

Fatores teratogênicos e o desenvolvimento de cardiopatias congênitas: estudo de revisão integrativa

Teratogenic factors and the development of congenital cardiopathies: an integrative review study

DOI:10.34119/bjhrv7n1-085

Recebimento dos originais: 05/12/2023

Aceitação para publicação: 08/01/2024

Larissa Andressa Gome Lucio De Medeiros Passos

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade Ceres (FACERES)

Endereço: Avenida Anísio Haddad 6751, Jardim Francisco Fernandes, São José do Rio Preto
- SP, CEP: 15090-305

E-mail: larissandressa@hotmail.com

Isadora de Lima Fujinami Tano

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade Ceres (FACERES)

Endereço: Avenida Anísio Haddad 6751, Jardim Francisco Fernandes, São José do Rio Preto
- SP, CEP: 15090-305

E-mail: isadorafujinami@hotmail.com

Lunna de Moraes lasnor

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade Ceres (FACERES)

Endereço: Avenida Anísio Haddad 6751, Jardim Francisco Fernandes, São José do Rio Preto
- SP, CEP: 15090-305

E-mail: lasnorlunna61@gmail.com

Mariana Silveira Prado

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade Ceres (FACERES)

Endereço: Avenida Anísio Haddad 6751, Jardim Francisco Fernandes, São José do Rio Preto
- SP, CEP: 15090-305

E-mail: marianasilveiraprado47@gmail.com

Rogério Cardoso de Castro

Doutor em Ciências Farmacêuticas

Instituição: Faculdade Ceres (FACERES)

Endereço: Avenida Anísio Haddad 6751, Jardim Francisco Fernandes, São José do Rio Preto
- SP, CEP: 15090-305

E-mail: rogerio.cardoso.castro@gmail.com

Tatiane Iembo

Doutora em Ciências Biológicas

Instituição: Faculdade Ceres (FACERES)

Endereço: Avenida Anísio Haddad 6751, Jardim Francisco Fernandes, São José do Rio Preto
- SP, CEP: 15090-305

E-mail: iembo.tatiane@gmail.com

Tamara Veiga Faria

Doutora em Ciências da Saúde

Instituição: Faculdade Ceres (FACERES)

Endereço: Avenida Anísio Haddad 6751, Jardim Francisco Fernandes, São José do Rio Preto
- SP, CEP: 15090-305

E-mail: tamaraveigafaria@gmail.com

RESUMO

As cardiopatias congênitas estão entre as malformações que mais matam na infância. Fatores ambientais e genéticos podem contribuir para o desenvolvimento da cardiopatia congênita. Identificar e compreender os fatores teratogênicos associados as malformações fazem-se cada vez mais necessário pelas consequências significativas, incluindo desfechos de morbimortalidade e impactos socioeconômicos nos sistemas de saúde e nas famílias dos afetados. Analisar as evidências disponíveis na literatura sobre os fatores teratogênicos mais frequentes quanto às causas relacionadas ao desenvolvimento de cardiopatias congênitas. Estudo de revisão integrativa, com estudos publicados nos 5 anos em três bases de dados de acesso online: Pubmed/Medline, Cochrane e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Os termos "Heart defects", "congenital", "Premature birth" foram utilizados na estratégia de busca proposta neste estudo. De acordo com a busca eletrônica foram encontradas um total de 85 referências, sendo 11 na Pubmed/Medline, 71 na BVS e 3 na Cochrane). Ao final foram selecionados para inclusão nesta revisão 11 estudos. Dentre os fatores teratogênicos ambientais identificados no estudo e associados significativamente, os fármacos surgem como uma categoria proeminente, sendo mencionados em 63,64% (n=7) dos estudos revisados, seguido de tabaco representando 18,18% (n=2), produtos químicos (9,1%; n=1) especialmente solventes, e vírus (9,1%; n=1). Fármacos, vírus, tabaco e produtos químicos foram os teratogênicos associados aos defeitos cardíacos congênitos, enfatizando assim a necessidade de vigilância rigorosa na prescrição de medicamentos durante a gravidez, e destacando a importância de campanhas antitabagismo e aconselhamento para gestantes, para prevenir complicações cardíacas em recém-nascidos. Medidas preventivas e regulamentações no ambiente de trabalho são capazes de proteger gestantes contra exposição prejudicial aos produtos químicos, e a imunização e conscientização pública sobre a prevenção de infecções virais durante a gravidez minimizam os fatores teratogênicos virais.

Palavras-chave: anormalidades congênitas, cardiopatias congênitas, fatores de risco, agentes teratogênicos.

