (FACIMPA)

Endereço: Travessa Frei Raimundo Lambazard, nº 1929, Cidade Nova,

CEP: 68501-680, Marabá - PA

E-mail: Ivana@herenio.com

Adriane Nunes de Jesus Melo

Acadêmica de Medicina

Instituição: Faculdade de Ciências Médicas do Pará (FACIMPA)

Endereço: Avenida Minas Gerais, Condomínio Green Village, Casa 19, Belo Horizonte,

CEP: 68503-302, Marabá - PA

E-mail: adrianenunes088@gmail.com

RESUMO

O agente teratogênico é qualquer substância, organismo, agente físico ou estado de deficiência, que estando presente durante a vida embrionária ou fetal, produz alteração na estrutura ou função da descendência. Assim o presente trabalho tem como objetivo a realização de estudo sobre as substâncias teratogênicas e suas influências nas anomalias congênitas, mostrando as principais causas associadas à ocorrência de anomalias. A metodologia aplicada no estudo foi uma revisão de literatura, por ser considerado como um método que proporciona a síntese de conhecimento e a incorporação da aplicabilidade de resultados de estudos significativos na prática sobre o tema estudado. Os resultados da pesquisa demonstraram que o surgimento de anomalias genéticas potencialmente teratogênicos podem sofrer interferências conforme o período de exposição da gestante, bem como o tipo do agente em que foi exposto, gerando como consequência, aborto,

prematuridade, malformações, distúrbios do comportamento e/ou aprendizado e etc. Como conclusão torna-se importante o desenvolvimento de estratégias que possam contribuir acompanhar as crianças portadoras de anomalias congênitas, a fim de conhecer bem suas causas e fatores associados, minimizando seus riscos e diminuindo suas incidências.

Palavras-chave: anomalias congênitas, agente teratogênico, desenvolvimento fetal, gestação.

ABSTRACT

A teratogenic agent is any substance, organism, physical agent or deficiency state, which, being present during embryonic or fetal life, produces an alteration in the structure or function of the offspring. Thus, the present work aims to carry out a study on teratogenic substances and their influence on congenital anomalies, showing the main causes associated with the occurrence of anomalies. The methodology applied in the study was a literature review, as it is considered as a method that provides the synthesis of knowledge and the incorporation of the applicability of results of significant studies in practice on the subject studied. The research results showed that the emergence of potentially teratogenic genetic anomalies can be interfered with according to the period of exposure of the pregnant woman, as well as the type of agent to which it was exposed, resulting in abortion, prematurity, malformations, behavioral disorders and/or or learning and so on. In conclusion, it is important to develop strategies that can help accompany children with congenital anomalies, in order to know their causes and associated factors, minimizing their risks and reducing their incidences.

Keywords: congenital abnormalities, teratogenic agente, fetal development, gestation.

1 INTRODUÇÃO

As anomalias congênitas (AC) são caracterizadas como todas as alterações funcionais ou estruturais do desenvolvimento fetal, no qual são derivadas antes do nascimento. Possui causas genéticas, ambientais ou desconhecidas, inclusive tal anomalia pode manifestar-se após o nascimento (MENDES *et al.*, 2015).

As anomalias congênitas são classificadas em dois grupos: os maiores e menores. Os maiores estão relacionados a casos de malformações referente a graves alterações anatômicas, estéticas e funcionais, que dependendo do caso pode acarretar ao óbito do paciente, podendo levar à morte, enquanto as menores detêm de fenótipos que se sobrepõem aos casos normais (REIS *et al* 2016.).

Desse modo, as anomalias são vistas como um grupo diversificado de detêm distúrbios do desenvolvimento embrionário e fetal, que apresenta origens distintas, e que muitas vezes são simultaneamente envolvidas, sendo que, a literatura científica descreve

que as anomalias estruturais podem ser divididas em quatro categorias: malformação, ruptura, deformação e displasia (REIS *et al.*, 2016).

No caso da malformação decorre em razão de um defeito intrínseco tecidual, logo, nessa categoria, também são considerados os distúrbios cromossômicos, como, por exemplo, a síndrome de Down (COSME; LIMA; BARBOSA, 2017).

A ruptura é conceituada pela destruição e/ou alteração de estruturas já formadas e normais, ocorrendo assim a redução significativa de membros causada por anomalias vasculares. Enquanto que na displasia é caracterizada como a organização anormal das células nos tecidos, fazendo com que haja modificações morfológicas, como, por exemplo, o rim policístico (MENDES *et al.* 2015).

