

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE  
PORTO ALEGRE – UFCSPA  
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA**

**Juliane Nascimento da Silva**

**Avaliação do uso de medicamentos  
e drogas de abuso em gestações de  
mães de crianças portadoras de  
cardiopatias congênitas.**

**UFCSPA**

Universidade Federal de Ciências da Saúde  
de Porto Alegre

**Porto Alegre  
2014**

**Juliane Nascimento da Silva**

**Avaliação do uso de medicamentos  
e drogas de abuso em gestações de  
mães de crianças portadoras de  
cardiopatias congênitas.**

Dissertação submetida ao Programa  
de Pós-Graduação em Patologia da  
Fundação Universidade Federal de  
Ciências da Saúde de Porto Alegre  
como requisito para a obtenção do  
grau de Mestre

Orientador: Dr. Paulo Ricardo Gazzola Zen  
Co-orientador: Dr. Rafael Fabiano Machado Rosa

**Porto Alegre  
2014**

## **Agradecimentos**

Desejo expressar meus agradecimentos àquelas pessoas, que de alguma forma, contribuíram para a realização deste trabalho, em especial:

Ao meu marido Roberto Rocha pelo seu amor, carinho e apoio incondicionais durante esta caminhada, sempre me impulsionando na busca de novas conquistas.

Aos meus pais, Silene e Gilberto, meus grandes incentivadores, por terem me acompanhado sempre, com todos os ensinamentos, paciência, incentivo e por todo o carinho.

A minha irmã Fernanda que sempre me apoiou e incentivou, estando ao meu lado e contribuindo com doses de ânimo quando me sentia desanimada.

Ao professor e orientador, Dr. Paulo Ricardo Gazzola Zen, por toda orientação e ensinamentos durante minha formação e no mestrado, e pelo exemplo de profissional e de pessoa.

Ao meu co-orientador Dr. Rafael Fabiano Machado Rosa, por toda a sua dedicação, paciência, sempre estando à disposição para solucionar minhas dúvidas.

Aos demais professores da Disciplina de Genética Clínica da UFCSPA, Dra. Carla Graziadio e Dr. Giorgio Adriano Paskulin, por todos os ensinamentos e apoio recebidos.

Às professoras da Disciplina de Genética Humana da UFCSPA, Dra. Júlia Pasqualini Genro e Dra. Marilu Fiegenbaum, pela oportunidade e

ensinamentos, tanto ao longo do curso de graduação em Biomedicina, quanto no mestrado.

À minha colega e amiga Patrícia Trevisan pela amizade, carinho e ajuda ao longo do desenvolvimento deste trabalho.

Às amigas e colegas Fernanda Santa Maria, Thayse Bienert Goetze, Tatiana Diehl Zen e Silvia Barbosa pela amizade e companheirismo.

À funcionária Vera Lúcia Torres Andrade, do Laboratório de Citogenética da UFCSPA e ao residente da Genética Clínica Vinícius Freitas de Mattos, pela amizade e apoio recebidos.

À Victória Bernardes Guimarães, aluna do programa de iniciação científica, pelas contribuições no desenvolvimento deste trabalho.

Ao Laboratório de Citogenética da Disciplina de Genética Clínica e ao Programa de Pós-Graduação em Patologia da UFCSPA, em especial à secretária do PPG-Patologia, Maristela Pasin pelo auxílio e eficiência.

## Sumário

<b>1. Introdução</b>	9
1.1. Etiologia das cardiopatias congênitas	14
1.2. Uso de medicamentos e drogas de abuso na gestação	19
1.3. Medicamentos e drogas de abuso com potencial teratogênico para o coração fetal	24
1.4. Estudos avaliando o uso de medicamentos e drogas de abuso na gestação	40
1.5. Prevenção das cardiopatias congênitas	46
1.6. Referências bibliográficas	50
<b>2. Objetivos</b>	62
<b>3. Artigo científico</b>	63
<b>4. Considerações finais</b>	93
<b>5. Anexos</b>	94
5.1. Parecer do Comitê de Ética da UFCSPA	95
5.2. Protocolo de pesquisa	98
5.2. Certificados de apresentação em eventos	103

**Lista de abreviaturas utilizadas**

AAo: arco aórtico

ADEC: *Australian Drug Evaluation Committee*

AP: atresia pulmonar

AT: atresia tricúspide

CC: cardiopatia congênita

CDC: *Center for Disease Control and Prevention*

CEP: Comitê de Ética em Pesquisa

CGDUP: *Collaborative Grupo on Drug Use in Pregnancy*

CIA: comunicação interatrial

CIV: comunicação interventricular

CoAo: coarctação de aorta

DNA: ácido desoxirribonucleico

DSAV: defeito de septo atrioventricular

DVSVD: dupla via de saída de ventrículo direito

EA: estenose aórtica

ECA: enzima conversora de angiotensina

EP: estenose pulmonar

EPP: estenose pulmonar periférica

EUA: Estados Unidos da América

EUROCAT: *European Surveillance of Congenital Anomalies*

FASS: *Swedish Catalogue of Approved Drugs*

FDA: *Food and Drug Administration*

FISH: *Fluorescence In Situ Hybridization*

GTG: banda G por tripsina e Giemsa

HCSA: Hospital da Criança Santo Antônio

IAA: interrupção de arco aórtico

IC: intervalo de confiança

ISRS: inibidores seletivos da recaptção da serotonina

N: número de pacientes

OECD: Organização para Cooperação Econômica e Desenvolvimento

OR: *odds ratio*

PCA: persistência de canal arterial

PEPI: *Programs for Epidemiologists*

PVM: prolapso de válvula mitral

RR: risco relativo

SAF: síndrome alcoólica fetal

SI: septo íntegro

SINASC: Serviço de Informação sobre Nascidos Vivos

SPSS: *Statistical Package for the Social Sciences*

STEPS: *System for Thalidomide Education and Prescribing Safety*

SUS: Sistema Único de Saúde

TA: *truncus arteriosus*

TGA: transposição de grandes artérias

THC: delta-9-tetra-hidrocanabinol

TOF: tetralogia de Fallot

UFCSPA: Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

UTI: unidade de tratamento intensivo

## Resumo da Dissertação

**Introdução:** A cardiopatia congênita (CC) constitui a principal causa de óbito no primeiro ano de vida e representa um verdadeiro problema de saúde pública, tanto no Brasil como no mundo.

**Objetivo:** Avaliar o uso de medicamentos e drogas de abuso durante a gestação de mães de pacientes com CC, tentando identificar casos que poderiam ser potencialmente prevenidos.

**Métodos:** A amostra constituiu-se de pacientes com CC avaliados de forma consecutiva em sua primeira hospitalização em uma unidade de tratamento intensivo cardíaca de um hospital pediátrico de referência do Sul do Brasil, entre 2005-2006. A avaliação foi realizada através da aplicação de um protocolo clínico, exame de cariótipo de alta resolução e de técnica de hibridização *in situ* fluorescente (FISH) para microdeleção 22q11. Os medicamentos foram divididos de acordo com a classificação de risco do *Food and Drug Administration* (FDA).

**Resultados:** A amostra foi composta por 198 pacientes, 166 deles (83,8%) com exame de cariótipo e FISH normais. Destes, 133 (80,1%) possuíam CC não associada a síndromes e 43 (32,3%) haviam sido expostos a medicamentos no primeiro trimestre de gestação. Destes, 5 pacientes (11,6%) foram expostos a medicamentos da categoria D e 2 (4,7%), da categoria X. Quanto às drogas de abuso, 29 pacientes (21,8%) foram expostos ao fumo durante o primeiro trimestre de gestação, 11 (8,3%) ao álcool e 3 (2,3%) a drogas ilícitas [maconha (n= 1) e cocaína (n= 2)].

**Conclusões:** Se considerássemos, em nossa amostra, o uso de todas as substâncias com potencial teratogênico para o coração, verificaríamos que 36 casos (18,2%) poderiam ter sido potencialmente prevenidos caso esta exposição não tivesse ocorrido. Assim, acreditamos que programas de educação seriam importantes para conscientizar a respeito dos riscos associados ao uso de certos medicamentos e drogas de abuso, tal como o álcool, o que auxiliaria na prevenção das CC.

## 1. Introdução

As malformações congênitas correspondem a defeitos morfológicos, presentes ao nascimento, resultantes de um processo de desenvolvimento embrionário intrinsecamente anormal (Moore e Persaud, 2004). Elas são encontradas em cerca de 3 a 5% de todos os nascimentos (Robinson e Linden, 1993), sendo consideradas graves em um a cada 33 nascidos vivos (Amorim e cols., 2008). As malformações são a principal causa de morte na primeira infância em países desenvolvidos, sendo responsáveis por um quinto da mortalidade (Anderson e Smith, 2005). No Brasil, no ano de 2008, elas corresponderam à cerca de 19% da mortalidade em menores de 1 ano de vida, perfazendo a segunda causa de óbito nesta faixa etária (DATASUS, 2008).

Dentre as malformações congênitas, destaca-se a cardiopatia congênita. De acordo com Friedman (1997), a cardiopatia congênita é uma anormalidade na estrutura ou função cardiocirculatória que está presente no nascimento, mesmo que descoberta anos mais tarde. Mais recentemente, a *American Heart Association* (2011) descreveu a cardiopatia congênita como um problema estrutural que está presente no coração desde o nascimento e é ocasionado por falhas no desenvolvimento cardíaco fetal durante as primeiras semanas de gestação. Segundo Rivera e cols. (2007), os defeitos cardíacos congênitos apresentam um amplo espectro clínico, compreendendo desde defeitos que evoluem de forma assintomática até os que determinam sintomas importantes e alta taxa de mortalidade.

Sendo assim, por se consistir em um grupo heterogêneo de lesões, a cardiopatia congênita usualmente irá necessitar de intervenções que podem

variar de cuidados simples a complexos (Grech, 1999; van der Bom e cols., 2011). Os defeitos cardíacos congênitos podem ser classificados utilizando-se diferentes metodologias. Assim, podemos citar a classificação deles em defeitos cianóticos ou acianóticos (de acordo com a fisiologia), pela gravidade do defeito, pelo tipo de alteração ocorrida durante o desenvolvimento embrionário ou pelo defeito anatômico observado (Botto e cols., 2001; Richmond e Wren, 2001; Hoffman e Kaplan, 2002).

As cardiopatias congênitas representam as malformações mais frequentemente observadas ao nascimento e constituem a principal causa de morte por malformações congênitas (Jenkins e cols., 2007). Nos Estados Unidos da América (EUA), elas são verificadas em aproximadamente 1% dos cerca de 40.000 nascimentos que ocorrem ao ano (Hoffman e Kaplan, 2002; Reller e cols., 2008). De acordo com dados citados pelo *Center for Disease Control and Prevention* (CDC), a prevalência de algumas cardiopatias congênitas, especialmente as do tipo leve, tem aumentado, enquanto a frequência de outros tipos permaneceu estável. Este fato pode ser explicado, principalmente, pela difusão do uso de métodos diagnósticos mais modernos e precisos. O tipo anatômico mais comum de defeito cardíaco encontrado é a comunicação interventricular (CIV) (Botto e cols., 2001).

Estudos iniciais de incidência demonstravam taxas de 8 a 9 indivíduos afetados por 1.000 nascimentos (Hoffman, 1978; Mitchell e cols., 1971). Posteriormente, Hoffman e Kaplan (2002) relataram uma variação na incidência das cardiopatias congênitas de 4 a 50 casos por 1.000 nascimentos, estando a frequência maior relacionada à inclusão de lesões de baixa severidade e que apresentam solução sem a necessidade de intervenção

médica. Um estudo realizado por Amorim (2007) no Brasil observou uma incidência de 9,6 casos por 1.000 nascidos vivos, e de aproximadamente 88 por 1.000 nascimentos quando considerados abortos e natimortos. Dados recentes, publicados pela *American Heart Association* (2011), apontam uma incidência de 9 por 1.000 nascidos vivos.

Schellberg (2004) afirma que as malformações cardíacas podem apresentar uma distribuição geográfica desigual. Na Europa, por exemplo, ao observarmos a frequência aproximada de cardiopatia congênita no oeste da Bélgica, encontramos 2 casos para cada 1.000 nascidos vivos, enquanto que no norte da Espanha, verificamos 10 casos para cada 1.000 nascidos vivos. Já na Índia, acredita-se que a taxa seja de 6 a 8 casos para cada 1.000 nascidos vivos (Saxena, 2008). No Brasil, um estudo epidemiológico sobre cardiopatia congênita realizado na cidade de Londrina, interior do Estado do Paraná, estimou uma incidência de 4 casos para 1.000 nascidos vivos (Guitti, 2000). Este estudo incluiu todas as crianças com cardiopatia congênita nascidas em hospitais públicos ou na rede hospitalar conveniada ao Sistema Único de Saúde (SUS) e crianças com suspeita de doença cardíaca congênita encaminhadas das unidades básicas de saúde para os ambulatórios de cardiologia pediátrica. Porém, ele não avaliou os dados de pacientes acima dos nove anos de idade e dos nascidos em unidades particulares ou domiciliares, o que pode ter levado a uma subestimativa dos resultados encontrados. Sabe-se que cerca de 20,4% dos pacientes com cardiopatia congênita no Brasil são tratados apenas na fase adulta devido ao diagnóstico tardio (Pinto Jr e cols., 2004).

Hoffman e cols. (2004) estimaram que no período entre os anos de 1940 e 2002 nasceram nos EUA 1,5 milhões de pessoas afetadas por defeitos cardíacos. Nos EUA, existem cerca de um milhão de adultos com doença cardíaca congênita, com uma prevalência semelhante também na Europa (Webb e cols., 2002; Bolger e cols., 2003).

De acordo com Hoffman e Kaplan (2002), a incidência de defeitos cardíacos congênitos severos, que necessitarão de cuidados cardiológicos especializados, é de cerca de 2,5 a 3 por 1.000 nascidos vivos. Já os defeitos moderados correspondem a mais de 3 por 1.000 nascimentos. Dados sobre os custos das hospitalizações de pacientes com malformações cardíacas congênitas, nos EUA no ano de 2004, revelam gastos de cerca de 1,4 bilhões de dólares, sendo que o gasto de 511 milhões de dólares esteve associado a defeitos graves, correspondendo a aproximadamente 37% dos custos hospitalares associados com defeitos cardíacos congênitos (Russo e Elixhauser, 2007).

