

Teratologia e Agentes Teratogênicos

CONCEITO

- ❑ Qualquer agente que produz anomalias congênitas ou eleva a incidência populacional de uma anomalia (Thompson & Thompson, 1993)
- ❑ Qualquer substância, organismo, agente físico ou estado de deficiência que, estando presente durante a vida embrionária ou fetal, produz alteração na estrutura ou função da descendência (Sanseverino et al, 2001)
- ❑ Responsável por 3 a 4% das anomalias congênitas
- ❑ Responsável por 5 a 13 % das deficiências mentais

Teratógenos

- Responsáveis por 3 a 4% das anomalias congênitas
- Responsáveis por 5 a 13 % das deficiências intelectuais

Environmental Causes of Human Congenital Malformations: The Pediatrician's Role in Dealing With These Complex Clinical Problems Caused by a Multiplicity of Environmental and Genetic Factors

Robert L. Brent

Pediatrics 2004;113:957-968

DOI: 10.1542/peds.113.4.S1.957

TABLE 3. Cause of Human Congenital Malformations Observed During the First Year of Life

Suspected Cause	% of Total
Unknown	65-75
Polygenic	
Multifactorial (gene-environment interactions)	
Spontaneous errors of development	
Synergistic interactions of teratogens	
Genetic	15-25
Autosomal and sex-linked inherited genetic disease	
Cytogenetic (chromosomal abnormalities)	
New mutations	
Environmental	10
Maternal conditions: alcoholism, diabetes, endocrinopathies, phenylketonuria, smoking and nicotine, starvation, nutritional deficits	4
Infectious agents: rubella, toxoplasmosis, syphilis, herpes simplex, cytomegalovirus, varicella zoster, Venezuelan equine encephalitis, parvovirus B19	3
Mechanical problems (deformations): amniotic band constrictions, umbilical cord constraint, disparity in uterine size and uterine contents	1-2
Chemicals, prescription drugs, high-dose ionizing radiation, hyperthermia	<1

Modified from Brent.^{7-9,14,23,26,36,37,39,40}

Natureza dos Agentes Teratogênicos

Causas → Mecanismos → Manifestações

- . Agentes Físicos
Ex.: Radiação;
Traumatismo;
Temperatura
- . Agentes Químicos
Ex.: Drogas;
Medicamentos
- . Agentes Biológicos
Ex.: Infecção;
Dieta; Desbalanço
Endocrinológico

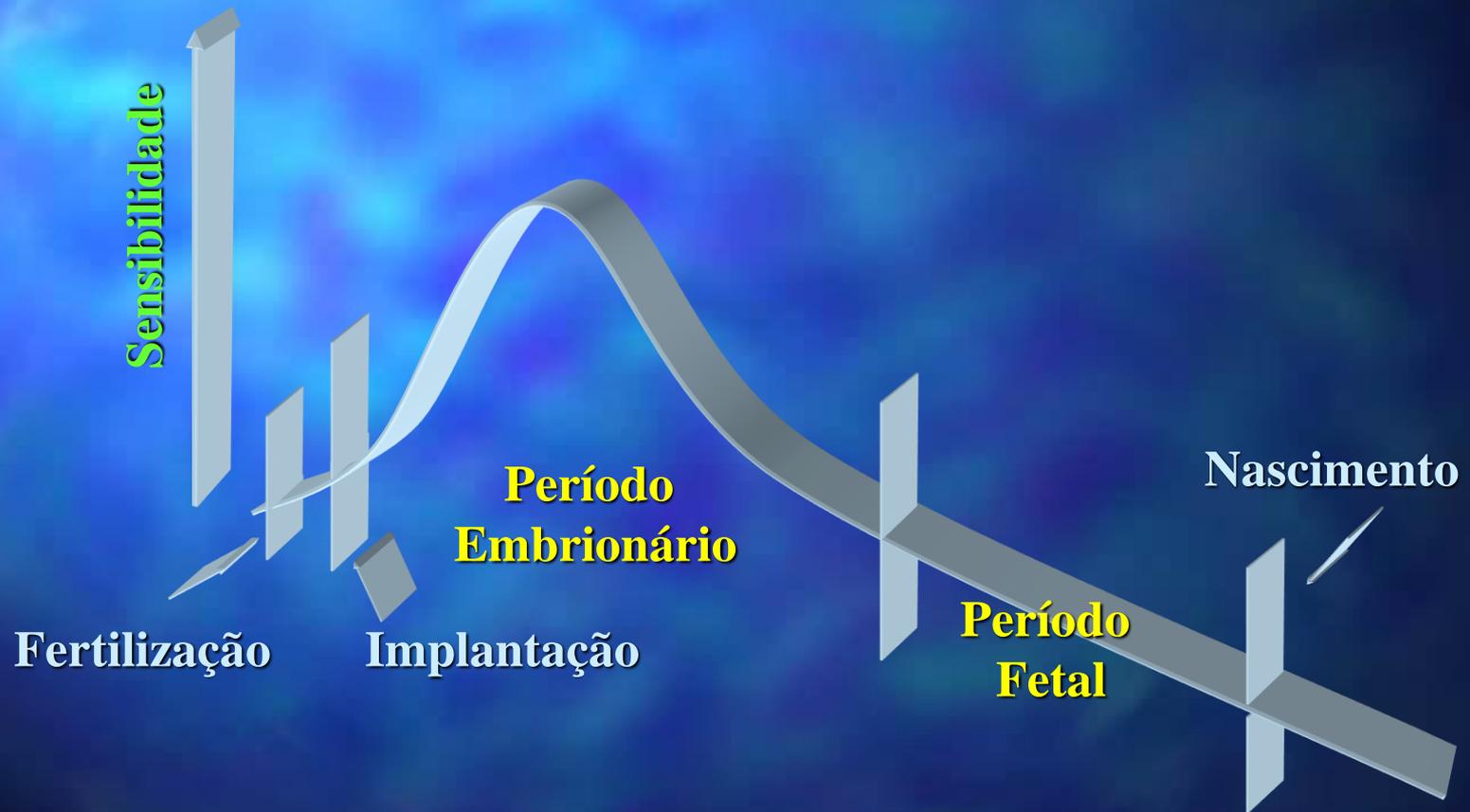
- . Mutação
- . Não disjunção
- . Interferência Mitótica
- . Alteração da
integridade do DNA
- . Ausência de
precursores
- . Alteração de
membrana
- . Inibição enzimática

