

Teratologia na Prática Pediátrica

*Lavínia Schüller-Faccini
Maria Teresa Sanseverino
Rossana Mizunski Peres*

INTRODUÇÃO

Uma fração significativa das crianças com defeitos congênitos tem etiologia ambiental. Dessa forma, é muito importante que o profissional na prática pediátrica tenha conhecimento dessas causas não herdadas de defeitos congênitos, bem como suas potenciais interações com os fatores genéticos e suas implicações para a saúde humana, crescimento e desenvolvimento.

Por teratologia entende-se o ramo da ciência médica que se ocupa do estudo da contribuição ambiental ao desenvolvimento pré-natal alterado (Smithells, 1980). Um agente teratogênico é definido como qualquer substância, organismo, agente físico ou estado de deficiência que, estando presente durante a vida embrionária ou fetal, produz uma alteração na estrutura ou função da descendência (Dicke, 1989). Apresentaremos a seguir uma série de considerações que são extremamente importantes para o entendimento da questão da teratogênese em humanos.

CONSEQÜÊNCIAS DA AÇÃO DE UM TERATÓGENO

Os teratógenos agem através de um número relativamente limitado de mecanismos patogênicos, produzindo morte celular, alterações no crescimento dos tecidos (hiperplasia, hipoplasia ou crescimento assincrônico), interferência na diferenciação celular ou em outros processos morfogenéticos. Esses mecanismos afetam eventos básicos do organismo em desenvolvimento, e, geralmente, suas conseqüências atingirão mais de um tecido ou órgão.

Assim, as manifestações da ação de um agente teratogênico na espécie humana podem ser agrupados em classes principais: (1) morte do conceito ou infertilidade; (2) malformações; (3) retardo de crescimento intra-uterino; e (4) deficiências funcionais, incluindo-se aqui o retardo mental. Esses danos podem tanto ter uma causa genética como ambiental e, muitas vezes, uma combinação dessas duas (etiologia multifatorial). Estima-se que cerca de 15% de todas as gestações reconhecidas terminem em aborto e que 3% de todos os recém-nascidos vivos apresentem

algum defeito congênito (Kalter & Warkany, 1983). Nas perdas gestacionais, estima-se uma contribuição de causas cromossômicas em mais de 50% dos abortamentos espontâneos. Com relação aos defeitos congênitos, causas genéticas parecem ser responsáveis por 15-20% destes; fatores ambientais são reconhecidamente responsáveis por 7%; 20% são de etiologia multifatorial, porém, em mais de 50% dos casos, a causa permanece desconhecida (Kalter & Warkany, 1983).

PRINCÍPIOS BÁSICOS DE TERATOLOGIA

A ação de um agente teratogênico sobre o embrião ou feto em desenvolvimento dependerá de diversos fatores, destacando-se (Wilson, 1977):

Estágio de desenvolvimento do conceito. A susceptibilidade a agentes teratogênicos varia segundo o estágio de desenvolvimento do conceito no momento da exposição. Se esta ocorre nas duas primeiras semanas após a concepção, produz-se um efeito de tudo-ou-nada, ou seja, pode haver letalidade do embrião ou nenhuma anomalia; o período de organogênese entre a 3.^a e a 8.^a semana é o mais crítico com relação às malformações; após isso, os efeitos se produzem principalmente no sistema nervoso central (que continua se diferenciando) e também sobre o crescimento fetal.

Relação entre dose e efeito. As manifestações do desenvolvimento anormal aumentam à medida que se incrementa a dose do agente, variando desde nenhum efeito, passando pelos danos funcionais e malformações até a morte do conceito.

Genótipo materno-fetal. A heterogeneidade genética, tanto da mãe como do feto, pode conferir maior susceptibilidade ou resistência à manifestação de um determinado agente. Os defeitos de fechamento de tubo neural (espinha bífida) são um bom exemplo de defeitos nos quais a susceptibilidade genética desempenha importante fator.

Mecanismo patogênico específico de cada agente. Os agentes teratogênicos atuam por mecanismos específicos sobre as células e tecidos em desenvolvimento, como, por exemplo, al-

terando o crescimento de um tecido, interferindo com a diferenciação celular ou morfogênese fetal e provocando a morte celular.

ALGUMAS QUESTÕES METODOLÓGICAS: POR QUE É TÃO DIFÍCIL IDENTIFICAR UMA DROGA TERATOGÊNICA?

A possível relação do uso de fármacos durante a gravidez com o aparecimento de efeitos adversos sobre o embrião ou o feto gera um grande número de dúvidas. Estima-se que um ser humano possa estar exposto a, aproximadamente, 5.000.000 diferentes substâncias químicas, mas, destas, apenas em torno de 1.500 foram testadas em animais e pouco mais de 30 são comprovadamente teratogênicas no homem (Shepard, 1992). Esse pequeno número se deve, em parte, às dificuldades de investigação de teratogenicidade nos humanos (Heinonen *et al.*, 1977).