ABSTRACT

Congenital heart defects are among the malformations that kill the most children. Environmental and genetic factors can contribute to the development of congenital heart disease. Identifying and understanding the teratogenic factors associated with malformations is becoming increasingly necessary due to the significant consequences, including morbidity and mortality outcomes and socio-economic impacts on health systems and the families of those affected. To analyze the evidence available in the literature on the most frequent teratogenic

factors related to the development of congenital heart defects. This was an integrative review of studies published in the last five years in three online databases: Pubmed/Medline, Cochrane and the Virtual Health Library (VHL). The terms "Heart defects", "congenital", "Premature birth" were used in the search strategy proposed in this study. According to the electronic search, a total of 85 references were found (11 in Pubmed/Medline, 71 in the VHL and 3 in Cochrane). In the end, 11 studies were selected for inclusion in this review. Among the environmental teratogenic factors identified in the study and significantly associated, drugs emerge as a prominent category, being mentioned in 63.64% (n=7) of the studies reviewed, followed by tobacco representing 18.18% (n=2), chemicals (9.1%; n=1) especially solvents, and viruses (9.1%; n=1). Drugs, viruses, tobacco and chemicals were the teratogens associated with congenital heart defects, thus emphasizing the need for strict vigilance in prescribing drugs during pregnancy, and highlighting the importance of anti-smoking campaigns and counseling for pregnant women to prevent heart complications in newborns. Preventive measures and regulations in the workplace are able to protect pregnant women from harmful exposure to chemicals, and immunization and public awareness about the prevention of viral infections during pregnancy minimize viral teratogenic factors.

Keywords: congenital abnormalities, congenital heart disease, risk factors, teratogenic agents.

1 INTRODUÇÃO

As cardiopatias congênitas são consideradas um conjunto de anormalidades estruturais e funcionais do coração que se desenvolvem durante a gestação (BRASIL, 2023) e que aparecem na literatura frequentemente associadas a fatores teratogênicos. Esse cenário figura como uma das principais causas de mortalidade na infância e mantêm-se como a terceira principal causa de óbito neonatal (ocorrendo nos primeiros 28 dias após o parto). A incidência dessas anomalias é notável, com aproximadamente 10 a cada mil recém-nascidos afetados (BRASIL, 2023). De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), as anomalias congênitas têm sido consideradas a principal causa de morte em aproximadamente 300 mil crianças, no mundo, dentro das primeiras quatro semanas de vida (BRASIL, 2023).

Diante desse contexto, a importância da temática reside na necessidade de compreender a evolução da relação entre fatores teratogênicos, como a exposição a elementos químicos, físicos, biológicos e psicológicos, e o aumento da incidência dessas condições cardíacas desde o período embrionário (LIANG, Y. et al., 2020). Em complemento, essas anomalias congênitas causam desfechos de morbimortalidade, e também originam impactos socioeconômicos para os sistemas de saúde e principalmente para as famílias destes indivíduos (BRASIL, 2023).

No início do século XX, acreditava-se que a genética desempenhava um papel central na causa de doenças cardíacas. Na década de 1940 surgiram evidências de que fatores ambientais, como a infecção materna por rubéola, também poderiam contribuir para defeitos cardíacos congênitos, mas ainda considerados como fatores secundários. Durante as décadas

seguintes, continuou-se com o esforço para desvendar o papel da genética na doença coronariana. No entanto, apesar desses esforços, os estudos só conseguiram explicar aproximadamente 30% dos casos. Isso direcionou a atenção da comunidade científica para investigar as causas não genéticas e a busca das influências ambientais que pudessem explicar as cardiopatias congênitas (KALISCH-SMITH, J. I.; VED, N.; SPARROW, D. B., 2019).

De um modo geral, as anomalias em seus diferentes níveis podem estar sujeitas a prevenção e intervenção, como por exemplo, a vacinação, a ingestão adequada de ácido fólico e iodo através da ingestão de alimentos básicos ou suplementação, e cuidados adequados antes e durante a gravidez (BRASIL, 2021; WHO, 2022). Entretanto a identificação geral de todos os fatores teratogênicos que possam contribuir para o desenvolvimento de cardiopatias congênitas bem como o nível de exposição e suas consequências, ainda não estão completas, pois existem muitas outras substâncias que podem causar efeito na malformação congênita que estão sendo estudadas e ainda precisam de maiores investigações para confirmação e entendimento sobre as interações complexas que existem entre elas (FEBRASGO, 2011).

Importante ressaltar que fatores ambientais desempenham um papel significativo no desenvolvimento de cardiopatias congênitas. A maioria das doenças ocorrem devido a uma interação complexa entre fatores genéticos e ambientais. Portanto ressalta-se que um agente teratogênico, ou teratógeno, é externo ao fator genético e pode ser definido como qualquer substância, organismo, agente físico ou estado de deficiência que, estando presente durante a vida embrionária ou fetal, produz uma alteração na estrutura ou na função da descendência, conceito esse que se baseia o estudo (FEBRASGO, 2011).

A identificação dos fatores teratogênicos já conhecidos, especialmente aqueles que são mais frequentes tem sido fundamental, a fim de direcionar esforços para a prevenção dessas condições em recém-nascidos. Isso, por sua vez, pode ter um impacto positivo na redução dos efeitos a longo prazo associados à exposição a teratogênicos, que podem se manifestar na idade adulta (AMARAL, F. et al.).