Segundo Reis *et al.* (2016) com o passar do tempo anomalias congênitas vem mostrando relevância crescente na mortalidade e morbidade da população, já que, pode-se considerar que 5% dos nascidos vivos apresentam alguma anomalia do desenvolvimento, determinada, total ou parcialmente, por fatores genéticos, além do mais, grande parte das mortes por anomalias estão relacionadas no primeiro ano de vida, o que influencia diretamente na taxa de mortalidade infantil.

Em se tratando especificamente do Brasil, esse tipo de anomalia é caracterizado como a segunda causa de mortalidade infantil, contribuindo com 11% destas mortes, ficando atrás somente das causas perinatais (LIMA *et al.*, 2017). Inicialmente de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), o período perinatal é aquele compreendido entre a 28ª semana de gestação ou crianças com peso acima de 1.000 g e o 7º dia de vida, contudo, com a CID-10, atualizada em 1996 no Brasil, este período passou a ser considerado como aquele que inicia na 22ª semana de gestação e considera crianças com peso acima de 500 g (LIMA *et al.*, 2017).

Portanto o presente trabalho tem como objetivo a realização de estudo sobre as substâncias teratogênicas e suas influências nas anomalias congênitas, mostrando as principais causas associadas à ocorrência de anomalias.

2 MÉTODO

A busca de artigos foi realizada no período de abril de 2022, nas seguintes bases de dados: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Scientific Electronic Library Online (SciELO), e os Periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoas de Nível Superior (CAPES).

Todas as buscas foram restritas aos idiomas inglês e português. Dois revisores independentes, que realizaram o processo de seleção dos estudos primários por meio da revisão de títulos, resumos e leitura de textos completos, com base nos critérios de inclusão propostos anteriormente descritos.

As listas de referência dos estudos incluídos foram selecionadas de forma independente para identificar possíveis estudos não recuperados pela busca eletrônica. Eventuais divergências durante o processo de seleção foram resolvidas por discussão até que um consenso fosse alcançado pelo pesquisador.

Os termos usados na estratégia de busca nas bases de dados foram de acordo com os descritores em ciências da saúde (DECs), tanto no idioma português como inglês: Anomalias Congênitas; Agente teratogênico; desenvolvimento fetal; má formação e Gestação.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

De acordo com Rodrigues *et al.* (2014) torna-se importante conhecer sobre as substâncias teratogênicas, já que a mesma pode ser definida como qualquer substância, organismo, agente físico ou estado de deficiência que, estando presente durante a vida embrionária e/ou fetal, pode ser responsável pela produção de determinada alteração na estrutura ou função da descendência.

Ainda de acordo com Rodrigues *et al.* (2014) foi em meados do século 20, que pesquisas demonstraram preocupação no que se refere às possíveis substâncias utilizadas por gestantes e seus impactos no embrião ou feto em desenvolvimento, já que, a medicação durante a gestação é algo frequente e necessário muitas vezes.

Na década de 1960 houve um episódio na ciência conhecido como a “tragédia da talidomida” no qual foi oriunda pelo uso do fármaco durante a gravidez, fazendo com que muitas pessoas comecem a ter medo de usar medicações na gestação. Em virtude disso, vários sistemas para registro e identificação de anomalias congênitas foram criados, com a finalidade de conseguir identificar agentes ambientais que ofereçam riscos teratogênicos (NHOCANSE; MELO, 2012).

Em pesquisa desenvolvida por Costa *et al.* (2020) foi possível identificar que a talidomida possui relevantes propriedades terapêuticas para um grande número de doenças, no entanto no Brasil o seu uso somente é aprovado para o tratamento de poucas condições, como o eritema nodoso da hanseníase. Ainda segundo os autores, estudos iniciais da toxicidade da talidomida em roedores mostraram um baixo risco de intoxicação

e poucos efeitos colaterais, contudo, na época, não foi realizado nenhum teste de teratogenicidade.

Em ensaio desenvolvido por Domínguez e Núñez (2014) observou-se que grande parte das anomalias fetais devido ao uso da talidomida acontece quando o medicamento é usado por gestantes entre 35 a 49 dias após o último período menstrual, sendo que, grande parte das malformações de membros associadas ao uso deste medicamento são as mais descritas. Ainda segundo autores, alguns estudos experimentais em animais apontam uma base para a verificação do potencial teratogênico de um agente, todavia, ainda existe dificuldade de se identificar teratógenos humanos em virtude das diferenças genéticas (DOMÍNGUEZ; NÚÑEZ, 2014).