Tradicionalmente, os estudos experimentais em animais fornecem a base de triagem para a verificação do potencial teratogênico de um determinado agente. Essas investigações têm o papel fundamental de elucidar os princípios e mecanismos da teratogênese, mas não têm sido bem-sucedidas na identificação de teratogênicos humanos devido às diferenças genéticas entre as espécies. Por exemplo, os corticosteróides, potentes teratogênicos em roedores, são aparentemente seguros para o homem; por outro lado, a talidomida, um teratogêno potente para o homem, é aparentemente seguro para a maioria dos animais. Assim, a evidência definitiva que demonstra se uma droga é teratogênica ou não para humanos deve ser procurada no próprio homem.

Até hoje, a identificação dos teratogênicos para o homem tem sido realizada principalmente pela observação inicial feita por clínicos atentos na prática médica diária, através de relatos de caso. Este foi o caso, por exemplo, da rubéola e da talidomida (Lenz, 1992). Mas os relatos de caso tendem a superestimar o potencial teratogênico de um fármaco, pois são publicados preferencialmente os casos com efeito reprodutivo adverso (uma malformação, por exemplo), enquanto os casos em que crianças nasceram normais após a exposição tendem a passar despercebidos. Um exemplo de uma droga que foi falsamente incriminada como teratogênica por relatos de caso foi o antiemético benedectina (doxilamina com piridoxina), que mais tarde foi demonstrada como sendo segura por estudos epidemiológicos (Brent, 1995).

Estudos epidemiológicos, portanto, são fundamentais para confirmar ou afastar essas hipóteses. A detecção do ácido valpróico como um teratogêno em humanos é um exemplo de uma hipótese levantada pela observação clínica (Robert & Guibaud, 1982), que foi imediatamente testada através de dados de registros locais (Robert e cols., 1984) e, finalmente, confirmada por estudos epidemiológicos em outros locais (Martinez-Frias e cols., 1989; Mastroiacovo e cols., 1983). Os estudos epidemiológicos em teratogênese geralmente são de dois tipos principais, que descreveremos sucintamente:

A) Estudos caso-controle. Parte-se de uma série de crianças com malformações específicas, questionando-se as mães sobre ingestão de medicamentos durante a gravidez. Como controle, faz-se a mesma averiguação para um grupo de igual número de crianças normais. O grande problema desse tipo de investigação é que depende muito da memória materna, e sabe-se, atualmente, que mães de crianças malformadas e normais valorizam e

relatam de forma diferente as medicações usadas durante o período gestacional.

B) Estudos prospectivos (coorte). Parte-se de uma série de mulheres grávidas que estiveram expostas a um determinado fármaco e observa-se, após o nascimento, a saúde dos bebês. Como controle, usa-se uma série igual de mulheres grávidas com exposições consideradas seguras. Esta é a melhor metodologia, mas tais estudos são difíceis, pois, devido à raridade dos defeitos congênitos, é necessário grande número de mulheres expostas.

Fica claro, assim, por que a comprovação da teratogenicidade ou da segurança de muitos fármacos é uma tarefa complexa e de difícil interpretação.

TERATÓGENOS: SUBSTÂNCIAS QUÍMICAS

No Quadro XVI.1 apresentamos uma relação das principais substâncias químicas, incluindo os fármacos e drogas de uso social com risco teratogênico significativo em humanos. Discutiremos a seguir alguns desses teratogênicos que consideramos de maior relevância para a prática pediátrica.

Agentes alquilantes (bussulfan, clorambucil, ciclofosfamida etc.) e antimetabólicos (aminopterin, azauridina, 5-FU, metotrexate, citarabina, 6-MP) antineoplásicos (Koren *et al.*, 1990; Koren & Nulman, 1994)

Ainda que as drogas utilizadas na quimioterapia do câncer pertençam a diversos grupos farmacológicos, sua característica comum é a capacidade de interferir com a divisão celular. Isso as coloca como potenciais fatores de dano ao embrião em desenvolvimento. Estudos em animais mostram que a maioria das drogas antineoplásicas são teratogênicas e o período de maior sensibilidade é o da organogênese. A quimioterapia, no primeiro trimestre de gravidez, pode manifestar-se por morte do embrião ou malformações congênitas graves. Dentre as malformações já descritas, incluem-se meningocele, anencefalia, hipoplasia cerebral, malformações de face, palato fendido, microftalmia,

Quadro XVI.1 Agentes químicos com risco teratogênico significativo em humanos

Ácido valpróico	Etanol
Antiinflamatórios não-esteróides	Fenitoína
Alquilantes (ciclofosfamida/bussulfan)	Hormônios androgênicos
Anticoagulantes cumarínicos	Isotretinoína/Etretinato
Aminopterin/metotrexate	Lítio
Bifenis policlorinados	Mercúrio orgânico
Captopril/Enalapril	Misoprostol
Carbamazepina	Metimazol
Chumbo	Propiltiouracil
Cocaína	Talidomida
Dietilestilbestrol	Tetraciclina e derivados
	Trimetadona

opacificação corneana, agenesia de rim, defeitos de membros, anomalias cardíacas, ovários hipoplásicos, retardo de crescimento intra-uterino e outras anomalias múltiplas. A aminopterina, ainda que raramente usada hoje, é a responsável por um quadro clínico característico, a síndrome da aminopterina fetal, que se apresenta com disostose cranial, hidrocefalia, hipertelorismo, anomalias de orelha, micrognatia e palato fendido.

