INSTITUTO LATINO-AMERICANO DE CIÊNCIAS
DA VIDA E DA NATUREZA (ILACVN)

MEDICINA

MALFORMAÇÕES CONGÊNITAS E TERATOGÊNESE POR FÁRMACOS NA TRÍPLICE FRONTEIRA - UMA ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA (2017-2025)

HECXIMAR RAYKRELY MARTÍNEZ ALDANA

Foz do Iguaçu
2025

Versão Final Homologada
22/12/2025 08:58

INSTITUTO LATINO-AMERICANO DE CIÊNCIAS
DA VIDA E DA NATUREZA (ILACVN)
MEDICINA

MALFORMAÇÕES CONGÊNITAS E TERATOGÊNESE POR FÁRMACOS NA TRÍPLICE FRONTEIRA - UMA ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA (2017-2025)

HECXIMAR RAYKRELY MARTÍNEZ ALDANA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Latino-Americano de Ciências da Vida e da Natureza da Universidade Federal da Integração Latino-Americana, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Cezar Rangel Pestana

Foz do Iguaçu
2025

Versão Final Homologada
22/12/2025 08:58

HECXIMAR RAYKRELY MARTÍNEZ ALDANA

MALFORMAÇÕES CONGÊNITAS E TERATOGÊNESE POR FÁRMACOS NA TRÍPLICE FRONTEIRA - UMA ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA (2017-2025)

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Latino-Americano de Ciências da Vida e da Natureza da Universidade Federal da Integração Latino-Americana, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Medicina.

BANCA EXAMINADORA

_____
Orientador: Prof. Dr. Cezar Rangel Pestana
UNILA

_____
Prof. Dr. Wilma Nancy Campos Arze
UNILA

_____
Prof. Rosana Alvarez Callejas
UNILA

Foz do Iguaçu, _____de _____de__

Versão Final Homologada
22/12/2025 08:58

RESUMO

As malformações congênitas são alterações funcionais, bioquímicas ou morfológicas no embrião ou feto durante a gestação geradas pela exposição a agentes teratogênicos. O uso de fármacos na gravidez é uma grande preocupação para a farmacovigilância, uma vez que alterações fisiológicas em gestantes influenciam a farmacocinética e os efeitos dos fármacos sobre o organismo. O objetivo principal deste estudo consistiu avaliar a prevalência de anomalias congênitas devido a exposição de fármacos teratogênicos a partir de dados cadastrados nos sistemas de vigilância pública nacional de Brasil, Argentina e Paraguai entre os anos 2017 e 2025. A metodologia consistiu em um estudo transversal utilizando dados de sistemas de vigilância das anomalias congênitas e farmacovigilância nacionais de cada país, como o SINASC e o VigiMed da Anvisa no Brasil, a Rede Nacional de Anomalias Congénitas (RENAC) da Argentina, artigos relativos publicados do Paraguai e informações da ReLAMC. Os resultados obtidos demostraram que o Brasil apresentou um total de 37.126.352 nascimentos entre os anos de 2010-2022, sendo que 309.140 possuíam anomalias congênitas com 28 notificações por exposição a medicamentos teratogênicos nos anos 2018-2025. Já a Argentina apresentou um total de 1.939.773 nascimentos nos anos de 2017-2023, sendo que 30.035 possuíam anomalias congênitas com 156 notificações por exposição a medicamentos teratogênicos; o Paraguai apresentou um total de 273,239 nascimentos nos anos de 2017-2021, sendo que 3.701 possuíam anomalias congênitas sem registros de exposição a medicamentos teratogênicos. Em conclusão, ao longo do estudo foi possível identificar a ações de vigilância farmacoepidemiológica de cada país da tríplice fronteira, bem como os desafios relacionados a fragmentação das bases de dados e dificuldades de notificação dos eventos adversos relacionados a malformações fetais, sobretudo associadas a exposição por fármacos teratogênicos. Uma reflexão em torno deste tema é fundamental para melhoria da segurança terapêutica na região.

Palavras-chave: Anomalias congênitas; Teratogênese; Farmacovigilância; Tríplice Fronteira; Gravidez.

Versão Final Homologada
22/12/2025 08:58

RESUMO

Las malformaciones congénitas son cambios funcionales, bioquímicos o morfológicos en el embrión o feto durante el embarazo generados por la exposición a agentes teratogénicos. El uso de fármacos durante el embarazo es una preocupación importante para la farmacovigilancia, ya que los cambios fisiológicos en mujeres embarazadas influyen en la farmacocinética y los efectos de los fármacos en el cuerpo. El objetivo principal de este estudio fue evaluar la prevalencia de anomalías congénitas debidas a la exposición a fármacos teratogénicos basándose en datos registrados en los sistemas nacionales de vigilancia pública de Brasil, Argentina y Paraguay entre los años 2017 y 2025. La metodología consistió en un estudio transversal utilizando datos de sistemas nacionales de vigilancia y farmacovigilancia de anomalías congénitas de cada país, como SINASC y VigiMed de Anvisa en Brasil, la Red Nacional de Anomalías Congénitas (RENAC) de Argentina, artículos relativos publicados desde Paraguay e información de ReLAMC. Los resultados obtenidos mostraron que Brasil tuvo un total de 37.126.352 nacimientos entre 2010 y 2022, de los cuales 309.140 presentaron anomalías congénitas y 28 notificaciones por exposición a fármacos teratogénicos en los años 2018-2025. Argentina, por su parte, tuvo un total de 1.939.773 nacimientos en los años 2017-2023, de los cuales 30.035 presentaron anomalías congénitas y 156 notificaciones por exposición a fármacos teratogénicos; Paraguay tuvo un total de 273.239 nacimientos en los años 2017-2021, de los cuales 3.701 presentaron anomalías congénitas sin registros de exposición a fármacos teratogénicos. En conclusión, a lo largo del estudio fue posible identificar las acciones de vigilancia farmacoepidemiológica de cada país de la triple frontera, así como los desafíos relacionados con la fragmentación de bases de datos y las dificultades para informar de eventos adversos relacionados con malformaciones fetales, especialmente asociados a la exposición a fármacos teratogénicos. Una reflexión sobre este tema es esencial para mejorar la seguridad terapéutica en la región.

Palabras Clave: Anomalías congénitas; Teratogénesis; Farmacovigilancia; Triple Frontera; Embarazo.

Versão Final Homologada
22/12/2025 08:58

ABSTRACT

Congenital malformations are functional, biochemical or morphological changes in the embryo or fetus during pregnancy generated by exposure to teratogenic agents. The use of drugs in pregnancy is a major concern for pharmacovigilance, since physiological changes in pregnant women influence the pharmacokinetics and effects of drugs on the body. The main objective of this study was to evaluate the prevalence of congenital anomalies due to exposure to teratogenic drugs based on data registered in the national public surveillance systems of Brazil, Argentina, and Paraguay between the years 2017 and 2025. The methodology consisted of a cross-sectional study using data from national congenital anomaly surveillance and pharmacovigilance systems of each country, such as SINASC and VigiMed of Anvisa in Brazil, the National Network of Congenital Anomalies (RENAC) of Argentina, relative articles published from Paraguay and information from ReLAMC. The results obtained showed that Brazil had a total of 37.126.352 births between the years 2010-2022, of which 309.140 had congenital anomalies with 28 notifications for exposure to teratogenic drugs in the years 2018-2025. Argentina, on the other hand, had a total of 1.939.773 births in the years 2017-2023, of which 30.035 had congenital anomalies with 156 notifications for exposure to teratogenic drugs; Paraguay had a total of 273.239 births in the years 2017-2021, of which 3.701 had congenital anomalies with no records of exposure to teratogenic drugs. In conclusion, throughout the study it was possible to identify the pharmacoepidemiological surveillance actions of each country of the triple border, as well as the challenges related to the fragmentation of databases and difficulties in reporting adverse events related to fetal malformations, especially associated with exposure to teratogenic drugs. A reflection on this theme is essential to improve therapeutic safety in the region.

Key words: Congenital anomalies; Teratogenesis; Pharmacovigilance; Triple Frontier; Pregnancy.

Versão Final Homologada
22/12/2025 08:58

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Períodos Gestacionais e os Efeitos da Teratogênese 15

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Taxa de prevalência de Anomalías Congênitas no Brasil – 2017 a 2024..... 24

Gráfico 2 – Número total de notificações anuais de anomalias congênitas por exposição a farmacos teratogênicos – 2020 a 2025 27

Gráfico 3 – Número de eventos adversos por critério de gravidade e defecho informado pelo notificado – 2018 a 2025..... 28

Gráfico 4 – Taxa de prevalência de Anomalías Congênitas na Argentina – 2017 a 2022..... 29

Gráfico 5 – Taxa de prevalência de Anomalías Congênitas no Paraguai – 2017 a 2021..... 32

Versão Final Homologada
22/12/2025 08:58

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 13
1.1REFERENCIAL TEÓRICO 13
1.1.1 Anomalias congênitas, malformações congênitas e teratogênese 13
1.1.2 Uso de medicamentos na gravidez 14
1.1.3 Gestação e teratogênese por fármacos 15
1.1.4 Monitoramento das malformações congênitas na tríplice fronteira 16
1.2 JUSTIFICATIVA 20

2 OBJETIVOS 22
2.1 OBJETIVO PRINCIPAL 22
2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS 22

3 MÉTODO 23

4 RESULTADOS 24
4.1 BRASIL 24
4.1.1 Epidemiologia das Anomalias Congênitas 24
4.1.2 Farmacovigilância das Anomalias Congênitas 25
4.2 ARGENTINA 28
4.2.1 Epidemiologia das Anomalias Congênitas 28
4.2.2 Farmacovigilância das Anomalias Congênitas 31
4.3 PARAGUAI 32
4.3.2 Farmacovigilância das Anomalias Congênitas 33

5 DISCUSSÃO 34
5.1 COMPARAÇÃO ENTRE OS SISTEMAS DE VIGILÂNCIA E FARMACOVIGILÂNCIA 34
5.2 OBSTÀCULOS E DESAFIOS NA FARMACOVIGILÂNCIA DAS ANOMALIAS CONGÊNITAS 36

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS 40

7 REFERÊNCIAS 42

Versão Final Homologada
22/12/2025 08:58

1 INTRODUÇÃO

1.1 REFERENCIAL TEÓRICO

1.1.1 Anomalias congênitas, malformações congênitas e teratogênese

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), as anomalias congênitas (ACs), também conhecidas como defeitos congênitos, consistem em aquelas alterações estruturais ou funcionais no embrião ou feto decorrentes de fatores anteriores ao nascimento, identificados no período pré-natal, no nascimento ou no decorrer da vida. Souza et al. (2020) explica que as ACs têm origem durante o desenvolvimento embrionário (3ª a 8ª semana intrauterina) e/ou fetal (a partir da 9ª semana intrauterina), fato que permite à mencionada anomalia afetar distintos órgãos e sistemas do indivíduo, causando alterações estruturais (morfológicas) ou funcionais, levando a manifestação de distúrbios metabólicos, intelectuais, comportamentais ou sensoriais.