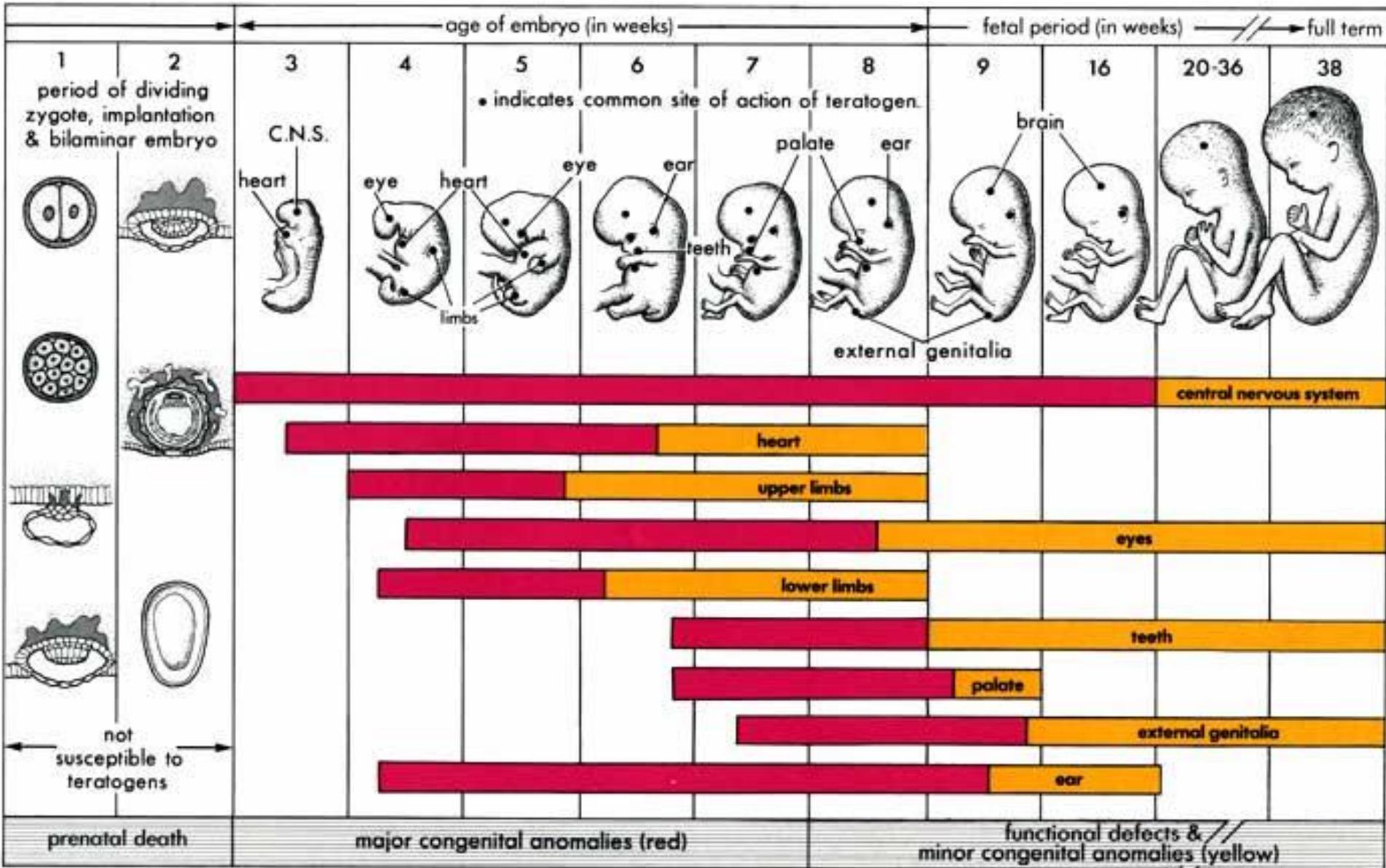
- . Morte celular
- . Falha nas interações
celulares
- . Biosíntese reduzida
- . Disrupção tecidual
- . Diferenciação alterada
- . Alt. de morfogênese



- . Morte Intrauterina
- . Anomalia congênita
- . Retardo de Crescimento
- . Déficit Funcional