Risco de teratogenicidade. Baseado apenas em relatos de caso e séries de casos, o que pode superestimar o risco, este estaria estimado em 10 a 50% para os fetos expostos no primeiro trimestre de gestação. O risco para combinação de drogas é discretamente maior do que a monoterapia. É importante salientar que o risco no segundo e terceiro trimestres de gravidez é provavelmente pequeno para malformações congênitas, uma vez que o período crítico da organogênese já está terminado. Por outro lado, os riscos de morte fetal e de retardo de crescimento ainda permanecem altos nesse período.

Outros riscos podem estar presentes após o nascimento das crianças expostas, como alterações hematopoéticas ou mesmo desenvolvimento de tumores.

Anticonvulsivantes (Finnel *et al.*, 1995)

O uso de anticonvulsivantes durante a gravidez representa um problema especial, pois os riscos da epilepsia são grandes tanto para a mãe como para o feto, e, por outro lado, os medicamentos utilizados no seu controle também são potenciais teratogênicos. A própria epilepsia parece predispor a um risco aumentado de malformações na prole. O quadro clínico causado pelas medicações bem como os riscos teratogênicos variam conforme o anticonvulsivante:

(a) **Hidantoína.** Causa a chamada síndrome da hidantoína fetal, caracterizada principalmente por retardo de crescimento intra-uterino, retardo mental, microcefalia, fâcies dismórfica, hipoplasia de falanges distais, palato fendido e lábio leporino. O risco para a síndrome típica é de 5 a 10% dos fetos expostos, mas observa-se um risco de até 30% de expressão parcial da síndrome, incluindo, por exemplo, retardo mental isolado.

(b) **Trimetadiona.** Atualmente com uso bastante restrito, é uma droga que leva a um quadro bastante grave, com retardo de crescimento intra-uterino, anomalias cardíacas, microcefalia, palato fendido e lábio leporino, orelhas displásicas, fâcies dismórfica, retardo mental e morte pós-natal. A estimativa da incidência da síndrome da trimetadiona fetal é baseada apenas em relatos de caso e chega a 83% de risco, enquanto o risco de morte neonatal ou na infância chega a 30%. Há uma incidência aumentada de complicações perinatais.

(c) **Carbamazepina.** Apresenta um risco de 1% para defeitos de fechamento de tubo neural (DTN), como meningomielocelos. Não parece estar relacionada com comprometimento neurocomportamental ou retardo mental posterior.

(d) **Ácido valpróico.** Risco de 1 a 2% de defeito de fechamento de tubo neural (espinha bífida com meningomielocelo) e também defeitos de sistema nervoso central, microcefalia, anomalias cardíacas e faciais e retardo mental, além de risco aumentado de complicações perinatais.

(e) **Fenobarbital.** Apesar de não se conhecer uma síndrome específica produzida pelo fenobarbital, acumulam-se evidências de possíveis seqüelas neurocomportamentais, como diminuição de QI e maior probabilidade de ocorrência de complicações neonatais, como letargia perinatal, irritabilidade e dificuldades de alimentação.

Anticoagulantes cumarínicos (Koren & Nulman, 1994)

A síndrome do warfarin fetal é outra entidade causada por teratôgeno bem conhecida e caracteriza-se por um distúrbio ósseo (condrodysplasia punctata), hipoplasia nasal, defeitos de crânio, malformações de olhos e orelhas e sistema nervoso central, retardo mental, atrofia óptica e espasticidade. Em média, 16% dos fetos expostos apresentam malformações, 3% hemorragias e, em 8% dos casos, ocorre morte pré ou neonatal.

Antiinflamatórios inibidores da prostaglandina sintetase (ibuprofen, naproxen, fenoprofen etc.) (Rudolph, 1981)

Os inibidores da prostaglandina sintetase têm propriedade de diminuir a atividade uterina e prolongar a gestação em ratos. Em virtude disso, esses fármacos foram utilizados também como tocolíticos em trabalhos de parto prematuros em humanos. A grande preocupação, entretanto, decorre da observação de que esses agentes, quando usados no terceiro trimestre, estão associados com fechamento prematuro do ducto arterioso e hipertensão pulmonar no feto ou neonato. Esse fato não comanda o uso de tais drogas durante o terceiro trimestre. Não há observação de riscos no primeiro e segundo trimestres de gravidez.

Captopril/enalapril: inibidores da enzima conversora da angiotensina (eca) (Barr, 1994)

Este é um grupo de substâncias que representaram um grande avanço no tratamento da hipertensão. Entretanto, atualmente são considerados teratogênicos de segundo e terceiro trimestres de gravidez, pois seu efeito sobre o conceito só se observa nesse período. Em pacientes tratadas nesse período da gestação, existe uma série de casos relatados de fetos com uma seqüência característica de defeitos: anúria, oligodrâmnios, hipotensão neonatal, displasia renal, deformidades decorrentes da compressão fetal por oligodrâmnios (como hipoplasia pulmonar) e hipoplasia de ossos do crânio. A mortalidade pré e perinatal nessa situação é grande. Também se relatam casos de persistência do ducto arterioso. Estudos em animais reproduzem esses efeitos teratogênicos de uma forma dose-dependente. Deve-se considerar, entretanto, que talvez parcialmente os danos fetais decorram da própria hipertensão materna.