Com o avanço nos cuidados da saúde pública e da medicina preventiva, as taxas de mortalidade infantil têm diminuído nos diferentes países nas últimas décadas. Algumas doenças responsáveis pelo alto percentual de óbitos no primeiro ano de vida foram controladas por medidas de educação sanitária e alimentar e pelo uso de vacinas e aplicação de novos métodos terapêuticos. Em consequência, as malformações congênitas, ressaltando-se a cardiopatia congênita, aumentaram sua importância na composição dessas taxas (Perinatal Mortality Study Group, 2003). Enquanto a mortalidade infantil geral tem importante variação de acordo com o grupo étnico e a situação socioeconômica, a mortalidade associada a malformações congênitas tem uma

variação muito menor nos diferentes estratos sociais (Guitti, 2000; Perinatal Mortality Study Group, 2003).

No Brasil, país de grande extensão geográfica, estão disponíveis para a população doze centros especializados, tanto para o diagnóstico como para o tratamento de pacientes com cardiopatia congênita (Pedra e cols., 2009). Porém, apesar da redução progressiva na sua mortalidade, as cardiopatias congênitas ainda representam um problema maior de saúde pública em nosso país e no mundo (Emmanouilides e cols., 2000; Terai e cols., 2002). No Brasil, no ano de 2007, a cardiopatia congênita foi responsável por 6% dos óbitos infantis, na faixa etária abaixo de 1 ano de idade (Pinto Jr, 2010). Em 2010, no estado de São Paulo, foi relatada mortalidade de 8,5% para a mesma faixa etária (Caneo e cols., 2012). Em Porto Alegre, no ano de 1999, as malformações cardíacas foram responsáveis por 48% dos óbitos por defeitos congênitos e por 7,9% do total de óbitos em menores de um ano (Hagemann e Zielinsky, 2004).

No Rio Grande do Sul, o nascimento de crianças sem diagnóstico pré-natal de cardiopatias congênitas contribuiu para aumentar o caos instalado nos serviços de saúde, já que a maioria das unidades de terapia intensiva neonatais encontra-se saturada (Hagemann e Zielinsky, 2004). Em 2002, no Brasil, foram submetidos à cirurgia cardíaca somente 8.092 pacientes, o que corresponde a um déficit de 65% (Pinto Jr e cols., 2004). Em 2008, este déficit sofreu uma pequena diminuição, sendo de 62% (Pinto Jr, 2010). Em 2010, no estado de São Paulo, 50% das crianças abaixo de 1 ano de idade ficaram sem tratamento cirúrgico (Caneo e cols., 2012).

## 1.1 Etiologia das cardiopatias congênitas

Apesar da doença cardíaca congênita ser considerada a mais frequente de todas as malformações identificadas ao nascimento, pouco se conhece sobre suas causas (Grech, 1999; Acharya e cols., 2004; Clark, 2004; Jenkins e cols., 2007). Assim, do ponto de vista etiológico, elas são consideradas malformações heterogêneas e pouco compreendidas (Harris e cols., 2003; Fahed e cols., 2013). Elas podem ser etiologicamente associadas a fatores ambientais ou genéticos conhecidos. Por isso, uma vez realizado o diagnóstico, torna-se importante o estudo criterioso da história gestacional e do parto, assim como da história familiar, na tentativa de esclarecer a causa específica, permitindo, assim, o adequado aconselhamento genético a ser ministrado à família (Gill e cols., 2003; Jenkins e cols., 2007; Fahed e cols., 2013).

As causas da maioria dos defeitos cardíacos congênitos são ainda desconhecidas (Jenkins e cols., 2007). Apenas 10 a 25% dos casos são associados a causas como doenças maternas, exposição a drogas de abuso e medicamentos, anormalidades cromossômicas e doenças genéticas de origem gênica e multifatorial (Botto e cols., 2001; Jenkins e cols., 2007; Bruneau, 2008; van der Bom e cols., 2011).

A formação do sistema cardiovascular do embrião é extremamente importante para o adequado suprimento de oxigênio e nutrientes, necessários ao subsequente desenvolvimento fetal. Por isso, o coração é o primeiro órgão formado (Ransom e Srivastava, 2007). O sistema cardiovascular deriva dos mesodermas esplâncnico, para-axial e lateral, e de células da crista neural, e

inicia o seu desenvolvimento em torno do 17º dia de vida do embrião, quando aglomerados de células angioblásticas começam a aparecer (Figura 1).

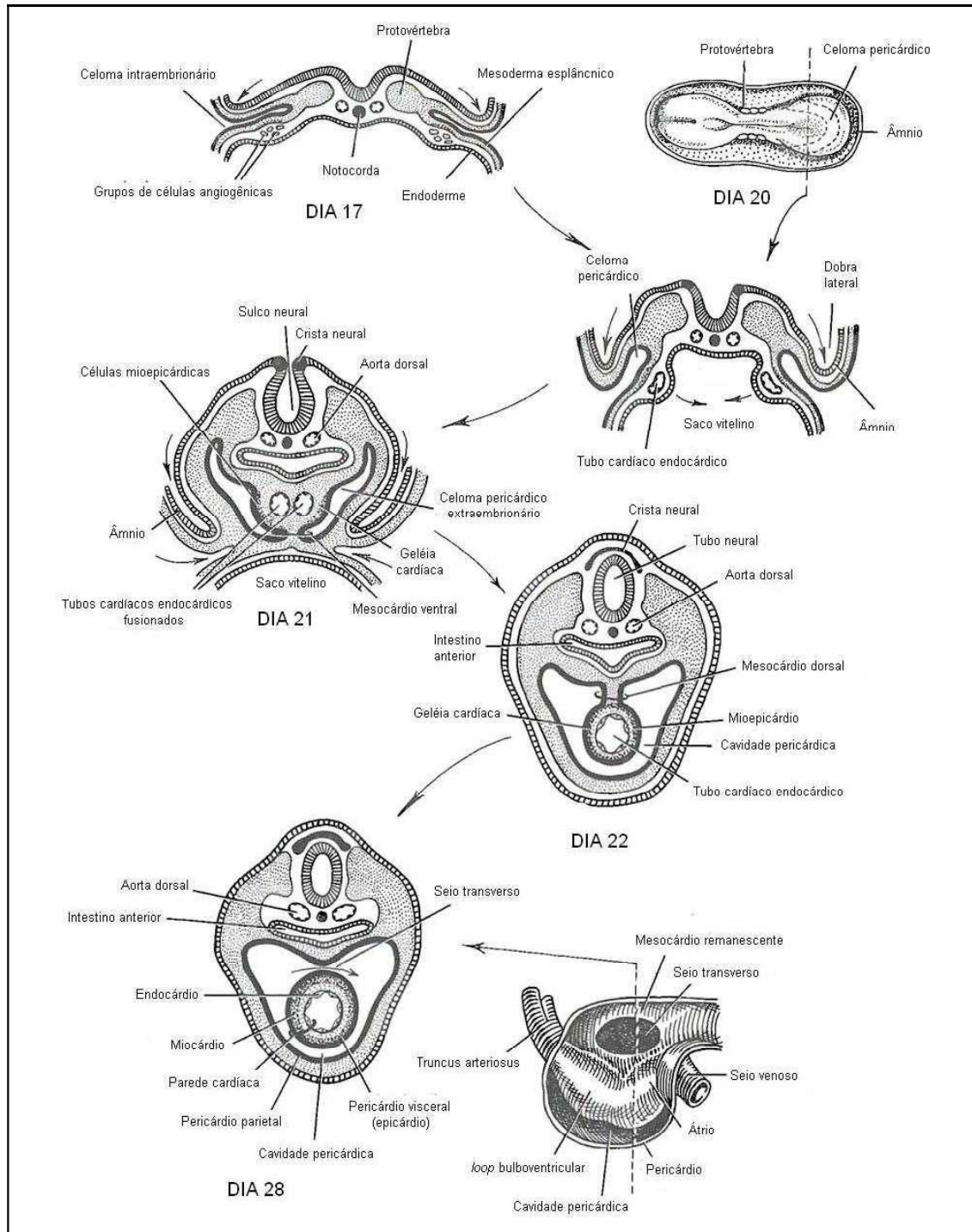


Figura 1. Imagens ilustrando o desenvolvimento do coração entre o 17º e o 28º dia do período embrionário. Fonte: <http://discovery.lifemapsc.com/library/review-of-medical-embryology/chapter-114-development-of-the-heart-cardiac-tube-development>

Essas células rapidamente crescem e unem-se para desenvolver uma trama de pequenos vasos sanguíneos do coração e dos vasos maiores. Um par de cordões endoteliais denominados cordões angioblásticos aparece e logo sofre canalização para formar os tubos endocárdicos. Estes se aproximam um do outro e se fundem, formando um único tubo cardíaco, que começa a bombear sangue através dos vasos em desenvolvimento. O coração inicia seus batimentos entre o 21º e 22º dia. Neste momento, os movimentos ocorrem em ondas peristálticas que têm início no seio venoso e forçam o sangue através do coração tubular. No final da terceira semana já há um sistema cardiovascular funcional. Ao crescer, o tubo cardíaco se dobra para a direita e logo adquire o aspecto externo geral de um coração adulto. O coração primitivo que possui um átrio e um ventrículo começa a se dividir em quatro câmaras. Esse processo se inicia, mais precisamente, por volta do 28º dia, como uma protuberância e pregas para a forma primitiva direita e esquerda, além de seções atriais e ventriculares (Figura 2) (Moore e Persaud, 2004).

O período mais crítico para o desenvolvimento do coração são as 2 a 3 semanas seguintes, durante o qual as câmaras do coração e os grandes vasos associados desenvolvem-se consideravelmente, com formação dos septos e válvulas cardíacas e definição dos grandes vasos (Opitz e Clark, 2000; Moore e Persaud, 2004). Coxins endocárdicos aparecem na parede dorsal e ventral do coração e na região do canal atrioventricular. Estas saliências crescem em direção uma à outra e se fundem, dividindo os canais atrioventriculares em direito e esquerdo. A divisão do ventrículo primitivo em ventrículos direito e esquerdo é indicada no final da quarta semana por uma crista muscular, o septo interventricular. Um forame interventricular entre a borda livre do septo

interventricular e os coxins endocárdicos fundidos permite a comunicação entre os ventrículos direito e esquerdo. Durante a quinta semana, ocorre a divisão do bulbo cardíaco e do tronco arterial por um septo que os separa em dois canais, a aorta ascendente e o tronco pulmonar. Normalmente, o forame interventricular fecha-se ao final da sétima semana em consequência da fusão dos tecidos. Após o fechamento do forame interventricular, o tronco pulmonar comunica-se com o ventrículo direito e a aorta com o ventrículo esquerdo (Moore e Persaud, 2004).

Assim, o desenvolvimento do coração e dos vasos sanguíneos é complexo e estende-se por diversas semanas da vida embrionária, o que o torna bastante vulnerável à ocorrência de falhas na sua formação. Sendo assim, acredita-se que a formação do coração possa ser influenciada tanto por fatores genéticos como ambientais, podendo resultar em diversos tipos de defeitos cardíacos (Thulstrup e Bonde, 2006). Deste modo, devido à alta complexidade do desenvolvimento do coração, é plausível que um determinado agente teratogênico possa causar diversos tipos de malformações, dependendo do período gestacional, do tempo e do nível de exposição (Thulstrup e Bonde, 2006).

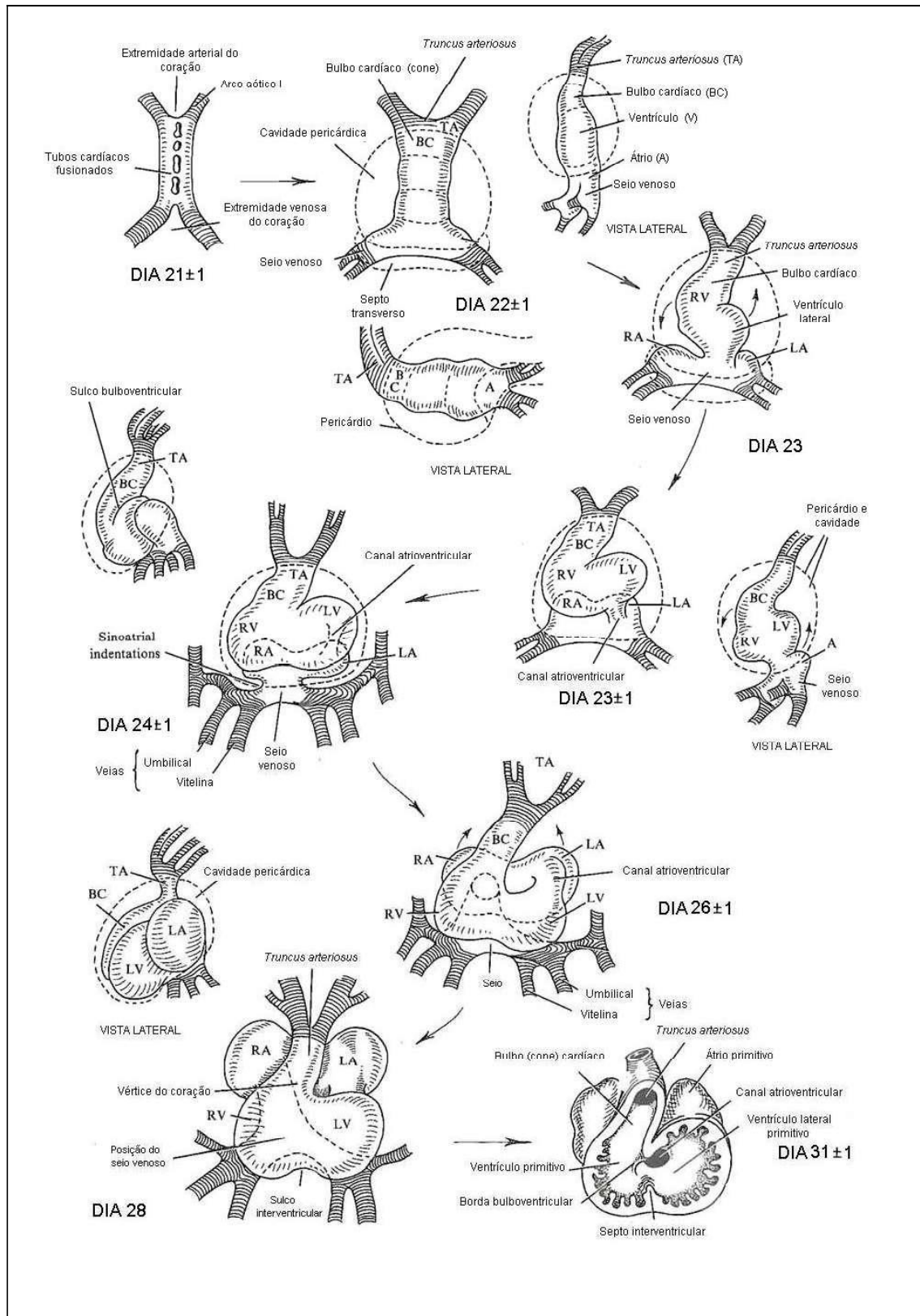


Figura 2. Imagens ilustrando o desenvolvimento do coração entre o 21º e o 32º dia do período embrionário. Fonte: <http://discovery.lifemaps.com/library/review-of-medical-mbryology/chapter-115-development-of-the-heart-formation-of-the-heart-loop>

Poucos teratógenos cardíacos já foram definidos, sendo que exposição gestacional aos mesmos é detectada em aproximadamente 2% dos pacientes com cardiopatia congênita (Hanson-Morris e Pelech, 2006). Dentre as principais condições maternas relacionadas à etiologia das cardiopatias congênitas encontram-se o diabetes melito (Abu-Sulaiman e Subaih, 2004; Blue e cols., 2012) e a epilepsia (Loffredo, 2000; Jenkins e cols., 2007). Por sua vez, os teratógenos químicos, como medicamentos e drogas de abuso, merecem destaque especial pelo seu amplo consumo pela população (Schüler-Faccini e cols., 2002; Czeizel, 2005). Assim, veremos a seguir em mais detalhes a relação destes agentes teratogênicos com a etiologia das cardiopatias congênitas.