Susceptibilidade do Embrião Humano à Teratogênese





1
period of dividing zygote, implantation & bilaminar embryo



2



3



4



5



6



7



8



9



16



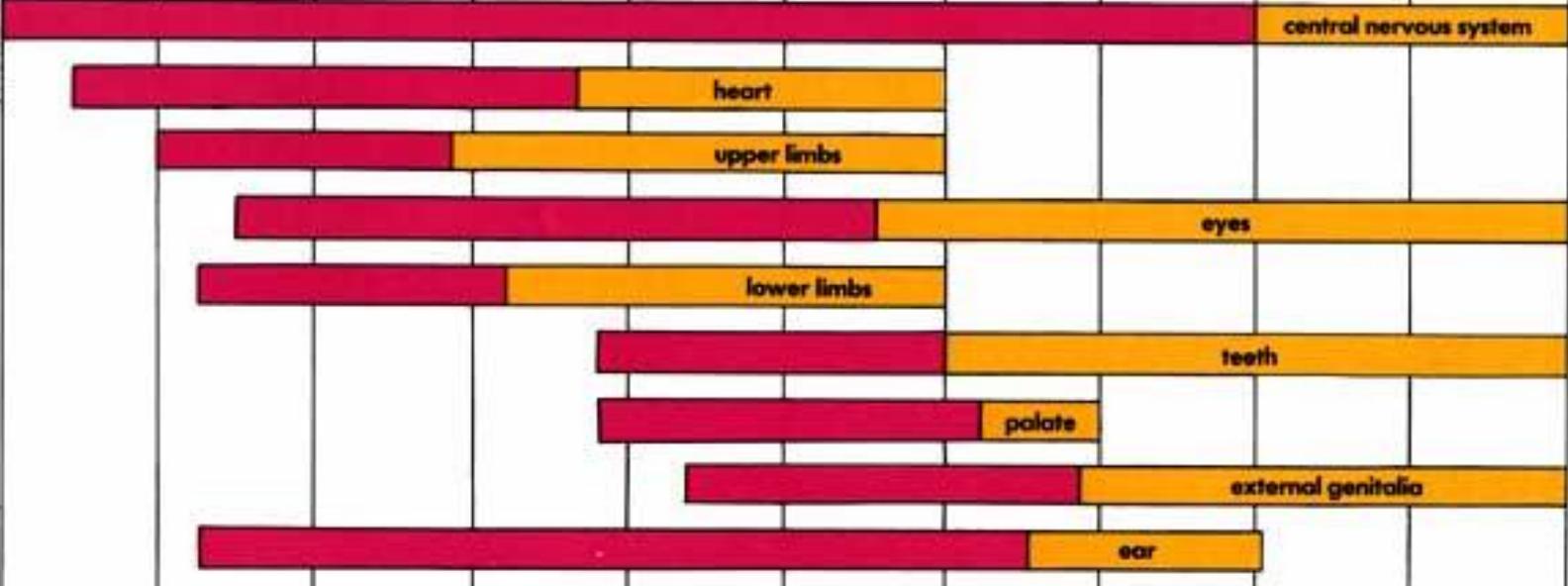
20-36



38



• indicates common site of action of teratogen.



not susceptible to teratogens

prenatal death

major congenital anomalies (red)

functional defects & minor congenital anomalies (yellow)

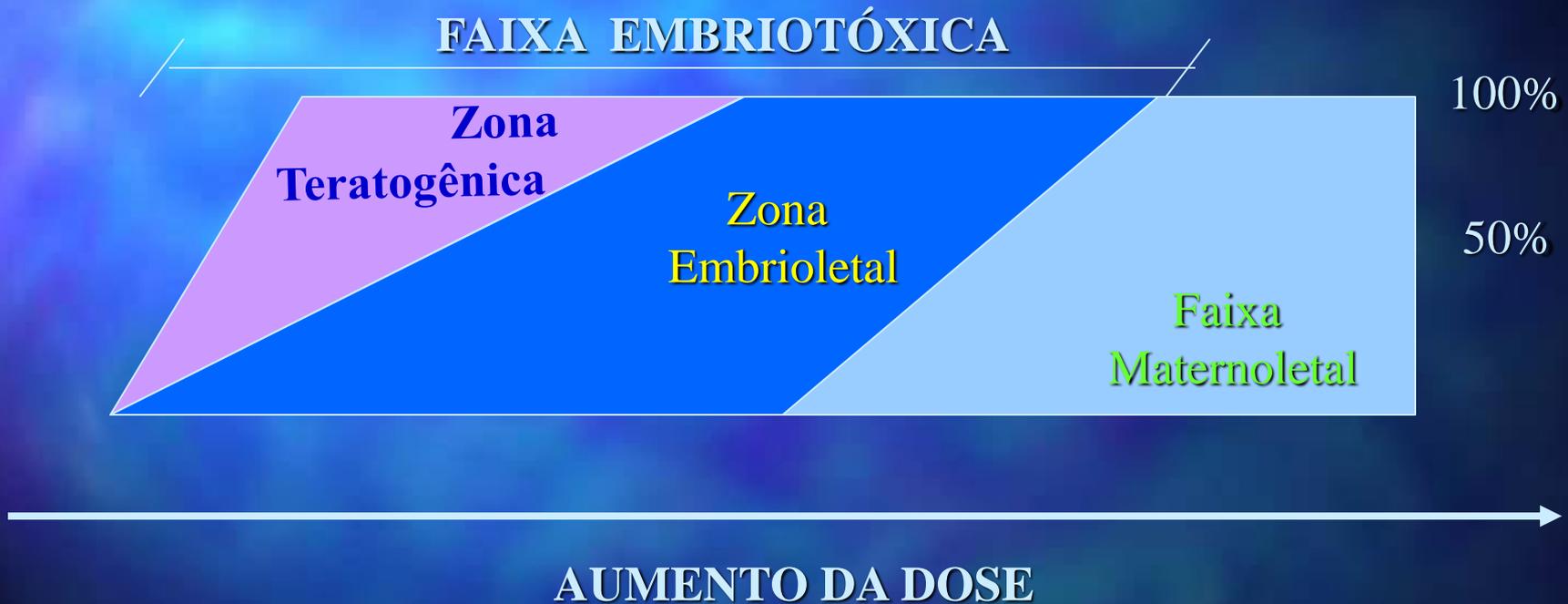
Fatores que Influenciam o Efeito

- Genótipo
- Época de Exposição
- Natureza dos Agentes
- Dose

Defesas Maternas...

