

MATERNIDADE ESCOLA
Universidade Federal do Rio de Janeiro



EXPOSIÇÃO AO CÁDMIO E SÍNDROMES HIPERTENSIVAS DA GESTAÇÃO: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE

Alunas:

- Larissa Nascimento
- Talita Viana

Orientadoras: Carmen Fróes e Angélica Vianna

SÍNDROMES HIPERTENSIVAS GESTACIONAIS

MAIOR CAUSA DE MORTE MATERNA E PERINATAL

Hipertensão crônica (HC)

HAS < 20 semanas
ou
>12 semanas após o parto

Hipertensão gestacional

HAS >20 semanas de gestação
ou
PA normal em até 12 sem após o parto

Pré eclâmpsia (PE)

HAS > 20 semanas de gestação
+
Proteinúria 300 mg em 24h



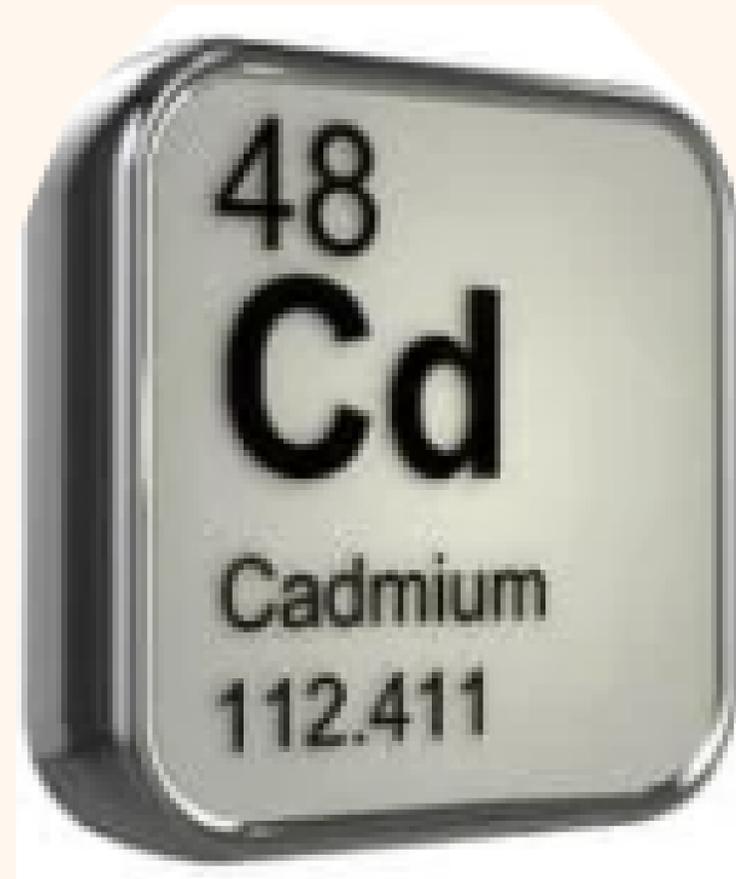
Pode se sobrepor à HC com apresentação de trombocitopenia, proteinúria ou alteração da função hepática em gestantes com +20sem

Eclâmpsia

PE complicada por convulsões

FATORES DE RISCO

- Primiparidade
- Gestação gemelar
- HC
- Gestação molar
- Idade materna >35 anos
- Aborto prévio
- Sobrepeso / obesidade pré-gestacional / ganho de peso gestacional excessivo



E O CÁDMIO?