Com isso, pretende-se analisar as evidências disponíveis na literatura sobre os fatores teratogênicos que são mais frequentes nas causas relacionadas ao desenvolvimento de cardiopatias congênitas, para melhor compreensão dos aspectos clínicos e epidemiológicos característicos do grupo de pacientes com malformações cardíacas. Haja vista que com as dificuldades existentes a respeito de substâncias que causam essa condição, se torna necessário para facilitar a compreensão do tema, analisando e unindo informações para que fique claro quais são os teratogênicos mais constantes envolvidos nas cardiopatias congênitas (CATARINO, C. F. et al., 2017)

O objetivo do presente estudo foi analisar as evidências disponíveis na literatura sobre os fatores teratogênicos mais frequentes quanto às causas relacionadas ao desenvolvimento de cardiopatias congênitas.

2 MÉTODO

2.1 DESENHO DO ESTUDO

Estudo de revisão integrativa, conduzido de acordo com as seguintes etapas: elaboração da questão de pesquisa de acordo com os critérios PICOT (P=População ou Problema; I= Intervenção ou Exposição; C= Comparação ou Controle; O= *Outcome*/Desfecho; T= Tipo de estudo), busca na literatura, categorização dos estudos, avaliação crítica, interpretação dos resultados e apresentação da revisão integrativa.

2.2 ESTRATÉGIA DE BUSCA E SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Foram selecionadas para a pesquisa três bases de dados de acesso online: Pubmed/Medline, Cochrane e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Com um vocabulário controlado na estratégia de busca em cada uma das bases de dados bibliográficas, Pubmed/Medline (*MeSH terms*), Cochrane (*MeSH terms*) e BVS (*DeCs terms*), os seguintes termos foram utilizados: "*Heart defects*", "*congenital*", "*Premature birth*". O operador booleano AND e NOT foram utilizados. A estratégia de busca proposta neste estudo foi realizada no dia 31 de agosto de 2023.

A pergunta de pesquisa elaborada em concordância com o acrônimo PICOT para o estudo foi: Quais são os fatores teratogênicos ambientais mais frequentes associados às causas de cardiopatias congênita? (Tabela 1).

Tabela 1. Critérios de elegibilidade PICOT.

Pergunta de pesquisa		Quais são os fatores teratogênicos ambientais mais frequentes associados às causas de cardiopatias congênita?
P	População ou Problema	Indivíduos com diagnóstico de Cardiopatia Congênita.
I	Intervenção ou Exposição	Teratógenos ambientais.
C	Comparação ou Controle	Não há.
O	Desfecho	Identificação dos fatores teratogênicos ambientais associados frequentemente às causas de cardiopatias congênitas infantil.
T	Tipo de estudo	Qualitativo, quantitativo e misto.

Fonte: Os autores, 2023.

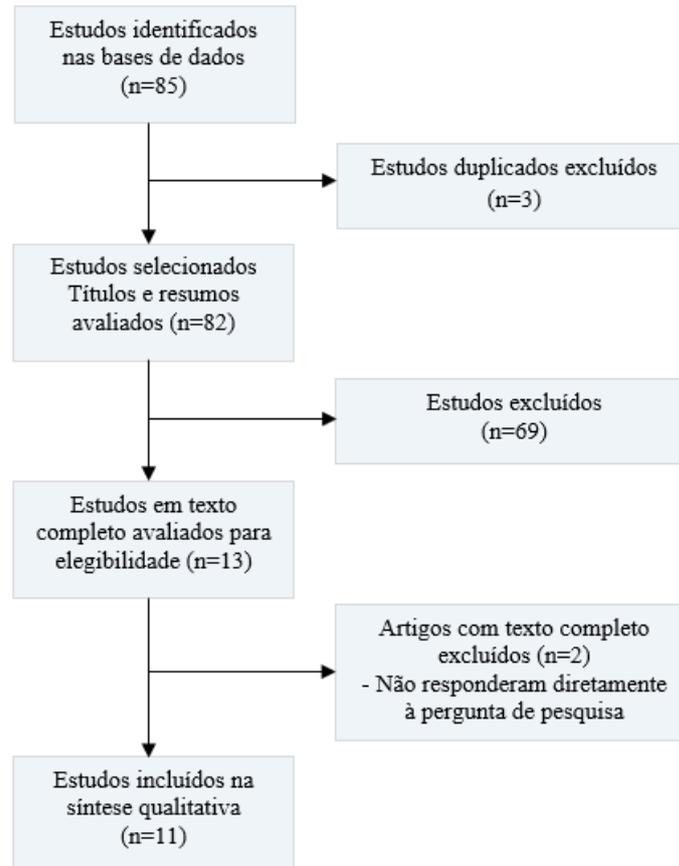
Todos os estudos identificados por meio da busca inicial nas bases de dados foram arquivados em um banco de dados preparado no *software* Excel (Versão 16.4). Os seguintes critérios de elegibilidade foram adotados: (1) estudos publicados nos últimos 5 anos, completos e de acesso gratuito; (2) estudos sem restrição de idade ou uma faixa etária específica dentro da população infantil acometida por cardiopatias congênitas; (3) estudos com restrição de cardiopatias congênitas causadas por nascimento prematuro; (4) estudos sem restrição do país de origem; (5) estudos no idioma inglês e português; (6) estudos que analisassem pelo menos um fator teratogênico ambiental que levaram ao desenvolvimento das cardiopatias congênitas; (7) artigos duplicados, literatura cinzenta, séries de casos, estudos de caso, relato de caso, resumos de anais e congressos, artigos de comentários, cartas aos editores e *policy briefs* foram excluídos.