As ACs podem manifestar-se de maneira simples ou múltiplas, além de menor ou maior significado clínico (SADLER, 2013). Já as malformações congênitas são definidas como alterações morfofuncionais de algum órgão ou conjunto de órgãos presentes no nascimento e que podem ser causadas por fatores genéticos, ambientais ou combinação de ambos. Atualmente, as causas relacionadas às ACs estão diversificadas em fatores genéticos, ambientais herança multifatorial, no entanto, aproximadamente em torno de 50% a 60% são consideradas de etiologia desconhecida.

Teratogênese consiste no processo pelo qual ocorre uma alteração funcional, bioquimica ou morfológica no embrião ou feto durante a gestação, gerada pela exposição a qualquer agente químico, físico ou condição de saúde (ex: deficiência nutricional) que possa causar alteração no desenvolvimento. A ciência que trabalha com este tipo de processos é a teratologia, área que estuda os padrões do desenvolvimento anormal em resposta a ação dos agentes teratogênicos dependendo do tipo, da dose e momento da exposição..

Versão Final Homologada
22/12/2025 08:58

1.1.2 Uso de medicamentos na gravidez

As propriedades farmacocinéticas dos medicamentos usados durante a gravidez é fundamental para entender como a gestação pode afetar a biodisponibilidade dos fármacos e contribuir para o risco concentração plasmáticas subterapêuticas ou tóxicas. Durante o processo da gravidez, o organismo corpo da mulher atravessa diversas alterações nas propriedades de absorção, distribuição, biotransformação e excreção, o que demanda considerações específicas para o uso seguro de medicamentos por esta população.

Segundo Rezende filho (2022) entre as principais mudanças e susceptibilidades orgânicas maternas são encontradas:

- Quando administrados medicamentos pela via oral, deve ser considerado que o hormônio da progesterona gera uma redução da motilidade gastrointestinal e faz com que o fármaco esteja mais tempo alojado no trato digestivo, levando a uma absorção mais lenta e mais eficaz;
- A distribuição dos fármacos no trato gastrointestinal vai ser totalmente dependente da sua capacidade de ligação com as proteínas plasmáticas e da lipossolubilidade do mesmo, onde a porção não ligada, dependendo do grau de lipossolubilidade, de ionização e de peso molecular, consegue se locomover para os tecidos e órgãos-alvo;
- O aumento do peso e água corporal total materno gera alterações na concentração das substâncias, já que a hemodiluição favorece a menor concentração plasmática e o aumento de gorduras facilita o armazenamento de fármacos lipossolúveis, influenciando neste modo aos seus efeitos farmacológicos;
- Durante a gestação, existe um acúmulo dos medicamentos na circulação materna devido às alterações no sistema enzimático produto da ação dos estrogênios e que influenciam no metabolismo hepático dos fármacos, isso somado ao efeito inibitório da progesterona sobre algumas enzimas do sistema do citocromo P450, alterando assim o “clearance” de substâncias; E
- Na gravidez, o aumento do fluxo sanguíneo renal modifica a ação de medicamentos que tem como via de eliminação predominante a excreção pelo rim, e sua capacidade de filtração glomerular e a secreção tubular ativa.

Versão Final Homologada
22/12/2025 08:58

1.1.3 Gestação e teratogênese por fármacos

Na gravidez, a formação da placenta oferece uma conexão do feto à parede uterina e ao cordão umbilical, sendo responsável pela comunicação e a troca de substância entre a mãe e o feto ou embrião. Entre as principais funções da placenta estão a nutrição e respiração fetal, proteção imunológica, função endócrina, ambiente saudável para o desenvolvimento fetal e barreira placentária, sendo está última de grande importância ao abordar assuntos relacionados com a teratogênese.

A placenta atua como complemento ao metabolismo hepático, pois tem enzimas encontradas no fígado materno como o sistema do citocromo P450, catecol-O- metiltransferase e monoamina oxidase, além de também estar expressas no citotrofoblasto da placenta as glicoproteínas com quatro membros (MDR1, MDR2, MDR3 e MDR4) e a glicoproteína-P, cuja função é exporta compostos orgânicos do citosol para o meio extracelular. A passagem dos fármacos por este órgão está subordinada às mesmas condições das demais membranas do organismo, ou seja, são essenciais o baixo peso molecular e a não associação com seroproteínas e lipossolubilidade para que o medicamento ultrapasse a placenta. Os efeitos teratogênicos variam de acordo com o período gestacional como observado na seguinte tabela:

Quadro 1 - Períodos Gestacionais e os Efeitos da Teratogênese

PERÍODO	TEMPO GESTACIONAL	CARACTERÍSTICAS	EFEITO FARMACOLÓGICO
Fertilização e nidação	3 primeiras semanas	Intensa atividade mitótica com as células funcionando igualmente (capacidade totipotencial)	Morte do ovo e não efeitos teratogênicos
Embrionário	4 a 9 semanas	Organogênese e o estágio mais sensível à teratogênese	Malformações congênitas estruturais e permanentes
Fetal	A partir de 10 semanas	Início do período fetal, crescimento e maturação dos órgãos	Malformações morfológicas (de menor monta) ou funcionais, influenciando na quantidade e tamanho celular

Fonte: Adaptado de REZENDE FILHO (2022)

Versão Final Homologada
22/12/2025 08:58

1.1.4 Monitoramento das malformações congênitas na tríplice fronteira

1.1.4.1 *Contexto Histórico*

A iniciativa do estudo deste tipo de alterações na saúde ganhou força a partir do Estudo Colaborativo Latino-Americano de Malformações Congênitas (ECLAMC), criado em 1967 com apoio da OPAS, sendo este o pioneiro ao reunir hospitais de diversos países, incluindo Brasil, Argentina e Paraguai, para coletar dados padronizados sobre defeitos congênitos. O Brasil consolidou os registros de malformações pelo a partir dos anos 2000 com a implantação do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC). Na Argentina foi instituída a Rede Nacional de Anomalias Congénitas (RENAC), considerado um dos registros mais antigos e abrangentes do continente, com a característica de ter afiliados hospitais de todas as províncias do pais. No Paraguai, também foram integradas redes regionais e manutenção de registros hospitalares, com avanços recentes em vigilância epidemiológica. Todos estes sistemas atuam conforme resolução da 63.17 OMS desde 2010 com apoio técnico por parte da OPAS e o Centro Latino-Americano de Perinatologia e Saúde da Mulher (CLAP/SMR), mediante a promoção da capacitação e integração regional no intuito de gerar mudanças positivas na:

- Redução da mortalidade infantil ao identificar padrões, áreas de risco e direcionar ações para reduzir óbitos evitáveis;
- Prevenção e intervenção precoce, melhorando o prognóstico e qualidade de vida das crianças afetadas;
- Planejamento em Saúde Pública na alocação de recursos, treinamento de profissionais e desenvolvimento de políticas integradas de atenção à saúde materno-infantil; E
- Geração de respostas eficientes a novos desafios para detectar rapidamente surtos ou alterações no perfil epidemiológico, e para avaliar o impacto de intervenções de saúde.

Cabe destacar que todas as ações mencionadas vieram-se reforçadas posterior ao aumento da frequência de microcefalia e outros defeitos na América Latina, isso após a epidemia do vírus Zika a partir de 2015, que intensificou a

Versão Final Homologada
22/12/2025 08:58

conscientização global sobre anomalias congênitas e a necessidade de criar novos ou melhorar os sistemas de vigilância clínica existentes, capazes de detectá-los precocemente e gerando informações necessárias para sua prevenção e tratamento, como foi o caso da Rede Latino-Americana de Malformações Congênitas – (ReLAMC) (ReLAMC, 2025).

Paralelamente ao avanço na conscientização das ACs, no ano 1960 surge a farmacovigilância - vigilância da segurança dos medicamentos - motivada principalmente pelo desastre da talidomida, (final dos anos 1950 e início dos anos 1960), um medicamento usado para tratar enjoo em gestantes, e que causou milhares de casos de malformações congênitas (focomelia) em diversos países, evidenciando a necessidade de sistemas de monitoramento de segurança dos medicamentos, e motivou a criação de sistemas regulatórios rigorosos no Brasil e na América Latina.

É importante mencionar que, antes dos anos 1960, existiam certas legislações e iniciativas isoladas para controlar qualidade e segurança de medicamentos, como a publicação da Federal Food, Drug and Cosmetic Act nos EUA (1938), após o caso do elixir de sulfanilamida, que levou a mais de 100 mortes, porém não foi até 1963 quando a OMS reconheceu a farmacovigilância como prioridade global de saúde pública e atualmente, os países da região participam das conhecidas redes colaborativas de farmacovigilância, como por exemplo a Rede de Pontos Focais de Farmacovigilância das Américas, que promovem a troca de informações e o fortalecimento das capacidades regulatórias para monitorar a segurança dos medicamentos, incluindo seu impacto sobre o desenvolvimento fetal

1.1.4.2 *Sistemas de vigilância e farmacovigilância*

Fontes Internacionais:

- Repositório de Anomalias Congênitas da OPAS: Consiste em uma plataforma interativa que mostram tendencias, distribuição, geografia e padrões demográficos das anomalias congênitas para consolidar e apresentar os dados em tempo real reportados pelos sistemas nacionais de vigilância epidemiológica em toda a região da América Latina e do Caribe. Esta ferramenta foi criada no intuito de fortalecer a tomada de decisões baseada em evidências, apoiando o desenvolvimento de

Versão Final Homologada
22/12/2025 08:58

políticas e estratégias para melhorar a saúde materno-infantil, tendo como público- alvo autoridades sanitárias nacionais, responsáveis da formulação de políticas, organismos internacionais e profissionais da saúde pública que participam na prevenção e tratamento dos defeitos congênitos (OPAS, 2025).