Para exemplificar melhor sobre o assunto, vale citar sobre os corticosteróides, que são potentes teratógenos em roedores e aparentemente seguros em humanos, diferentemente da talidomida, que é vista como um potente teratógeno para humanos e como aparentemente seguro para roedores. (MENDES *et al.*, 2018).

Desse modo é de extrema importância o conhecimento sobre potencial teratogênico de agentes em humanos, como citado nos exemplos acima. Assim, salienta-se que um dos causadores de anomalias se refere ao álcool, que é uma substância que, quando consumida na gravidez, pode ocasionar diversos prejuízos a saúde do recém nascido (MENDES *et al.* 2018).

Santos *et al.* (2017) explica que as principais consequências para a saúde da criança, são a Síndrome Alcoólica Fetal (SAF) e suas formas incompletas; os defeitos congênitos relacionados ao álcool (ARBD) e as desordens de neurodesenvolvimento relacionadas ao álcool (ARND).

Sobre a Síndrome Alcoólica Fetal pode ocasionar um agravo maior, no qual as suas manifestações clínicas são determinadas através da observação de sinais e sintomas, conforme a quantidade de álcool ingerida e o período de gestação. Esta síndrome causa também a restrição do crescimento intrauterino e pós-natal, disfunções do sistema nervoso central, microcefalia e alterações faciais características (SANTOS *et al.*, 2017).

Sbrana (2016) ao realizar um estudo desenvolvido na cidade de Ribeirão Preto no Estado de São Paulo, verificou-se que 23% das gestantes entrevistadas tinha feito uso de álcool durante a gravidez, e que grande parte do consumo ocorreu no primeiro trimestre. Além disso, os dados da pesquisa demonstraram maior risco de baixo peso, neonato pequeno para idade gestacional e pré-termo em gestantes simultaneamente fumantes e etilistas.

Ainda segundo a pesquisa, o uso do tabagismo juntamente com o álcool é um grande fator de risco para desencadear anomalias congênitas, por isso, que tais informações precisam ser levadas em consideração quando se aconselha mulheres sobre o comportamento saudável antes e durante a gravidez (SBRANA, 2016).

Sobre a temática, Lucchese (2016) ressalta que países como o Brasil, existe aproximadamente 10% mulheres grávidas são fumantes, o que pode ser considerado como um grave fator de risco para ela e para a saúde do feto, já que podem desencadear uma gravidez ectópica, descolamento da placenta, membranas rompidas e placenta prévia. Além disso, salienta-se também a existência de alterações no comportamento, prematuridade, baixo peso ao nascer e episódios de aborto também podem ser citados como sequelas do uso do cigarro durante a gestação (LUCCHESE, 2016).

Em pesquisa feita por João *et al.* (2015) sugeriu que o uso de antiretrovirais durante a gestação apresentasse relações direta com o aumento expressivo de casos referente a anomalias congênitas, a exemplo, das cardiovasculares e osteomusculares as mais prevalentes.

Ainda conforme os dados da pesquisa, os autores descreveram que mulheres infectadas por HIV podem tomar outras drogas potencialmente teratogênicas além dos antiretrovirais, como trimetoprim e pirimetamina que podem influenciar no aumento dos riscos de defeitos do tubo neural, além de fissuras orais, cardiovasculares, defeitos de redução de membros e dentre outros (JOAO *et al.*, 2015).

Neste tocante, vale frisar que em casos no qual são utilizados opioides, ou seja, medicamentos que são de suma relevância no tratamento da dor aguda durante a gestação, contudo, com a presença dor crônica, os riscos e benefícios do uso crônico precisam ser discutidos com a mulher, a fim de evitar ao máximo qualquer risco no futuro para a saúde do feto e para a mulher (KÄLLÉN; REIS, 2016).

Sobre o assunto, ressalta-se os dados da pesquisa desenvolvida por Källén e Reis (2015) no qual o uso desses medicamentos durante o primeiro trimestre foi associado em alguns estudos com alterações cardíacas, espinha bífida e gastrosquise. Os autores concluíram também que dependendo do estado de saúde da paciente, os opioides parecem não apresentar efeito teratogênico importante, mas há dúvidas em relação a defeitos cardiovasculares, sobretudo com opioides sintéticos.