3 RESULTADOS

De acordo com a busca eletrônica foram encontradas um total de 85 referências: 11 (Pubmed/Medline), 71 (BVS), 3 (Cochrane). Após excluir 3 referências duplicadas, foram selecionadas 82 referências para avaliação de elegibilidade. Após leitura dos títulos e resumos (n=82), um total de 69 estudos foram excluídos por não atenderem aos critérios de elegibilidade pré-estabelecidos.

Os textos completos de 13 artigos foram avaliados para elegibilidade. Dois (n=2) estudos foram excluídos por não responderem diretamente à pergunta de pesquisa. Ao final de todo o processo foram selecionados para inclusão nesta revisão, 11 estudos (Figura 1) dedicados à investigação dos fatores teratogênicos associados ao desenvolvimento de cardiopatias congênitas, sobre as diferentes causas apontadas na literatura selecionada.

Figura 1. Fluxograma do processo de seleção dos estudos incluídos na revisão integrativa.



Fonte: Autores, 2023. Adaptado do Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses (PRISMA).

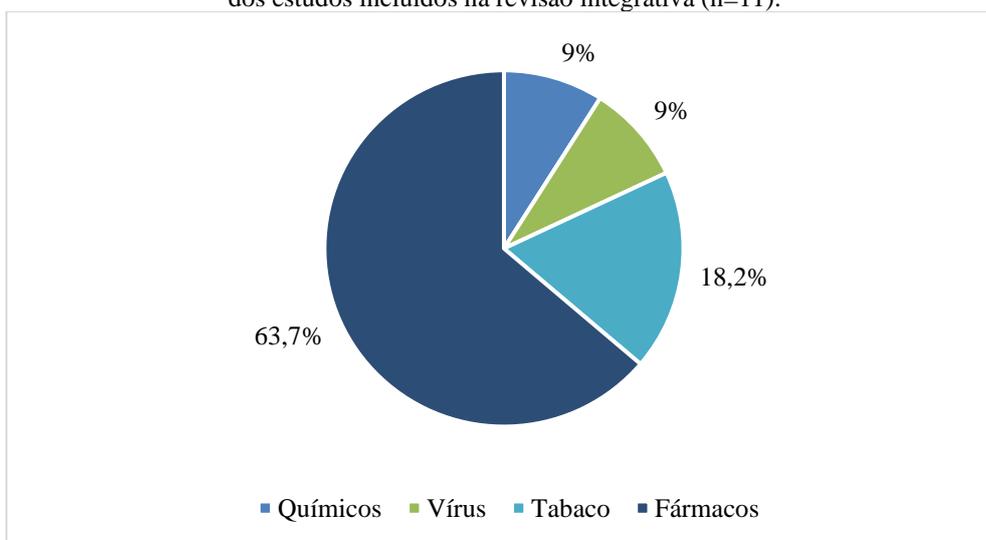
O presente estudo de revisão destaca a diversidade de influências dos fatores ambientais, químicas, virais e farmacológicas que podem desempenhar um papel significativo na origem dessas anomalias cardíacas. Sendo assim, os resultados desta síntese e análise evidenciaram que, entre os fatores teratogênicos ambientais considerados, os medicamentos surgem como uma categoria proeminente, sendo mencionados em 63,64% (n=7) dos estudos revisados (GAO, S.Y. et al., 2018; MARIA BUDANI, C. et al, 2021; AUGER N. et al., 2022; CAVADINO, A. et al., 2021; CHOI, A. et al., 2023; SEGÓVIA, L. & GIROL, A. 2019; AHMADI, A. et al., 2020).

Em complemento, a associação do tabagismo foi observada em um artigo, que identificou o tabaco como um fator contribuinte para as cardiopatias congênitas (ZHANG, D. et al., 2016). Em complemento, um segundo estudo também apontou o tabagismo e água poluída (LIANG, Y. et al., 2020) representando 18,18% (n=2). A exposição ocupacional a produtos químicos, especialmente solventes, também foi identificada em 9,01% (n=1) dos artigos como um possível fator teratogênico influente nessas doenças (SPINDER, N. et al., 2019), bem como o vírus da Rubéola, apontado em um estudo como associado ao

desenvolvimento de cardiopatias congênitas (BILZ, N. C. et al., 2019), sendo 9,01% (n=1) do percentual total.

A Figura 2 ilustra a frequência dos teratogênicos associados às cardiopatias congênitas. Na Tabela 2, observa-se a síntese qualitativa dos estudos selecionados quanto aos fatores teratogênicos ambientais associados às cardiopatias congênitas e categorizados de acordo com os tipos de teratógenos.