- Rede Latinoamericana de Malformações Congênitas (ReLAMC): Trata-se de registros nacionais, subnacionais e o ECLAMC, que realiza de forma cooperativa a vigilância epidemiológica de anomalias congênitas em países de América do Sul, Central, Caribe e México. Esta plataforma tem por função ofertar informação sobre frequências de 97 anomalias congénitas dos registros ativos inclusos na rede, assim como tabelas de prevalências, monitoreo estatístico das mencionadas malformações, além de análises estatísticos online (ReLAMC, 2025)

Fontes Nacionais:

- Brasil:
    - Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC): Implantado oficialmente a partir de 1990, e associado à ReLAMC, com tipo de registro de base populacional, tem como objetivo a coleta de dados sobre os nascimentos ocorridos em todo o território nacional e fornecer informações sobre natalidade para todos os níveis do Sistema de Saúde, além de possibilitar a construção de indicadores úteis para o planejamento de gestão doa serviços de saúde. Possui como entidade gestora a Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente (SVSA/MS) no nível Nacional, dispondo de um ambiente de compartilhamento de informações on-line com diversas utilidades e aplicações, no entanto o acesso a este espaço é restrito a pessoas cadastradas, isso no intuito de garantir a confidencialidade dos dados pessoais dos envolvidos nos registros (BRASIL, s.d).
    - Sistema Nacional de Farmacovigilância: Sistema coordenado pincipalmente pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), com sua oficialização normativa na Resolução N º 4/2009, e que possui como funções principais a coleta e análise das

Versão Final Homologada
22/12/2025 08:58

notificações espontâneas de eventos adversos, avaliação de riscos e proposta de medidas regulatórias para garantir o uso seguro de medicamentos, disseminação de alertas e boletins informativos para profissionais e população, e fiscalização de empresas farmacêuticas e acompanhamento dos dados de qualidade de produtos. Considera-se o Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos (CNMM) como núcleo, e possui um sistema disponibilizado pela ANVISA para que indivíduos como cidadãos, profissionais de saúde, detentores de registro de medicamentos e patrocinadores de estudos tenham a possibilidade de reportar suspeitas de eventos adversos relacionados a medicamentos e vacinas, o VigiMed, e que posteriormente podem ser observados em um Painel de notificações de Farmacovigilância mediante uma plataforma interativa.

- Argentina
    - Red Nacional de Anomalias Congénitas de Argentina (RENAC): Sistema de vigilância epidemiológica das ACs iniciado no ano 2009 e oficializado na resolução do Ministerio de Salud de la Nación 770/12, inclui aproximadamente 180 maternidades e hospitais do subsetor público e privado, e se encontra associada às redes ReLAMC e International Clearinghouse for Birth Defects (ICBDSR). Esta rede possui uma cobertura anual de 250.000 nascimentos (60% do setor público e 40% do total do país), e desde 2012 produz um reporte anual com informação epidemiológica sobre ACs da região (RENAC, 2025).
    - Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNFVG): Foi criado mediante a resolução do ex Ministerio de Salud y Acción Social 706/1993, e encontra- se inserido na estrutura da Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), tendo como efetor central o Departamento de Farmacovigilancia y Gestión de Riesgo dependente da Dirección del Instituto Nacional de Medicamentos. É considerado como mecanismo oficial que baseia seu labor na notificação espontânea, voluntaria e confidencial e suspeitas de reações adversas de

Versão Final Homologada
22/12/2025 08:58

medicamentos por parte dos profissionais da saúde e tem por objetivo principal detectar, avaliar, compreender e prevenir efeitos adversos e outros problemas relacionados com os medicamentos.

- Paraguai:
    - Programa Nacional de Prevención de Defectos Congénitos (PNDC): Programa com tipo de registro de base hospitalar, associado à ReLAMC, dependente do “Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social (MSPyBS)” encarregado do tratamento e monitoramento das ACs maiores e menores detectadas em recém-nascidos, no objetivo de reduzir a mortalidade e melhorar a qualidade de vida, além de também orientar sobre a prevenção da discapacidade intelectual. Criado no 2015 pela resolução do Ministério de Salud, Nº 96/2015, com início no ano 2016, e que surgiu como consequência do crescente impacto dos defeitos congênitos no país e da implementação de ações de prevenção, assim como devido à ausência de um sistema de informação nacional que se permite avaliar as variações epidemiológicas dos defeitos congênitos (PNDC, 2019; Sistemas de vigilância, 2021).
    - **Sistema Nacional de Farmacovigilância:** Sistema oficial criado em 2010 na resolução N. 95, junto com a Comisión Nacional de Farmacovigilancia, coordenado pelo “Centro Nacional de Farmacvigilancia” que pertence à “Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria (DINAVISA)”, e que atua na organização sobre efeitos adversos de medicamentos e permite às autoridades tomar as medidas necessárias para resguardar a saúde pública.

1.2 JUSTIFICATIVA

Acreditava-se que o feto se encontrava totalmente protegido contra qualquer ação de agentes externos. No entanto, avanços científicos nos estudos sobre os mecanismos de toxicidade revelaram o potencial teratogênico de diversos agentes químicos, incluindo fármacos e seus metabólitos. Fatores de risco genéticos, ambientais (10%) e variáveis multifatoriais tambémm contribuem de forma determinante para a ocorrência das malformações.

Versão Final Homologada
22/12/2025 08:58

Dados mundiais mostram que as AC são responsáveis por cerca de 295 mil mortes neonatais (nos primeiros 28 dias de vida) a cada ano, o que representa de 3 a 4% dos nascimentos. Embora apenas cerca de 20% tenham uma causa etiológica identificada, os casos relacionados ao uso de medicamentos podem representar uma parcela significativa devido a exposição a fármacos potencialmente teratogênicos durante a gestação.

As malformações causadas por fármacos podem ser prevenidas por meio da ações de farmacovigilância sobre o uso de medicamentos durante a gravidez. Nesse sentido, o monitoramento dessas malformações é fundamental para a saúde pública, prevenção e redução da morbimortalidade infantil, sendo que os dados obtidos nas coletas das redes de atenção e sistemas de vigilância, executadas a níveis nacionais e/ou regionais e reforça a necessidade de sistemas mais robustos de farmacovigilância e monitoramento epidemiológico para identificar a realidade atual, prevenir e controlar os riscos teratogênicos associados ao uso de medicamentos durante a gestação.

Versão Final Homologada
22/12/2025 08:58

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Avaliar a prevalência de malformações congênitas devido a exposição de fármacos teratogênicos cadastrados nos sistemas de vigilância pública nacional de Brasil, Argentina e Paraguai entre os anos 2017 e 2025, descrevendo sua distribuição por frequência, tipo e região geográfica e caracterizar os principais fármacos teratogênicos mais frequentemente associados a essas malformações congênitas**.**

2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Esclarecer como a fisiologia da gravidez favorece um estado de susceptibilidade para promoção de efeitos adversos na exposição a fármacos, especialmente os medicamentos teratogênicos;
- Avaliar as principais malformações congênitas causadas por exposição a fármacos teratogênicos na gestação notificadas nos sistemas de farmacovigilância do Brasil, Argentina e Paraguai entre os anos 2017 e 2025, descrevendo sua distribuição por frequência, tipo e região geográfica;
- Caracterizar os fármacos teratogênicos mais frequentemente associados a essas malformações congênitas, categorizando-os por classe terapêutica e período de exposição gestacional;
- Promover o desenvolvimento e a prática de ações relacionadas à farmacovigilância em gestantes e demonstrar sua importância no fomento de um estado de saúde materno-infantil adequado;
- Promover o desenvolvimento e a prática de ações relacionadas ao uso racional de medicamentos em gestantes e demonstrar sua importância no fomento de um estado de saúde materno-infantil adequado;
- Promover estratégias de vigilância sanitária na prevenção ao uso de medicamentos teratogênicos em gestantes na região estudada;
- Conscientizar sobre as consequências das subnotificações para este tipo de casos e seu efeito direto na saúde materno-infantil; E
- Informar à comunidade e autoridades sanitárias sobre a falta de dados nos

Versão Final Homologada
22/12/2025 08:58

relatórios anuais, registros nacionais, boletins epidemiológicos e sistemas de vigilância sobre a causalidade de malformações congênitas por exposição a fármacos teratogênicos em qualquer período gestacional.

3 MÉTODO

Estudo transversal sobre dados epidemiológicos das ACs e malformações congênitas dos países Brasil, Argentina e Paraguai por meio dos sistemas de dados públicos de monitoramento e farmacovigilância da tríplice fronteira. Foram considerados dados nacionais e internacionais, de ambos sexos, de todas as faixas etárias, de todo tipo de entrada, notificador e gravidade, notificação de exposição a fármaco em qualquer período gestacional e com desfecho em malformações congênitas no período de 2017 até 2025. As notificações com casos confirmados e evidência de exposição a fármacos foram consideradas como critérios de inclusão. Foram excluídas notificações com dados incompletos e notificações sem evidência de exposição a fármacos. Para a extração dos dados foram utilizados plataformas nacionais e internacionais como: o Repositório de Anomalias Congênitos nas Américas da OPAS e do ReLAMC, o sistema interativo de VigiMed da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), o boletim epidemiológico n.6 da Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente, os reportes anuais de Análisis Epidemiológico sobre las Anomalías Congénitas em Recién Nacidos da Red Nacional de Anomalias Congénitas de Argentina (RENAC-Ar), os boletines de farmacovigilância da Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria e um artigo sobre a Situación epidemiológica de las anomalías congénitas en Paraguay en el periodo 2017-2021. Foram encontradas como limitações a ausência de linkagem entre os dados fornecidos pelos sistemas de vigilância das ACs e os sistemas de faramcovigilância nacionais, viés de notificação, como subnotificação em sistemas de farmacovigilância, e falta de dados relacionados à causalidade direta entre malformações congênitas e exposição a fármacos no período gestacional nos sistemas de vigilância..