- Dieta
- Tabagismo
- Mineração
- Fábricas
- Fertilizantes

MECANISMO

Controverso

Nefrotoxicidade



Aumento do estresse oxidativo



Comprometimento placentário causado pelo dano oxidativo do DNA



Disfunção do endotélio vascular



Inibição de substâncias vasodilatadoras, como óxido nítrico



HIPERTENSÃO

Altos níveis de corticosterona no plasma como consequência das alterações placentárias



Aumento da concentração do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF-A) e do fator de crescimento placentário (PLGF)



OBJETIVO

- REALIZAR UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E META ANÁLISE DE ESTUDOS EPIDEMIOLÓGICOS QUE INVESTIGARAM A ASSOCIAÇÃO ENTRE A EXPOSIÇÃO MATERNA AO Cd E SHG
-
-

Registro PROSPERO:
CRD42021286234

02 Bases de dados: (BVS/LILACS, PubMed/Medline e SciELO) e biblioteca digital de dissertação e tese (Universidade de São Paulo) no mês de junho de 2021.

03 Combinações dos descritores MeSH “hypertension, pregnancy-induced”, “preeclampsia”, “eclampsia” e “cadmium”, associadas às palavras texto “gestational hypertension”.

01 Diretriz de condução do estudo: Cochrane PRISMA

Metodologia

04 Complementação com consulta manual de referências dos artigos selecionados.

09 A meta-análise foi realizada no programa R com cálculo do Odds Ratio (OR), utilizando o modelo de efeitos aleatórios. A heterogeneidade foi quantificada pela estatística (I^2).

05 Critérios de inclusão foram estudos epidemiológicos observacionais analíticos com textos na íntegra, sem restrição temporal, nos idiomas espanhol, inglês e português.

08 Seleção dos artigos, extração dos dados e avaliação da qualidade metológica: realizado por 2 autores de forma independente.

07 Avaliação da qualidade dos estudos foi feita usando o checklist Downs and Black.

06 Critérios de exclusão: não se ater ao tema, população não humana, idioma

A exposição materna ao cádmio está associada às SHG?