## **1.2 Uso de medicamentos e drogas de abuso na gestação**

Informações sobre a segurança do uso de medicamentos por gestantes são geralmente insuficientes, já que essa categoria de pacientes usualmente não é incluída nos estudos clínicos realizados durante o desenvolvimento dos medicamentos (Ribeiro e cols., 2005). Devido à preocupação com os efeitos das substâncias utilizadas durante a gestação, como medicamentos e drogas de abuso, e com o intuito de estabelecer uma regulamentação adequada para normatizar e avaliar estas substâncias, a agência reguladora de medicamentos dos EUA, a *Food and Drug Administration* (FDA), elaborou um sistema adotado internacionalmente, que classifica estas substâncias de acordo com o risco de causarem defeitos congênitos e apresentarem outros efeitos na

gestação. Essa classificação divide os medicamentos e as drogas de abuso em cinco categorias de risco ao feto, designadas pelas letras A, B, C, D e X, (FDA, 2005; Briggs e cols., 2008), descritas detalhadamente a seguir:

- Categoria A: incluem-se nesta categoria as substâncias para as quais estudos controlados realizados em mulheres não demonstraram riscos para o feto durante o primeiro trimestre de gestação e não existem evidências de riscos em trimestres posteriores. A possibilidade de dano fetal é pequena, porém devem ser utilizados com cautela;

- Categoria B: compreende as substâncias para as quais não existem estudos controlados em mulheres grávidas. Existem apenas estudos em animais cujos resultados não demonstraram risco teratogênico, ou que demonstraram efeitos teratogênicos que não foram confirmados em grávidas humanas durante o primeiro trimestre da gestação. Nesta categoria não existem evidências de riscos em trimestres posteriores;

- Categoria C: inclui as substâncias cujos estudos em animais têm demonstrado efeitos teratogênicos sobre o feto e não existem estudos disponíveis em mulheres. São substâncias que só devem ser administradas se o benefício esperado para a mãe justificar o risco potencial para o feto;

- Categoria D: inclui as substâncias para as quais existem claras evidências de risco teratogênico, mas os benefícios que a sua utilização pode trazer pode tornar aceitável a administração;

- Categoria X: incluem-se nesta categoria as substâncias cujos estudos em animais ou em humanos demonstraram evidente risco de teratogênese, o que claramente supera o possível benefício em mulheres grávidas. As

substâncias dessa categoria estão contraindicadas em mulheres que estão ou desejam ficar grávidas.

Puranik e cols. (2013) descreveram os medicamentos mais frequentemente utilizados durante a gravidez, divididos de acordo com as categorias de risco do FDA, a partir dos dados obtidos no simpósio *Motherisk* realizado em 2006 pela *Canadian Society of Pharmacology and Therapeutics*. Alguns exemplos de medicamentos pertencentes a cada categoria de risco proposta pelo FDA e frequentemente utilizados durante a gravidez podem ser observados na Tabela 1.

**Tabela 1.** Medicamentos frequentemente utilizados na gravidez, divididos de acordo com a classificação de risco para o feto do FDA. Adaptado de Puranik e cols. (2013).

<b>Categoria de risco</b>	<b>Medicamento</b>
A	Ácido fólico Levotiroxina Vitamina B12
B	Amoxicilina Cimetidina Loratadina
C	Codeína Ciprofloxacina Fluconazol Enalapril
D	Colchicina Estreptomicina Hidroclorotiazida
X	Contraceptivos com estrogênio/progesterona Estradiol Levonorgestrel

Há ainda outras classificações, como as propostas pelo *Swedish Catalogue of Approved Drugs* (FASS), pelo *Australian Drug Evaluation Committee* (ADEC) e pela Organização para Cooperação Econômica e Desenvolvimento (OECD).

O FASS, que é um catálogo sueco de especialidades farmacêuticas, possui desde 1978 uma seção especial intitulada "Gravidez e aleitamento", destinada a fornecer informações para a prescrição de medicamentos durante a gravidez e a lactação (Berglund e cols., 1984). No sistema sueco, os medicamentos são alocados em categorias designadas pelas letras A, B1, B2, B3, C e D. A categoria A compreende as drogas que são amplamente utilizadas e/ou para as quais existam dados clínicos confiáveis indicando que não há evidência de perturbação do processo reprodutivo. A categoria B inclui medicamentos para os quais os dados de mulheres grávidas são insuficientes para fazer qualquer estimativa sólida do risco teratogênico em humanos, e a classificação é, portanto, realizada com base em dados de estudos em animais, com a alocação de 3 subgrupos (B1, B2 e B3). Para os medicamentos da categoria C, a ação farmacológica da droga pode ter efeitos indesejáveis sobre o feto humano ou o recém-nascido. Finalmente, a categoria D contém medicamentos para os quais os dados indicam um aumento da incidência de malformações em humanos (Sannerstedt e cols., 1996).

O ADEC, por sua vez, possui uma classificação muito semelhante à proposta pelo FASS, sendo os medicamentos divididos nas categorias A, B1, B2, B3, C, D e X (ADEC, 1999).

Por outro lado, a OECD classifica as substâncias tóxicas para a reprodução de acordo com as seguintes categorias (OECD, 1999; Spritzer e cols., 2001):

- Categoria 1: engloba as substâncias que sabidamente prejudicam a fertilidade humana, pois existe evidência suficiente para estabelecer uma relação causal entre a exposição humana e o efeito prejudicial sobre a fertilidade; ou substâncias que sabidamente causam toxicidade do desenvolvimento embrionário/fetal em humanos, pois existe evidência suficiente para estabelecer uma relação causal entre a exposição humana à substância e o subsequente efeito tóxico sobre o desenvolvimento fetal;

- Categoria 2: abrange as substâncias que podem ser consideradas como causadoras de efeitos adversos na fertilidade humana, pois existem evidências suficientes para se pressupor que a exposição humana à substância pode resultar em prejuízo da fertilidade, já que estudos em animais apontam claras evidências de efeitos adversos que ocorrem na ausência de outros efeitos tóxicos; ou substâncias que podem ser consideradas causadoras de toxicidade no desenvolvimento embrionário/fetal, pois existem evidências que a exposição humana à substância pode resultar em toxicidade no desenvolvimento, baseado em resultados claros, através de estudos em animais, nos quais os efeitos foram observados na ausência de toxicidade materna;

- Categoria 3: engloba as substâncias que causam preocupação para a fertilidade humana, pois resultados baseados em estudos em animais forneceram evidências de efeitos adversos sobre a fertilidade, na ausência de outros efeitos tóxicos, mas as evidências são insuficientes para classificar a

substância na categoria 2; ou substâncias que causam preocupação devido a possíveis efeitos tóxicos sobre o desenvolvimento embrionário/fetal em humanos, já que resultados baseados em testes realizados em animais geraram forte suspeita de efeito tóxico no desenvolvimento na ausência de toxicidade materna, mas cuja evidência é insuficiente para classificar a substância na categoria 2.

Assim, ressalta-se a importância de que profissionais da saúde, em especial aqueles que prescrevem medicações e estejam em contato com gestantes, estejam cientes da possível ação teratogênica de certos medicamentos e substâncias de abuso. As adequadas indicação e utilização têm o potencial de evitar possíveis agravos à saúde, tanto da gestante como do feto.

### **1.3 Medicamentos e drogas de abuso com potencial teratogênico para o coração fetal**

Usualmente, observa-se que medicamentos de todas as categorias de risco são frequentemente utilizados durante a gestação. Entretanto, os de maior interesse são os pertencentes às categorias D e X, pois considerando-se que as malformações congênitas causadas por medicamentos e/ou drogas de abuso ocorrem durante o desenvolvimento fetal e embrionário, estes não deveriam ser utilizados durante a gestação, sobretudo durante o primeiro trimestre. Entretanto, sabe-se que alguns destes medicamentos, mesmo com evidência conhecida de risco, são as únicas alternativas para o controle de

determinadas doenças maternas e serão utilizados para o controle destas, respeitando sempre a relação entre o risco e o benefício dos tratamentos. Alguns dos medicamentos e drogas de abuso sabidamente associados a defeitos cardíacos congênitos estão apresentados na Tabela 2.

**Tabela 2.** Alguns teratógenos descritos com associação a malformações cardíacas. Adaptado de Gorlin e cols., 2001; Burn e Goodship, 2002; Stevenson e Hall, 2006; Jones, 2006; Jenkins e cols., 2007.

<b>Agentes</b>	<b>Malformações cardíacas mais frequentes</b>
Ácido retinóico	TGA, TOF, TA, CIV, DVSVD, CoAo, IAA tipo B, artéria subclávia direita retroesofágica, hipoplasia do AAo e hipoplasia de VE
Ácido valpróico	CoAo, hipoplasia de VE, EA, IAA, CIA, AP com SI, CIV, PCA e EPP
Álcool	CIV e CIA, TOF, CoAo e PCA
Hidantoína (fenitoína)	CIV, EA, EP, CoAo, PCA, CIA, TOF, DSAV, EA e veia cava superior duplicada
Ibuprofeno	Válvula aórtica bicúspide, TGA, DSAV
Maconha	DSAV, Anomalia de Ebstein
Talidomida	TGA, TOF, TA, CIV, DVSVD, CoAo, IAA tipo B, artéria subclávia direita retroesofágica, hipoplasia do AAo e hipoplasia de VE
Trimetadiona	CIV, CIA, PCA, EA, CoAo, EP, hipoplasia de VE, TOF e TGA

Nomenclatura: **AAo**: arco aórtico; **AP**: atresia pulmonar; **AT**: atresia tricúspide; **CIA**: comunicação interatrial; **CIV**: comunicação interventricular; **CoAo**: coarctação de aorta; **DSAV**: defeito de septo atrioventricular; **DVSVD**: dupla via de saída de ventrículo direito; **EA**: estenose aórtica; **EP**: estenose pulmonar; **EPP**: estenose pulmonar periférica; **IAA**: interrupção de arco aórtico; **PCA**: persistência de canal arterial; **PVM**: prolapso de válvula mitral; **SI**: septo íntegro; **TA**: *truncus arteriosus*; **TGA**: transposição de grandes artérias; **TOF**: tetralogia de Fallot; **VE**: ventrículo esquerdo.

Os retinóides, análogos sintéticos da vitamina A, amplamente utilizados para o tratamento da acne resistente a outras terapias, possuem como principais representantes o ácido retinóico e a isotretinoína. Estes são considerados teratogênicos (Robertson e McLeod, 1985). A isotretinoína é um potente teratógeno humano, que pode causar malformações do sistema nervoso central, do sistema cardiovascular e das estruturas faciais (Robertson e McLeod, 1985). Segundo Jenkins e cols. (2007), o uso da isotretinoína está associado a cardiopatias congênitas, além de outras malformações. Cabe ressaltar que a teratogenicidade animal da isotretinoína foi bem documentada antes da sua aprovação para uso em humanos em 1982 (Briggs e cols., 2008). Fato também importante a ser observado é que uma alta porcentagem dos usuários deste medicamento são mulheres em idade fértil. Por isso, antes da prescrição de isotretinoína, a possibilidade de gravidez deve ser excluída e deve-se orientar as pacientes a utilizarem métodos contraceptivos confiáveis (Briggs e cols., 2008). Recomenda-se suspender o tratamento pelo menos 1 mês antes da concepção para evitar os riscos decorrentes da exposição a isotretinoína (Briggs e cols., 2008; The iPLEDGE Program, 2012; Sinclair, 2012).

A teratogenicidade do lítio, utilizado principalmente para o tratamento do transtorno bipolar, já foi demonstrada por vários autores, sobretudo durante o primeiro trimestre de gravidez. De acordo com o FDA, o lítio é classificado na categoria D. Jenkins e cols. (2007), em sua revisão de estudos para determinar fatores de riscos para cardiopatia congênita, observaram uma associação entre o tratamento materno com lítio durante a gravidez e a ocorrência de anomalia de Ebstein (Warkany, 1988; Cohen e cols., 1994; Llewellyn e cols.,

1994). Em outro estudo citado por Jenkins e cols. (2007), malformações cardíacas congênitas graves foram observadas em 8% de 225 crianças nascidas de mães que utilizaram lítio durante o primeiro trimestre de gravidez (Weinstein, 1980). Destas, um terço possuíam anomalia de Ebstein. Por outro lado, contrariando estes dados, nenhuma associação foi observada em um estudo de caso-controle que avaliou 10.698 crianças com anomalias congênitas. Porém, o número de exposições ao lítio, tanto no grupo dos casos quanto no grupo dos controles, foi considerado pequeno (Czeizel, 1993). Entretanto, um estudo mais recente, realizado por Yacobi e Ornoy (2008), verificou que o uso de lítio durante a gravidez foi associado a altas taxas de defeitos cardíacos, em especial a anomalia de Ebstein.