- Processos Homeostáticos
 - Catabolismo Hepático
 - Excreção Renal
 - Ligação a Proteínas
 - Armazenamento Hepático
- Taxa de Transferência Placentária

Manifestações X Dose



Teratogenicidade e Embrioletalidade Geralmente Ocorrem em uma Fração da Dose Tóxica Materna.

Não há necessidade de intoxicação materna para que haja efeito teratogênico!!

COMO DEFINIR UM TERATÓGENO?

Avaliação de dados provenientes de
estudos científicos

Dificuldade em identificar teratógenos!!!

1. Estudos em animais
2. Estudos de coorte
3. Estudos de casos-controle
4. Relatos de caso

Estudos em animais ajudam?

- ❑ Úteis para demonstrar em detalhes os mecanismos pelos quais ocorrem a patogênese
- ❑ Padrão similar de anomalias em proles de diversas espécies
 - suspeitar de efeitos reprodutivos adversos em humanos
- ❑ Teratogenicidade em humanos não pode ser diretamente inferida com dados em animais

Estudos de coorte

- ❑ Estudo prospectivo de coorte em mulheres expostas a um teratígeno potencial durante a gravidez, comparando com mulheres não expostas
- ❑ Teoricamente são os mais úteis e precisos na avaliação de riscos teratogênicos
- ❑ Difíceis de serem realizados por questões éticas e porque precisa de um n amostral grande e de uma avaliação longa o que os torna caros
- ❑ Poucos estudos grandes de coorte em teratologia humana

Estudos de casos-controle

- ▣ São estudos retrospectivos e são os mais usados na investigação de teratógenos humanos potenciais
- ▣ Desvantagens:
 1. Os dados colhidos de registros médicos podem ser imprecisos pela variabilidade das informações registradas - tendenciosidade das lembranças
 2. É mais difícil de avaliar retrospectivamente o momento da exposição
 3. Efeitos teratógenos comuns como abortos precoces e padrões de anomalias menores são improváveis de serem obtidos por este método

Relatos de caso

- ❑ Evidência fraca
- ❑ Maior parte dos teratógenos foi indentificada originalmente assim
- ❑ Isoladamente não provam nem refutam o efeito teratogênico

Agentes Físicos

Efeitos Fetais da Radiação



- ❑ Microcefalia e DM ocorre entre a 8 e 15a semana em cerca de 4% dos fetos expostos a 10 rads e 60% com exposição acima de 150 rads
- ❑ Para afetar o feto entre a 16 e 25a semanas são necessários pelo menos 50 rads
- ❑ Não parece haver aumento do risco para DM em fetos expostos a doses < 5 rads ou idade gestacional > 25 semanas
- ❑ Radiações ionizantes podem aumentar taxa de mutação em células germinativas comprometendo futuras gerações

Agentes Biológicos

Doenças Maternas Transmissíveis
e Não Transmissíveis

Embriopatia Diabética



- SNC
 - Microcefalia
 - Defeitos de Fechamento de Tubo Neural
 - Holoprosencefalia
- Craniofacial
 - Anomalias de Orelhas
 - Lábio leporino/Fenda palatina
- Cardiovascular
- Gastrointestinal
 - Malrotação intestinal
 - Atresia anal/retal
- Genitourinário
 - Agenesia renal
 - Displasia multicística
 - Hipospádia
 - Criptorquidismo
- Esquelético
 - Disgenesia Caudal
 - Anomalias de Vértebras e Costelas