ESTRATÉGIA PICO

População - Gestantes e puérpera

Intervenção- Exposição ao cádmio

Comparação - Normotensa

Outcome (desfecho) - SHG



Resultados

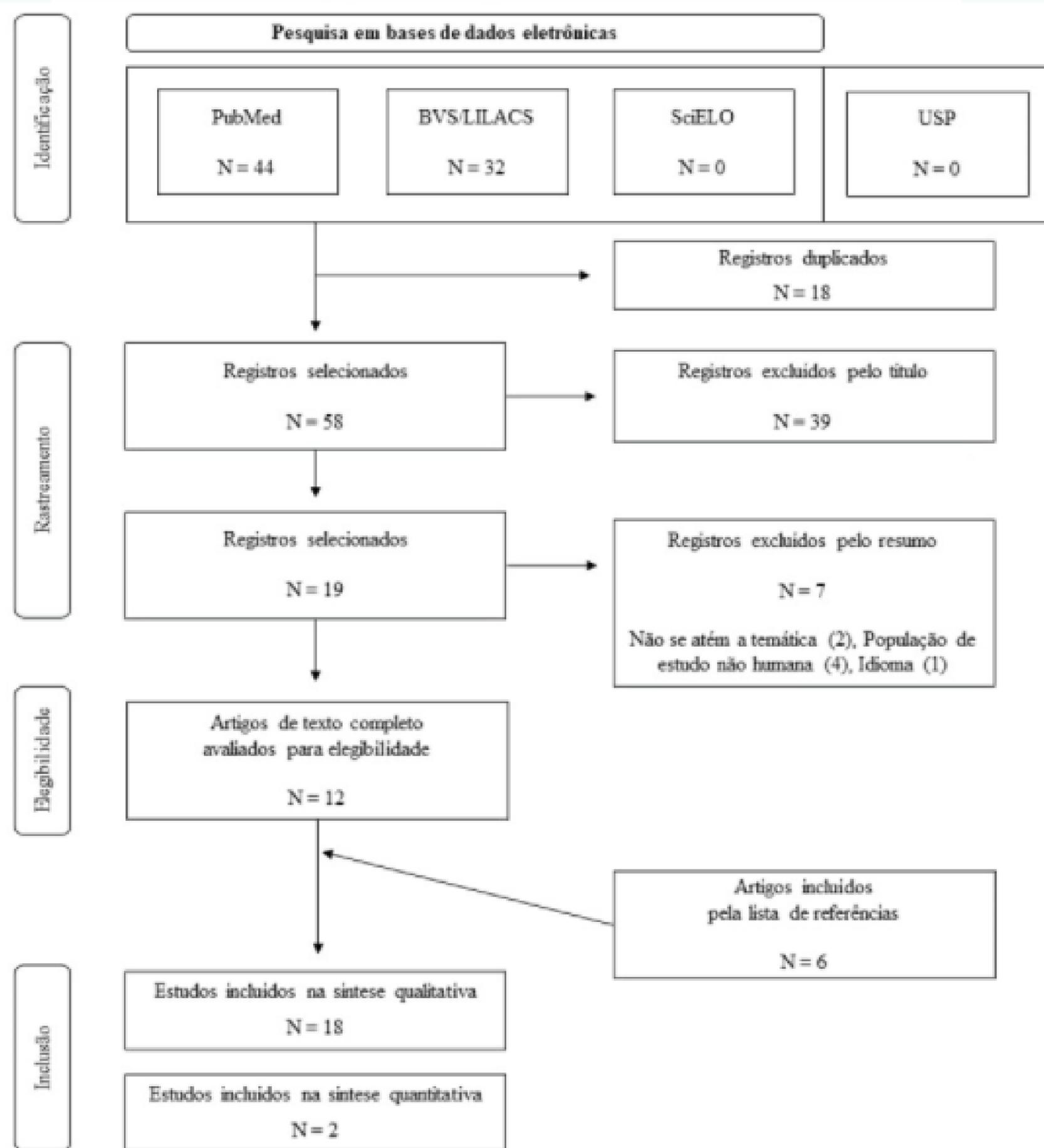


Figura 1: fluxograma de artigos, adaptado PRISMA

Autor, Ano, País	Desenho	Número	Matriz Biológica	SHG	Ajuste (confundidor)	Qualidade metodológica
Lazebnik et al., 1989, EUA	caso-controle	86 puérperas	sangue materno e placenta	HC e PE	não	15
Tabacova et al., 1994, Bulgária	seccional	66 gestantes	sangue materno	PE	não	15
Dawson et al., 1999, EUA	caso-controle	130 gestantes	líquido amniótico	PE	não	12
Kosanovic et al., 2002, Sérvia	caso-controle	60 gestantes	sangue materno, sangue do cordão e líquido amniótico	HIG	não	15
Vigeh et al., 2006, Irã	caso-controle	396 puérperas	sangue materno e do cordão umbilical	PE	não	17
Kosanovic et al., 2007, Sérvia	caso-controle	60 gestantes	sangue materno	HIG	não	16
Kolusari et al., 2008, Turquia	caso-controle	145 mulheres	soro materno	PE	não	16
Laine et al., 2015, EUA	caso-controle	172 gestantes	placenta	PE	metais, idade materna, educação, raça, tabagismo e uso de álcool durante a gravidez, idade gestacional, gravidez anterior, tto com sulfato de magnésio, tto periodontal	21
Ebrahim et al., 2015, Irã	coorte prospectiva	341 gestantes	líquido amniótico	PE	não	19