Alguns anti-hipertensivos inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), como, por exemplo, o enalapril, assim como outros anti-hipertensivos da classe dos bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos não-seletivos, como o propanolol, são classificados na categoria D. Ambos são citados na revisão realizada por Jenkins e cols. (2007) como medicamentos sem evidência suficiente para determinar um risco na gestação para malformações cardíacas. Contudo, segundo Briggs e cols. (2008), um estudo retrospectivo baseado em dados coletados a partir do programa *Medicaid Tennessee* identificou 209 crianças nascidas entre 1985 e 2000 que tiveram exposição durante o primeiro trimestre de gravidez aos inibidores da ECA (Cooper e cols., 2006). Estas foram comparadas a dois outros grupos, respectivamente com (N= 202) e sem uso (N= 29.096) de outros anti-hipertensivos diferentes dos inibidores da ECA durante o primeiro trimestre de gestação. Verificou-se que a exposição a inibidores da ECA foi associada a um risco significativamente aumentado de

defeitos maiores (risco relativo [RR] 2,71, intervalo de confiança [IC] de 95%: 1,72-4,27). Quando a análise foi realizada especificamente com o tipo de defeito, as taxas mais elevadas foram observadas para os defeitos cardiovasculares (RR 3,72, [IC] 95%: 1,89-7,3). A principal malformação observada no grupo exposto foi a comunicação interatrial (CIA). Observou-se que tanto relatórios anteriores de exposição aos inibidores da ECA como estudos em animais não haviam verificado um aumento do risco de defeitos congênitos (Friedman, 2006). Estas observações levantaram preocupações sobre a possível teratogenicidade destes medicamentos, que não foi observada em estudos prévios. Segundo Briggs e cols. (2008), esses dados são uma ferramenta valiosa para a identificação de sinais precoces de teratogenicidade, mas estão sujeitos a uma série de deficiências. Assim, as suas conclusões devem ser consideradas hipóteses até que sejam confirmadas por estudos independentes. Entretanto, o estudo mais recente realizado por Caton e cols. (2009) observou também associação significativa entre o uso de anti-hipertensivos e o aumento no risco para malformações cardíacas. Segundo os autores, as estimativas de risco mais elevadas para as mulheres com hipertensão tratadas com anti-hipertensivo, em relação àquelas que não o foram, poderiam representar um efeito do uso de medicamentos, da doença mais grave, ou de uma combinação de ambos. Assim, as mulheres em idade reprodutiva que recebem prescrição de um inibidor da ECA devem ser orientadas quanto ao seu potencial risco de teratogenicidade (Briggs e cols., 2008). Zen e cols. (2011), em estudo de caso-controle realizado com 297 crianças com cardiopatia congênita e 303 controles, admitidos na Unidade de Tratamento Intensivo (UTI) do Hospital da Criança Santo Antônio (HCSA) na

cidade de Porto Alegre (RS, Brasil) encontrou associação significativa entre o uso de anti-hipertensivos durante o primeiro trimestre de gestação e a ocorrência de cardiopatia congênita.

Dentre os benzodiazepínicos, o diazepam, um sedativo/hipnótico pertencente à categoria de risco D, é relatado na revisão realizada por Jenkins e cols. (2007) como associado à maior ocorrência de malformações cardíacas. Este fato foi observado em dois estudos de caso-controle (Rothman e cols., 1979; Bracken e Holford, 1981). Porém, ao reanalisar esses dados, Bracken (1986) não encontrou uma associação significativa. Heinonen e cols. (1977) e Tikkanen e Heinonen (1991), em estudos de caso-controle, também não observaram associação entre o uso materno de diazepam durante o primeiro trimestre de gravidez e aumento no risco de malformações cardiovasculares. Entretanto, é necessário salientar que o risco de defeitos cardíacos congênitos e a utilização materna de diazepam em altas doses ou de forma crônica é desconhecido (Jenkins e cols., 2007). Briggs e cols. (2008), em seu estudo de revisão sobre o uso de diazepam durante a gestação, citam um estudo de caso-controle com 1.427 recém-nascidos com malformações e 3.001 controles, no qual o uso de benzodiazepínicos no 1º trimestre (principalmente o diazepam) foi associado a defeitos cardíacos (Bracken e Holford, 1981). A exposição no segundo trimestre também foi relacionada com defeitos cardíacos e circulatórios. A combinação entre tabagismo e o uso de benzodiazepínicos aumentou o risco de malformações para 3,7 vezes, em comparação com aquelas mães que apenas fumaram (Bracken e Holford, 1981). Outro estudo que comparou 390 crianças com doença cardíaca congênita e 1.254 crianças controles normais encontrou maior taxa de

exposição a vários medicamentos, incluindo o diazepam, entre as crianças com malformações cardíacas (Rothman e cols., 1979; Briggs e cols., 2008).

Em relação aos anticonvulsivantes, existem dados controversos sobre a teratogenicidade de cada medicamento. Contudo, sabe-se que todos possuem potencial teratogênico (Cavalli e cols., 2006). Dentre os anticonvulsivantes, podemos citar o fenobarbital, pertencente à categoria de risco D, relatado na revisão realizada por Jenkins e cols. (2007) como um medicamento associado a defeitos cardíacos congênitos. Este fato pode ser explicado pelo efeito teratogênico direto da terapia medicamentosa anticonvulsiva e por um efeito indireto no metabolismo do folato. Briggs e cols. (2008) citam um estudo realizado em 2000, a partir de dados provenientes do programa *Malformations and Drug Exposure*, que avaliou a teratogenicidade dos medicamentos anticonvulsivos em humanos, no qual se observou associação estatisticamente significativa entre o uso de fenobarbital e defeitos cardíacos (Arpino e cols., 2000).

O ácido valpróico, que é utilizado para o tratamento de convulsões há mais de 30 anos, é reconhecido como um teratógeno (Jentink e cols., 2010). A exposição materna ao ácido valpróico durante o primeiro trimestre foi primeiramente associada a um aumento do risco de espinha bífida na década de 1980 (Hiilesmaa e cols., 1980; Gomez, 1981; Jentink e cols., 2010). Estudos posteriores sugeriram aumento dos riscos de outras malformações congênitas maiores. Recentemente, a *American Academy of Neurology* recomendou evitar a utilização de ácido valpróico durante a gravidez (Harden e cols., 2009; Jentink e cols., 2010). A revisão realizada por Jentink e cols. (2010) comparou dados provenientes de 8 estudos de coorte publicados e

identificou 14 malformações maiores mais frequentes. Estas foram comparadas com grupos controle utilizando dados do *European Surveillance of Congenital Anomalies* (EUROCAT) de 1995 a 2005, com registros de 14 países. O estudo foi realizado com 3.881.592 nascidos vivos e natimortos, dos quais 98.075 possuíam uma malformação congênita maior. Os autores verificaram que a exposição ao ácido valpróico durante o primeiro trimestre de gravidez foi associada com risco aumentado de 6 malformações específicas das 14 consideradas (espinha bífida, CIA, fenda palatina, hipospádia, polidactilia e craniossinostose), em comparação com nenhuma exposição a drogas anticonvulsivantes. Quando comparado com o uso de outros antiepilépticos, o uso do ácido valpróico não foi associado com um risco significativo de craniossinostose, mas revelou associação com CIV.

Dentre os anticonvulsivantes, também podemos citar a trimetadiona, classificada como categoria D pelo FDA. Diversos casos relatados sugeriram a existência de uma síndrome fetal associada ao uso de trimetadiona (Zackae e cols., 1975; Feldman e cols., 1977; Rosen e Lightner, 1978; Rischbieth, 1979; Briggs e cols., 2008). O uso de trimetadiona em nove famílias foi associado com uma incidência de 69% de defeitos congênitos. A incidência de perdas fetais nestas famílias também aumentou em comparação com o observado na população epiléptica em geral (Zackae e cols., 1975; Feldman e cols., 1977; Briggs e cols., 2008). A utilização de trimetadiona deve ser abandonada em favor de outros medicamentos que podem ser empregados no tratamento da epilepsia (Fabro e Brown, 1979; Nakane e cols., 1980; Briggs e cols., 2008).

A carbamazepina, outro anticonvulsivante utilizado no tratamento de convulsões e do transtorno bipolar, é classificada como categoria D de acordo

com o FDA. Ela é o medicamento recomendado para uso na gravidez (Nulman e cols., 1999; Briggs e cols., 2008; Matlow e Koren, 2012). Uma revisão publicada em 2008 concluiu que a monoterapia com carbamazepina apresenta os menores riscos de teratogenicidade entre os tratamentos anti-epilépticos (Eadie, 2008). Entretanto, é preciso salientar que o uso de carbamazepina durante a gravidez está associado a um aumento da incidência de malformações maiores e menores, incluindo defeitos cardíacos, defeitos do trato urinário e fenda palatina (Briggs e cols., 2008). As mulheres grávidas ou que desejam engravidar devem ser advertidas sobre os riscos potenciais do uso da carbamazepina. Porém, se o medicamento é necessário durante a gravidez, o seu uso não deve ser suspenso, pois os benefícios da prevenção das crises convulsivas compensam o potencial dano fetal (Briggs e cols., 2008).

A hidantoína tem causado grande impacto na indústria farmacêutica desde sua descoberta em 1861, já que os seus derivados têm ampla utilização na clínica (Rogawski e Porter, 1990). Dentre eles, podemos citar a 5,5-difenilhidantoína, denominada genericamente de fenitoína, amplamente utilizada no tratamento das crises epilépticas, especificamente do tipo parcial e tônico-clônica (Rogawski e Porter, 1990). A fenitoína é classificada como categoria D pelo FDA devido ao seu potencial teratogênico. Aproximadamente 2% das gestantes são epilépticas e a fenitoína é prescrita em 5 a 20% dessas pacientes (Hanson, 1986; Singh e cols., 2012). Há a descrição de uma síndrome fetal associada ao uso da hidantoína, na qual os achados mais comuns incluem anormalidades craniofaciais, defeitos nos membros, deficiência do crescimento e dificuldade intelectual (Grumach e Corradini,

1981). Defeitos mais graves são menos frequentes e incluem lábio e/ou palato fendidos, defeitos cardíacos, defeitos renais, deformidades posicionais dos membros e hérnias diafragmáticas (Meadow, 1968; Grumach e Corradini, 1981). O risco de que uma criança exposta à fenitoína durante a gestação venha a ter o fenótipo clínico da síndrome é de aproximadamente 5-10%, ao passo que o risco de uma criança expressar alguns efeitos da síndrome é de 33%. Os anticonvulsivantes, como a fenitoína, interferem com a capacidade do organismo de absorver o ácido fólico. Por isso, sem um fornecimento adequado de ácido fólico, existe um aumento significativo do risco para defeitos congênitos (Hanson, 1986; Singh e cols., 2012).

Os inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS) são os medicamentos antidepressivos mais frequentemente prescritos, sendo indicados para depressão moderada a grave e para transtornos de ansiedade (Myles e cols, 2013). Dados apontam que 3-6% das mulheres grávidas fazem uso de pelo menos um ISRS durante a gravidez (Andrade e cols., 2008). Estudos sugerem que a paroxetina, classificada como categoria D pelo FDA, seja o mais teratogênico dentre os ISRS (Udechuku e cols., 2011). O estudo de Myles e cols. (2013) verificou que a paroxetina e a fluoxetina são associadas com um pequeno aumento do risco, porém significativo, para malformações congênitas. A paroxetina, em particular, está associada a defeitos cardíacos. Os autores sugerem como alternativa de uso pelas mulheres grávidas ou que pretendam engravidar a utilização de sertralina ou citalopram.

Dentre os contraceptivos, a grande maioria pertence à categoria de risco X para o feto e, embora sejam contraindicados durante a gestação, ainda

assim se verifica a utilização dos mesmos. Bassili e cols. (2000) em um estudo de caso-controle verificaram uma associação entre o uso de contraceptivos durante o primeiro trimestre de gestação e CIAs (*odds ratio* [OR]: 2,57; 95% IC: 1,31±5,07). Estes dados estão de acordo com estudos anteriores que também observaram uma associação entre o uso de anticoncepcionais durante o primeiro trimestre de gestação e defeitos cardíacos (Hook, 1992; Addis e cols., 1995). Segundo a revisão realizada por Jenkins e cols. (2007), haveria um risco potencial para defeitos cardíacos congênitos após o uso materno de anticoncepcionais durante o primeiro trimestre de gestação. Este achado foi identificado em dois estudos de caso-controle (Nora e Nora, 1974; Heinonen e cols., 1977). Por outro lado, os estudos citados por Briggs e cols. (2008) não conseguiram encontrar associação entre o uso de estrogênios e cardiopatia congênita (Wilson e Brent, 1981; Wiseman e Dodds-Smith, 1984).

Outro medicamento que merece ser mencionado é a talidomida, um agente imunomodulador utilizado no Brasil, nos dias atuais, principalmente para o tratamento do eritema nodoso (uma manifestação cutânea da doença de Hansen), de doenças crônico-degenerativas e de enfermidades oportunistas que afetam portadores de HIV. A talidomida é classificada como categoria X pelo FDA (Briggs e cols., 2008). Seu uso foi introduzido inicialmente na Alemanha Ocidental em 1956 (Lenz, 1988) e, embora uma grande variedade de indicações tenha sido promovida, a talidomida foi utilizada principalmente como sedativo e calmante. Devido à preocupação com defeitos congênitos, a talidomida foi retirada do mercado na maioria dos países no final de 1961 (Hayman, 1961; Briggs e cols., 2008). O período crítico de exposição do embrião à talidomida é 34-50 dias após o primeiro dia do último período

menstrual ( $20\pm 1$  dia a  $36\pm 1$  dia após a concepção). As malformações graves induzidas pela talidomida podem envolver os membros, a região craniofacial, os sistemas nervoso central, cardiovascular e geniturinário, além do trato gastrointestinal (Briggs e cols., 2008). O risco de malformações congênitas após exposição durante o período crítico foi estimado em 20 a 50 % (Newman, 1986; Briggs e cols., 2008). A talidomida é contraindicada durante a gravidez e em mulheres em idade fértil que não estejam recebendo métodos confiáveis de contracepção (Briggs e cols., 2008). Além disso, ela é contraindicada em mulheres que não preencham os requisitos específicos do programa STEPS (*System for Thalidomide Education and Prescribing Safety*). O programa STEPS foi desenvolvido nos EUA pelo fabricante para limitar a prescrição e o uso da talidomida a situações altamente controladas e para evitar a exposição inadvertida de mulheres grávidas (Public Affairs Committee, 2000; Briggs e cols., 2008). Da mesma forma, o Brasil também possui normatização específica para regular o uso da talidomida em mulheres em idade fértil através da lei 10.651 de 2003 (ANVISA, 2008; Brasil - Ministério da Saúde, 2013).

Bánhidý e cols. (2005) ressaltam ainda que o potencial teratogênico dos medicamentos pode aumentar quando o feto é exposto, simultaneamente, a outros teratógenos como as drogas de abuso. A exposição materna a drogas de abuso durante o primeiro trimestre de gestação, como cocaína e maconha, está relacionada a um aumento do risco para defeitos cardíacos (Loffredo, 2000; Jenkins e cols., 2007, Briggs e cols., 2008).