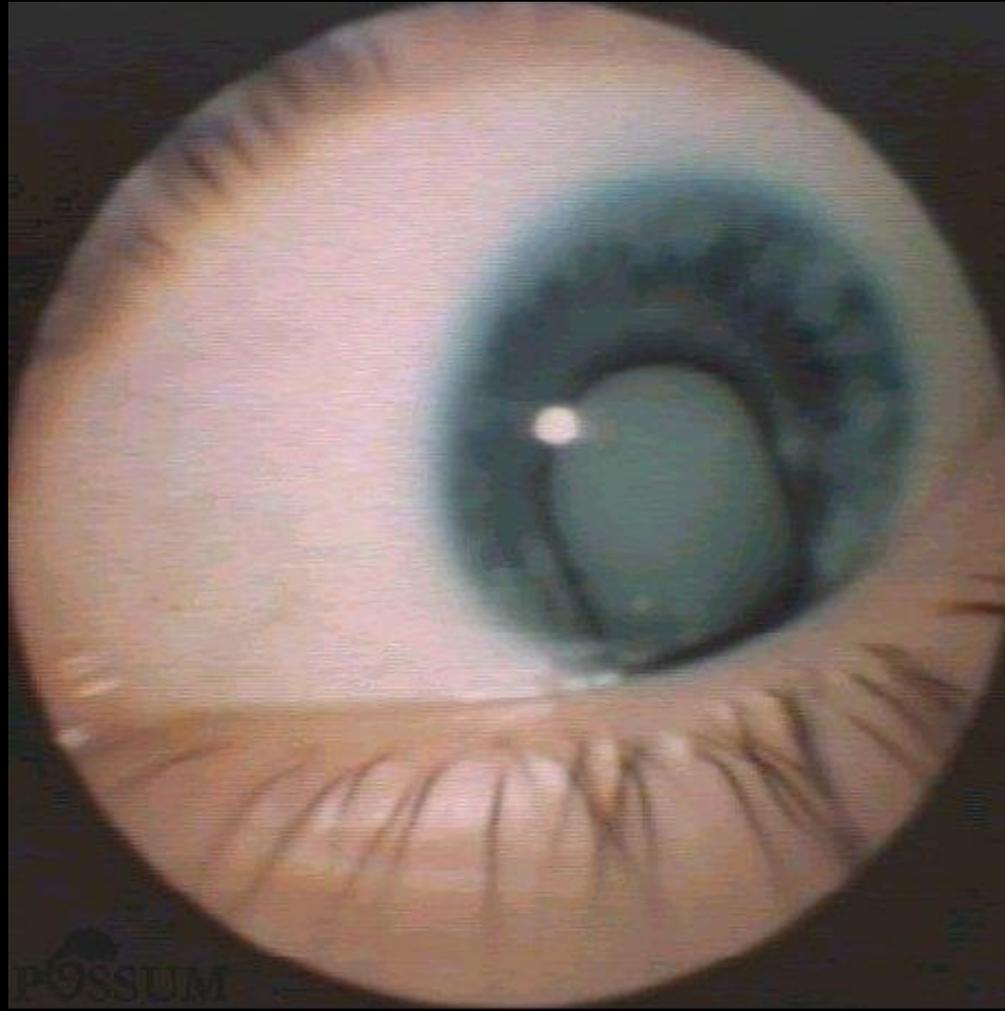
Rubéola



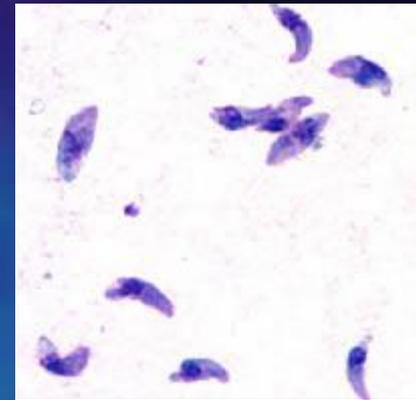
- ❑ Quadro clínico muito amplo e variável em gravidade
- ❑ Cardiopatia
- ❑ Sistema nervoso central
- ❑ Olhos, pavilhão auricular
- ❑ Alt. Hematológicas, hepáticas
- ❑ Deficiência mental



POSSUM



Toxoplasmose



- ❑ O gato é o hospedeiro definitivo do *Toxoplasma gondii*,
- ❑ Ser humano se contamina através das fezes do gato ou comendo carne crua contaminada
- ❑ A toxoplasmose só pode ser transmitida para o feto quando a infecção primária acontece na grávida
- ❑ O protozoário prolifera dentro das células levando a morte celular e necrose

Toxoplasmose

- Taxa de infecção fetal:
 - . 15% no 1º trimestre → dano fetal (hidrocefalia, coriorretinite, DM) em 60% do feto
 - . 30% no 2º semestre → dano em 25% dos fetos
 - . 65% no 3º trimestre → danos em 3% dos fetos
- Existe tratamento durante a gestação que reduz em 60% a infecção do feto

Citomegalovirose



- ❑ É a doença intra-útero congênita mais freqüente em humanos
- ❑ Vírus DNA pode permanecer latente na mulher após a infecção 1ª e ser reativado periodicamente, sendo que na maioria das vezes a grávida não apresenta sintomas
- ❑ 1 a 2% dos nascidos vivos são infectados, mas só 20% dos infectados são sintomáticos
- ❑ Entre os sintomáticos 10 a 20% morrem nos 3 primeiros meses de vida, 70% terá DM, 50% terá surdez, 30 a 40% anomalias dentárias e 20% coriorretinite
- ❑ Aafinidade particular por células dos ventrículos cerebrais e neurônios do 8º par craniano

Varicela



- ❑ Não é comum durante a gravidez, mas quando acontece é muito grave, com 20% de neuropatias e 10% de morte materna
- ❑ Só 5% das gestantes são susceptíveis
- ❑ Taxa de infecção fetal:
 - 25% das infecções maternas são capazes de produzir infecções fetais (cicatrizes, atrofia muscular e DM)
- ❑ No final da gravidez a varicela pode levar a uma doença benigna que aparece nos 4 primeiros dias de vida ou uma doença gravíssima que aparece com 5 a 10 dias de vida - depende dos diferentes níveis de anticorpos maternos



Sífilis



- ❑ A infecção por *Treponema pallidum* sem tratamento pode levar a uma septicemia com morte neonatal ou uma infecção assintomática que aparece na adolescência como sífilis terciária
- ❑ Na década de 70 a frequência de mulheres grávidas no Brasil com sífilis era de 5 a 10%
- ❑ O feto pode ser infectado em qualquer fase da infecção materna
- ❑ Na sífilis primária e secundária o feto é afetado em 70 a 100% dos casos
- ❑ Na sífilis terciária o feto é acometido em 30% dos casos (anomalias de dentes e deficiência mental)
- ❑ A sífilis materna deve ser tratada com penicilina benzatina

Herpes simples



- A infecção pode ser adquirida intra-útero ou mais freqüentemente durante o parto normal
- Para o feto ter infecção é necessário que a mãe tenha infecção primária durante a gravidez
- Infecção intra-uterina acomete só 5% dos RN cujas mães tiveram prima infecção na gestação
 - cicatrizes, coriorretinite e microcefalia
- Quando a doença é adquirida perinatalmente as manifestações começam entre a 2ª e 3ª semana de vida

Agentes Químicos

Teratógenos Humanos

▣ Síndrome Alcólica Fetal

- Teratógeno mais importante
- EUA: 1/500 nascimentos
- 6% das mulheres que fazem uso de álcool na gestação
- Efeitos Fetais do Álcool: forma “frustra” da síndrome.

Álcool

- A quantidade segura de álcool que uma gestante poderia consumir não está bem definida na literatura
- Recomenda-se abstinência total durante toda a gravidez.