Versão Final Homologada
22/12/2025 08:58

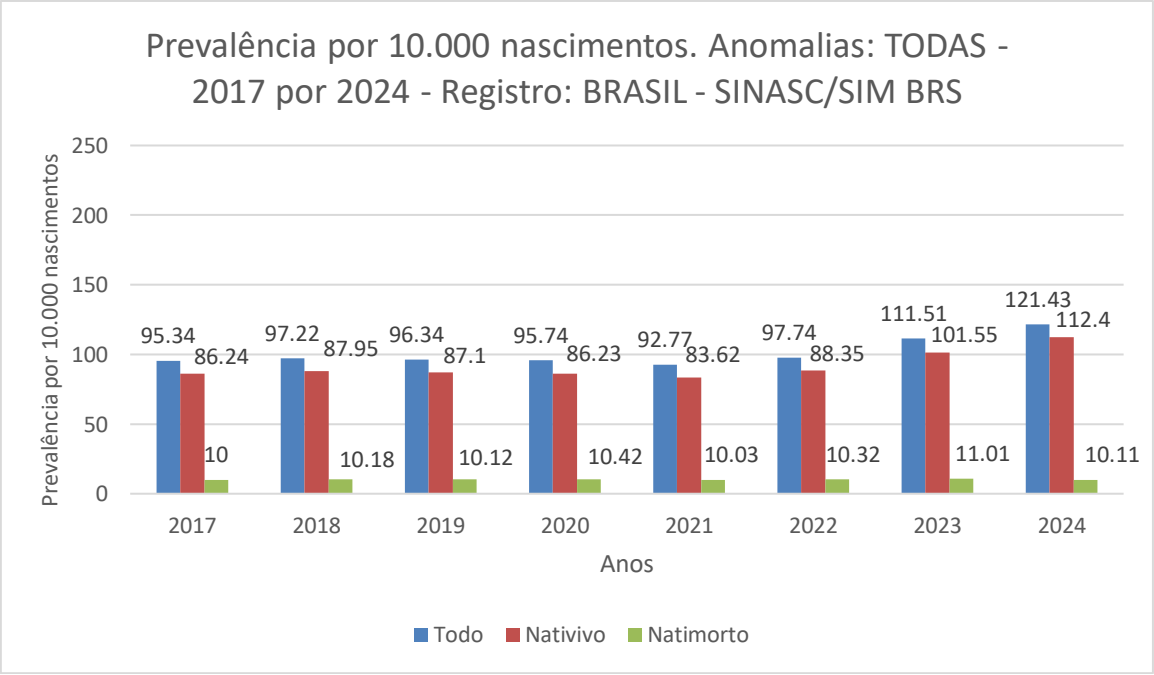
4 RESULTADOS

4.1 BRASIL

4.1.1 Epidemiologia das Anomalias Congênitas

No artigo da "Análise da situação epidemiológica das anomalias congênitas no Brasil, 2010 a 2022", onde fornecem informações baseadas nos dados coletados do SINASC, mostraram que durante este período de 13 anos (2010 a 2022), no território brasileiro, houve um total de 37.126.352 nascidos vivos. Deste total, 309.140 nascidos vivos apresentaram alguma AC, equivalente a 0,83% dos registrados, e foi identificado que em média 23.793 nascidos vivos ao ano apresentaram alguma AC, com prevalência de 83 casos para cada 10.000 nascidos vivos (NV) no período avaliado. Destaca-se também que dentre os casos registrados no período mencionado, percebeu-se que dos nascidos vivos com AC, a maioria (83%) apresentaram uma AC isolada, enquanto o restante (17%) apresentou anomalias múltiplas. Informações anuais sobre a prevalência das ACs no territoio brasileiro podem ser observadas no Gráfico 1.

Gráfico 1 – Taxa de prevalência de Anomalías Congênitas no Brasil – 2017 a 2024



Fonte: Adaptado do ReLAMC (2025)

Versão Final Homologada
22/12/2025 08:58

Em relação às ACs prioritárias para vigilância, as cinco mais frequentes em ordens descendentes com sus respectivas taxas, foram: Defeitos de Membros, sendo o grupo mais prevalente em todos os anos avaliados, com uma prevalência média de 26 por cada 10.000 NV; Cardiopatias Congênitas, com uma prevalência média de 11,0 por cada 10.000 NV; Fendas Orais, com uma prevalência média de 7 por cada 10.000 NV; Defeitos de Órgãos Genitais, com uma prevalência média de 5 por cada 10.000 NV; e os Defeitos de Tubo Neural, com uma prevalência média de 5 por cada 10.000 NV. Nesse sentido e em relação à morbilidade, as ACs representam uma importante causa de morbidade infantil, sendo as mais frequentes os defeitos de membros e as cardiopatias congênitas. É importante destacar que não foi identificado o percentual que a soma destas cinco anomalias representa na totalidade dos casos de ACs no mesmo período de tempo, e que de maneira geral, segundo informações do boletim alguns tipos de anomalias congênitas apresentam maior prevalência, dependendo dos perfis materno e gestacional, como por exemplo: idade materna, aspectos socioeconômicos, aspectos gestacionais e aspectos dos nascidos vivos.

Sobre a mortalidade, as ACs estão entre as principais causas de mortalidade infantil no Brasil, conforme o Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM). Não entanto, não foram identificados dados ou informações específicos nas fontes utilizadas sobre o número de óbitos por ACs segundo um grupo etário mais amplo ou a proporção exata de óbitos totais por ACs que ocorreram nos primeiros meses de vida.

4.1.2 Farmacovigilância das Anomalias Congênitas

Segundo informações fornecidas pela plataforma interativa do VigiMed, no Brasil, existe registro total de 28 notificações de casos relativos a anomalias e malformações congênitas por exposição a fármacos com possíveis ações teratogênicas no período 2018 e 2025, das quais 78,57% foram realizadas por empresas farmacêuticas, 14,29% por pacientes e profissionais de saúde, e 7,14% por serviços de saúde. No território brasileiro, unicamente três estados apresentaram dados relativos as notificações desta índole como foram Mato Grosso do Sul (1 notificação), São Paulo (9 notificações) e Rio de Janeiro (1 notificação)

Versão Final Homologada
22/12/2025 08:58

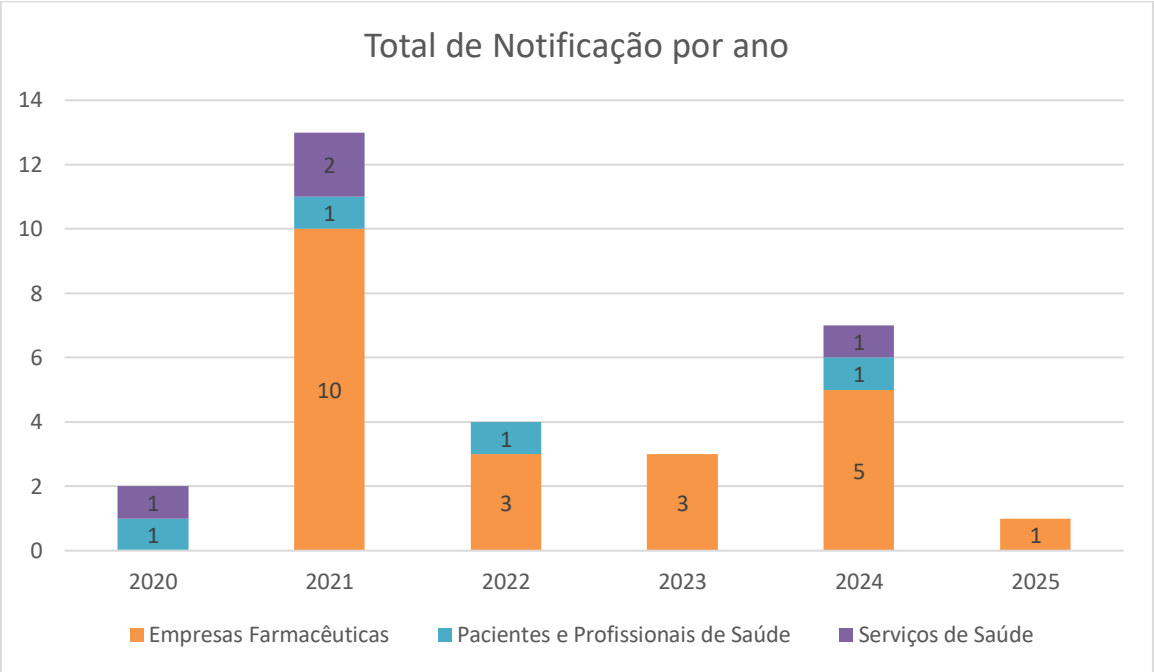
Desses casos notificados, 28,57% eram de sexo feminino, 42,86% do sexo masculino e 28,57% não informados, sendo igualmente identificado um número maior de notificações nas faixas etárias menor que 1 ano (11 casos), entre as idades de 18 e 44 anos (6 casos) e ao não informados (5 casos).

A plataforma interativa não identifica especificamente os medicamentos com suspeita teratogênica relativa ao número de notificações registradas anualmente, no entanto fornece uma visão geral de todos os medicamentos suspeitos notificados por esta ação, sendo os principais o Diane e Tysabri, e apresenta igualmente os princípios ativos suspeitos notificados, principalmente o cyproterone acetate/Ethinylestradiol, ondasetron hydrochloride.

Das anomalias congênitas notificadas por exposição a medicamentos teratogênicos, segundo o VigiMed, 96,43% apresentaram eventos adversos por gravidad e 3,57% não informaram. Nesse sentido, também foram identificados como eventos adversos por PT ou reações adversas reportadas por um paciente segundo as terminologias da MedDRA, principalmente em ordem descendente foram identificadas a malformação fetal (14 casos), anomalia do sistema nervoso central congênita (2 casos) e malformação genital congênita masculina (2 casos), o resto das notificações por evento adverso (anomalias congênitas, anomalia cardiovascular congênita, anomalia de íris congênita, anomalia de vaso espinhal congênita, anomalia pancreática congênita, anomalia uretral congênita, malformação arterial congênita, malformação de mão congênita, malformação do pé congênita, malformação em artéria coronariana congênita e malformação oral congênita) só foram identificados um caso de cada. Informações relativas ao número de notificações por ano e a quantidade de efeitos adversos notificados são apresentados nos Gráficos 2 e 3.

Versão Final Homologada
22/12/2025 08:58

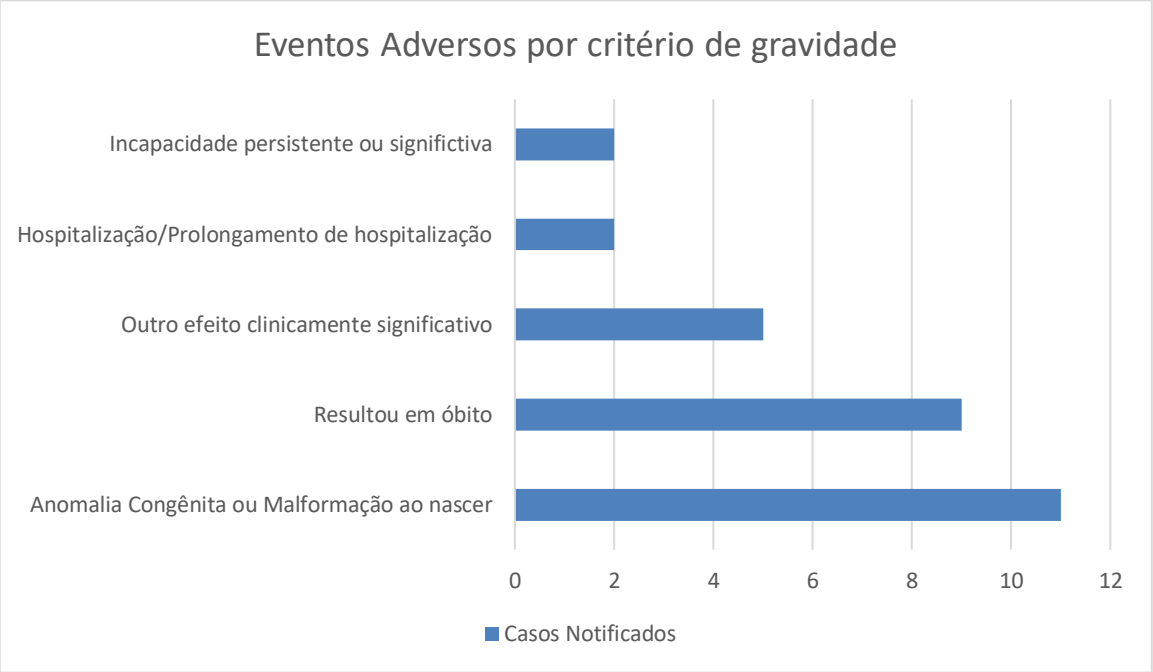
Gráfico 2 – Número total de notificações anuais de anomalias congênitas por exposição a farmacos teratogênicos – 2020 a 2025