O álcool possui classificação de risco D para o feto de acordo com o FDA. Entretanto, se utilizado em grandes quantidades ou por períodos

prolongados (30 mL diários ou acima de 75 mL uma vez por mês) passa a ser classificado como categoria X (Briggs e cols., 2008). Desde a primeira descrição da síndrome alcoólica fetal (SAF) por Jones e Smith em 1973, vários estudos documentaram uma ampla gama de efeitos teratogênicos do consumo de álcool durante a gravidez, incluindo a ocorrência de defeitos cardíacos (Clarren e Smith, 1978; Jenkins e cols., 2007). Malformações cardíacas são comuns na SAF, sendo que foram descritas em 43 pacientes (57%) de uma série de 76 crianças avaliadas entre 0 a 6 anos (Sandor e cols., 1981). Dentre os defeitos encontrados, os CIVs (26%) representaram a maioria das anomalias. Desta forma, o álcool é um teratógeno e seu uso durante a gravidez está associado a um risco significativamente aumentado para o feto. Não foi estabelecido um nível seguro de consumo de álcool durante a gestação. Jenkins e cols. (2007) citam em sua revisão um estudo de caso-controle que examinou o risco de anomalias congênitas com diferentes doses esporádicas e diárias de consumo de álcool na Espanha. Este evidenciou um risco aumentado de defeitos cardíacos congênitos com o grupo com o maior consumo materno de álcool por dia (> 92 g/dL) (Martinez-Frias e cols., 2004). Um estudo de caso-controle realizado por Zen e cols. (2011), com 297 crianças com cardiopatia congênita e 303 controles admitidos na UTI do HCSA, na cidade de Porto Alegre (RS, Brasil), encontrou uma associação significativa entre o consumo de álcool materno e a ocorrência de cardiopatia congênita. Por isso, o caminho mais seguro para as mulheres que estão grávidas ou que estão planejando engravidar é a abstinência (Briggs e cols., 2008). Alguns autores vêm chamando à atenção para o impacto da prevenção

do uso de álcool na gestação sobre a ocorrência de deficiência mental (Lupton e cols., 2004).

A cocaína é um alcaloide natural usado ilegalmente como estimulante do sistema nervoso central e classificado como categoria X de risco para o feto. A prevalência do uso da cocaína tem aumentado dramaticamente entre as gestantes durante as últimas décadas (Rozenak e cols., 1990; Delaney e cols., 1997). A cocaína, ao atravessar rapidamente a barreira placentária sem sofrer metabolização, age diretamente na vasculatura fetal, ocasionando vasoconstrição, assim como malformações urogenitais, cardíacas e do sistema nervoso central (Krishna e cols., 1993). Segundo Jenkins e cols. (2007), um relato de caso realizado por Shepard e cols. (1991) sugeriu que o ventrículo único pode resultar da ingestão materna de cocaína, o que induziria a oclusão coronária no feto. Estudos de caso-controle subsequentes observaram uma associação entre o uso materno de cocaína, com um risco aumentado de defeitos cardíacos em geral (OR ajustado, 11,6, IC 95%: 89-151,5) (Shaw e cols., 1991), de heterotaxia (OR 3,7, IC 95%: 1,3-10,7) (Kuehl e Loffredo, 2002), e de CIV do tipo membranoso (OR ajustado, 2,4, IC 95%, 1,3-4,4) (Ferencz e cols., 1997). De acordo com a revisão realizada por Briggs e cols. (2008), a maioria dos estudos encontrou uma correlação entre o uso de cocaína e de outras drogas de abuso, como heroína, metadona, metanfetamina, maconha, tabaco e álcool, com a ocorrência de cardiopatia congênita. Em um estudo envolvendo 160 usuárias de cocaína, combinada ou não a outras drogas, e 340 controles não usuárias de drogas, observou-se a ocorrência de cardiopatias congênitas em 4 das crianças expostas, enquanto nenhuma das crianças nascidas a partir dos controles possuíam estes defeitos

( $p < 0,01$ ) (Bingol e cols., 1987). Neerhof e cols. (1989) investigaram 138 mulheres no momento do parto, que possuíam testes positivos de cocaína na urina, e verificaram que 10 (7%) recém-nascidos apresentavam anomalias congênitas, entre as quais, CIV e CIA. Neste mesmo estudos, apenas 2 (2%) dos 88 controles não-usuários de cocaína possuíam defeitos congênitos. Contudo, a diferença entre os dois grupos não foi significativa. Quando o grupo foi dividido em usuárias de somente cocaína (114 mulheres) e de cocaína associada a outras drogas de abuso (24 mulheres), 5 crianças em cada grupo tinham uma malformação. A diferença desses subgrupos foi significativa ( $p < 0,005$ ) (Neerhof e cols., 1989; Briggs e cols., 2008), indicando que talvez o uso de cocaína associado a outras drogas possa potencializar os seus efeitos teratogênicos.

A *Cannabis*, popularmente conhecida como maconha, possui classificação de risco X segundo o FDA. Os efeitos alucinógenos da maconha são decorrentes do princípio ativo delta-9-tetra-hidrocanabinol (THC), muito lipossolúvel e que, portanto, atravessa facilmente a barreira placentária (Yamaguchi, 2008). Segundo Briggs e cols. (2008), o estudo de caso-controle realizado por Williamns e cols. (2004) em 2004 (*Atlanta Birth Defects*) identificou uma associação entre o uso da maconha durante a gestação e DSVs nos descendentes. Os casos, 122 recém-nascidos com CIV isolado, foram comparados com 3.029 crianças-controle. O OR para uso materno de maconha e CIV, após o ajuste, foi de 1,90 (95% IC: 1,29-2,81). O risco de CIV aumentou com o uso regular de maconha (>3 dias/semana). Nenhum padrão de malformações foi observado que possa ser considerado característico de exposição à maconha durante a gestação. No entanto, há evidências de que a

maconha possa potencializar os efeitos fetais do álcool e ser associada com um aumento do risco de DSV (Briggs e cols., 2008).

A exposição ao fumo também tem gerado uma série de estudos com a finalidade de avaliar uma possível relação entre a exposição materna ao mesmo e o aumento do risco para malformações cardíacas congênitas (Malik e cols., 2007; Kucienè e Dulskienè, 2008; Hackshaw e cols., 2011). O uso do fumo é classificado como categoria X de risco para o feto segundo o FDA. Os produtos derivados do cigarro, como a nicotina e o monóxido de carbono, passam facilmente pela placenta (Yamaguchi e cols., 2008). De acordo com Jenkins e cols. (2007), alguns estudos relataram associação entre tabagismo materno e defeitos cardíacos combinados, como o estudo de Torfs e Christianson (1999) (OR, 2,1, IC 95%: 1,2-3,5), e Woods e Raju (2001) (OR, 1,56, IC 95%: 1,12-1,82). Segundo Briggs e cols. (2008), um relatório divulgado em 1971 usando dados da Pesquisa de Mortalidade Perinatal Britânica de 1958 verificou uma associação estatisticamente significativa entre doença cardíaca congênita e fumo (pelo menos um cigarro por dia). A frequência de doença cardíaca congênita por 1.000 nascimentos em fumantes e não fumantes foi de 7,3 e 4,7, respectivamente (Fedrick e cols., 1971). Um estudo de caso-controle realizado em 1978 verificou um aumento significativo de defeitos congênitos em mulheres que fumavam 21 ou mais cigarros por dia (Kelsey e cols., 1978). Houve um aumento significativo do RR de defeitos congênitos em fumantes, comparadas com as não fumantes (1,6 e 1, respectivamente). Defeitos com estimativa de RR de 2 ou mais foram observados para aqueles envolvendo as válvulas cardíacas, entre outros (Kelsey e cols., 1978). O estudo de Himmelberger e cols. (1978), citado por

Briggs e cols. (2008), verificou uma associação significativa entre o uso de fumo e aumento no risco de malformações congênitas. Em comparação com as não fumantes, houve um aumento de defeitos cardiovasculares, gastrointestinais, urogenitais e outras malformações. Para todos os defeitos, as fumantes apresentaram um risco 2,3 vezes maior que as não-fumantes.

Recentemente, Hackshaw e cols. (2011) em uma metanálise de estudos publicados entre 1959-2010, analisaram 173.687 casos com malformações e 11.674.332 controles não afetados (casos com potenciais fatores de confusão foram excluídos, como idade materna e uso de álcool). Os autores concluíram que o tabagismo materno está associado a um aumento significativo no risco de defeitos cardiovasculares. Não ficou claro se alguma anomalia cardíaca específica (por exemplo, o CIV) apresentaria uma maior associação com o tabagismo materno. O estudo com o maior número de casos afetados sugeriu que haveria uma associação maior com CIV (OR 1,34, IC 95 %: 1,08-1,65) e com CIA (OR 1,98, IC 95 %: 1,53-2,57) (Malik e cols., 2008). Relação dose-dependente e combinações sinérgicas do fumo com alguns medicamentos também são observadas (Briggs e cols., 2008).

#### **1.4 Estudos avaliando o uso de medicamentos e drogas de abuso na gestação**

Nas últimas três décadas, o uso de medicamentos durante a gravidez tem aumentado. Na literatura, existem estudos que descrevem índices que variam de 29,6%, na Índia (Prakash e cols., 1990), até 99,5%, na França (Berthier e cols.,1993). Piper e cols. (1987), em um estudo retrospectivo

realizado com 18.886 gestantes usuárias do serviço de saúde *Medicaid*, de Michigan, observaram que, apesar do uso de medicamentos ter diminuído durante a gestação, quando comparado com o período pré-gestacional, cerca de 80% das gestantes utilizaram pelo menos um medicamento durante a gravidez. Rohra e cols. (2008), em estudo realizado em hospitais paquistaneses, observaram que 100% das gestantes saíram da consulta de pré-natal com pelo menos uma prescrição de medicamento. Apesar desta grande variabilidade, estes resultados são concordantes com aqueles verificados através de um estudo multicêntrico iniciado em 1987 pelo *Collaborative Group on Drug Use in Pregnancy* (CGDUP), realizado em 22 países dos quatro continentes, com um total de 14.778 mulheres no período pós-parto. O CGDUP concluiu que estas diferenças estariam relacionadas às particularidades dos vários serviços de atenção à saúde, aos problemas de saúde pública enfrentados por cada país e às culturas dos países envolvidos (CGDUP, 1995). Recentemente, Mitchell e cols. (2011), em estudo realizado entre os anos de 2006-2008, verificaram que mais de 90% das mulheres entrevistadas relataram ter recebido pelo menos uma prescrição de medicamentos para uso durante a gestação. Mais de 80% delas descreveram o uso durante o primeiro trimestre de gravidez, um período crítico para o desenvolvimento fetal, tal como descrito anteriormente.

No Brasil, existem alguns estudos que avaliaram a utilização de medicamentos por gestantes em geral. Mengue e cols. (2001) realizaram um estudo em seis cidades brasileiras participantes do Estudo Brasileiro do Diabetes Gestacional (Porto Alegre, São Paulo, Rio de Janeiro, Salvador, Fortaleza e Manaus), com 5.564 gestantes que se encontravam entre a 21<sup>a</sup> e

28ª semanas de gestação e que se apresentaram para consulta em serviço de pré-natal do SUS entre os anos de 1991-1995. Os autores verificaram que 83,8% das entrevistadas referiram utilizar pelo menos um medicamento na gestação. Quando desconsiderados os antianêmicos e as vitaminas, essa frequência foi de 61,7%.

Fonseca e cols. (2002) realizaram um estudo retrospectivo no município de Campinas (SP) com 1.000 gestantes no período pós-parto e verificaram que 94,6% das entrevistadas utilizaram ao menos um medicamento na gestação. Destas, 46,1% referiram o uso de pelo menos um medicamento durante o primeiro trimestre gestacional, 67,7% relataram o uso no segundo trimestre e 70,0%, no terceiro trimestre. Resultados semelhantes foram obtidos por Osório-de-Castro e cols. (2004) no estudo realizado com 10.072 puérperas hospitalizadas no período de 1999 a 2001 em maternidades do município do Rio de Janeiro. As participantes do estudo foram divididas em três grupos: o primeiro, composto por 12 hospitais municipais e federais, totalizando 3.504 puérperas; o segundo, composto por 10 hospitais estaduais, militares, filantrópicos, contratados e universitários, totalizando 3.468 gestantes; e o terceiro composto por 25 hospitais privados não conveniados ao SUS, contando com 3.100 gestantes. Os autores observaram o uso de medicamentos por 91,3% das gestantes estudadas.

Guerra e cols. (2007) entrevistaram 610 gestantes entre o primeiro e o terceiro trimestre de gestação, que se apresentavam para consulta pré-natal em unidades básicas de saúde do SUS durante o período de junho a agosto de 2006, na cidade de Natal, Rio Grande do Norte. Eles verificaram que 86,6% das gestantes relataram o uso de ao menos um medicamento durante a

gestação. Mello e cols. (2009) entrevistaram 205 gestantes usuárias do SUS, cadastradas no serviço de informação sobre pré-natal, de julho de 2006 a novembro de 2007, no município de Bandeirantes, no Paraná. As entrevistadas foram abordadas na sala de espera da unidade de atendimento materno infantil e 83,4% declararam ter utilizado pelo menos um medicamento durante a gravidez. Já o estudo de Ramos e cols. (2008), que analisou o uso de medicamentos durante a gestação em mães de pacientes portadores de malformações fetais no município de Maringá, Paraná, baseou-se na análise de 222 prontuários, e observou que em 63,2% dos casos houve relato do uso de medicamentos durante a gestação. Rocha e cols. (2013) ao analisarem uma amostra composta por 326 puérperas que tiveram seus partos realizados no Hospital Geral de Fortaleza no período de novembro de 2006 a junho de 2007, verificaram que 96,6% das entrevistadas relataram ter utilizado ao menos um medicamento durante a gravidez. Este alto consumo de medicamentos durante a gestação estaria associado ao baixo nível econômico, à baixa escolaridade, à dificuldade de acesso aos serviços de saúde, à automedicação, à facilidade de obtenção de medicamentos sem prescrição médica e à tentativa não legal de interrupção da gestação (Schüler-Faccini e cols., 2002; Rocha e cols., 2013).

De acordo com a classificação de risco dos medicamentos proposta pelo FDA, alguns estudos realizados, como o de Mengue e cols. (2001) observaram uma prevalência de uso de 34% para medicamentos da categoria A, 22,6% para medicamentos da categoria B, 39,7% para a categoria C, 3% para a categoria D e 0,9% para a categoria X. De acordo com os autores, para os medicamentos cujas informações de segurança na gestação não foram

encontradas, utilizou-se o critério adotado por Briggs e cols. (2008), que inclui estes medicamentos na categoria C. Sendo assim, eles observaram que 35,4% dos medicamentos incluídos na classe C encontravam-se nesta situação. As frequências dos medicamentos segundo a classificação do FDA, juntamente com o medicamento mais frequentemente prescrito dentro de cada classe, foram avaliados no estudo de Carmo e Nitrini (2004), realizado com 427 gestantes que faziam acompanhamento pré-natal pelo SUS, no município de Piracicaba, São Paulo. Os resultados estão apresentados na Tabela 3.