Figura 2. Frequência dos teratogênicos associados às cardiopatias congênitas. Síntese dos estudos incluídos na revisão integrativa (n=11).



Fonte: Autores, 2023.

Tabela 2. Análise descritiva dos tipos de teratógenos associados às cardiopatias congênitas. Síntese dos estudos incluídos na revisão integrativa (n=11).

<i>Teratogênicos</i>	<i>Tipos</i>	<i>Consequências</i>
Medicamentos	Citalopram	Risco de malformação cardíaca
	Escitalopram	Defeitos do septo
	Fluconazol	Aumento de defeitos cardíacos na prole
	Fluoxetina	Defeitos do septo ventricular e defeitos na saída do ventrículo direito
	Paroxetina	Risco de malformação cardíaca
	Metformina	Doença cardíaca congênita (DCC)
	Sertralina	Risco de malformação cardíaca
	Levotiroxina	Doença cardíaca congênita (DCC)
	Isotretinoína	Cardiopatias: Tetralogia de Fallot, transposição de grandes vasos sanguíneos e defeitos septais

	Imunomodulador	Doença cardíaca congênita (DCC)
	Inibidor de bomba de prótons	Não foi encontrado uma associação significativa
	Anestesia do primeiro trimestre	Doença cardíaca congênita (DCC)
Tabagismo	Tabaco	Defeitos septais
Químicos	Produtos químicos	Doença cardíaca congênita (DCC)
	Éteres glicólicos	Doença cardíaca congênita (DCC)
	Água poluída	Risco de comunicação interventricular (CIV) e malformação cardiovascular
	Solvente	Não foi encontrado uma associação significativa
Vírus	Rubéola	Doença cardíaca congênita, incluindo anomalias cardiovasculares e vasculares, como defeito no septo ventricular e atrial, persistência do canal arterial e forame oval patente

Fonte: Autores, 2023.

Em suma, os resultados desta revisão demonstraram a multifatorialidade associada as cardiopatias congênitas. A compreensão dos efeitos desses fatores teratogênicos podem ser uma referência na hora de identificar a causa das anomalias, visando a redução da incidência. Esta revisão contribui para o contínuo avanço do conhecimento científico e para conscientização das mulheres sobre o impacto dos seus hábitos de vida em futuras gestações.

4 DISCUSSÃO

Este estudo de revisão reforçou os achados relacionados aos fatores teratogênicos como associados ao desenvolvimento das cardiopatias congênitas, sendo os fármacos, vírus, tabaco e produtos químicos, os mais frequentes.

O estudo de metanálise realizado por Gao S.Y et al., 2018 examinou as associações encontradas entre o uso de determinados inibidores seletivos de receptação de serotonina (ISRS), como citalopram, fluoxetina, paroxetina, sertralina e escitalopram, e o risco de malformações congênitas, como defeitos cardíacos congênitos (DCC) e anomalias congênitas menores (ACM), durante o primeiro trimestre da gravidez e levantaram a discussão sobre a importância de se avaliar a continuidade ou interrupção do uso durante a gestação. No que diz respeito sobre o uso da Fluoxetina, foram encontradas associações específicas, como por exemplo, malformação congênita no septo ventricular e na saída do ventrículo direito. O uso de

Sertralina e o risco de malformações também foi significativo. Para a Paroxetina os riscos significativos de DCC e anomalias foram menores. Por outro lado, o fármaco Escitalopram foi associado a DCC e defeitos do septo, consistentes com outros achados. Contudo, quanto ao uso do fármaco Citalopram, foram identificadas inconsistências nos resultados em relação aos DCC's e outras anomalias, discordando de estudos de metanálises prévio selecionadas pelos autores (GAO S.Y et al., 2018).

No estudo BUDANI, M.C et al., 2021, os autores discutiram o potencial teratogênico do fármaco Fluconazol, um medicamento antifúngico. A análise sintetizou resultados de nove estudos quanto a exposição ao uso de fluconazol durante o primeiro trimestre de gestação e o maior risco de defeitos congênitos nos bebês. Especificamente, essa exposição foi associada a um risco aumentado de defeitos cardíacos tanto para doses baixas quanto para qualquer dose de fluconazol. Os pesquisadores concluíram que o fluconazol deve ser considerado uma substância capaz de causar malformações congênitas nos fetos, e recomenda-se que seu uso seja cauteloso em mulheres grávidas ou em idade fértil, destacando a importância de uma avaliação cuidadosa entre riscos e benefícios antes de sua prescrição durante a gravidez.