Carbonato de lítio (Jacobson *et al.*, 1992)

Esse fármaco tem uma importância muito grande no tratamento das doenças depressivas. Seu potencial teratogênico é específico e aumenta o risco de cardiopatias congênitas, especialmente a anomalia de Ebstein. Não se detecta risco para outro tipo de anormalidade, nem retardo mental. O risco para anomalia de Ebstein, inicialmente estimado em 7-8%, em estudos mais recentes parece ser menor (entre 1 e 5%). No segundo e terceiro trimestres não existe risco.

Cocaína (Rieder, 1994)

A cocaína é um potente vasoconstritor, e diversas malformações atribuídas ao seu uso resultam de um mecanismo patogênico chamado disrupção vascular, o que significa defeitos gerados por distúrbios no fluxo sanguíneo normal do embrião ou feto. Existe uma clara e causal associação entre lesões disruptivas no sistema nervoso central geradas por isquemia ou hemorragia e uso materno de cocaína. Entre outras anomalias associadas estão atresias intestinais e defeitos de redução de membros. Outro efeito proeminente é o descolamento prematuro de placenta, microcefalia e retardo mental, além de retardo de crescimento pré-natal, quando o uso é prolongado ao segundo e terceiro trimestres. O risco é dependente da via de administração e do período de gravidez. Ao contrário da maioria dos teratógenos, o principal risco está no uso durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez. Há evidências de que, quando uma mulher usa cocaína por via nasal e apenas "socialmente", interrompendo o uso no primeiro trimestre, não existe risco significativo de dano neurocomportamental. No outro extremo estão as mulheres que usaram cocaína durante toda a gestação: o risco de disrupção vascular e descolamento prematuro de placenta é muito maior, e mais ainda se a droga foi utilizada por via injetável. O uso de cocaína pela mãe, nos dois últimos trimestres, também aumenta significativamente a chance de prematuridade, retardo de crescimento e complicações neurocomportamentais.

Etanol (Koren & Nulman, 1994)

A síndrome fetal alcoólica (FAS) caracteriza-se por retardo mental, microcefalia, coordenação motora pobre, hipotonia, hiperatividade, dismorfias faciais como nariz pequeno e antevertido, micrognatia com retrognatia (na infância) e prognatismo (na adolescência), fissuras palpebrais pequenas, filtro nasal hipoplásico, lábios superiores finos, microftalmia, retardo de crescimento pré e pós-natal. Ocasionalmente, podem associar-se também outras patologias em diversos órgãos. O risco para ocorrência da síndrome completa está estabelecido para consumidoras crônicas de álcool (quatro ou mais drinques/dia) no primeiro trimestre de gravidez. Entretanto, é importante considerar que nem sempre a síndrome se apresenta completa, podendo a seqüela do consumo ser apenas retardo mental e/ou microcefalia. Para esses efeitos menos pronunciados, mas igualmente graves, como é o caso do retardo mental, doses inferiores e em períodos do segundo e terceiro trimestres de gravidez podem ser suficientes. O limiar seguro para o álcool ainda não está identificado.

Misoprostol

O uso do misoprostol como abortivo sem acompanhamento médico pode levar a uma gestação que não se perde e gera uma ansiedade adicional na mãe devido ao risco para o feto (embrião). Em relação ao risco para a saúde embriofetal, os dados da literatura não são definitivos, visto que ainda não são disponíveis estudos epidemiológicos controlados com um grande número de gestantes expostas. Em animais, a droga não se mostrou teratogênica. Acumulam-se relatos de casos retrospectivos em humanos, de crianças com defeitos de redução de membros e/ou seqüência de Möbius associados ao uso dessa substância pelas mães durante o período de embriogênese. Desde então, vários outros casos têm sido relatados, incluindo seqüência de Möbius e lesões variadas do sistema nervoso central (Gonzalez *et al.*, 1998).

Na nossa experiência (Schüler *et al.*, 1999), o seguimento de 64 gestantes que deram à luz recém-nascidos vivos, não foi observado aumento na taxa de defeitos maiores. Também nenhum caso de Möbius, defeitos cranianos ou redução de membros foi registrado nessa amostra. Por outro lado, um recente estudo caso-controle reunindo 94 crianças com seqüência de Möbius detectou uma freqüência significativamente mais alta de uso de misoprostol no primeiro trimestre (por tentativas de abortamento) nas mães dessas crianças quando comparadas a um grupo-controle de 94 crianças com defeitos de fechamento de tubo neural (Pastuszak *et al.*, 1998). Mais estudos devem ser dirigidos para elucidação do potencial teratogênico dessa droga. A conclusão atual é de que o misoprostol é um teratógeno quando usado no primeiro trimestre de gravidez, podendo levar à perda gestacional ou a malformações, especialmente seqüência de Möbius, defeitos de redução de membros e diversas anomalias do sistema nervoso central. O risco desses defeitos não pode ser determinado com os dados atualmente disponíveis. Considerando a alta freqüência de seu uso como abortivo e um estudo prospectivo negativo, estima-se, grosseiramente, que seja menor que 10% dos fetos expostos.