**Tabela 3.** Distribuição dos medicamentos prescritos nas consultas de pré-natal (SUS), divididos por categoria de risco segundo o FDA. À direita, pode-se observar o medicamento mais frequentemente relatado em cada categoria. Adaptado de Carmo e Nitrini (2004).

<b>Categoria</b>	<b>%</b>	<b>Medicamento</b>
A	35,7	Sulfato ferroso
B	27,5	Paracetamol
C	26,0	Hioscina
D	1,5	Iodeto de potássio
X	1,5	Vitamina A (acima de 0,9 mg)
Sem informações <sup>a</sup>	7,3	Hesperidina

<sup>a</sup> medicamentos que não são citados na classificação do FDA.

Ramos e cols. (2008), verificaram que 9,1% dos medicamentos utilizados pelas gestantes pertenciam à classe A, 15,2% à classe B, 33,3% à classe C, 3% à classe D e 12,1% à classe X. Enquanto que, Rocha e cols. (2013) observaram que das gestantes entrevistadas, 26,4% utilizaram medicamentos da classe de risco A, 30,1% da classe B, 8,6% da classe C,

6,4% da classe D e 20,5% da classe X. Estes valores são considerados altos e podem estar relacionados com o desenvolvimento das malformações congênitas encontradas nos pacientes estudados.

A utilização de álcool e outras drogas de abuso durante a gestação representa um problema de saúde pública, pois há um comprometimento tanto da saúde da gestante quanto do feto (Yamaguchi e cols., 2008). Colvin e cols. (2007) verificaram que 58,7% das gestantes australianas consumiram álcool durante a gestação. No Brasil, o estudo de Moraes e Reichenheim (2007) realizado com gestantes atendidas pelo sistema de saúde municipal da cidade do Rio de Janeiro (RJ) verificou que 40,6% das gestantes entrevistadas ingeriram álcool durante o período gestacional. Por sua vez, Rocha e cols. (2013) observaram que 16% das gestantes estudadas haviam ingerido bebidas alcoólicas durante a gestação.

Rebhan e cols. (2009), em estudo realizado na Alemanha, observaram que 9,8% das gestantes foram expostas ao fumo durante o período gestacional. Kroeff e cols. (2004), em estudo realizado em seis cidades brasileiras, verificaram que 17,5% das gestantes fizeram uso de fumo durante a gravidez. Os autores observaram ainda que a cidade de Porto Alegre (RS) foi a capital que apresentou a maior frequência de gestantes fumantes (31,9%). Rocha e cols. (2013) verificaram que 11,3% das gestantes que fizeram parte de seu estudo estiveram expostas ao fumo durante a gestação.

Dentre as drogas ilícitas, a maconha é a mais frequentemente utilizada pelas gestantes. De acordo com o *National Survey on Drug Use and Health* realizado nos Estados Unidos no ano de 2005, 2,8% das gestantes relataram o uso de maconha durante a gestação (SAMHSA, 2006). Barros e cols. (2005),

em estudo realizado com 698 adolescentes gestantes, pesquisaram o uso de drogas ilícitas por meio de entrevista estruturada, de pesquisa de metabólitos de maconha e cocaína no cabelo da gestante e no mecônio do recém-nascido. Os autores verificaram uma prevalência de 4,7% de exposição fetal à maconha.

Durante as últimas décadas, tem-se observado um aumento da prevalência do uso de cocaína entre as gestantes. Nos EUA, estima-se que 10% das gestantes utilizam cocaína durante a gestação (Rozenak e cols., 1990; Delaney e cols., 1997). Cunha e cols. (2001), em um estudo transversal com 847 recém-nascidos em uma maternidade pública no Estado do Rio Grande do Sul, encontraram uma incidência de exposição intraútero à cocaína de 4,6%. Esta exposição foi identificada por meio de entrevista materna.

### **1.5 Prevenção das cardiopatias congênitas**

De acordo com Jenkins e cols. (2007), a proporção de casos de cardiopatia congênita que poderiam ser potencialmente prevenidos através de mudanças no ambiente fetal é atualmente desconhecida. Entretanto, a fração de casos atribuíveis a fatores identificáveis e potencialmente modificáveis pode ser maior que 30% para alguns tipos de malformações cardíacas (Wilson e cols., 1998). Sendo assim, há um grande potencial para intervenções específicas a serem realizadas antes e durante o período gestacional, tendo em vista que a maior parte das anormalidades congênitas (85,3%) pode ser prevenida (Czeizel, 2005).

Assim, se considerássemos estudos que em algum momento apontam que certos medicamentos e drogas de abuso possuem um potencial teratogênico para o coração, verificaríamos que muitos casos estariam relacionados ao uso dos mesmos e, assim, poderiam ser potencialmente prevenidos caso não tivesse ocorrido a exposição (Jenkins e cols., 2007; Briggs e cols., 2008).

A frequência descrita na literatura de defeitos cardíacos considerados graves ou que necessitam de maiores cuidados ou mesmo intervenção cirúrgica, é de 3 a 4 casos em cada 1.000 nascidos vivos (Hoffman e Kaplan, 2002; Acharya e cols., 2004). Se aplicássemos esta frequência ao Rio Grande do Sul no ano de 2005 quando, segundo o Serviço de Informação sobre Nascidos Vivos (SINASC), houveram 147.199 nascimentos no Estado, estimaríamos que possa ter ocorrido o nascimento de cerca de 515 pacientes com defeitos cardíacos deste tipo. Se considerarmos que 2% dos casos de cardiopatia congênita ocorrem devido à exposição gestacional a teratógenos, estimaríamos que cerca de 10 deles teriam sido potencialmente prevenidos caso não tivesse ocorrido tal exposição.

Nas prescrições das gestantes muitas categorias de medicamentos que incluem vitaminas, antibióticos e analgésicos são frequentemente encontrados. Além disso, a exposição a drogas de abuso, como o fumo e o álcool, é comum. Sabe-se que o consumo de álcool durante a gestação representa um sério problema de saúde pelo mundo. O abuso do álcool na gravidez pode levar ao nascimento de crianças afetadas pela SAF. Dados têm também sugerido que o uso de álcool durante a gravidez estaria fortemente associado a um risco aumentado para a cardiopatia congênita. Sendo assim, alguns estudos têm

chamado à atenção para o impacto da prevenção do uso de álcool na gestação sobre a ocorrência destes defeitos (Lupton e cols., 2004).

Assim, o ideal durante a gravidez seria evitar o uso de qualquer tipo de medicamento ou droga de abuso. Contudo, isso raramente ocorre como constatado em diversos estudos citados anteriormente. Durante a gravidez, antes de usar qualquer medicamento, a paciente e o profissional de saúde prescritor devem discutir os efeitos que o uso deste medicamento pode ter sobre o feto e se seu uso é absolutamente necessário. A gestante deve estar também ciente que algumas substâncias, como o álcool, mesmo em baixa quantidade, podem levar a danos importantes e permanentes para o feto.

Programas de educação, tanto para pacientes como profissionais da área de saúde (incluindo médicos), seriam importantes no intuito de otimizar o uso de medicamentos na gestação e conscientizar a respeito dos possíveis riscos associados à exposição aos mesmos e às diferentes drogas de abuso. Além disso, cabe ressaltar que a utilização de agentes que possam prevenir a ocorrência de malformações cardíacas deve ser indicada. Estudos apontam uma redução no risco para defeitos cardíacos quando é realizada a suplementação com ácido fólico no período pré-concepcional e primeiro trimestre de gravidez (Jenkins e cols., 2007). Recentemente, Czeizel e cols. (2013) verificaram que a utilização periconcepcional de ácido fólico foi responsável por uma redução de cerca de 40% de defeitos cardíacos congênitos. A soma destas diferentes ações auxiliaria na prevenção de malformações cardíacas, algo que, como vimos anteriormente, representa um verdadeiro problema de saúde pública em nosso meio e no mundo.

Assim, com a intenção de obter mais informações acerca da associação do uso de medicamento ou droga de abuso com a ocorrência de cardiopatia congênita em nosso meio, decidimos realizar este estudo.

## 1.5. Referências Bibliográficas

Abu-Sulaiman RM, Subaih B. Congenital heart disease in infants of diabetic mothers: echocardiographic study. *Pediatr Cardiol*. 2004;25(2):137-140.

Acharya G, Sitras V, Maltau JM, Dahl LB, Kaaresen PI, Hanssen TA, et al. Major congenital heart disease in Northern Norway: shortcomings of pre-and postnatal diagnosis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2004;83(12):1124-1129.

ADEC- Australian Drug Evaluation Committee. Prescribing medicines in pregnancy. An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy. 4th. 1999.

Addis A, Impicciatore P, Miglio D, Colombo F, Bonati M. Drug use in pregnancy and lactation: The work of a regional drug information center. *The Ann Pharmacother*. 1995;29:632-633.

American Heart Association. About congenital heart defects. Dallas, TX, 24 Jan. 2011. Disponível em: [http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/CongenitalHeartDefects/AboutCongenitalHeartDefects/About-Congenital-HeartDefects\\_UCM\\_001217\\_Article.jsp](http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/CongenitalHeartDefects/AboutCongenitalHeartDefects/About-Congenital-HeartDefects_UCM_001217_Article.jsp). Acesso em: 19 Agosto, 2013.

Amorim LFP. Prevalência das cardiopatias congênitas diagnosticadas ao nascimento no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais. 2007. 100 f. Dissertação (Mestrado em Medicina) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2007.

Amorim LFP, Pires CAB, Lana AMA, Campos AS, Aguiar RALP, Tibúrcio JD, et al. Presentation of congenital heart disease diagnosed at birth: analysis of 29,770 newborn infants. *J Pediatr (Rio J)*. 2008;84(1):83-90.

Anderson RN, Smith BL. Deaths: Leading causes for 2002. *Natl Vital Stat Rep*. 2005;53(17):1-92.

Andrade SE, Raebel MA, Brown J, et al. Use of antidepressant medications during pregnancy: a multisite study. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;198(194):e1-e5.

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária (2008) <http://www.anvisa.gov.br/>. Acesso em: 15 Janeiro, 2014.

Arpino C, Brescianini S, Robert E, Castilla EE, Cocchi G, Cornel MC, et al. Teratogenic effects of antiepileptic drugs: use of an international database on malformations and drug exposure (MADRE). *Epilepsia*. 2000;41(11):1436-1443.

Bánhidý F, Lowry RB, Czeizel AE. Risk and benefit of drug use during pregnancy. *Int J Med Sci*. 2005;2(3):100-106.

Barros MCM, Guinsburg R, Peres CA, Mitsuhiro S, Chalem E, Laranjeira RR. Exposure to marijuana during pregnancy alters neurobehavior in the early neonatal period. *The Journal of Pediatrics*. 2006;149(6):740-742.

Bassili A, Mokhtar SA, Dabous NI, Zaher SR, Mokhtar MM, Zaki A. Risk factors for congenital heart diseases in Alexandria, Egypt. *European Journal of Epidemiology*. 2000;16(9):805-814.

Berglund F, Flodh H, Lundborg P, Prame B, Sannerstedt R. Drug use during pregnancy and breast-feeding. A classification system for drug information. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl*. 1984;126:1-55

Berthier M, Bonneau D, Peraul MC, Oriot D, Chabot F, Maillaudchaud MC, et al. Medications exposure during pregnancy: a study in a university hospital. *Therapie*. 1993;48(1):43-46

Bingol N, Fuchs M, Diaz V, Stone RK, Gromisch DS. Teratogenicity of cocaine in humans. *J Pediatr*. 1987;110(1):93-96.

Blue GM, Kirk EP, Sholler GF, Harvey RP, Winlaw DS. Congenital heart disease: current knowledge about causes and inheritance. *Med J Aust*. 2012;197(3):155-159.

Bolger AP, Coatsb AJS, Gatzoulisa MA. Congenital heart disease: the original heart failure syndrome. *European Heart Journal*. 2003;24(10):970–976.

Botto LD, Correa A, Erickson JD. Racial and temporal variations in the prevalence of heart defects. *Pediatrics*. 2001;107(3):E32.

Bracken MB, Holford TR. 1981. Exposure to prescribed drugs in pregnancy and association with congenital malformations. *Obstet Gynecol*. 1981;58(3):336-344.

Bracken MB. Drug use in pregnancy and congenital heart disease in offspring. *N Engl J Med*. 1986;314(17):1120.

Brasil, Ministério da Saúde, DATASUS. Sistema de informações sobre mortalidade, 2008. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br>. Acesso em: 20 de Março, 2013.

Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Talidomida: orientação para o uso controlado. Brasília: Ministério da Saúde. 2013.

Briggs GG, Freeman RK, Yattle SL. *Drugs in pregnancy and lactation*. 8<sup>th</sup> edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2008.

Bruneau BG. The developmental genetics of congenital heart disease. *Nature*, 7181. 2008;451:943-948.

Burn J, Goodship J. Emery and Rimoin's – Principles and practice of medical genetics. Churchill Livingstone, London; c2002.

Caneo LF, Jatene MB, Yatsuda N, Gomes WJ. Uma reflexão sobre o desempenho da cirurgia cardíaca pediátrica no Estado de São Paulo. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2012;27(3):457-462.

Carmo TA, Nitrini SMO. Prescrições de medicamentos para gestantes: um estudo farmacoepidemiológico. *Cad Saúde Pública.* 2004;20(4):1004-1013.

Caton AR, Bell EM, Druschel CM, Werler MM, Lin AE, Browne ML, et al. Antihypertensive Medication Use During Pregnancy and the risk of cardiovascular malformations. *Hypertension.* 2009;54:63-70.

Cavalli RC, Baraldi CO, da Cunha SP. Transferência placentária de drogas. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2006;28(9):557-564.

Clark EB. Evolution, genetics, and the etiology of congenital cardiovascular malformations. *The Journal of Pediatrics.* 2004;144(4): 416-417.

Clarren SK, Smith DW. The fetal alcohol syndrome. *N Engl J Med.* 1978;298(19):1063-1067.

Cohen LS, Friedman JM, Jefferson JW, Johnson EM, Weiner ML. A reevaluation of risk of in utero exposure to lithium. *JAMA.* 1994;271(2):146-150.

Collaborative Group on Drug Use in Pregnancy [CGDUP]. Medication during pregnancy: an intercontinental cooperative study. *Int J Gynaecol Obstet.* 1992;39(3):185-196.

Colvin L, et al. Alcohol consumption during pregnancy in nonindigenous west Australian women. *Alcohol Clin Exp Res.* 2007;31(2):276-284.

Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, Dudley JÁ, Dyer S, Gideon OS, et al. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med.* 2006;354(23):2443-2451.

Cunha GB, Rotta NT, Silva AR, Dieder AL, Wolf AL, Moser C, et al. Prevalência da exposição pré-natal à cocaína em uma amostra de recém-nascidos de um hospital geral universitário. *J Pediatr.* 2001;77(5):369-373.

Czeizel AE. Epidemiological studies of congenital abnormalities in Hungary. In: Kalter H, ed. *Issues and Reviews in Teratology.* New York, NY: Plenum. 1993;85-124.

Czeizel AE. Birth defects are preventable. *Int J Med Sci.* 2005;2(3):91-92.

Czeizel AE, Dudás I, Vereczkey A, Bánhidly F. Folate deficiency and folic acid supplementation: the prevention of neural-tube defects and congenital heart defects. *Nutrients.* 2013;5(11):4760-4775.

Delaney DB, Larrabee KD, Monga M. Preterm premature rupture of membranes associated with recent cocaine use. *AM J Perinatol.* 1997;14(5):285-288.

Eadie MJ. Antiepileptic drugs as human teratogens. *Expert Opin Drug Saf.* 2008;7(2):195-209

Emmanouilides GC, Allen HD, Riemenschneider TA, Gutgesell HP. Moss e Adams doenças do coração na criança e no adolescente. Rio de Janeiro: MEDSI. 2000.

Fabro S, Brown NA. Teratogenic potential of anticonvulsants. *N Engl J Med.* 1979;300(22):1280-1281.

FDA - Evaluating the Risks of Drug Exposure in Human Pregnancies. 2005. Disponível em: (<http://www.fda.gov/downloads/scienceresearch/specialtopics/womenshealthresearch/ucm133359.pdf>). Acesso em Agosto de 2013.

Fahed AC, Gelb BD, Seidman JG, Seidman CE. Genetics of congenital heart disease: the glass half empty. *Circ Res.* 2013;112(4):707-720.

Fedrick J, Alberman ED, Goldstein H. Possible teratogenic effect of cigarette smoking. *Nature (London).* 1971;231:529-530.

Feldman GL, Weaver DD, Lourien EW. The fetal trimethadione syndrome. Report of an additional family and further delineation of this syndrome. *Am J Dis Child.* 1977;131(12):1389-1392

Ferencz C, Correa-Villasenor A, Loffredo CA, eds. Genetic and environmental risk factors of major cardiovascular malformations: the Baltimore-Washington Infants Study:1981-1989. Armonk, NY: Futura Publishing Co. 1997.

Fonseca MRCC, da Fonseca E, Bergsten-Mendes G. Prevalência do uso de medicamentos na gravidez: uma abordagem farmacoepidemiológica. *Rev Saúde Pública.* 2002;36(2):205-212.

Friedman WF. Congenital heart disease in infancy and childhood. In: Braunwald E (Org.). *Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine.* Pennsylvania: Saunders. 1997;877-962.

Friedman JM. ACE inhibitors and congenital anomalies. *N Engl J Med.* 2006;354(23):2498-2500.

Gill HK, Split M, Sharland GK, Simpson JM. Patterns of recurrence of congenital heart disease: an analysis of 6640 consecutive pregnancies evaluated by detailed fetal echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(5):923-929.

Gomez MR. Possible teratogenicity of valproic acid. *J Pediatr.* 1981;98(3):508-509.

Gorlin RJ, Cohen MM, Levin LS. *Syndromes of the head and neck.* Oxford University Press, New York; c2001.

Grech V. The evolution of diagnostic trends in congenital heart disease: a population-based study. *J Pediatr Child Health*. 1999;35(4):387-391.

Grumach AS, Corradini HB. Duas síndromes fetais importantes: I- Síndrome fetal hidantoínica. *Pediatr (São Paulo)*. 1981;3(4):304-308

Guerra GCB, Silva AQB, França LB, Assunção PMC, Cabral RX, Ferreira AA. Utilização de medicamentos durante a gravidez na cidade de Natal, Rio Grande do Norte, Brasil. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2008;30(1):12-18.

Guitti JCS. Epidemiological characteristics of congenital heart diseases in Londrina, Paraná south Brazil. *Arq Bras Cardiol*. 2000 May;74(5):395-404.

Hackshaw A, Rodeck C, Boniface S. Maternal smoking in pregnancy and birth defects: a systematic review based on 173.687 malformed cases and 11.7 million controls. *Human Reproduction Update*. 2011;17(5):589-604.

Hagemann LL, Zielinsky P. Rastreamento populacional de anormalidades cardíacas fetais por ecocardiografia pré-natal em gestações de baixo risco no município de Porto Alegre. *Arq Bras Cardiol*. 2004;82(4):313-319.

Hanson JW. Teratogen update: fetal hydantoin effects. *Teratology*. 1986;33(3):349-353.

Hanson-Morris KA, Pelech AN. The Wisconsin Pediatric Cardiac Registry: a mechanism for exploring etiologies of congenital heart defects. *WMJ*. 2006;105(3):45-48.

Harden CL, Meador KJ, Pennell PB, et al. Management issues for women with epilepsy: focus on pregnancy (an evidence-based review).II.Teratogenesis and perinatal outcomes. *Epilepsia*. 2009;50:1237-1246.

Harris JA, Francannet C, Pradat P, Robert E. The epidemiology of cardiovascular defects, Part 2: A study based on data from three large registries of congenital malformations. *Pediatr Cardiol*. 2003;24(3):222-235.

Hayman DJ. Distaval. *Lancet*. 1961;2:1262

Heinonen OP, Slone D, Monson RR, Hook EB, Shapiro S. Cardiovascular birth defects and antenatal exposure to female sex hormones. *N Engl J Med*. 1977;296:67-70.

Hiilesmaa VK, Bardy AH, Granstrom ML, Teramo KAW. Valproic acid during pregnancy. *Lancet*. 1980;1:883.

Himmelberger DU, Brown BW Jr, Cohen EM. Cigarette smoking during pregnancy and the occurrence of spontaneous abortion and congenital abnormality. *AM J Epidemiol*. 1978;108(6):470-479.

Hoffman JI, Christianson R. Congenital heart disease in a cohort of 19,502 births with long-term follow-up. *Am J Cardiol.* 1978;42:641-647.

Hoffman JI, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Col Cardiol.* 2002;39(12):1890-1900.

Hoffman JI, Kaplan S, Liberthson RR. Prevalence of congenital heart disease. *Am Heart J.* 2004 Mar;147(3):425-439.

Hook EB. Cardiovascular birth defects and prenatal exposure to female sex hormones: A reevaluation of data reanalysis from a large prospective study. *Teratology.* 1992;46(3):261-266.

Jenkins KJ, Correa A, Feinstein JA, Botto L, Britt AE, Daniels SR, et al. Noninherited risk factors and congenital cardiovascular defects: Current knowledge. *Circulation.* 2007;115(23):2995-3014.

Jentink J, Loane MA, Dolk H, Barisic I, Garne E, Morris JK, et al. Valproic acid monotherapy in pregnancy and major congenital malformations. *N Engl J Med.* 2010;362(23):2185-2193.

Jones KL. Smith's recognizable patterns of human malformation. Elsevier Saunders, Philadelphia; c2006. Chapter R; p. 646-665.

Kelsey JL, Holford TR, Bracken MB. Maternal smoking and congenital malformations: an epidemiological study. *J Epidemiol Community Health.* 1978;32(2):102-107.

Krishna RB, Levitz M, Dancis J. Transfer of cocaine by the perfused human placenta: the effect of binding to serum proteins. *AM J Obstet Gynecol.* 1993;169(6):1418-1423.

Kroeff LR, et al. Fatores associados ao fumo em gestantes avaliadas em cidades brasileiras. *Rev Saúde Pública.* 2004;38(2):261-267.

Kučienė R, Dulskienė V. Selected environmental risk factors and congenital heart defects. *Medicina (Kaunas).* 2008;44(11):827-832.

Kuehl KS, Loffredo C. Risk factors for heart disease associated with abnormal sidedness. *Teratology.* 2002;66(5):242-248.

Lenz W. A short history of thalidomide embryopathy. *Teratology.* 1988;38(3):203-215

Llewellyn A, Stowe ZN, Strader JR Jr. The use of lithium and management of women with bipolar disorder during pregnancy and lactation. *J Clin Psychiatry.* 1998;59(suppl 6):57-64.

Loffredo CA. Epidemiology of cardiovascular malformations: prevalence and risk factors. *Am J Med Genet.* 2000;97(4):319-325.

Lupton C, Burd L, Harwood R. Cost of fetal alcohol spectrum disorders. *Am J of Medical Genetics Part C*. 2004;127C(1):42-50.

Malik S, Cleves MA, Honein MA, Romitti PA, Botto LD, Yang S, et al. Maternal smoking and congenital heart defects. *Pediatrics*. 2008;121(4):e810–e816.

Martinez-Frias ML, Bermejo E, Rodriguez-Pinilla E, Frias JL. Risk for congenital anomalies associated with different sporadic and daily doses of alcohol consumption during pregnancy: a case-control study. *Birth Defects Res (Part A)*. 2004;70(4):194-200.

Matlow J, Koren G. Is carbamazepine safe to take during pregnancy? *Canadian Family Physician*. 2012;58(2):163-164

Meadow SH. Anticonvulsant drugs and congenital abnormalities. *Lancet*. 1968; 2:1296

Mello SCCS, Pelloso SM, Carvalho MDB, Oliveira MLB. Uso de medicamentos por usuárias do Sistema Único de Saúde. *Acta Paul Enferm*. 2009;22(1):66-70.

Mengue SS, Schenkel EP, Duncan BB, Schmidt MI. Uso de medicamentos por gestantes em seis cidades brasileiras. *Rev Saúde Pública*. 2001;35(5):415-420.

Mitchell SC, Korones SB, Berendes HW. Congenital heart disease in 56,109 births incidence and natural history. *Circulation*. 1971;43(3):323-332.

Mitchell AA, Gilboa SM, Werler MM, Kelley KE, Loik C, Hernández-Díaz S. Medication use during pregnancy, with particular focus on prescription drugs: 1976-2008. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;205(5):e1-8.

Moore KL, Persaud TNV. *Embriologia Clínica*. 7ª Edição. Rio de Janeiro - RJ Elsevier, 2004;173-207.

Moraes CL, Reichenheim ME. Rastreamento de uso de álcool por gestantes de serviços públicos de saúde do Rio de Janeiro. *Rev Saúde Pública*. 2007;41(5):695-703.

Myles N, Newall H, Ward H, Large M. Systematic meta-analysis of individual selective serotonin reuptake inhibitor medications and congenital malformations. *Aust N Z J Psychiatry*. 2013;47(11):1002-1012.

Nakane Y, Okuma T, Takahashi R, Sato Y, Wada T, Sato T, et al. Multi-institutional study on the teratogenicity and fetal toxicity of antiepileptic drugs: a report of a collaborative study group in Japan. *Epilepsia*. 1980;21(6):663-680.

Neerhof MG, MacGregor SN, Retzky SS, Sullivan TP. Cocaine abuse during pregnancy: peripartum prevalence and perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 1989;161(3):633-638.

Newman CGH. The thalidomide syndrome: risks of exposure and spectrum of malformations. *Clin Perinatol*. 1986;13(3):555-573

Nora JJ, Nora AH. Can the pill cause birth defects? *N Engl J Med*. 1974;291(14):731-732.

Nulman I, Laslo D, Koren G. Treatment of epilepsy in pregnant. *Drugs*. 1999;57(4):535-544.

OECD 15. Series on testing and assessment. Detailed review document on classification systems for reproductive toxicity in OECD members countries. 1999. Disponível em : [http://search.oecd.org/officialdocuments/displaydocumentpdf/?cote=env/jm/mono\(99\)5&doclanguage=en](http://search.oecd.org/officialdocuments/displaydocumentpdf/?cote=env/jm/mono(99)5&doclanguage=en). Acesso em: Setembro de 2013.

Opitz JM, Clark EB. Heart development: an introduction. *Am J Med Genet*. 2000;97(4):238-247.

Osório-de-Castro CGS, Paumgarten FJR, Silver LD. The use of drugs in pregnancy. *Ciência e Saúde Coletiva*. 2004;9(4):987-996.

Pedra CA, Haddad J, Pedra SF, Peirone A, Pilla CB, Marin-Neto JA. Paediatric and congenital heart disease in South America: an overview. *Heart*. 2009;95(17):1385-1392.

Perinatal Mortality Study Group. Perinatal mortality rate-hospital based study during 1998-2001 at Hacettepe University. *J Perinat Med*. 2003;31(5):435-440.

Pinto Jr VC, Daher CV, Sallum FS, Jatene MB, Croti UA. Situação das cirurgias cardíacas congênitas no Brasil. *Braz J Cardiovasc Surg*. 2004;19(2):3-6.

Pinto Jr VC. Avaliação da política nacional de atenção cardiovascular de alta complexidade com foco na cirurgia cardiovascular pediátrica [Dissertação de mestrado]. Fortaleza: Universidade Federal do Ceará; 2010.

Piper JM, Baum C, Kennedy DL. Prescription drug use before and during pregnancy in a Medicaid population. *Am J Obstet Gynecol*. 1987;157(1):148-156.

Prakash O, Mathur G, Kushwaha K, Singh YD. Drugs exposure in pregnant and lactating mothers in periurban areas. *Indian Pediatr*. 1990;27(12):1301-1302.

Public Affairs Committee, teratology Society. Teratology Society Public Affairs Committee position paper: thalidomide. *Teratology*. 2000;62(3):172-173.

Puranik SB, Khan I, Joshi M, Iram M. Safe drugs during pregnancy and lactation. *RGUHS J Pharm Sci*. 2013;3(1):21-31.

Ramos WLP, Benevento CE, Malgarin J, Stefanello TF, Ramos ERP. Análise do uso de medicamentos durante a gestação em mães de pacientes portadores de malformações fetais. *Rev Saúde e Pesquisa*. 2008;1(1):59-64.

Ransom J, Srivastava D. The genetics of cardiac birth defects. *Semin Cell Dev Biol.* 2007;18(1):132-139.

Rebhan B, et al. Smoking, alcohol and caffeine consumption of mothers before, during and after pregnancy – results of the study 'Breast-Feeding Habits in Bavaria. *Gesundheitswesen.* 2009;71(7):391-398.

Reller MD, Strickland MJ, Riehle-Colarusso T, Mahle WT, Correa A. Prevalence of congenital heart defects in Atlanta, 1998-2005. *J Pediatrics.* 2008;153(6):807-813.