Autor, Ano, País	Desenho	Número	Matriz Biológica	SHG	Ajuste (confundidor)	Qualidade metodológica
Moyene et al., 2016, República do Congo	caso-controle	176 gestantes	urina materna	PE	idade materna, multiparidade, nível superior de educação, renada familiar, tabagismo durante a gravidez, uso de álcool durante a gravidez, sedentarismo durante a gravidez, uso de vitamina pré-natal, IMC antes da gravidez, estado civil, história familiar de HAS, DM gestacional, deficiência de ferro durante a gravidez	16
Osorio-Yañez et al., 2016, EUA	coorte prospectiva	653 gestantes	urina materna	PE	não	23
Maduray et al., 2017, África do Sul	caso-controle	66 gestantes	cabelo e sague materno	PE	creatinina urinária, idade, IMC antes da gravidez, paridade, ganho de peso na gestação, renda familiar, fumo passivo durante a gravidez, suplementação de ferro, cálcio e multivitaminas durante a gravidez, idade gestacional na coleta de urina,	21
Liu et al., 2018, China	seccional	5,429 gestantes	urina materna	HIG	não	21
Wang et al. 2018, China	caso-controle	102 gestantes	sangue materno, sangue do cordão e placenta	PE	IMC antes da gravidez, idade materna, paridade, idade gestacional na coleta do material, níveis maternos de cálcio e magnésio	17
Soobramoney et al., 2019, África do Sul	caso-controle	66 gestantes	unhas	PE	não	16
Liu et al. 2019, EUA	coorte de nascimento	1,274 gestantes	plasma e hemácias do sangue	PE	idade, IMC, raça, educação, seguro de saúde, tabagismo durante a gravidez, uso de álcool durante a gravidez, paridade, diagnóstico prévio de PE, DM gestacional, reprodução assistida, HAS, autorelato de uso de multivitamínicos, suplementação de cálcio e ferro durante a gravidez, sexo do bebê	23
Bommarito et al., 2019, EUA	caso-controle	383 gestantes	urina materna	PE	idade no parto, raça autorelatada, educação, IMC antes da gravidez, tabagismo durante a gravidez	19
Wang et al., 2020, China	caso-controle	854 gestantes	sangue materno	PE	IMC antes da gravidez, educação, renda familiar, idade gestacional	21

Total de participantes: 10,489, sendo 1,339 (12,8%) diagnosticadas com SHG (23 HC, 245 HIG e 1,071 PE)

Idade das participantes: 15 a 49 anos

9,697 (92,4%) casos não tiveram sua etnia relatada. Dos 792 casos relatados, a maioria era branca.

O tabagismo foi avaliado como variável em 13 estudos, com 7,759 (74%) não tabagistas, 1,693 (16,1%) tabagistas e 246 (2,3%) ex-tabagistas.

A urina foi a matriz biológica usada com maior frequência para avaliação da exposição ao Cd (63,3% - 6,641)

RESULTADOS

Dos 76 artigos identificados, 18 compuseram a revisão, sendo:

- 13 caso-controle
- 3 coortes
- 2 seccionais

Todos escritos em inglês

Principal motivo de exclusão: não se ater ao tema (27).

- Sem SHG e Cd: 15
- Sem SHG: 7
- Sem Cd: 5

QUALIDADE METODOLÓGICA DOWNS AND BLACK

Referência	Downs and Black (checklist)
Lazebnik et al., 1989	15
Tabacova et al., 1994	15
Dawson et al., 1999	12
Kosanovic et al., 2002	15
Vigeh et al., 2006	17
Kosanovic et al., 2007	16
Kolusari et al., 2008	16
Laine et al., 2015	21
Ebrahim et al., 2015	19
Moyene et al., 2016	16
Osorio-Yañez et al., 2016	23
Maduray et al., 2017	21
Liu et al., 2018	21
Wang et al., 2018	17
Soobramoney et al., 2019	16
Liu et al., 2019	23
Bommarito et al., 2019	19
Wang et al., 2020	21

- Composto por 27 itens
- Pontuação média dos estudos foi de $17,6 \pm 2,3$;
- Individualmente: 1 artigo ruim, 11 artigos regulares, 6 artigos bons;
- Variação 12 a 23 pontos;