Propiltiouracil (Kock & Merkus, 1983)

O propiltiouracil (PTU) é um antitireóideo cujo risco principal para o feto é o desenvolvimento posterior de hipotireoidismo na criança. Esse risco é estimado em 10% dos fetos expostos. Mas, como o próprio hipertireoidismo materno pode levar a danos na prole, como perda gestacional ou baixo peso ao nascimento, o tratamento é indicado e o PTU é a droga de escolha. Em raros casos, o PTU pode ser hepatotóxico.

Retinóides sistêmicos (isotretinoína, etretinato) (Lammer *et al.*, 1985)

Atualmente, esses congêneres da vitamina A são os mais potentes teratógenos conhecidos em humanos. A isotretinoína é utilizada no tratamento da acne cística grave e resistente a outros tipos de terapia. O etretinato é prescrito para pacientes com psoríase e outros distúrbios de queratinização. Os danos para o conceito são graves: anomalias craniofaciais, de sistema nervoso central, cardiovasculares, hepáticas e tímica. Os defeitos de orelha são característicos, apresentando-se como microtia e baixa implantação do pavilhão auricular. Os defeitos de sistema nervoso central incluem microcefalia, hidrocefalia, retardo mental, entre outros. No sistema cardiovascular, mais freqüentemente se encontram transposição de grandes vasos, tetralogia de Fallot, defeitos septais ventriculares e defeitos de arco aórtico. Um dado importante é que o retardo mental pode aparecer mesmo na ausência de outras malformações. Para as preparações por via oral, o risco estimado varia, mas está em torno de 40 a 50% dos fetos expostos, e 80% dessas anomalias são de sistema nervoso, incluindo o retardo mental. As preparações tóxicas à base de ácido retinóico, como cremes de beleza, não estão associadas a esse risco.

Talidomida (Saldanha, 1994)

A síndrome clássica, descrita na década de 60, inclui, além da perda gestacional, malformações graves, especialmente de membros (sendo a focomelia o defeito que mais chamou a aten-

ção para sua identificação). anomalias cardíacas, renais, microtia, anotia e surdez. Essa droga é muito específica para o período gestacional de uso, e o risco estimado foi de 20% para os fetos expostos entre o 34.º e 50.º dias de gravidez. Depois de identificada sua teratogenicidade no início dos anos 60, foi retirada imediatamente do mercado. Em alguns países, como o Brasil, por exemplo, continua a ser utilizada para o tratamento da hanseníase, e diversos casos da embriopatia por talidomida já foram descritos aqui nos anos 80 e 90 (Castilla e cols., 1996). Atualmente, um outro uso potencial desse fármaco é para algumas complicações da AIDS, o que torna possível a volta da síndrome da talidomida fetal no nosso tempo.

Agentes ambientais (Hanson, 1997; Koren & Nulman, 1994)

Dentre os agentes ambientais aos quais as populações humanas estão expostas, o de maior risco teratogênico potencial é o

metilmercúrio ou mercúrio orgânico, que ficou especialmente conhecido após a tragédia de Minamata, no Japão, onde muitas mulheres comeram peixe contaminado por esse metal resultante de poluição industrial. As conseqüências principais são danos graves ao sistema nervoso central (paralisia cerebral) e microcefalia.

TERATÓGENOS: AGENTES BIOLÓGICOS

Os agentes biológicos são responsáveis por cerca de 3% de todas as malformações congênitas (Brent, 1986a). Os efeitos reconhecidos de tais agentes no feto incluem morte fetal, retardo de crescimento intra-uterino, defeitos congênitos e retardo mental. A patogênese dessas anormalidades pode ser atribuída geralmente à direta invasão do feto, com inflamação dos tecidos fetais e morte celular (Spranger *et al.*, 1982). No Quadro XVI.2, apresentamos as manifestações das infecções congênitas de maior interesse para a prática pediátrica.

Quadro XVI.2 Teratógenos biológicos conhecidos e suas conseqüências

I. VÍRUS	Perda fetal	RCIU	ANOMALIAS CONGÊNITAS MAIS FREQUENTES
Rubéola	+	+	Oculares: catarata, microftalmia, glaucoma, retinopatia Cardiovasculares: PDA, estenose pulmonar, defeitos septais, miocardite Sistema nervoso central: microcefalia, retardo mental, hipotonia e convulsões, encefalite Distúrbios funcionais: surdez neurossensorial, hepatite e icterícia, trombocitopenia e anemia, osteíte, defeitos imunes, exantema, distúrbios endócrinos (deficiência de hormônio de crescimento, <i>diabetes mellitus</i> e hipotireoidismo)
Citomegalovírus	+/-	+	Sistema nervoso central: microcefalia com calcificações periventriculares, eventualmente hidrocefalia Distúrbios funcionais: retardo mental, espasticidade, hipotonia Oculares: coriorretinite, atrofia óptica, microftalmia Outras: hepatite, trombocitopenia, icterícia, anomalias gastrintestinais e cardiovasculares com menor freqüência
Herpes simples	+	+	Sistema nervoso central: microcefalia, microftalmia, calcificações intracranianas, retardo mental Oculares: displasia retiniana, coriorretinite Outras: ducto arterioso patente, vesículas cutâneas, falanges distais hipoplásicas
Varicela/Zoster	+	+	Sistema nervoso central e periférico: microcefalia com atrofia cortical, retardo mental, convulsões, paralisia de nervos periféricos, fraqueza muscular, paralisia ou atrofia muscular Oculares: microftalmia, catarata, coriorretinite Distúrbios funcionais: hipoacusia Outras: anomalias de membros secundárias a denervação, anomalias cutâneas
→ Sífilis	+	+/-	Manifestações precoces: hepato e esplenomegalia secundárias a hepatite, linfadenite generalizada, anemia, trombocitopenia e/ou manifestações leucemóides, rinite, lesões e exantema, osteíte (pseudoparalisia de Parrot) Manifestações intermediárias: nefrose, hidrocefalia progressiva, meningite, convulsões, hemiplegia Manifestações tardias (após os 2 anos): dentes de Hutchinson, queratite intersticial, surdez neurossensorial, bossa frontal, diminuição da acuidade visual, retardo mental, hidrocefalia, convulsões, paralisia dos nervos cranianos e atrofia óptica
→ Toxoplasma	+	+	Sistema nervoso central: microcefalia, hidrocefalia, calcificação intracraniana, retardo mental, convulsões Oculares: coriorretinite, microftalmia, glaucoma e catarata Outras: hepatite, trombocitopenia, pneumonite, diarreia, exantema, linfadenopatia