No caso da Codeína, Nezvalová-Henriksen (2015) avaliaram aproximadamente 67.000 gestantes, no qual foi possível identificar que a codeína foi utilizada em 2.666 dos casos, além disso, os resultados demonstram que não foram vistas diferenças

significativas na taxa de sobrevivência fetal ou a incidência de malformações entre gestantes que usaram ou não esse tipo de fármaco.

No entanto, Nezvalová-Henriksen (2015) destacam que o uso da Codeína foi associado à maior incidência de cesarianas eletivas e de emergência e hemorragia pós-parto, quando utilizada no final da gestação, todavia, os autores explicam que tais alterações podem ser decorrentes da doença de base, e não do uso do fármaco propriamente dito.

No que diz respeito ao Tramadol, em um estudo conduzido por Källén e Reis (2016) por meio de uma avaliação com gestantes, observou-se que grande parte dessas pacientes fizeram uso de tramadol no início da gestação, sendo que 30% muitos dos recém-nascidos apresentaram malformação congênita, sendo 20% graves.

Assim, dentre as principais malformações citadas, estavam as cardiovasculares e pé torto congênito. Em estágios mais avançados da gestação, os autores ressaltam que teoricamente parece não causar efeitos fetais importantes, a não ser quando usado cronicamente, o que pode ocasionar síndrome de abstinência neonatal (SAN) (KÄLLÉN; REIS, 2016).

Em relação à morfina, Shah *et al.* (2015) explica que quando a gestante faz uso no primeiro trimestre, não há relatos de malformações, no entanto é recomendado que se utilize com cautela, já que, no período da gestação, a morfina sofre alterações na farmacocinética, com aumento da depuração plasmática, encurtamento da meia-vida bem como a diminuição do volume de distribuição.

Diante disso, a morfina e o seu metabólito ficam inseridos na placenta e estabelecem o equilíbrio materno-fetal em um tempo de 5 minutos, contudo, pesquisas indicam que recém-nascidos prematuros expostos a opioides como a morfina, estão mais sujeitos a apresentar síndrome de abstinência neonatal (SHAH *et al.*, 2015).

De acordo com Aragão e Tobias (2019) outros fármacos como o Fentanil também precisam de cuidados quanto ao seu uso, já que segundo os autores, o uso desse medicamento durante a gestação e lactação, quando utilizado pela via transdérmica, é uma alternativa para o tratamento da dor crônica.

Em um relato de caso de uma gestante que utilizou o *patch* de fentanil (125µg/h) durante toda a gestação, Aragão e Tobias (2019) observaram que o recém-nascido apresentou sintomas iniciais da síndrome de abstinência neonatal, não precisando fazer uso de tratamento com medicação. Todavia, em outro relato de uma gestante que usou o *patch* de fentanil (100µg/h), o recém-nascido apresentou síndrome de abstinência

neonatal prolongada, o que exigiu para o tratamento o uso da morfina oral até o 29º dia de vida.

Portanto, pode-se dizer que o surgimento de anomalias genéticas potencialmente teratogênicos podem sofrer interferências conforme o período de exposição da gestante, bem como o tipo do agente em que foi exposto, gerando como consequência, aborto, prematuridade, malformações, distúrbios do comportamento e/ou aprendizado e etc.

4 CONCLUSÃO

Na presente pesquisa pode-se observar a necessidade de se discutir mais sobre informações relativas as anomalias e suas causas, e dessa forma, contribuir para que muitos casos sejam evitados.

As anomalias congênitas são responsáveis por muitas mortalidades infantis, e por isso, entende-se a relevância do conhecimento de algumas de suas causas, principalmente as que podem ser evitadas, além disso, torna-se importante debater o papel da prevenção, através de campanhas educativas e da ampliação do acesso ao aconselhamento genético.

Diante disso, no referido estudo, identificou-se que os agentes teratogênicos podem influenciar diretamente no aparecimento das anomalias congênitas, através de medicamentos, como, talidomida, misoprostol, ácido retinóico, ou por meio de doenças Maternas, a exemplo de diabetes, epilepsia, hipotireoidismo, além de outras causas como infecções congênitas, radiações, substâncias química e dentre outros fatores que ao desencadear as anomalias podem ser letais logo após o nascimento, como a anencefalia e algumas cardiopatias congênitas.

Portanto, torna-se importante o desenvolvimento de estratégias que possam contribuir acompanhar as crianças portadoras de anomalias congênitas, a fim de conhecer bem suas causas e fatores associados, minimizando seus riscos e diminuindo suas incidências.