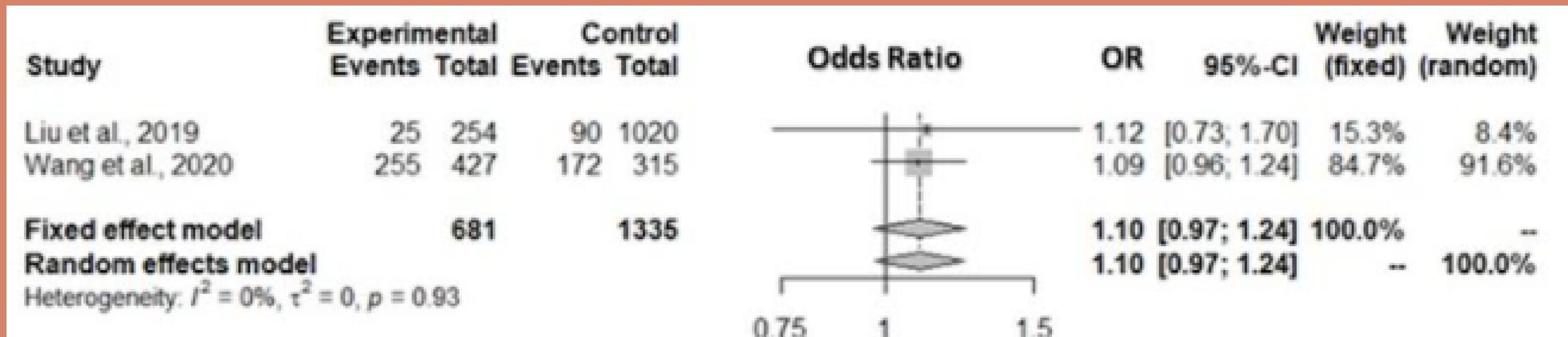
Ruim: <14
Regular: 15-19
Bom: 20-25
Excelente: 26-28

Hooper et al., 2008

METANÁLISE

- A meta-análise foi realizada com dois artigos e mostrou associação positiva entre as mais expostas ao Cd (>0,80 ug/dl sangue materno) e SHG, porém sem significância estatística;

(OR = 1,10 IC95% = 0,97-1,24; p=0,93; I² = 0%)



Conclusão

Os resultados dessa revisão mostraram que as **mais expostas** ao Cd ($>0,80$ ug/dl sangue materno) apresentaram **maior chance de desenvolver SHG**, entretanto **sem significância estatística**.



Mais estudos são necessários, tendo em vista que o Cd é uma substância extremamente **tóxica** e amplamente distribuída no ambiente e as **SHG** podem impactar **negativamente** a saúde materno-infantil.