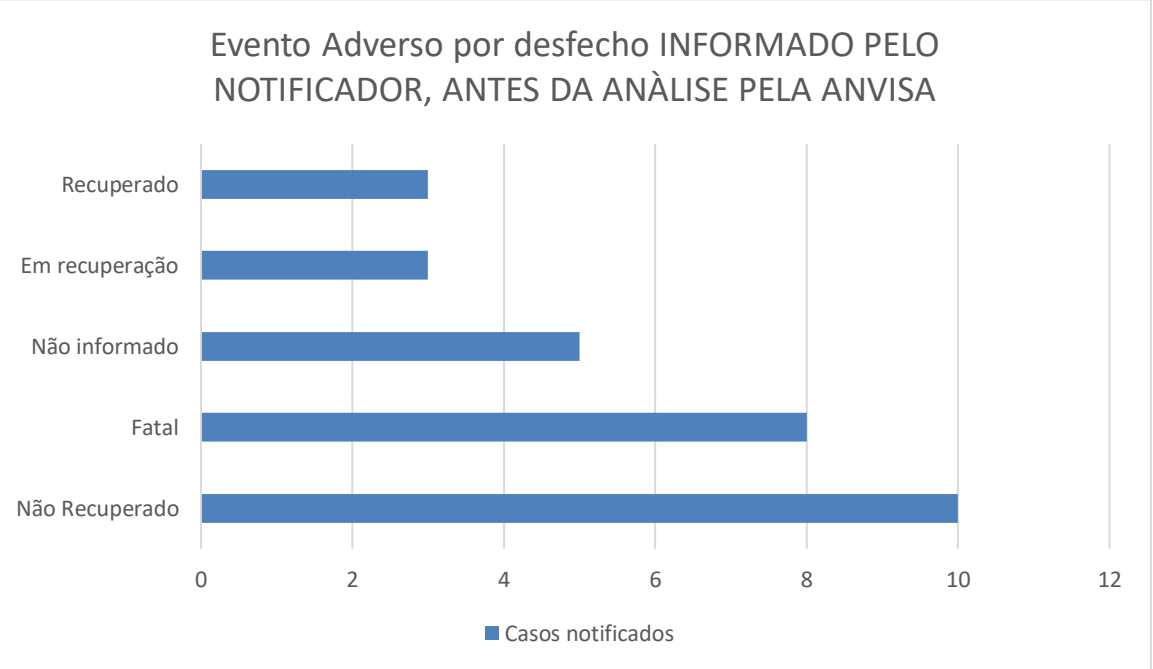


Fonte: Adaptado do VigiMed (2025)

Versão Final Homologada
22/12/2025 08:58

Gráfico 3 – Número de eventos adversos por critério de gravidade e defecho informado pelo notificado – 2018 a 2025





Fonte: Adaptado do VigiMed (2025)

4.2 ARGENTINA

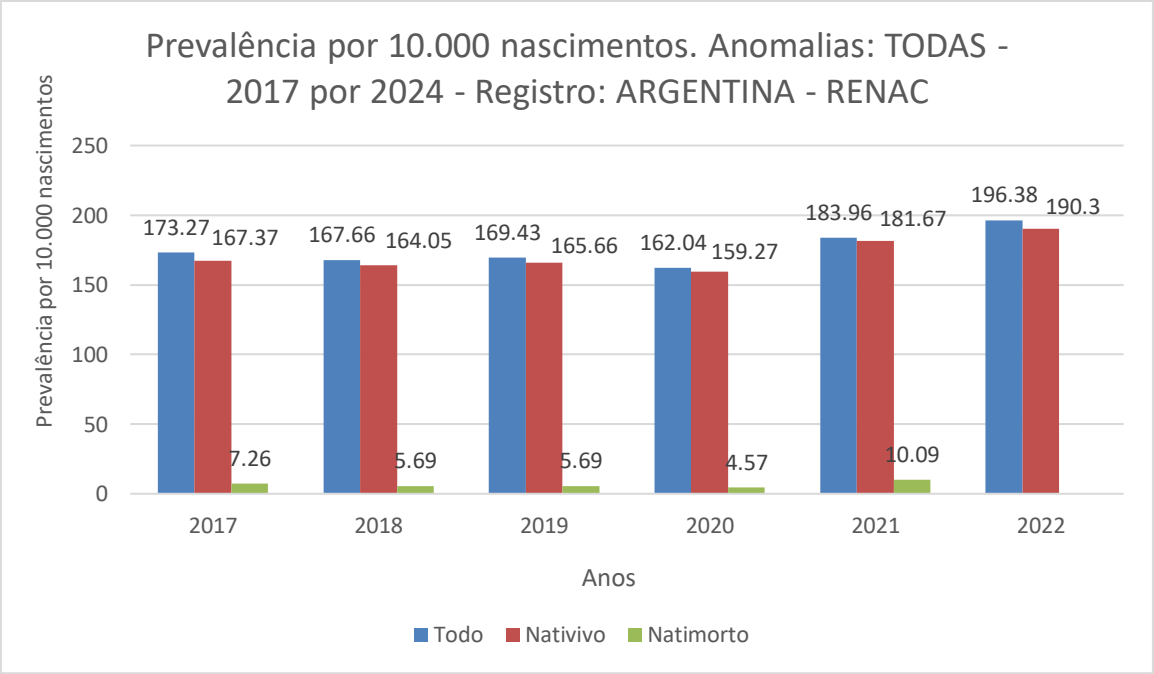
4.2.1 Epidemiologia das Anomalias Congênitas

Segundo informações apresentadas nos relatórios do RENAC, foram examinados um total de 1.939.773 nascimentos entre 2017 e 2023, e notou-se uma

Versão Final Homologada
22/12/2025 08:58

cobertura da rede robusta, alcançando aproximadamente 37,7% e 45% do total de nascimentos no país nos anos estudados, chegando a 56% e 63% no subsetor público. Relacionado à distribuição anual de nascimentos examinados pela RENAC na Argentina foram identificados 274.079 nascimentos em 2017, 265.305 nascimentos em 2018, 263.761 nascimentos em 2019, 245.070 nascimentos em 2020, 232.944 nascimentos em 2021, 236.362 nascimentos em 2022 e 211.126 nascimentos em 2023. Dos casos examinados durante o período estudado, a prevalência geral de anomalias congênitas maiores nesta região manteve-se estável ao longo do período de análise, oscilando entre 1,62 e 1,9 por cada 100 nascimentos, equivalendo a um total de 30.035 casos. Nesse sentido, a prevalência das ACs anual por cada 100 nascimentos foi de 1,66 em 2017 (4.543 casos), 1,68 em 2018 (4.448 casos), 1,69 em 2019 (4.469 casos), 1,62 em 2020 (3.971 casos), 1,82 em 2021 (4.232 casos), 1,90 em 2022 (4.498 casos) e 1,83 em 2023 (3.874 casos), reforçando a qualidade e a estabilidade do sistema de vigilância da RENAC. Informações anuais sobre a prevalência das ACs no territoio argentino podem ser observadas no Gráfico 4.

Gráfico 4 –Taxa de prevalência de Anomalías Congênitas na Argentina – 2017 a 2022



Fonte: Adaptado do ReLAMC (2025)

Versão Final Homologada
22/12/2025 08:58

Das anomalias congênitas mais frequentes reportadas pela RENAC que mantiveram-se consistentes ao longo do período de estudo, as principais categorias incluem: Cardiopatias Congênitas Graves; Cromossomopatias (com destaque para a Síndrome de Down); Fissuras Orais (incluindo fissura labial com ou sem fenda palatina); Defeitos do Tubo Neural (como espinha bífida e anencefalia); Defeitos da Parede Abdominal (principalmente gastrosquise e onfalocele); e Anomalias de Membros (como polidactilia pós-axial, pé torto equinovaro e defeitos de redução. Outras anomalias específicas mais frequentemente mencionadas incluem hidrocefalia, malformação anorretal, hérnia diafragmática e cistos renais. Cabe destacar que as cardiopatias congênitas graves são uma categoria de anomalias agrupadas de alta importância clínica monitorada pelo RENAC e por isso continuam sendo um foco central da vigilância. A prevalência agrupada para esta categoria permaneceu relativamente estável, com pequenas variações anuais, onde suas taxas específicas foram de 13,32 por 10.000 NV (970 casos) em 2017, 12,17 por 10.000 NV (857 casos) em 2018, 13,46 por 10.000 NV (922 casos) em 2019, 13,26 por 10.000 NV (829 casos) em 2020, 15,67 por 10.000 NV (836 casos) em 2021, 16,92 por 10.000 NV (896 casos) em 2022 e 16,29 por 10.000 NV (807 casos) em 2023.

Sobre estatísticas de mortalidade, na Argentina, em termos de óbitos infantis por Anomalias Congênitas (AC), estas encontram-se agrupadas no código Q (CIE-10): *"Malformaciones congénitas, deformaciones y anomalías cromosómicas"*. Nos anos estudados, foram registradas taxas de Mortalidade Infantil (MI) específicas por 1.000 de 2,65 em 2017 (1.864 casos), 2,49 em 2018 (1.684 casos), 2,57 em 2019 (1.605 casos), 2,46 em 2020 (1.308 casos), 2,35 em 2021 (1.249 casos) e 2,16 em 2022 (1.072 casos). Dos casos registrados, os valores da mortalidade proporcional mantiveram-se estável ao longo do período de estudo, oscilando entre 27,90% e 29,48%, e em termos de MI geral por 1.000, durante o período de estudo, as taxas oscilaram entre 8,42 e 9,75, onde nos anos mais recentes reduziu para 7,96 em 2021 e 8,37 em 2022. No entanto, a redução dos óbitos infantis por AC (8,4% entre 2007 e 2016) tem sido menor em comparação com outras causas de mortalidade infantil.

É importante destacar que os relatórios do RENAC fornecem dados de óbitos infantis (até 1 ano); entretanto, não são encontrados dados específicos sobre a

Versão Final Homologada
22/12/2025 08:58

proporção de óbitos por AC segundo um grupo etário mais amplo, ou a percentagem de óbitos totais por AC em todos os grupos etários que correspondem aos primeiros meses de vida.