REFERÊNCIAS

Cosme HW, Lima LS, Barbosa LG. Prevalência de anomalias congênitas e fatores associados em recém-nascidos do Município de São Paulo no período de 2010 a 2014. **Rev Paul Pediatr** 2017; 35:33-8.

Costa, D. B., Castro, C. T. de, Gama, R. S., & Santos, D. B. dos. Uso de medicamentos segundo classificação de risco e fatores associados entre gestantes: resultados da coorte NISAMI. **Research, Society and Development**, 2020; 9(12), e43691211247

Domínguez G. C. & Núñez, A. I. B. Álcool, tabaco e malformações lábio-alveolares congênitas. **MEDISAN**, 2014;18 (9): 1293-1297.

Joao EC, Calvet GA, Krauss MR, Hance LF, Ortiz J, Ivalo SA, Pierre R, Reyes M, Watts H, Read JS. Maternal Antiretroviral Use during Pregnancy and Infant Congenital Anomalies: The NISDI Perinatal Study. **J Acquir Immune Defic Syndr**. 2015; 2 (53): 176–185.

Nezvalová-Henriksen K, Spigset O, Nordeng H. Effects of codeine on pregnancy outcome: results from a large population-based cohort study. **Eur J Clin Pharmacol**. 2015;67(12):1253-61.

Källén B, Reis M. Use of tramadol in early pregnancy and congenital malformation risk. **Reprod Toxicol**. 2015;58:246-51.

Källén B, Reis M. Ongoing pharmacological management of chronic pain in pregnancy. **Drugs**. 2016;76(9):915-24.

Lima ID, Araújo AA, Medeiros WMC. Perfil dos óbitos por anomalias congênitas no Estado do Rio Grande do Norte no período de 2006 a 2013. **Rev. Ciênc. Méd. Biol**. 2017; 16 (1): 52 – 58.

Lucchese R, Paranhos DL, Santana Netto N, Vera I, Silva GC. Factors associated with harmful use of tobacco during pregnancy. **Acta Paul Enferm**. 2016; 29 (3): 325-31.

Mendes, I. C., Jesuino, R. S. A., Pinheiro, D. S. & Rebelo, A. C. S. Anomalias congênitas e suas principais causas evitáveis: uma revisão. **Revista Médica de Minas Gerais**, 2018; 28: e-1977

Mendes CQS, Avena MJ, Mandetta MA, Balieiro MMFG. Prevalência de nascidos vivos com anomalias congênitas no município de São Paulo. **Rev Soc Bras Enferm Pediatras** 2015; 15:7-12.

Nhocanse GS, Melo DG. Confiabilidade da Declaração de Nascido Vivo como fonte de informação sobre os defeitos congênitos no Município de São Carlos, São Paulo, Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**. 2012; 17 (4): 55-963.

Reis AT, Santos RS, Mendes TAR. Prevalência de malformações congênitas no Município do Rio de Janeiro, Brasil, entre 2000 e 2006. **Rev Enferm UERJ** 2016; 19:364-8.

Rodrigues LS, Lima RHS, Costa LC, Batista RFL. Características das crianças nascidas com malformações congênitas no município de São Luís, Maranhão, 2002-2011. *Epidemiol. Serv. Saúde*. 2014; 23 (2): 295-304. 3.

Santos RS, Estefanio MP, Figueiredo RM. Prevenção da síndrome alcoólica fetal: subsídios para a prática de enfermeiras obstétricas. *Rev enferm UERJ*. 2017; 25 (1): 1 – 7. 14.

Santos, R. S., Estefanio, M. P. & Figueiredo, R. M. Prevenção da síndrome alcoólica fetal: subsídios para a prática de enfermeiras obstétricas. *Revista de enfermagem UERJ*, 2017; 25(1): 1–7

Shah S, Banh ET, Koury K, Bhatia G, Nandi R, Gulur P. Pain management in pregnancy: multimodal approaches. *Pain Res Treat*. 2015; 2015:987483

Sbrana M, Grandi C, Brazan M, Junquera N, Nascimento MS, Barbieri MA, Bettiol H, Cardoso VC. Alcohol consumption during pregnancy and perinatal results: a cohort study. *Sao Paulo Med J*. 2016; 134 (2): 146-52.

Silva SRG, Martins JL, Seixas S, Silva DCG, Lemos SPP, Lemos PVB. Defeitos congênitos e exposição a agrotóxicos no Vale do São Francisco. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2011; 33 (1): 20-6