TABLE I. Dose and Effects of Fetal Alcohol Exposure

Feature	Amount
FAS	≥ 4 ounces of absolute alcohol ^a /day
Decreased birth weight	2–3 ounces of absolute alcohol/day
Decreased I.Q. (5–7 points)	1.5 ounces of absolute alcohol/day
Spelling and reading difficulties	≥ 0.5 ounces of absolute alcohol/day
Functional deficits	5 drinks/occasion 1×/wk
Hyperactivity, inattention	0.45 ounces of absolute alcohol/day

^aOne standard drink = 0.48 ounces of absolute alcohol.

[Clarren et al., 1987; Jacobson et al., 1994; Larroque et al., 1995; Streissguth et al., 1996, 1998].

≈ 13,6ml

Álcool

- A **Síndrome Alcoólica Fetal** (SAF) é uma condição irreversível que acomete algumas crianças cujas mães consumiram álcool durante a gravidez e que é caracterizada por:
 - anomalias craniofaciais típicas;
 - deficiência de crescimento;
 - disfunções do sistema nervoso central;
 - outras malformações relatadas
- A incidência da SAF: entre 1 para 500 a 1 para 3.000 recém-nascidos.
 - Em mulheres etilistas a ocorrência de SAF varia de 2 a 33%

Álcool

- O diagnóstico de Efeitos Fetais do Álcool e, portanto, a estimativa da sua incidência é mais difícil que da SAF, mas aceita-se que para cada caso de SAF existam 3 a 10 casos de EFA
- Não está bem claro se o efeito teratogênico do álcool é resultado do etanol ou do acetaldeído, nem quais são os mecanismos de ação destes compostos sobre o feto

Álcool

- ▣ O álcool pode afetar o SNC durante toda embriogênese e várias anomalias estruturais cerebrais já foram descritas na SAF
- ▣ SAF/EFA são um problema de saúde pública, superando outras causas de deficiência mental como a Síndrome de Down ou os Defeitos de Fechamento de Tubo Neural, cuja incidência é de 1/600 e 1/700, respectivamente

Categorias Diagnósticas

- SAF com confirmação de exposição materna
- SAF sem confirmação de exposição materna
- SAF parcial com confirmação de exposição materna
- ARBD: alcohol related birth defects
- ARND: alcohol related neurodevelopmental disorder

TABLE 2. Proposed Clarification of the 1996 IOM Criteria for Diagnosis of FASD

I. FAS With Confirmed Maternal Alcohol Exposure (requires all features A–D)

- A. Confirmed maternal alcohol exposure
- B. Evidence of a characteristic pattern of minor facial anomalies, including ≥ 2 of the following
 1. Short palpebral fissures (≤ 10 th percentile)
 2. Thin vermilion border of the upper lip (score 4 or 5 with the lip/philtrum guide)
 3. Smooth philtrum (score 4 or 5 with the lip/philtrum guide)
- C. Evidence of prenatal and/or postnatal growth retardation
 1. Height or weight ≤ 10 th percentile, corrected for racial norms, if possible
- D. Evidence of deficient brain growth or abnormal morphogenesis, including ≥ 1 of the following
 1. Structural brain abnormalities
 2. Head circumference ≤ 10 th percentile

II. FAS Without Confirmed Maternal Alcohol Exposure

IB, IC, and ID, as above

III. Partial FAS With Confirmed Maternal Alcohol Exposure (requires all features, A–C)

- A. Confirmed maternal alcohol exposure
- B. Evidence of a characteristic pattern of minor facial anomalies, including ≥ 2 of the following
 1. Short palpebral fissures (≤ 10 th percentile)
 2. Thin vermilion border of the upper lip (score 4 or 5 with the lip/philtrum guide)
 3. Smooth philtrum (score 4 or 5 with the lip/philtrum guide)
- C. One of the following other characteristics
 1. Evidence of prenatal and/or postnatal growth retardation
 - a. Height or weight ≤ 10 th percentile corrected for racial norms, if possible
 2. Evidence of deficient brain growth or abnormal morphogenesis, including ≥ 1 of the following
 - a. Structural brain abnormalities
 - b. Head circumference ≤ 10 th percentile
 3. Evidence of a complex pattern of behavioral or cognitive abnormalities inconsistent with developmental level that cannot be explained by genetic predisposition, family background, or environment alone
 - a. This pattern includes marked impairment in the performance of complex tasks (complex problem solving, planning, judgment, abstraction, metacognition, and arithmetic tasks); higher-level receptive and expressive language deficits; and disordered behavior (difficulties in personal manner, emotional lability, motor dysfunction, poor academic performance, and deficient social interaction)

TABLE 2. Proposed Clarification of the 1996 IOM Criteria for Diagnosis of FASD

IV. Partial FAS Without Confirmed Maternal Alcohol Exposure

IIIB and IIIC, as above

V. ARBD (requires all features, A–C)

A. Confirmed maternal alcohol exposure

B. Evidence of a characteristic pattern of minor facial anomalies, including ≥ 2 of the following

1. Short palpebral fissures (≤ 10 th percentile)

2. Thin vermilion border of the upper lip (score 4 or 5 with the lip/philtrum guide)

3. Smooth philtrum (score 4 or 5 with the lip/philtrum guide)

C. Congenital structural defects in ≥ 1 of the following categories, including malformations and dysplasias (if the patient displays minor anomalies only, ≥ 2 must be present): *cardiac*: atrial septal defects, aberrant great vessels, ventricular septal defects, conotruncal heart defects; *skeletal*: radioulnar synostosis, vertebral segmentation defects, large joint contractures, scoliosis; *renal*: aplastic/hypoplastic/dysplastic kidneys, “horseshoe” kidneys/ureteral duplications; *eyes*: strabismus, ptosis, retinal vascular anomalies, optic nerve hypoplasia; *ears*: conductive hearing loss, neurosensory hearing loss; *minor anomalies*: hypoplastic nails, short fifth digits, clinodactyly of fifth fingers, pectus carinatum/excavatum, camptodactyly, “hockey stick” palmar creases, refractive errors, “railroad track” ears