Ribeiro MSS, Nunes RN, Silva CDC, Sudo EC, Mota DM, Coelho HLL. Medicamentos de risco para a gravidez e lactação comercializados no Brasil: uma análise de bulas. *Acta Farm Bonaerense.* 2005;24(3):441-448.

Richmond S, Wren C. Early diagnosis of congenital heart disease. *Semin Neonatol.* 2001;6(1):27-35.

Rischbieth RH. Troxidone (trimethadione) embryopathy: case report with review of the literature. *Clin Exp Neurol.* 1979;16:251-256.

Rivera IR, et al. Cardiopatia congênita no recém-nascido: da solicitação do pediatra à avaliação do cardiologista. *Arquivo Brasileiro Cardiologia.* 2007;89(1):6-10.

Robertson R, MacLeod PM. Accutane-induced teratogenesis: a case-report. *Can Med Assoc J.* 1985;133(11):1147-1148.

Robinson A, Linden MG. *Clinical Genetic Handbook.* Boston, Blackwell Scientific Publications. 1993

Rocha RS, Bezerra SC, Lima JWO, Costa FS. Consumo de medicamentos, álcool e fumo na gestação e avaliação dos riscos teratogênicos. *Rev Gaúcha Enferm.* 2013;34(2):37-45.

Rogawski MA, Porter RJ. Antiepileptic drugs: pharmacological mechanisms and clinical efficacy with consideration of promising developmental stage compounds. *Pharmacol Rev.* 1990;42(3):223–286.

Rohra DK, Das N, Azam SI, Solangi SA, Memom Z, Shaikh Am, et al. Drug prescribing patterns during pregnancy in the tertiary care hospitals of Pakistan: a cross sectional study. *BMC Pregnancy and Childbirth.* 2008;8(24):28-32.

Rosen RC, Lightner ES. Phenotypic malformations in association with maternal trimethadione therapy. *J Pediatr.* 1978;92:240-242.

Rothman KJ, Fyler DC, Goldblatt A, Kreidberg MB. Exogenous hormones and other drug exposure of children with congenital heart disease. *Am J Epidemiol.* 1979;109(4):433-439.

Rozenak D, et al. Cocaine: maternal use during pregnancy and its effects on the mother, the fetus and the infant. *Obstet Gynecol Survey*. 1990;45:348-359.

Russo CA, Elixhauser A. Hospitalizations for Birth Defects, 2004. HCUP Statistical Brief #24. 2007. Rockville, MD, U.S. Agency for Healthcare Research and Quality.

SAMHSA – Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Results from the 2005 National Survey on Drug Abuse and Health: Detailed Tables. Rockville, MD: SAMHSA, Office of Applied Studies. 2006. Disponível em: <http://www.samhsa.gov/data/NSDUH.aspx>. Acesso em: Junho 2013.

Sandor GGS, Smith DF, MacLeod PM. Cardiac malformations in the fetal alcohol syndrome. *J Pediatr*. 1981;98(5):771-773.

Sannerstedt R, Lundborg P, Danielsson BR, Kihlström I, Alván G, Prame B, Ridley E. Drugs during pregnancy: an issue of risk classification and information to prescribers. *Drug Saf*. 1996;14(2):69-77.

Saxena A. Consensus on Timing of Intervention for Common Congenital Heart Diseases. *Indian Pediatr*. 2008;45(2):117-126.

Schellberg R, Schwanitz G, Grävingshoff L, Kallenberg R, Trost D, Raff R, *et al*. New trends in chromosomal investigation in children with cardiovascular malformations. *Cardiol Young*. 2004;14(6):622-629.

Schüler-Faccini L; Loguercio JCL, Vieira MTS, Mizunski RP. Evaluation of potential teratogens in Brazilian population. *Ciência e Saúde Coletiva*. 2002;7(1):65-71.

Shaw GM, Malcoe LH, Lammer EJ, Swan SH. Maternal use of cocaine during pregnancy and congenital cardiac anomalies. *J Pediatr*. 1991;118(1):167-168.

Shepard TH, Fantel AG, Kapur RP. Fetal coronary thrombosis as a cause of single ventricular heart. *Teratology*. 1991;43(2):113-117.

Sinclair W. The rational use of systemic isotretinoin in acne: A call for moderation. *S Afr Med J*. 2012;102(5):282-284

Singh R, Kumar N, Arora S, Bhandari R, Jain A. Fetal hydantoin syndrome and its anesthetic implications: a case report. *Case Reports in Anesthesiology*. 2012;1-2

Spritzer DT, Sanseverino MTV, Schüler-Faccini L. *Manual de Teratogênese*. Porto Alegre: Ed Universidade /UFRGS. 2001

Stevenson RE, Hall JG. Human malformations and related anomalies. Oxford University Press, New York. c2006. Chapter 1, Human malformations and related anomalies; p.3-84.

Terai M, Niwa K, Nakazawa M, Tatsuno K, Segami K, Hamada H, et al. Mortality from congenital cardiovascular malformations in Japan, 1968 through 1997. *Circ J*. 2002;66(5):484-488.

The iPLEDGE Program – Committed to Pregnancy Prevention. 2012. Disponível em: (<https://www.ipledeprogram.com/Documents/GuidetoBestPractices-iPLEDGEProgram.pdf>). Acesso em: Novembro de 2013

Thulstrup AM, Bonde, JP. Maternal occupational exposure and risk of specific birth defects. *Occupational Medicine*. 2006;56(8):532-543.

Tikkanen J, Heinonen OP. Risk factors for ventricular septal defect in Finland. *Public Health*. 1991;105(2):99-112.

Torfs CP, Christianson RE. Maternal risk factors and major associated defects in infants with Down syndrome. *Epidemiology*. 1999;10(3):264-270.

Udechuku A, Hill r, Szego K. Antidepressants in pregnancy: a systematic review. *Aust N Z J Psychiatry*. 2011;44(11):978-996.

van der Bom T, Zomer AC, Zwinderman AH, Meijboom FJ, Bouma BJ, Mulder BJ. The changing epidemiology of congenital heart disease. *Nat Rev Cardiol*. 2011;8(1):50-60.

Warkany J. Teratogen update: lithium. *Teratology*. 1988;38(6):593-597.

Webb CL, Jenkins KJ, Karpawich PP, Bolger AF, Donner RM, Allen HD, et al. Congenital cardiac defects committee of the American Heart Association section on cardiovascular disease in the young. Collaborative care for adults with congenital heart disease. *Circulation*. 2002;105:2318–23

Weinstein MR. Lithium treatment of women during pregnancy and in the post-delivery period. In: Johnson N, ed. *Handbook of Lithium Therapy*. Lancaster, Pa: MTP Press. 1980;421-429.

Williams LJ, Correa A, Rasmussen S. Maternal lifestyle factors and risk for ventricular septal defects. *Birth Defects Res (Part A):Clinical and molecular Teratology*. 2004;70(2):59-64.

Wilson JG, Brent RL. Are female sex hormones teratogenic? *Am J Obstet Gynecol*. 1981;141(5):567-580.

Wilson PD, Loffredo CA, Correa-Villaseñor A, Ferencz C. Attributable fraction for cardiac malformations. *Am J Epidemiol*. 1998;148(5):414-423.

Wiseman RA, Dodds-Smith IC. Cardiovascular birth defects and antenatal exposure to female sex hormones: a reevaluation of some base data. *Teratology*. 1984;30(3):359-370.

Woods SE, Raju U. Maternal smoking and the risk of congenital birth defects: a cohort study. *J Am Board Fam Pract.* 2001;14(5):330-334.

Yacobi S, Ornoy A. Is Lithium a real teratogen? What can we conclude from the prospective versus retrospective studies? A review. *Isr J Psychiatry Relat Sci.* 2008;45(2):96-106.

Yamaguchi ET, Cardoso MMS, Torres MLA, Andrade AG. Drogas de abuso e gravidez. *Rev Psiq Clín.* 2005;35(1):44-47.

Zackae EH, Mellman WJ, Neiderer B, Hanson JW. The fetal trimethadione syndrome. *J Pediatr.* 1975;87:280-284.

Zen TD, Rosa RF, Zen PR, Trevisan P, da Silva AP, Ricachinevsky CP, et al. Gestational and family risk factors for carriers of congenital heart defects in southern Brazil. *Pediatr Int.* 2011;53(4):551-557.

## **2. Objetivos**

### **2.1 Objetivo Geral**

Avaliar aspectos relativos ao uso de medicamentos e drogas de abuso durante a gestação de mães de pacientes com cardiopatia congênita.

### **2.2 Objetivos Específicos**

a. Revisar os medicamentos e as drogas de abuso utilizados pelas gestantes quanto ao seu potencial teratogênico utilizando-se da classificação de risco (A, B, C, D e X) fornecida pelo *Food and Drug Administration (FDA)*;

b. Identificar de medicamentos e drogas de abuso com potencial ação teratogênica na gestação para o coração fetal;

c. Detectar casos de cardiopatia congênita que poderiam ser potencialmente prevenidos pela não utilização dos medicamentos e de drogas de abuso durante o período gestacional;

### 3. Artigo científico

#### **“Usage of Medicines and Abuse Substances in Pregnancies of Children with Congenital Heart Disease”**

Juliane Nascimento da Silva

Patrícia Trevisan

Victória Bernardes Guimarães

Ernani Bohrer da Rosa

Danielle Bernardi Silveira

Marileila Varella-Garcia

Giorgio Adriano Paskulin

Rafael Fabiano Machado Rosa

Paulo Ricardo Gazzola Zen

Encaminhado para a Revista “American Journal of Medical Genetics Part A”

## Usage of Medicines and Abuse Substances in Pregnancies of Children with Congenital Heart Disease

Authors:

Juliane Nascimento da Silva<sup>1,2</sup>, Patrícia Trevisan<sup>1</sup>, Tatiana Diehl Zen<sup>1</sup>, Victória Bernardes Guimarães<sup>3</sup>, Ernani Bohrer da Rosa<sup>4</sup>, Daniéle Bernardi Silveira<sup>4</sup>, Marileila Varella-Garcia<sup>5</sup>, Giorgio Adriano Paskulin<sup>1,2,6,8</sup>, Rafael Fabiano Machado Rosa<sup>1,2,7,8</sup>, Paulo Ricardo Gazzola Zen<sup>1,2,6,8</sup>

<sup>1</sup>Graduate Program in Pathology, Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), Porto Alegre, RS, Brazil.

<sup>2</sup>Cytogenetics Laboratory, UFCSPA, Porto Alegre, RS, Brazil.

<sup>3</sup>Graduation in Medicine, UFCSPA, Porto Alegre, RS, Brazil.

<sup>4</sup>Graduation in Nursing, UFCSPA, Porto Alegre, RS, Brazil.

<sup>5</sup>Cytogenetics Laboratory, Department of Medicine, Division of Medical Oncology, University of Colorado Health Sciences Center, Aurora, Colorado, USA.

<sup>6</sup>Department of Clinical Medicine, UFCSPA, Porto Alegre, RS, Brazil.

<sup>7</sup>Clinical Genetics, Hospital Materno Infantil Presidente Vargas (HMIPV), Porto Alegre, RS, Brazil.

<sup>8</sup>Clinical Genetics, UFCSPA and Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre (CHSCPA), Porto Alegre, RS, Brazil

**Short title:** Medicines and Abuse Substances and Heart Disease

### Correspondence to author:

Paulo Ricardo Gazzola Zen, MD PhD

Clinical Genetics – Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

Rua Sarmiento Leite, 245/403 – Bairro Centro

Porto Alegre – RS – Brazil

CEP: 90050-170

Phone: 55-51-33038771      Fax: 55-51-33038810

E-mail: paulozen@ufcspa.edu.br

## Abstract

**Objective:** Evaluate the usage of medicines and abuse substances in pregnancies by mothers of patients with congenital heart disease (CHD), trying to identify cases that could potentially be prevented.

**Method:** The sample consisted of consecutive patients with CHD, assessed during their first hospitalization in a cardiac intensive care unit from 2005 to 2006. Patients underwent a clinical protocol, high resolution karyotype and fluorescent *in situ* hybridization (FISH) for 22q11 microdeletion. The medicines and abuse substances were divided using the classification of the Food and Drug Administration (FDA).

**Results:** The sample consisted of 198 patients, 166 (83.8%) with normal karyotype and FISH analysis. From them, 133 (80.1%) had a CHD not associated to syndromes and 43 (32.3%) reported the use of medicines in the first trimester of pregnancy. Five patients (11.6%) were exposed to medicines of category D and 2 to category X (4.7%). As for abuse substances, 29 patients (21.8%) were exposed to smoke, 11 (8.3%) to alcohol and 3 (2.3%) to illicit drugs [marijuana (n= 1) and cocaine (n= 2)] during the first trimester of pregnancy.

**Conclusions:** If we consider the use of all medicines and abuse substances with teratogenic potential for heart in our sample, we would verify that 36 cases (18.2%) could be prevented if they were not exposed. Thus, we believe that education programs would be very important to aware about the risks associated to use of certain medicines and abuse substances (such as alcohol) in pregnancy. These programs could help in the prevention of CHD.

**Key-words:** heart defects, congenital; karyotype; FISH; pregnancy; drugs; teratogens; prevention.

## INTRODUCTION

Congenital malformations are abnormalities found in about 3-5% of all births. Among them stand out the congenital heart disease (CHD), which corresponds to over 40% of all defects identified at birth (Hoffman and Kaplan, 2002; Pereira et al., 2003; Clark, 2004; Acharya et al., 2004; Jenkins et al., 2007). This malformation represents a real public health problem, because it is the main cause of death due to congenital malformations (Jenkins et al., 2007).

Nevertheless, the etiology of CHD is poorly understood (Jenkins et al., 2007; Fahed et al., 2013). Only in 10-25% of cases is possible to make an association with known causes, such as chromosomal abnormalities, genetic diseases of gene and multifactorial origin, maternal diseases and known teratogens (Judge et al., 2004; Bruneau, 2008).

A particular teratogenic agent can cause various types of defects, depending on the gestational period, the time and the exposure level (Thulstrup and Bonde, 2006). The chemical teratogens, such as medicines, need special attention due to their widespread consumption by the population (Schüler-Faccini et al., 2002). Few cardiac teratogens have been observed. They are detected in approximately 2% of patients with CHD (Hanson-Morris and Pelech, 2006). Among the agents that are associated to CHD, there are some anticonvulsants, retinoic acid, lithium and alcohol (Harris et al., 2003; Bruneau, 2008). More recently, angiotensin-converting enzyme inhibitors (Bruneau, 2008) and paroxetine hydrochloride (Bérard et al., 2007), medicines previously considered safe, were identified with teratogenic potential. Therefore, it is very important that health professionals, especially those who prescribe and have contact with pregnant women, know the possible teratogenic effects of certain medicines and abuse