REFERÊNCIAS

1. Labeznik N, Kuhnert BR, Kuhnert PM. Zinc, cadmium, and hypertension in parturient women. *Am J Obstet Gynecol*. 1989 Aug; 161(2):437-440.
2. Tabacova S, Little RE, Balabaeva L, Pavlova S, Petrov. Complications of pregnancy in relation to maternal lipid peroxides, glutathione, and exposure to metals. *Reproductive Toxicology*. 1994; 8(3):217-224.
3. Dawson EB, Evans DR, Nosovitch J. Third-Trimester Amniotic Fluid Metal Levels Associated with Preeclampsia. *Archives of Environmental Health*. 1999 Nov/Dec; 54(6):412-415.
4. Kosanovic M, Jokanovic M, Jevremovic M, Dobric S, Bokonjic D. Maternal and Fetal Cadmium and Selenium Status in Normotensive and Hypertensive Pregnancy. *Biological Trace Element Research*. 2002; 89:97-103.
5. Vige M, Yokoyama K, Ramezanzadeh F, Dahaghin M, Sakai T, Morita Y, Kitamura F, Sato H, Kobayashi Y. Lead and other trace metals in preeclampsia: A case-control study in Tehran, Iran. *Environmental Research*. 2006; 100:268-275.
6. Kosanovic M, Jokanovic M. The association of exposure to cadmium through cigarette smoke with pregnancy-induced hypertension in a selenium deficient population. *Environmental Toxicology and Pharmacology*. 2007; 24:72-78.
7. Kolusari A, Kurdoglu M, Yildizhan R, Adali E, Edirne T, Cebi A, Demir H, Yoruk IH. Catalase Activity, Serum Trace Element and Heavy Metal Concentrations, and Vitamin A, D and E Levels in Preeclampsia. *The Journal of International Medical Research*. 2008; 36:1335-1341.
8. Laine JE, Ray P, Bodnar W, Cable PH, Boggess K, Offenbacher S, Fry RC. Placental Cadmium Levels Are Associated with Increased Preeclampsia Risk. *PLOS ONE*. 2015 Sep 30; 10(9):e0139341 doi:10.1371/journal.pone.0139341.
9. Ebrahim K, Ashtarinezhad A. The Association of Amniotic Fluid Cadmium Levels with the Risk of Preeclampsia, Prematurity and Low Birth Weight. *Iranian Journal of Neonatology*. 2015; 6(2):1-6.
10. Moyene JPE, Scheers H, Tandu-Umba B, Haufroid V, Buassa-bu-Tsumbu B, Verdonck F, Spitz B, Benoit Nemery B. Preeclampsia and toxic metals: a case control study in Kinshasa, DR Congo. *Environmental Health*. 2016; 15(48):1-12. doi 10.1186/s12940-016-0132-1.
11. Osorio-Yañez C, Gelaye B, Miller RS, Enquobahrie DABaccarelli AA, Qiu C, Williams MA. Associations of Maternal Urinary Cadmium with Trimester-Specific Blood Pressure in Pregnancy: Role of Dietary Intake of Micronutrients. *Biol Trace Elem Res*. 2016 Nov; 174(1):71-81. doi:10.1007/s12011-016-0705-4.
12. Maduray K, Moodley J, Soobramoney C, Moodley R, Naicker T. Elemental analysis of serum and hair from pre-eclamptic South African women. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2017; 43:180-186. doi.org/10.1016/j.jtemb.2017.03.004.
13. Liu H, Xia W, Xu S, Zhang B, Lu B, Huang Z, Zhang H, Jiang Y, Liu W, Peng Y, Sun X, Li Y. Cadmium body burden and pregnancy-induced hypertension. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. 2018; 221:246-251. doi.org/10.1016/j.ijheh.2017.11.001.
14. Wang F, Fan F, Wang L, Ye W, Zhang Q, Xie S. Maternal Cadmium Levels During Pregnancy and the Relationship with Preeclampsia and Fetal Biometric Parameters. *Biological Trace Element Research*. 2018 Apr 12; 186:322-329. doi.org/10.1007/s12011-018-1312-3.
15. Soobramoney C, Maduray K, Moodley J, Moodley R, Naicker T. The Screening of Nails for Selected Essential and Toxic Elements in Normotensive and Pre-Eclamptic Women. *Biological Trace Element Research*. 2018 Aug 02; 189:28-32. doi.org/10.1007/s12011-018-1465-0.
16. Liu T, Zhang M, Guallar E, Wang G, Hong X, Wang X, Mueller NT. Trace Minerals, Heavy Metals, and Preeclampsia: Findings from the Boston Birth Cohort. *J Am Heart Assoc*. 2019;8: e012436. doi: 10.1161/JAHA.119.012436.
17. Bommarito PA, Kim SS, Meeker JD, Fry RC, Cantonwine DE, McElrath TF, Ferguson KK. Urinary trace metals, maternal circulating angiogenic biomarkers, and preeclampsia: a single-contaminant and mixture-based approach. *Environmental Health*. 2019; 18:63. doi.org/10.1186/s12940-019-0503-5.
18. Wang Y, Wang K, Han T, Zhang P, Chen X, Wu W, Feng Y, Yang H, Li M, Xie B, Guo P, Warren JL, Shi X, Wang S, Zhang Y. Exposure to multiple metals and prevalence for preeclampsia in Taiyuan, China. *Environment International*. 2020; 145:1-8. doi.org/10.1016/j.envint.2020.106098.

OBRIGADA!