VI. ARND (requires both A and B)

A. Confirmed maternal alcohol exposure

B. At least 1 of the following

1. Evidence of deficient brain growth or abnormal morphogenesis, including ≥ 1 of the following

a. Structural brain abnormalities

b. Head circumference ≤ 10 th percentile

2. Evidence of a complex pattern of behavioral or cognitive abnormalities inconsistent with developmental level that cannot be explained by genetic predisposition, family background, or environment alone.

a. This pattern includes marked impairment in the performance of complex tasks (complex problem solving, planning, judgment, abstraction, metacognition, and arithmetic tasks); higher-level receptive and expressive language deficits; and disordered behavior (difficulties in personal manner, emotional lability, motor dysfunction, poor academic performance, and deficient social interaction)



American Journal of Medical Genetics Part C (Semin. Med. Genet.) 127C:21-27 (2004)

A R T I C L E

Recognition of Facial Features of Fetal Alcohol Syndrome in the Newborn

JOAN MARILYN STOLER* AND LEWIS BALL HOLMES



Figure 1. Infant with long upper lip, flat philtrum, thin vermilion, broad depressed nasal bridge, and anteverted nares. Reproduced with permission by Mosby, Stoler et al., 1999.



Figure 2. Infant with depressed nasal bridge, long upper lip, flat philtrum, and thin vermilion. Reproduced with permission by Mosby, Stoler et al., 1999.





POSSUM

Efeitos Fetais da Talidomida



- Epidemia de Malformações nos anos 60
- Anomalias
 - Focomelia
 - Redução de membros
 - Atresia duodenal/esofágica
 - Agenesia renal



Hidantoína Fetal

- Controle de epilepsia
- Achados:
 - Déficit de crescimento
 - Microcefalia
 - Deficiência Mental
 - Anomalias de membros
 - Cardiopatia, malformação renal e hipospadia em alguns pacientes
 - Dismorfias
 - nariz pequeno, hipertelorismo, ptose, macrostomia, peçoço curto etc



POSSUM

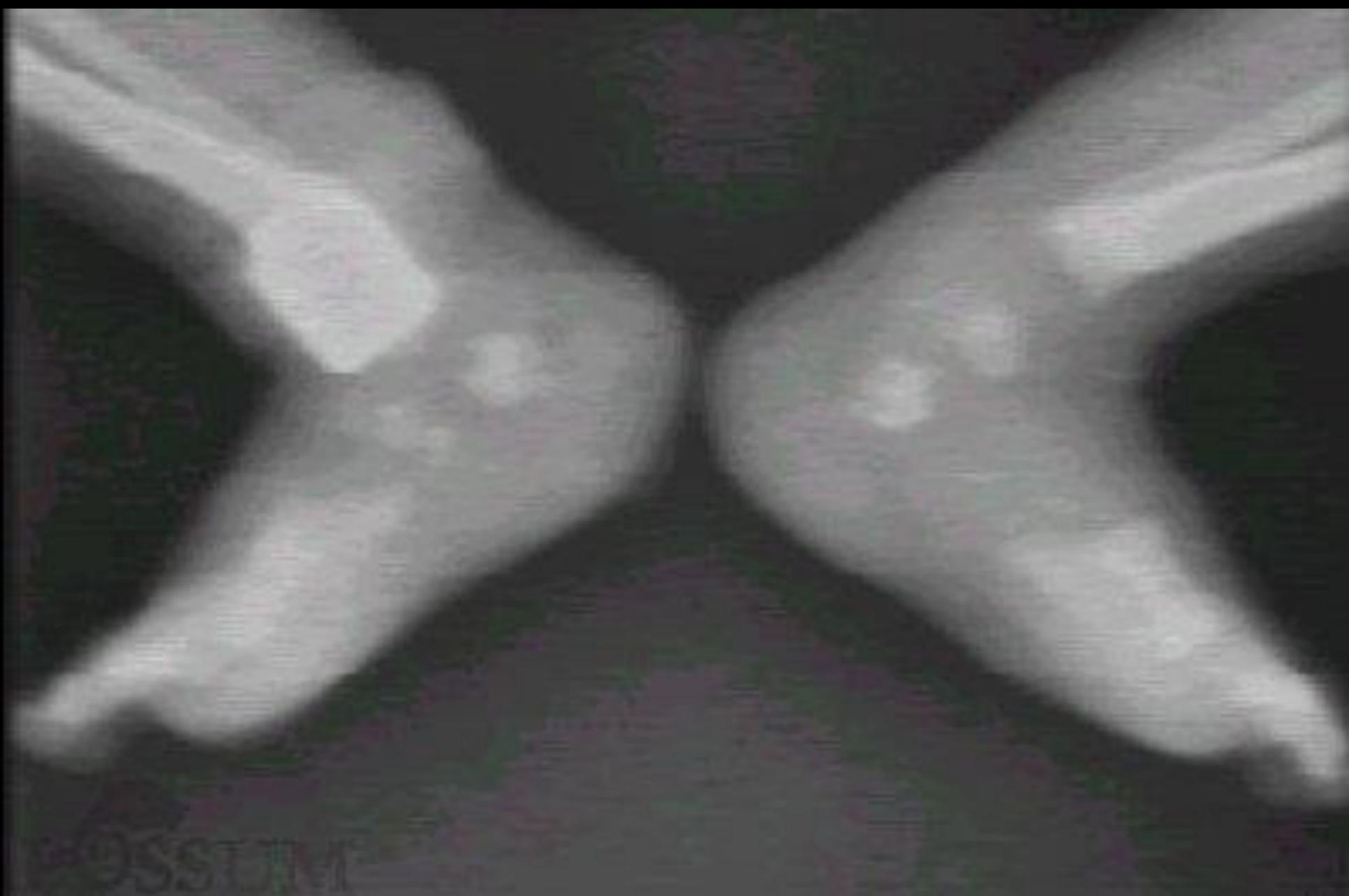


Efeitos Fetais do Warfarin

- Anticoagulante
- Achados
 - Condrodisplasia punctata
 - Hipoplasia nasal
 - Déficit de crescimento
 - Deficiência mental e outros achados neurológicos