Estudo longitudinal coorte realizado nos hospitais em Quebec, Canadá, entre 1990 e 2016, analisou mais de 2 milhões de nascimentos vivos quanto a associação entre o uso de anestesia materna durante o período de cardiogênese fetal e o maior risco de defeitos cardíacos congênitos nos bebês. Os resultados identificaram que a exposição ocupacional a anestésicos inalatórios é menos concentrada do que a exposição direta em cirurgias, e os bebês de gestantes expostos à anestesia entre a 3^a e a 8^a semana pós-concepção tiveram 1,5 vezes mais risco de apresentar defeitos cardíacos em comparação com os não expostos. Essa associação foi maior para a anestesia geral entre a 5^a e a 6^a semanas pós-concepção, e para uma grande maioria impulsionadas principalmente por cirurgias ortopédicas, cardiovasculares, torácicas, urológicas e apendicectomias (AUGER, N et al., 2022)

Embora AUGER, N e colaboradores 2022, tenham evidenciado um potencial teratogenicidade dos anestésicos, os mesmos afirmaram que os resultados do estudo sugerem uma associação, mas não foi possível estabelecer uma relação causal definitiva entre a anestesia durante a gravidez e os defeitos cardíacos dos bebês.

A substância ativa do medicamento Roacutan®, conhecida como isotretinoína (13-cis-ácido retinóico), retinoide com ação específica antisseborreica, destinado ao tratamento oral de casos graves de acne foi relatada por Segóvia, L. & Girol, A. 2019, quanto aos impactos de seu uso durante a gestação. Foi observado que a maioria das participantes fez uso do medicamento por um período de um mês a três meses (50%) na dosagem de 20mg, com ingestão de um, sendo

essa quantidade a que foi mais prescrita no estudo (80%), a dois comprimidos por dia. Além disso, 70% das mulheres utilizaram a isotretinoína durante o primeiro mês da gestação. Duas mulheres engravidaram antes do início do tratamento (20%), oito durante o uso do medicamento (80%), sendo que dez informaram que souberam da gravidez durante o período de tratamento com o Roacutan®.

Como resultado, das crianças nascidas e que não vieram a óbito, com exceção de uma, todas nasceram com malformações congênitas, sendo que 11% das malformações apresentadas foram cardiopatias, como a transposição dos grandes vasos. A associação do tempo de uso da isotretinoína com as anomalias cardíacas foi de 17 dias e 1 mês, afetando o primeiro e o segundo mês do período gestacional. Todas as participantes do estudo relataram usar o medicamento com receita médica e disseram que foram informadas quanto ao uso de anticoncepcionais (SEGÓVIA, L. & GIROL. A, 2019)

Desta maneira o medicamento isotretinoína deve ser corretamente prescrito e conscientizado, considerando principalmente o risco de teratogenicidade comprovada na gestação, como por exemplo, anormalidades de sistema nervoso central (hidrocefalia, malformação/anormalidade cerebral, microcefalia); dismorfismo facial; fenda palatina; anormalidades no ouvido externo (microtia/anotia, canais auditivos externos pequenos ou ausentes); anormalidades oculares (microftalmia); anormalidades cardiovasculares (malformações como tetralogia de Fallot, transposição de grandes vasos sanguíneos, defeitos septais); anormalidades no timo e glândulas paratireoide (EUROFARMA, 2022).

Quanto aos efeitos teratogênicos causados pelo vírus da Rubéola, foram identificados os sintomas específicos que são caracterizados pela tríade clássica de surdez neurossensorial, catarata e doença cardíaca congênita, incluindo anomalias cardiovasculares e vasculares, como defeito no septo ventricular e atrial, persistência do canal arterial e forame oval patente. O risco de desenvolvimento de defeitos congênitos tem uma maior prevalência até a 11^a e 12^a semana de gestação, pois a infecção por rubéola afeta especialmente a diferenciação para endoderma definitivo e conseqüentemente a formação de órgãos do trato gastrointestinal e a comunicação das células endodérmicas com o mesoderma pré-cardíaco, impulsionando diferenciação de tecido muscular cardíaco e células do endotélio endocárdico (BILZ, N. C. et al., 2019).

Estudo caso-controle realizado em uma Clínica de Cardiologia Pediátrica da Faculdade de Medicina da Universidade de Ciências Médicas de Isfahan, Irã, no período entre 2014 e 2016, selecionou um total de 898 crianças, sendo o grupo caso constituído de 464 indivíduos com doença coronariana e o grupo-controle de 434 indivíduos sem essa enfermidade. Os dados do estudo evidenciaram que o uso de medicamentos durante a gravidez, como por exemplo,

metformina e levotiroxina, a exposição à fumaça de cigarro, assim como o tabagismo durante a gestação, e de forma geral a exposição a teratógenos no primeiro trimestre da gravidez foram fatores de risco que influenciaram no desenvolvimento de DCC (AHMADI, A. et al., 2020).

O tabagismo ativo paterno pode estar relacionado com o aparecimento de doenças voltadas ao sistema cardíaco. O ato de fumar pode gerar defeitos na formação dos espermatozoides. Estes, quando entrarem em contato com um óvulo para a fecundação poderá gerar um desenvolvimento embrionário defeituoso e, conseqüentemente, uma anomalia cardíaca (AHMADI, A. et al., 2020). Os achados colaboram o estudo de metanálise realizado por ZHANG, D. et al., 2016), ao evidenciarem o uso do tabaco pelas gestantes como um fator teratogênico que aumenta o risco de doenças cardíacas congênitas em aproximadamente 10%, sendo observado associação significativa entre os defeitos septais, particularmente para CIA e CIV (defeito do septo ventricular).