RCIU: retardo de crescimento intra-uterino; PDA: persistência do ducto arterioso.

SARAY
HENRI

Entre todos os agentes biológicos comprovadamente teratogênicos, o vírus da rubéola é o que apresenta maior impacto em termos de saúde pública: a infecção materna, no 1.º trimestre, está associada com infecção fetal em até 81% dos casos (Webster, 1998; Figueroa Damian *et al.*, 1999). Além disso, a infecção, durante as primeiras 10 semanas de gestação, está associada invariavelmente ao surgimento de anormalidades, sendo estas múltiplas se houve infecção fetal nas primeiras oito semanas (Miller *et al.*, 1982).

TERATÓGENOS: AGENTES FÍSICOS (radiação, hipertermia)

Radiação

No ser humano, os maiores efeitos sobre o feto associados à radiação são retardo mental, microcefalia e retardo de crescimento. Estima-se que a incidência geral de malformações para fetos expostos *in utero*, durante os 4 primeiros meses da gestação, está em torno de 0 a 1 caso por 1.000 irradiados por 1 rad. O risco teórico máximo atribuído à exposição a 1 rad é de aproximadamente 0,003%, sendo, portanto, muitas vezes menor que o risco de abortamento, malformações espontâneas ou doenças genéticas. Por essa razão, não há nenhum dado sugerindo que haja aumento do risco de aborto para o feto, nem retardo do crescimento ou malformações congênitas com doses menores que 5 rads, como ocorre nas exposições a raios X para fins diagnósticos (Brent, 1986b).

Os riscos para microcefalia e retardo mental devido às radiações ionizantes são maiores quando a exposição ocorre entre a 8.ª e 15.ª semanas de idade gestacional. Durante esse período, o risco para retardo mental grave é de aproximadamente 4% para exposições de 10 rads e 60% para exposições de 150 rads. Doses muito maiores (>50 rads) são necessárias para afetar o feto entre a 16.ª e 25.ª semanas de idade gestacional. Não parece haver um aumento do risco para retardo mental em fetos expostos a radiação ionizante em doses inferiores a 5 rads em idades gestacionais inferiores a 8 semanas ou superiores a 25 semanas (Committee on Biological Effects of Ionizing Radiation, National Research Council, 1990).

Em relação à carcinogênese, Doll e Wakeford (1997) postulam que doses iguais ou superiores a 10 rads recebidas pelo feto *intra-útero* produzem um conseqüente aumento do risco para câncer infantil, sendo o coeficiente de risco nesse nível de exposição de aproximadamente 6%, apesar de o valor exato desse risco permanecer incerto.

Hipertermia

Em relação a humanos, a teratogenicidade causada pela hipertermia não está completamente estabelecida. Vários estudos demonstraram um aumento significativo na taxa de defeitos de tubo neural, microftalmia, microcefalia e defeitos distais de membros em filhos de gestantes que sofreram um grau importante de hipertermia, definida como uma temperatura corporal de mais de 38,9°C (Graham *et al.*, 1998).

TERATÓGENOS: FATORES MATERNOS

Uma categoria adicional de potenciais agentes teratogênicos está representada pelos fatores metabólicos e genéticos maternos (Hanson, 1997):

Diabetes mellitus

Evidências apontam que o diabetes juvenil insulino-dependente aumenta não somente o risco de perdas fetais, mas também de malformações congênitas, sendo a magnitude global do aumento desses riscos para feto duas a três vezes maior do que o risco da população em geral. A regressão caudal (incluindo a agenesia sacral), apesar de etiologicamente heterogênea, é claramente mais freqüente em neonatos de mães portadoras de diabetes insulino-dependente, assim como cardiopatias congênitas. Outros defeitos congênitos, como malformações renais, arinencefalia e holoprosencefalia, defeitos de tubo neural e fendas oropalatinas, parecem ser mais freqüentes nesse grupo, porém a magnitude do risco desses tipos de malformações entre gestantes diabéticas provavelmente é baixa.