4.2.2 Farmacovigilância das Anomalias Congênitas

A Argentina conta com um sistema de vigilância ativa de consultas pré-natais sobre achados ecográficos e exposições a possíveis teratógenos. O RENAC recebe os dados relacionados às consultas sobre exposição a agentes potencialmente teratogênicos de diversas províncias, e sua estrutura inclui o "Serviço de Informação de Agentes Teratogênicos" (Línea Salud Fetal), que oferece consultoria a profissionais de saúde e à comunidade sobre os riscos de exposições a medicamentos e outros agentes durante a gravidez. Os relatórios anuais detalham o número e os tipos de consultas recebidas, que incluem exposições a medicamentos como antidepressivos, quimioterápicos e anticonvulsivantes. No entanto, nos relatórios não foram identificados dados ou informações quantitativos sobre o risco de AC associadas à exposição de agentes teratogênicos farmacológicos em uma tabela geral de prevalência populacional, focando unicamente na descrição do serviço de informação e nos casos de consulta.

Existe registro sobre achados ecográficos de fetos com AC por exposição a possíveis agentes teratogênicos a partir de 2021 após a incorporação de obstetras na RENAC para execução de consultas sobre temas como achados ecográficos e exposições a possíveis teratógenos, e devido esta nova incorporação profissional foram identificados um total 156 casos, sendo seus especificadores anuais os seguintes: Em 2021, receberam-se 70 consultas, incluindo medicamentos como mebendazol, oximetazolina, fluticasona, mesalazina, leflunomida, sulfassalazina, escitalopram, ivermectina, feniclidina, metformina, metotrexato e quimioterapia; em 2022, registraram-se 46 consultas, mencionando substâncias como misoprostol, metadona, finasterida, sertralina e benzodiazepínicos, etanercepte e adalimumabe, mifepristona, azatioprina, gatifloxacina, quetiapina e escitalopram, gadolínio, cetorolaco, isotretinoína, amoxicilina-clavulanato, lítio e sulfassalazina, inibidores de recaptação de serotonina, eficiclina e adalactone, e betahistina; e em 2023, receberam-se 40 consultas, incluído medicamentos como haloperidol, darunavir-ritonavir, emtricitabina, tenofovir, isotretinoína, paclitaxel, dorzolamida,

Versão Final Homologada
22/12/2025 08:58

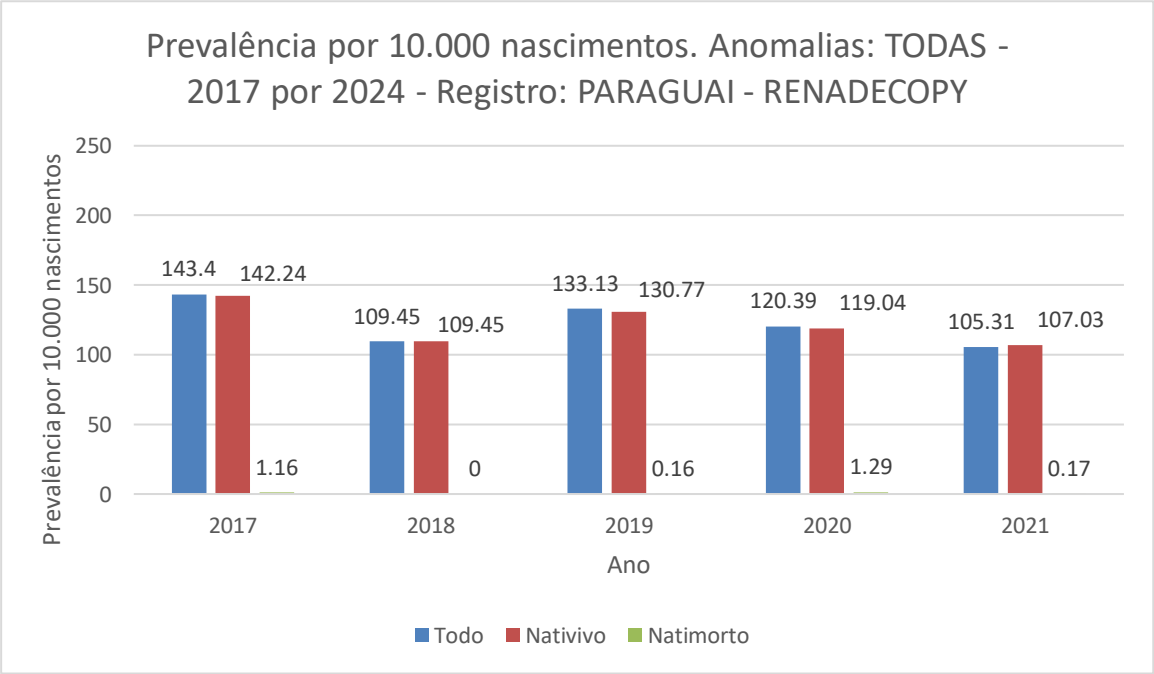
desvenlafaxina, olanzapina, quetiapina, hioscina, ciclofosfamida e alprazolam

4.3 PARAGUAI

4.3.1 Epidemiologia das Anomalias Congênitas

No artigo de AGUILAR-CORONEL, S. et al. (2025), mostraram que durante anos 2017 a 2021 no território paraguaio houve um total de 273.239 nascimentos, e quem em relação as ACs, foi identificado um total de 3.701 casos, sendo sua distribuição anual: 413 casos em 2017, 639 em 2018, 917 em 2019, 952 em 2020, e 780 em 2021. Informações anuais sobre a prevalência das ACs no territoio paraguaio podem ser observadas no Gráfico 5.

Gráfico 5 – Taxa de prevalência de Anomalías Congênitas no Paraguai – 2017 a 2021



Fonte: Adaptado do ReLAMC (2025)

Neste território, as cinco ACs mais frequentes em ordens descendentes foram os defeitos do coração e/ou grandes vasos, dos ouvidos, dos membros, do sistema digestivo e das fissuras orais, e que ao ser todas estas somadas representam o 64% na totalidade dos casos de ACs no mesmo período. No mesmo sentido, mostraram que a causa mais frequente de morbilidade relacionada com ACs foram os defeitos

Versão Final Homologada
22/12/2025 08:58

do coração e/ou grandes vasos com prevalências por cada 10.000 nascidos que oscilaram entre 20.3 em 2017 e 46.3 em 2020 e um total de 865 casos durante os cinco anos.

Em relação à mortalidade, observou-se que o número de óbitos por ACs segundo o grupo etário, de 0 a 11 meses até 70 anos ou mais, onde 2090 indivíduos faleceram durante os primeiros meses de vida, corresponderam a 79% do total de 2.639 mortes registradas entre 2017 e 2021 na população paraguaia.

4.3.2 Farmacovigilância das Anomalias Congênitas

Não foram identificados dados ou informações específicos sobre o risco de ACs associadas à exposição de agentes teratogênicos farmacológicos. A única referência encontrada consta no Boletín de Farmacologia N.1 de Março de 2024 como um dos critérios de gravidade na notificação de suspeitas de RAM com frequência de notificação de 0.

Versão Final Homologada
22/12/2025 08:58

5 DISCUSSÃO

5.1 COMPARAÇÃO ENTRE OS SISTEMAS DE VIGILÂNCIA E FARMACOVIGILÂNCIA

A estrutura relativa às ações de vigilância das ACs na região de tríplice fronteira (Brasil, Argentina e Paraguai) demostrou ser fundamentalmente heterogênea no que respeita à base metodológica quanto à cobertura populacional de cada território. Em primeiro lugar foi possível observar uma dicotomia entre vigilância exercida em cada país, como foi no caso do Brasil pela sua base populacional e a Argentina e o Paraguai com sua base hospitalar, o que implica diferenças substanciais na capacidade de captura dos dados e representatividade da realidade vivida em cada território. Nesse sentido, foi possível observar um perfil misto de forças e fraquezas severas no que respeita à vigilância de anomalias e malformações congênitas, e suas respectivas associações com a farmacovigilância, ambos aspectos analisados na região estudada e que a grandes rasgos estas diferenças podem ser resumidas na capacidade epidemiológica bruta superior do Brasil, a integração institucional parcial entre vigilância de anomalias e farmacovigilância da Argentina e a apresentação de um sistema incipiente apesar de estrutura formalizada do Paraguai.

O Brasil pode ser considerado como um “potencial não realizado em comparação da Argentina”, isso porque apesar de possuir forças incontestáveis como uma infraestrutura epidemiológica 21 vezes superior à Argentina devido sua base populacional universal com cobertura legal de 100% que permite uma análise de tendências temporais de longo prazo e uma estabilidade institucional considerada adaptável a mudanças, oportuna, estável e confiável com integração ao planejamento nacional, esta unicamente opera com uma vigilância farmacológica 7 vezes inferior. Este fenômeno não deve ser considerado um fracasso de capacidade epidemiológica, e sim um fracasso de desenho institucional. Em primeiro lugar deve ser destacado o subregistro das anomalias congênitas no território, já que a prevalência documentada de 83 por 10.000 NV (2010-2022) em comparação com a estimativa global de 300-100 por 10.000 NV permite observar uma lacuna de detecção importante, deixando claro que anomalias congênitas no Brasil não estão

Versão Final Homologada
22/12/2025 08:58

sendo registradas no sistema nacional, prejudicando toda análise baseada no SINASC. Paralelamente, existe uma completa desconexão institucional entre o SINASC e o VigiMed, onde não foi identificado nenhum mecanismo automático, protocolo ou linkage funcional entre os dois sistemas, e que foi confirmado pela taxa de captura farmacológica de 0,009% resultante das 309.140 casos de anomalias congênitas em SINASC (2010-2022) e as 28 notificações de anomalias por exposição a fármaco em VigiMed (2018-2025), demostrando que nenhuma anomalia é analisada sob perspectiva de teratogenicidade farmacológica. Nesse sentido, também é importante destacar aspectos como o viés de notificação desfuncial apresentados pela plataforma interativa, a ausência de medicamentos teratogênicos clássicos documentados globalmente (p.e: ácido valproico, isotretinoína, metotrexato e misoprostol), e a concentração geográfica extrema em apenas três estados do território.