POSSUM



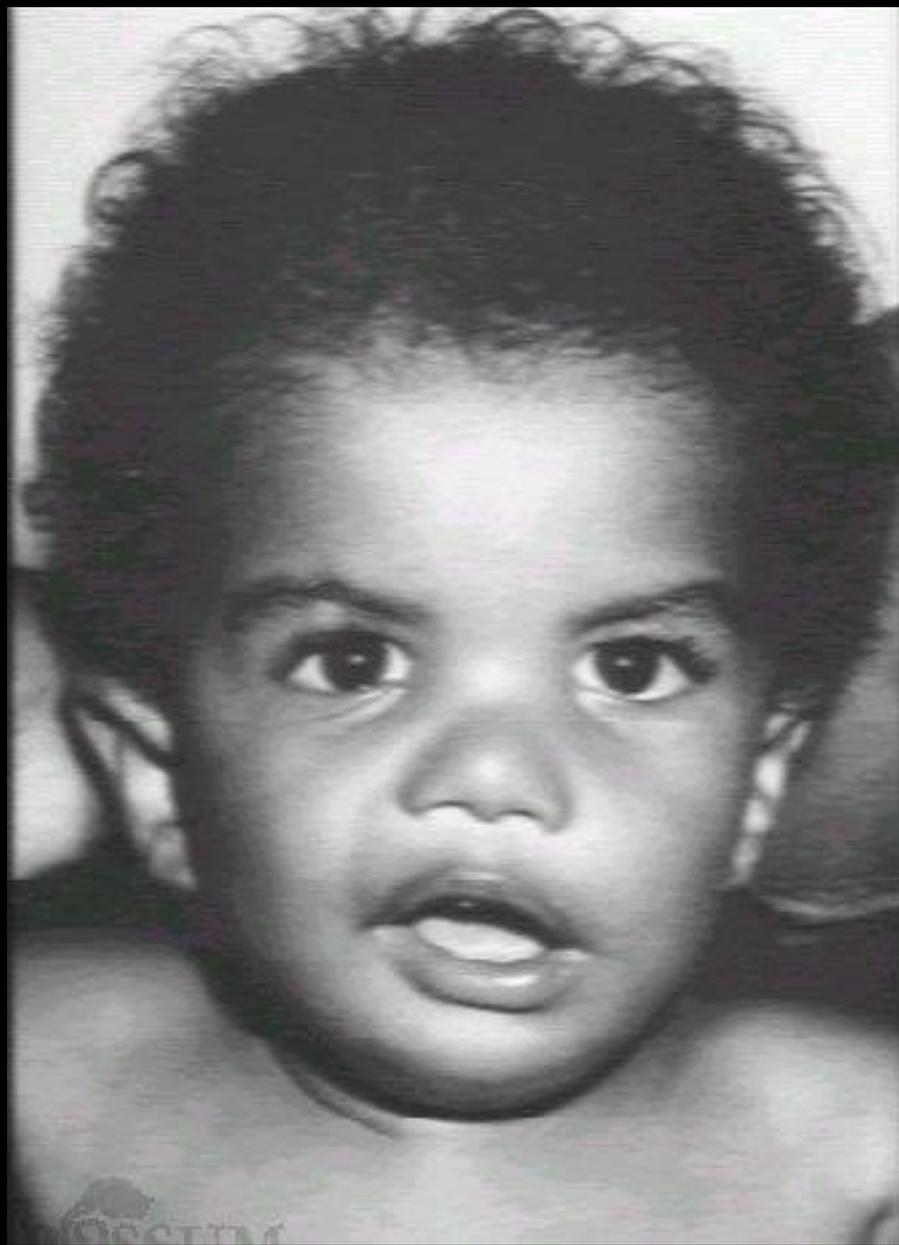
Embriopatia por Ácido Retinóico

- Análogo da Vitamina A
 - Anomalias de SNC
 - Micrognatia
 - Alteração auricular
 - Alterações oculares
 - Palato fendido
 - Cardiopatia



Misoprostol

- Prostaglandina utilizada no tratamento de úlcera gástrica
- Uso como abortivo
- Quadro
 - Alterações de membros
 - Paralisia facial – Sequência de Moebius
 - Alterações craniais
 - Etc etc etc





Prevenção primária de defeitos congênitos

1. Ainda que sem saber, qualquer mulher pode estar grávida
2. O ideal é completar a família enquanto ainda se é jovem
3. Os controles pré-natais são a melhor garantia para a saúde do concepto
4. É importante vacinar-se contra rubéola antes da gestação
5. Deve-se evitar medicamentos, exceto os imprescindíveis

- 6. As bebidas alcoólicas prejudicam o conceito
- 7. Não fumar e evitar ambientes onde se fuma
- 8. Comer de tudo e bem, preferindo frutas e verduras
- 9. Consultar se o tipo de trabalho habitual é prejudicial para o conceito
- 10. Frente a qualquer dúvida, consultar