Fenilcetonúria

A fenilcetonúria materna é associada claramente a sérios riscos para o feto exposto, já que a gestação em mães fenilcetonúricas não tratadas resulta em altas exposições do feto heterozigoto à fenilalanina, ao ácido fenilpirúvico e a outros metabólitos potencialmente tóxicos. Isso leva a um importante dano fetal, incluindo retardo mental em 90% dos casos e malformações congênitas, tais como microcefalia, cardiopatias, anomalias vertebrais e estrabismo em cerca de 25% das crianças. Por sua vez, os esforços recentes no tratamento de mulheres adultas com fenilcetonúria têm demonstrado resultados encorajadores com respeito ao seguimento das gestações nesse grupo de pacientes: até o momento, há registro de diversas crianças aparentemente normais nascidas de mães com fenilcetonúria que tiveram orientação dietética durante as suas gestações.

Deficiências nutricionais

Até recentemente, com a exceção da deficiência grave de iodo, poucos dados de estudos em humanos ligavam distúrbios isolados nutricionais com anomalias fetais.

A desnutrição materna parece estar associada somente a retardo do crescimento *intra-uterino*, e há dados controversos associando a perda significativa de peso materno no início da gestação a defeitos de tubo neural.

A deficiência de ácido fólico, um co-fator essencial na biossíntese celular, está associada a certos defeitos congênitos, principalmente defeitos de tubo neural, malformações cardíacas e fendas faciais. Até o momento, não se sabe se essa relação é limitada a uma única vitamina, como o ácido fólico, ou se outros fatores nutricionais, tais como a metionina e a vitamina B12, também podem contribuir para esse risco. Desse modo, o *Public Health Service* recomenda o consumo de ácido fólico na dosagem de 0,4 mg/dia para mulheres em idade reprodutiva, ou, então, o consumo de ácido fólico de 0,4 a 0,8 mg/dia (dependendo do autor) iniciado um mês antes da concepção e estendendo-se até a 12.ª semana de idade gestacional (Czeizel & Dudas, 1992; Khoury *et al.*, 1996; MRC, 1991; Shaw *et al.*, 1995).

SISTEMAS DE INFORMAÇÃO SOBRE AGENTES TERATOGÊNICOS

Como a bibliografia sobre teratogenicidade é muito ampla, encontra-se espalhada em diversos tipos de revistas científicas e

precisa constantemente ser atualizada, surgiram, em diversos países da Europa e da América do Norte, serviços especializados para fornecer esse tipo de informação a médicos e pacientes em geral. Esses serviços difundiram-se especialmente durante a década de 80 e apresentam-se também como importantes fontes de dados para investigação sobre potencial teratogênico de diversos agentes, através do exame dos recém-nascidos de mães expostas. Seu caráter prospectivo evita o viés de memória materna, além de reunir grande número de gestantes expostas a diversas substâncias. No Brasil, existe uma rede nacional (SIAT: Sistema Nacional de Informações sobre Agentes Teratogênicos) operando desde 1990, com serviços gratuitos em Porto Alegre, Rio de Janeiro, São Paulo e Campinas.