Por seu lado, a Argentina pode ser considerada em melhor condição de desenvolvimento por possui um modelo único na região e vincular formalmente a vigilância epidemiológica de anomalias congênitas ao sistema de farmacovigilância que fornece consultoria de pré-natal ativa a obstetras e profissionais de saúde sobre os riscos do uso de certos medicamentos durante a gravidez, ou seja, implementa uma metodologia de vigilância que permite antecipar os riscos. De igual forma, mesmo sendo uma iniciativa recente o registro de documentação sistemática de exposição a teratógenos, a Argentina com um número de 156 consultas em 2021-2023 registra 5,6 vazes mais casos de exposição teratogênica documentada em período comparável com o Brasil, refletindo melhor acuidade diagnóstica ou menor subregistro, ou inclusive ambos os fatores. Como resultado das mencionadas características, é possível observar a manutenção de uma prevalência epidemiológica superior e estável ao longo do período estudado, indicando um sistema confiável e consistente que inclusive possui uma associação formal como redes internacionais, por exemplo, o ECLAM, de igual maneira participa no compartilhar sistêmico de dados com o ReLAMC e ICBDSR, tem acesso a programas de treinamento internacional e presença em publicações científicas internacionais. No entanto, apesar de ser um país com diversas vantagens, ainda é possível identificar fraquezas significativas. Entre os pontos que chamam a atenção encontra-se o fato dos registros serem de índole hospitalar, o que incita a uma

Versão Final Homologada
22/12/2025 08:58

seleção tendenciosa onde os hospitais participantes podem diferir da população geral, demostrado com um percentual de cobertura de 37-45% em comparação com o 100% do Brasil, é dizer, que 55-62% dos nascimentos não são capturados sistematicamente, além de existir nesses registros uma exclusão das anomalias menores, funcionais ou cognitivos devido que o RENAC registra apenas anomalias maiores. Simultaneamente, foi identificado que as consultorias teratológicas são principalmente de cunho informativo e não existe um protocolo de seguimento ou vigilância prospectiva, pelo qual resulta na ausência de linkage automático.

No caso do Paraguai, foi observado um sistema com uma infraestrutura formalizada por um programa nacional, com manual operativo publicado com estrutura para coleta, codificção e análise de dados, no entanto, estas são consideradas limitas e carecem de saída funcional. O programa de vigilância estabelecido em resposta ao impacto da epidemia Zika (2015-2016) demostrado como uma agilidade política para preencher uma lacuna crítica pela falta de um sistema anterior e forneceu uma resposta rápida a urgências de saúde pública, porém também constatou fraquezas incapacitantes como: a ausência completa de publicação de dados, violando assim o princípio fundamental de transparência em saúde pública, e onde os dados apresentados foram obtidos por meio de um estudo ecológico da situação epidemiológica paraguaia sobres as ACs; a cobertura extremadamente limitada em comparação com os países da região estudada, já que foi identificado que a cobertura paraguaia equivale a 1,5% da cobertura brasileira e atualmente se desconhece a sua cobertura em tempo; não existe uma integração entre o sistema de vigilância das anomalias congênitas (PNDC) e o sistema de farmacovigilância (DINAVISA); a capacidade diagnostica está severamente limitada, problema associado à falta de recursos mínimos nos hospitais afiliados ao programa e diagnóstico limitado a anomalias óbvias; além da dependência crítica de financiamento externo, sobretudo pela OPAS.

5.2 OBSTÀCULOS E DESAFIOS NA FARMACOVIGILÂNCIA DAS ANOMALIAS CONGÊNITAS

As fraquezas observadas pelos sistemas responsabilizados da vigilância e farmacovigilância das anomalias congênitas no território estudado são consideradas um cumulo de fracassos, abordando aspectos institucional, metodológico, político e epistemológico, por isso a reflexão sobre este assunto torna-se fundamental para

Versão Final Homologada
22/12/2025 08:58

identificar os pontos a serem melhorados:

Em primeiro lugar, encontra-se como uma das principais falhas identificadas, a falta de integração ou dicotomia estrutural entre os sistemas de um mesmo país, isto apresentando-se desde registros históricos como silos administrativos independentes e vinculados a autoridades distintas. Em relação a este tópico, no território estudado foram observados os seguintes perfis: No Brasil existem duas burocracias federais com zero protocolo de comunicação formal; na Argentina as instituições estão separadas, com exceção da Linea de Salud Fetal que consegue estabelecer um vínculo parcial; e o Paraguai que apesar de uma estrutura ministerial, apresenta integração funcional nula. Nesse sentido, esta mencionada falta de “comunicação” entre os sistemas deve ser entendida não como uma falta de conhecimento, senão como o resultado da ausência de mandato legal compartilhado e prioridade política para implementar mecanismos de linkagem, fato que termina gerando consequências operacionais e auxiliando no ciclo da ausência de informações relativas à vigilância das anomalias congênitas.

Outra falha identificada foram os baixos índices de notificação na região, sendo o maior exemplificador o país brasileiro, nação que apesar dos dados do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) indicarem que as anomalias congênitas estão entre as principais causas de mortalidade infantil ainda apresentam uma importante subnotificação dos casos em comparação às estimativas globais, com um índice de subnotificação de anomalias por medicamentos de 92%, resultado das 25 notificações/milhão em comparação com as 300 recomendadas pela OMS. Esta informação sobre a taxa não é acidental, e sim resultante de barreiras multifatoriais, sobretudo profissionais, que operam em cascata e resultam na realidade vivenciada atualmente. As mencionadas barreiras começam pela ausência de treinamento sistemático em teratogenicidade e desconhecimento dos procedimentos de notificação por parte dos profissionais da saúde, fenômeno descrito a profundidade por Melo J. no seu trabalho de Farmacovigilância no Brasil (2022), apresentando em termos quantitativos um percentual aproximado de 67,5% dos profissionais que subnotificam eventos adversos no território. Em continuidade, outras barreiras associadas que também foram abordadas no boletim de farmacovigilância (2019), incluem: a insegurança dos profissionais, onde um 66% deles relataram “Difícil determinar se medicamento foi responsável”, somado ao fato

Versão Final Homologada
22/12/2025 08:58

da polimedicação omnipresente em gestantes brasileiras comorbidas que na sua vez impossibilita na prática a atribuição de anomalias especificas a medicamentos específicos, resultando em profissionais racionais que não completam a notificação por incerteza; simultaneamente, é relatada a indiferença dos profissionais racionais que afirmam a não necessidade de notificar casos onde medicamentos teratogênicos conhecidos já têm alertas publicados, isso devido que asseguram o não acrescentar informações novas, fato que é influenciado pela falta da implementação de um sistema efetivo de feedback a notificadores decretado pela ANVISA Brasil; e por último, das barreiras principais, encontra-se o receio de consequências legais particularmente critico para medicamentos teratógenos legalmente e/ou socialmente sensíveis, garantindo um silencio permanente por parte dos notificadores. De igual maneira, com relação a mencionada falha, é importante abordar a lacuna de detecção manifestada como ausência ou erro na identificação dos casos de anomalias congênitas desde uma perspectiva de subdetecção sistemática, produto da não identificação de anomalias funcionais não óbvias ao nascimento (p.e: deficiência cognitiva, surdez neurossensorial, defeito cardíaco sem sopro detectável), falta de capacidade diagnóstica do profissional diante de anomalias menores, sendo este realizado meses depois, e os óbitos in útero que não são registrados nos sistemas de vigilância, ou seja, anomalias graves compatíveis com perda não contabilizadas.

Terminadas as reflexões sobre as dificuldades identificadas na realização das notificações e os desafios enfrentados pelos profissionais nesta prática, é possível prosseguir para a seguinte falha identificada no estudo, a falta de causalidade entre medicamentos teratogênicos específicos e anomalias congênitas especificas. Na realidade, mesmo com a existência de dados adequados e eficientes sobre farmacovigilância e vigilância das anomalias congênitas, estabelecer a casualidade entre estes campos confronta desafios únicos, principalmente epistemológicos. Entre os pontos sugeridos como desafios são encontrados a ausência de informações sobre períodos críticos específicos nos sistemas de farmacovigilância, já que aproximadamente 71,4% das notificações do VigiMed não especificam o período gestacional de exposição, impossibilitando a determinação se a exposição ocorreu durante a “janela crítica” do medicamento ou após, fato potencializado pela presença ou acumulação de agentes confundidores omnipresentes neste processo, como são

Versão Final Homologada
22/12/2025 08:58

a polimedicação comum na gestante, sobretudo comorbida, e o tempo de latência prolongada entre a exposição crítica nas primeiras 6 semanas de gestação, o diagnóstico possível com ultrassom nas 12 semanas e o diagnostico seguro nas 20 semanas ou nascimento, deixando assim uma discrepância de 8 a 14 semanas. De igual maneira, foi possível observar a ausência do uso de algoritmos automáticos para a avaliação da causalidade nos países da tríplice fronteira, como os usados na metodologia internacional, por exemplo, a Organização Mundial da Saúde – Uppsala Monitoring Centre (WHO-UMC) ou a escala de probabilidade de Naranjo, ambos usados para avaliar a probabilidade de que um evento adverso esteja relacionado ao uso de um medicamento. Esta última afirmação é confirmada mediante a identificação dos seguintes perfis na região: No Brasil, mediante o uso do VigiMed, a análise de causalidade é realizada manualmente após as notificações, e não é realizado de forma sistematizada deixando uma estimativa de casos que recebem uma análise formal < 5%; na Argentina, as consultorias são de índole qualitativa pelo especialista, e não de algoritmo formal, pelo qual acaba dependendo da experiência individual; e no Paraguai parece demostrar uma ausência completa sobre o assunto. No entanto, também deve ser destacado que a falta no estabelecimento da causalidade é decorrente de igual maneira em casos onde mesmo quando a anomalia é detectada eficazmente, variáveis necessárias para causalidade não são coletadas, por exemplo, o SINASC obtem informações como o tipo de anomalia, os dados maternos como idade e escolaridade, e a duração gestacional, porém carece, no caso de medicamentos teratogênicos, de informações como a exposição a medicamentos, período gestacional específico, dose de medicamentos, indicação clínica para medicamento, comorbidades maternas, praticas de maus hábitos e a ocupação materna, dando como resulta a falta de dados para estabelecer um nexo causal medicamento-anomalia

Versão Final Homologada
22/12/2025 08:58

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As anomalias congênitas são consideradas um problema de saúde pública, que podem ser causadas por uma ampla variedade de fatores genéticos, ambientais (teratógenos) ou ainda pela combinação destes (etiologia multifatorial). O fortalecimento da sua vigilância é fundamental para o delineamento de um cenário epidemiológico mais fidedigno. Ao longo deste estudo foi evidente que apesar dos avanços em relação a este campo de vigilância na tríplice fronteira Brasil-Argentina-Paraguai, atualmente a prevalência das ACs por exposição a fármacos teratogênicos ainda é desconhecida com precisão, fato altamente relacionado a fragmentação institucional que promove a falta de conhecimento da prevalência real. De igual maneira, o que respeita à distribuição geográfica das ACs causadas por medicamentos teratogênicos chega a ser desconhecida e desigual, isso devido os perfis de cobertura e notificação de cada pais, o que impossibilita uma vigilância coordenada: Brasil, possui uma cobertura de vigilância populacional do 100%, mas que os dados encontram-se concentrados em 3 estados; Argentina, apresenta um sistema de vigilância parcialmente integrado com o sistema de farmacovigilância, porém sua cobertura nacional obtém unicamente dados hospitalares deixando em reflexão a possibilidade de não representação da realidade nacional; e Paraguai, quem apesar de ter uma infraestrutura formalizada, os hospitais regionais afiliados com o sistema demostram ausência de dados. Com respeito à identificação dos principais fármacos teratógenos, foi evidenciado uma padrão seletivo não-representativo com viés de notificação apenas quando vantajoso e/ou decorrente da cascata de barreiras interdependentes observada no território, e que pode ser sintetizada da seguinte maneira: Existe uma fragmentação institucional com ausência de mandato legal compartilhado e sem nenhum protocolo de linkagem automático, paralelamente o sistema esta conformado por profissionais que não notificam devido fatores como ignorância, insegurança e receio legal no diagnóstico e registro dos casos, ambos fatores acarretam apresentação de anomalias e exposição a fármacos de maneira isolada em sistemas diferentes e tudo isso resulta na ausência do estabelecimento causal entre medicamento e anomalia..