Liang, Y. et al., 2020 realizaram um estudo caso controle no Hospital Afiliado da *North Sichuan Medical College* e no Hospital Central de Nanchong entre março de 2016 e novembro de 2018. No total, foi selecionado 367 crianças com doenças coronarianas para o grupo caso e 367 crianças sem malformações congênitas para o grupo controle. A partir de um questionário padronizado, uma entrevista com os pais biológicos dos participantes foi realizada, a fim de avaliar a associação existente entre a exposição de fatores teratogênicos dos pais e o risco de doença coronariana. O resultado da análise demonstrou que a exposição materna à água poluída foi um importante fator não hereditário relacionado às DCC nesse estudo. Tal poluição foi associada ao esgoto e as águas residuais descartadas da superfície que poluem os recursos hídricos subterrâneos. Fertilizantes nitrogenados utilizados pelos agricultores foram ressaltados como potentes fontes agrícolas que penetram no solo e contribuem com a contaminação.

Outros compostos identificados no estudo de Liang, Y. et al., 2020, como o ácido tricloroacético e o trihalometano foram confirmados como substâncias que podem aumentar o risco de comunicação interventricular (CIV) e o dicloroetileno foi identificado como a principal causa de malformação cardiovascular fetal causada por recursos hídricos subterrâneos poluídos.

A exposição materna a produtos químicos no local de trabalho antes e durante a gravidez foi investigada no estudo de revisão sistemática com metanálise. Um total de 26 estudos de caso-controle foram selecionados, e a síntese qualitativa dos estudos demonstraram a associação entre exposição ocupacional materna a solventes, pesticidas ou metais e anomalias congênitas cardíacas. A exposição a pesticidas e metais no local de trabalho pode interferir na função reprodutiva, abortos espontâneos, anomalias congênitas que incluem as cardíacas, prematuridade e redução do peso ao nascer. No geral, os estudos incluídos na metanálise não

encontraram uma associação significativa entre a exposição a solventes e defeitos cardíacos congênitos como um grupo. Entretanto, algumas pesquisas identificaram um aumento na chance de determinados tipos de defeitos cardíacos congênitos em relação à exposição a solventes (SPINDER, N. et al., 2019).

Apesar da ausência de uma associação clara entre a exposição a solventes e defeitos cardíacos congênitos no conjunto geral dos estudos, uma análise específica demonstrou uma associação estatisticamente significativa entre a exposição ocupacional materna a solventes e defeitos cardíacos congênitos na prole (SPINDER, N. et al., 2019).

Os fatores teratogênicos relacionados com as cardiopatias congênitas descritas no presente estudo, bem como a influência destes no desenvolvimento das doenças pode ser claramente considerado um campo complexo e diversificado, revelando uma associação variada. Esta relação corrobora com a ideia de que esses estudos adicionais são necessários, pois auxiliam na compressão e na identificação precisa dos teratógenos específicos e seus efeitos nos estágios iniciais do desenvolvimento cardíaco, e podem contribuir significativamente para a prevenção e intervenção precoce, potencialmente reduzindo a incidência de cardiopatias congênitas.

Diante desta discussão, reitera-se a importância de controle na prescrição de medicamentos durante a gestação, reforçando o monitoramento, riscos e benefícios por parte dos profissionais de saúde prescritores. Ressalta-se também a necessidade de reformulação e implementação de políticas de saúde direcionadas ao assunto com intuito de proteger as gestantes, haja vista que a desinformação ainda é latente em grande parte da população.

5 CONCLUSÃO

Este estudo de revisão integrativa identificou que fármacos, vírus, tabacos e produtos químicos foram os teratógenos associados ao desenvolvimento das DCC, e os fatores ambientais estudados mais frequentes presentes na literatura apreciadas nesta revisão.

De um modo geral, para os fármacos, os resultados dos estudos sugerem a necessidade de uma vigilância mais rigorosa quanto a prescrição de medicamentos durante a gravidez, reforçando a importância da conscientização e monitoramento por parte dos profissionais de saúde. Com base nos dados do uso do tabaco, ressalta-se a importância das campanhas antitabagismo e do aconselhamento sobre o abandono do hábito durante a gestação, visando a prevenção de complicações cardíacas em recém-nascidos. Para os produtos químicos, incluiu a necessidade de medidas preventivas e regulamentações no ambiente de trabalho para proteger as gestantes contra a exposição a substâncias prejudiciais a saúde da mãe e do bebê. Por fim,

com ênfase nos vírus, visa-se a necessidade de reforçar a importância da imunização e da conscientização pública sobre a prevenção de infecções virais durante a gravidez. Com base na revisão feita a partir da literatura selecionada, notou-se ainda a necessidade de mais estudos para uma conclusão mais resolutiva sobre as influências da natureza de diferentes fatores teratogênicos nas cardiopatias congênitas.