BIBLIOGRAFIA

- BARR M. Teratogen update: angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Teratology*, 50:399-409, 1994.
- BRENT RL. Evaluating the alleged teratogenicity of environmental agents. *Clin Perinatol*, 13(3):609-613, 1986a.
- BRENT RL. The effects of embryonic and fetal exposure to X-ray, microwaves and ultrasound. *Clin Perinatol*, 13(3):615-647, 1986b.
- BRENT RL. Bedectin: review of the medical literature of a comprehensively studied human nonteratogen and the most prevalent teratogen-litigen. *Reprod Toxicol*, 9:337-349, 1995.
- CASTILLA EE, ASHTON-PROLLA P, BARREDA-MEJIA E, BRUNONI D, CAVALCANTI DP, CORRÊA NETO J *et al.* Thalidomide, a current teratogen in South America. *Teratology*, 54(6):273-277, 1996.
- Committee on Biological Effects of Ionizing Radiation, National Research Council. Other somatic effects. In: Beir V (ed). *Effects of exposure to low levels of ionizing radiation*. Washington, DC, National Academy Press, 1990.
- CZEIZEL AE, DUDAS I. Prevention of the first occurrence of neural tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med*, 327:1832-1835, 1992.
- DICKE JM. Teratology: principles and practice. *Medical Clinics of North America*, 73:567-582, 1989.
- DOLL R, WAKEFORD R. Risk of childhood cancer from fetal irradiation. *British J Radiology*, 70:130-139, 1997.
- FIGUEROA DAMIAN R, ORTIZ IBARRA FJ, ARREDENDO GARCIA JL, AHUED AHUED JR. The outcome of pregnancies complicated by rubella, 1990-1997. *Salud Publica Mex*, 41(4) 271-7, 1999.
- FINNELL RH, NAU H, YERBY MS. Teratogenicity of antiepileptic drugs. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS. *Antiepileptic Drugs*, 4th ed. New York, Raven Press, 1995.
- GONZALEZ CH, MARQUES-DIAS MJ, KIM CA, SUGAYAMA SMM, DA PAZ JA, HUSON SM, HOLMES LB. Congenital abnormalities in Brazilian children associated with misoprostol misuse in first trimester of pregnancy. *Lancet*, 351:1624-27, 1998.
- GRAHAM JM, EDWARDS MJ, EDWARDS MJ. Teratogen update: Gestational effects of maternal hyperthermia due to febrile illness and resultant patterns of defects in humans. *Teratology*, 58:209-221, 1998.
- HANSON JW. Human Teratology. In: Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE (eds). *Emery and Rimoin's-Principles and Practice of Medical Genetics*, 3th ed. New York, Churchill Livingstone, 1997. pp 697-724.
- HEINONEN OP, SLONE D, SHAPIRO S. *Birth defects and drugs in pregnancy*. Littleton, Publishing Science Group, 1977.
- JACOBSON SJ, JONES K, JOHNSON K *et al.* Prospective multicentre study of pregnancy outcome after lithium exposure during first trimester. *Lancet*, 339:530-533, 1992.
- KALTER H, WARKANY J. Congenital malformations: etiological factors and their role in prevention (first of two parts). *N Engl J Med*, 308:424-431, 1983.
- KHOURY MJ, SHAW GM, MOORE CA, LAMMER EJ, MULINARE J. Does periconceptional multivitamin use reduce the risk of neural tube defects associated with other birth defects? Data from two population-based case-control studies. *Am J Med Genet*, 61:30-36, 1996.
- KOCK HCLV, MERKUS JMWM. Graves' disease during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 14:323-330, 1983.
- KOREN G, NULMAN I. Teratogenic drugs and chemicals in humans. In: Koren G. *Maternal fetal toxicology: a clinician's guide*. New York, Marcel Dekker, 1994.
- KOREN G, WEINER L, LISHNER M *et al.* Cancer in pregnancy: identification of unanswered questions on maternal and fetal risks. *Obstet Gynecol Surv*, 45:509-514, 1990.
- LAMMER EJ, CHEN DT, HOAR RM *et al.* Retinoic acid embryopathy. *N Engl J Med*, 313:837-841, 1985.
- LENZ W. A personal perspective on the thalidomide tragedy. *Teratology*, 46:417-418, 1992.
- MARTINEZ-FRIAS ML, SALVADOR J, RODRIGUEZ-PINILLA E. Valproate and spina bifida. *Lancet*, 1:1392-1393, 1989.
- MASTROIACOVO P, BERTOLLINI R, MORANDINI S, SEGNI G. Maternal epilepsy, valproate exposure and birth defects. *Lancet*, 2:1499, 1983.
- MILLER E, CRADOCK-WATSON JE, POLLOCK TM. Consequences of confirmed maternal rubella at successive stages of pregnancy. *Lancet*, 10:783-784, 1982.
- MRC (Medical Research Council Vitamin Study Research Group). Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet*, 1991, 338:131-137.
- OPITZ JM. *Tópicos recentes em genética clínica*. Ribeirão Preto, Ed. Soc. Bras. Genética, 1982.
- PASTUSZAK AL, SCHÜLER L, SPECK-MARTINS CE, COELHO KEFA, CORDELLO SM, VARGAS F *et al.* Use of misoprostol during pregnancy and Möbius syndrome in infants. *New Engl J Med*, 338(26):1881-1885, 1998.
- RIEDER MJ. How much fire under the smoke? The effects of exposure to cocaine on the fetus. *Can Med Assoc J*, 151:1567-1569, 1994.
- ROBERT E, GUIBAUD P. Maternal valproic acid and congenital neural tube defects. *Lancet*, 2:937, 1982.
- ROBERT E, LOFKVIST E, MAUGUIERE F. Valproate and spina bifida. *Lancet*, 2:1392, 1984.
- RUDOLPH AM. The effects of nonsteroidal antiinflammatory compounds on fetal circulation and pulmonary function. *Obstet Gynecol*, 58(suppl):63s-67s, 1981.
- SALDANHA PH. A tragédia da talidomida e o advento da teratologia experimental. *Rev Bras Genet*, 17(4):449-464, 1994.
- SHAW GM, SCHAFFER D, VELIE EM, MORLAND K, HARRIS JA. Periconceptional vitamin use, dietary folate and the occurrence of neural tube defects. *Epidemiology*, 6:219-226, 1995.
- SHEPARD TH. *Catalog of teratogenic agents*, 7th ed. Baltimore, The Johns Hopkins University Press, 1992.
- SCHÜLER L, PASTUSZAK A, SANSEVERINO MTV, ORIOLI I, BRUNONI D, ASHTON-PROLLA P, DA COSTA FS, GIUGLIANI R, COUTO AM, BRANDÃO SB, KOREN G. Pregnancy outcome after abortion attempt with misoprostol. *Reprod toxicol*, 13(2):147-151, 1999.
- SMITHELLS RW. The challenges of teratology. *Teratology*, 22:77-85, 1980.
- SPRANGER J, BENIRRSCHKE K, HALL JG *et al.* Errors of morphogenesis: concepts and terms. *J Pediatr*, 100:160-165, 1982.
- WEBSTER WS. Teratogen update: congenital rubella. *Teratology*, 58:13-23, 1998.
- WILSON JG. Current status of teratology. In: Wilson JG, Fraser FC. *The handbook of teratology*. New York, Plenum Press, 1977.
- WINTER RM, KNOWLES SAS, BIEBER FR, BARAITSER M. *The malformed fetus and stillbirth*. Chichester, John Wiley & Sons, 1988.