Finalmente, todas as problemáticas antes mencionadas devem ser consideradas como fraquezas a serem melhoradas, porém não só em perspectivas técnicas, senão também em aspectos de decisão política, porque embora nos

Versão Final Homologada
22/12/2025 08:58

últimos anos tem sido observado uma maior interesse e iniciativa por desenvolvimento nesta área de vigilância pública ainda a região não consegue atingir os indicadores mundiais estimados. Entre as possíveis recomendações para abordar esses obstáculos, como práticas imediatas podem ser consideradas no Brasil a instituição de um protocolo para comunicação automática SINASC-VigiMed, na Argentina a formalização da Linea de Salud Fetal como vigilância prospectiva e no Paraguai a publicação dos dados do PNDC, garantindo a transparência básica, tudo isso além de capacitar os profissionais de todos os países para a identificação, notificação e manejo dos casos de ACs e sobretudo aqueles relacionados à exposição de medicamentos teratogênicos. Já a médio-prazo podem ser consideradas a implementação de algoritmos , como o WHO-UMC, automaticamente em todos os países da região, a procura por harmonizar as definições diagnósticas das ACs e estabelecer uma rede regional de teratologia com encontros com certa temporalidade, por exemplo, trimestrais ou semestrais; e a longo-prazo, podem ser estabelecidos protocolos de vigilância de teratógenos na tríplice fronteira, inspirados em modelos mundiais eficazes adaptados a realidade regional, promoção da telemedicina para consultorias teratológica regionais e realização de pesquisas multi-país publicadas conjuntamente.

Versão Final Homologada
22/12/2025 08:58

7 REFERÊNCIAS

ADFP – Associação de Defesa do Feto e da Puérpera. **Malformação congênita: o que é e como prevenir, detectar e tratar**. 2021. Disponível em: https://adfp.org.br/blog/2021/03/02/malformacao-congenita-o-que-e-e-como-prevenir-detectar-e-tratar/. Acesso em: 10 jul. 2025.

AGUILAR-CORONEL, S., et al. **Epidemiological situation of congenital anomalies in Paraguay in the period 2017-2021**. Medicina Clínica y Social, Assunção, v. 9, s.p., 2025. DOI: https://doi.org/10.52379/mcs.v9.523. Disponível em: https://www.medicinaclinicaysocial.org/index.php/MCS/article/view/523. Acesso em: 10 dez. 2025.

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Anvisa realiza 2º Simpósio Internacional de Farmacovigilância.** 2025. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2025/anvisa-realiza-2o-simposio-internacional-de-farmacovigilancia/1-edgard-robin-rojas-cortes.pdf. Acesso em: 10 jul. 2025.

ARGENTINA. Ministerio de Salud. **Red Nacional de Anomalías Congénitas (RENAC).** Disponível em: https://www.argentina.gob.ar/salud/anlis/instituto-nacional-de-epidemiologia-dr-juan-h-jara/vigilancia-ine/red-nacional-de. Acesso em: 11 dez. 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. **A importância da farmacovigilância no SUS**. Brasília, 2018. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/importancia.pdf. Acesso em: 10 jul. 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Anomalias congênitas.** [S.l.]. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/a/anomalias-congenitas. Acesso em: 11 dez. 2025.

Versão Final Homologada
22/12/2025 08:58

BRASIL. Ministério da Saúde. **Guia para diagnóstico de anomalias congênitas no nascimento**. Brasília, 2014. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_diagnostico_anomalias_congenitas_nascimento.pdf. Acesso em: 10 jul. 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Novo boletim epidemiológico traz cenário das anomalias congênitas no Brasil**. 2023. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2023/marco/novo-boletim-epidemiologico-traz-cenario-das-anomalias-congenitas-no-brasil. Acesso em: 10 jul. 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Saúde Brasil: anomalias congênitas prioritárias**. Brasília, 2020. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/saude_brasil_anomalias_congenitas_prioritarias.pdf. Acesso em: 10 jul. 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente (SVSA). [s.d]. **Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC).** Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/svsa/sistemas-de-informacao/sinasc. Acesso em: 11 dez. 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Vigilância de Sistemas de Informação sobre Anomalias Congênitas.** Revista de Saúde Pública, [s.l.], v. 55, n. 4, 2021. Disponível em: http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742021000400702. Acesso em: 11 dez. 2025.

DIRECCIÓN NACIONAL DE VIGILANCIA SANITARIA (DINAVISA). **Boletín de Farmacovigilancia N.º 1. Marzo de 2024**. Paraguay: MSPBS, 2024. Disponível em: https://dinavisa.gov.py/wp-content/uploads/2024/03/Boletin-1.pdf. Acesso em: 11 dez. 2025.

DIRECCIÓN NACIONAL DE VIGILANCIA SANITARIA (DINAVISA). **Boletín de Farmacovigilancia N.º 2. Mayo de 2025**. Paraguay: MSPBS, 2025. Disponível em: https://dinavisa.gov.py/wp-content/uploads/2025/05/Boletin-2.pdf. Acesso em: 11

Versão Final Homologada
22/12/2025 08:58

dez. 2025.

EINSTEIN, Hospital Israelita Albert. **O que causa a malformação congênita? Conheça os fatores associados**. 2023. Disponível em: <https://vidasaudavel.einstein.br/o-que-causa-a-malformacao-congenita-conheca-os-fatores-associados/>. Acesso em: 10 jul. 2025.

FEBRASGO – Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. **Manual de teratogênese.** [S.l.], 2021. Disponível em: <https://www.febrasgo.org.br/images/arquivos/manuais/Outros_Manuais/manual_teratogenese.pdf>. Acesso em: 10 jul. 2025.

JUNIOR, W. **Defeitos Humanos Congênitos**. 2002. Disponível em: <https://geocities.ws/wilsonjuniorw/Graduacao/ANOMALIAS_CONGENITAS>. Acesso em: 10 jul. 2025.

MELO, J. R. R. **Análise da Subnotificação de Eventos Adversos a Medicamentos: Estudo em Farmácias Comunitárias**. 2022. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) — Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2022. Disponível em: https://repositorio.ufc.br/bitstream/riufc/64116/3/2022_tese_jrrmelo.pdf. Acesso em: 11 dez. 2025.

MSD MANUAIS. **Considerações gerais sobre defeitos congênitos**. [S.l.], 2025. Disponível em: <https://www.msdmanuals.com/pt/casa/problemas-de-sa%C3%BAde-infantil/considera%C3%A7%C3%B5es-gerais-sobre-defeitos-cong%C3%AAnitos/considera%C3%A7%C3%B5es-gerais-sobre-defeitos-cong%C3%AAnitos>. Acesso em: 11 de dez. 2025.

NÚCLEO MATER. **Tudo o que você precisa saber sobre malformações congênitas**. 2023. Disponível em: <https://nucleomater.com.br/tudo-o-que-voce-precisa-saber-sobre-malformacoes-congenitas/>. Acesso em: 10 jul. 2025.

OMS (OPAS/OMS). **Cada viagem conta: Dia Mundial das Anomalias Congênitas**.

Versão Final Homologada
22/12/2025 08:58

2024. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/noticias/1-3-2024-cada-viagem-conta-dia-mundial-das-anomalias-congenitas>. Acesso em: 10 jul. 2025.

OPAS. **OPAS Fortalece Vigilância de Anomalias Congênitas com Repositório Interativo.** Washington D.C., 25 jun. 2025. Disponível em: https://www.paho.org/pt/noticias/25-6-2025-opas-fortalece-vigilancia-anomalias-congenitas-com-repositorio-interativo. Acesso em: 11 dez. 2025.

OPAS/OMS. **Red-PARF: Rede Pan-Americana de Farmacovigilância**. 2020. Disponível em: <https://www.paho.org/sites/default/files/Red-PARF-5-Port.pdf>. Acesso em: 10 jul. 2025.

PARAGUAI. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social (MSPBS). Programa Nacional de Prevención de Defectos Congénitos (PNDC). **Manual Operativo de Vigilancia de Defectos Congénitos**. Disponível em: https://www.mspbs.gov.py/dependencias/pndc/adjunto/394b2c-manualoperativovigilanciadefectos.pdf. Acesso em: 11 dez. 2025.

ReLAMC. 2025. **Rede Latinoamericana de Malformações Congênitas**. Disponível em: https://relamc.org/. Acesso em: 11 dez. 2025

REZENDE FILHO, Jorge (Ed.). Rezende Obstetricia. **Uso de Medicamentos e Drogas na Gravidez** 14. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2022. p. 2779-2820

SILVA, Antônio Augusto Moura da et al. **Prevalência de anomalias congênitas e fatores associados em nascidos vivos no Brasil: análise do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (2010-2019).** Epidemiologia e Serviços de Saúde, v. 29, n. 5, e2020065, 2020. Disponível em: http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742020000500065. Acesso em: 10 jul. 2025.

SILVA, Antônio Augusto Moura da et al. **Tendência temporal de anomalias congênitas no Brasil, 2000-2019**. Epidemiologia e Serviços de Saúde, v. 30, n. 4,

Versão Final Homologada
22/12/2025 08:58

e2021702, 2021. Disponível em: http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742021000400702. Acesso em: 10 jul. 2025..

SOUZA, S. **Fatores maternos e ambientais associados às anomalias congênitas em Foz do Iguaçu, PR. 2020**. 81 f. Dissertação (Mestrado em Biociências) – Programa de Pós-Graduação em Biociências, Instituto Latino-Americano de Ciências da Vida e da Natureza, Universidade Federal da Integração Latino-Americana, Foz do Iguaçu, 2020.

UFGRS – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. **Farmacovigilância: uma abordagem prática.** Porto Alegre, 2005. Disponível em: https://lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/736/000377730.pdf?sequence=1. Acesso em: 10 jul. 2025.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Congenital anomalies.** 2023. Disponível em: https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-33675. Acesso em: 10 jul. 2025.

Versão Final Homologada
22/12/2025 08:58