REFERÊNCIAS

- AHMADI, A. et al. **Risk factors of congenital heart diseases: A hospital-based case-control study in Isfahan, Iran.** ARYA Atherosclerosis, v. 16, n. 1, 1 jan. 2020.
- AMARAL, F. et al. **Cardiopatia congênita no adulto: perfil clínico ambulatorial no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto.** Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 94, n. 6, p. 707–713, jun. 2010.
- AUGER N. et al. **Association of first trimester anaesthesia with risk of congenital heart defects in offspring.** Int J Epidemiol. 2022 Jun 13;51(3):737-746. doi: 10.1093/ije/dyab019. PMID: 33655302.
- BILZ, N. C. et al. **Teratogenic Rubella Virus Alters the Endodermal Differentiation Capacity of Human Induced Pluripotent Stem Cells.** Cells, v. 8, n. 8, p. 870–870, 10 ago. 2019.
- BRASIL, Ministério da Saúde. **Cardiopatia congênita afeta cerca de 30 mil crianças por ano no Brasil.** 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2022/novembro/cardiopatia-congenita-afeta-cerca-de-30-mil-criancas-por-ano-no-brasil#:~:text=Essa%20w condição%20está%20entre%20as,com%20algum%20tipo%20de%20condição>. Acesso em: 15/12/2023.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Análise da situação epidemiológica das anomalias congênitas no Brasil, 2010 a 2021.** Boletim epidemiológico. 2023. Disponível em: <http://plataforma.saude.gov.br/anomalias-congenitas/boletim-epidemiologico-SVS-54-2023.pdf>. Acesso em: 15/12/2023.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Anomalias congênitas prioritárias para a vigilância ao nascimento.** Saúde Brasil, 2020/2021. 2001. Disponível em: <https://bit.ly/3xlFtMF>. Acesso em: 15/12/2023.
- BUDANI, M.C et al. **Maternal use of fluconazole and congenital malformations in the progeny: A meta-analysis of the literature.** Reproductive Toxicology, v. 100, p. 42–51, 1 mar. 2021
- CATARINO, C. F. et al. **Registros de cardiopatia congênita em crianças menores de um ano nos sistemas de informações sobre nascimento, internação e óbito do estado do Rio de Janeiro, 2006-2010*.** Epidemiologia e Serviços de Saúde, v. 26, n. 3, p. 535–543, jul. 2017.
- CAVADINO, A. et al. **Signal Detection in EUROMediCAT: Identification and Evaluation of Medication–Congenital Anomaly Associations and Use of VigiBase as a Complementary Source of Reference.** Drug Safety, v. 44, n. 7, p. 765–785, 9 maio 2021.
- CHOI, A. et al. **Association Between Proton Pump Inhibitor Use During Early Pregnancy and Risk of Congenital Malformations.** JAMA Network Open, v. 6, n. 1, p. e2250366, 10 jan. 2023.
- EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A. **Isotretionoína_VPS_versão_01. Bula Padrão aprovada pela Anvisa.** Dizeres Legais Ministério da Saúde. 1.0043.1424. 2022. Disponível em: <https://eurofarma.com.br/produtos/bulas/healthcare/pt/bula-isotretinoina.pdf>. Acesso em: 15/12/2023.

FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA (FEBRASGO). **Manual de Teratogênicos em humanos**. 2011. Disponível em: https://www.febrasgo.org.br/images/arquivos/manuais/Outros_Manuais/manual_teratogenese.pdf. Acesso em: 15/12/2023.

GAO, S.Y. et al. **Selective serotonin reuptake inhibitor use during early pregnancy and congenital malformations: a systematic review and meta-analysis of cohort studies of more than 9 million births**. *BMC Medicine*, v. 16, n. 1, 12 nov. 2018.

KALISCH-SMITH, J. I.; VED, N.; SPARROW, D. B. **Environmental Risk Factors for Congenital Heart Disease**. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, v. 12, n. 3, p. a037234, 23 set. 2019.

LIANG, Y. et al. **Parental non-hereditary teratogenic exposure factors on the occurrence of congenital heart disease in the offspring in the northeastern Sichuan, China**. *Scientific Reports*, v. 10, n. 1, p. 3905, 3 mar. 2020.

LIANG, Y. et al. **Parental non-hereditary teratogenic exposure factors on the occurrence of congenital heart disease in the offspring in the northeastern Sichuan, China**. *Scientific Reports*, v. 10, n. 1, p. 3905, 3 mar. 2020.

SEGÓVIA, L.; GIROL. A. **Isotretinoína durante a gestação e malformações fetais associadas**. *Cuid Arte, Enferm*, v. 13, n. 2, p. 93-98. 2019.

SPINDER, N. et al. **Congenital anomalies in the offspring of occupationally exposed mothers: a systematic review and meta-analysis of studies using expert assessment for occupational exposures**. *Human Reproduction (Oxford, England)*, v. 34, n. 5, p. 903–919, 1 maio 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO. **Congenital disorders**. 2022. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/birth-defects>. Acesso em: 15/12/2023

ZHANG, D. et al. **Is maternal smoking during pregnancy associated with an increased risk of congenital heart defects among offspring? A systematic review and meta-analysis of observational studies**. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, v. 30, n. 6, p. 645–657, 16 maio 2016.