

# 2

## ENTENDENDO A PREVENÇÃO DAS DISMORFOLOGIAS

*ZAN MUSTACCHI*  
*SERGIO PERES*



## Capítulo 2

# ENTENDENDO A PREVENÇÃO DAS DISMORFOLOGIAS

**ZAN MUSTACCHI**  
**SERGIO PERES**

Desde o aparecimento do *Homo Sapiens* no nosso planeta, há vestígios de que nossos ancestrais eram curiosos com respeito aos fenômenos da herança. Assim por exemplo: foram encontrados na Babilônia gravuras de “pedigrees” de cavalos mostrando a transmissão de certas características. Porém, naquela época, quaisquer expectativas em desvendar os mecanismos da genética eram impedidas pelo desconhecimento dos processos de reprodução.

Aristóteles e Hipócrates concluíram que algumas características humanas eram transmitidas pelo sêmem e posteriormente Leuwenhoek e Graaf propuseram que a mulher, também poderia transmitir características aos seus descendentes através do óvulo.

No século XVIII e XIX, um naturalista francês relacionou a polidactilia e o albinismo com diferentes mecanismos de herança. Joseph Adamis, médico inglês, publicou um “tratado sobre as supostas propriedades hereditárias das doenças”, que serviu de base para o aconselhamento genético. Em 1865 o monge austríaco Gregor Mendel apresentou os resultados de seus cruzamentos com ervilhas, na associação de ciências naturais de Brunn e seus trabalhos redescobertos em 1900 podem ser considerados como descoberta dos genes e sua transmissão, sendo chamada de herança mendeliana, às características causadas por apenas um locus gênico.

A descoberta do núcleo celular, com seus cromossomos, permitiu que Sutton, um estudante de medicina e Boveri, um biólogo alemão, propusessem em 1903 que os cromossomos transportam os genes. Em 1910 Morgam e seus colaboradores, na Universidade Columbia, iniciaram as pesquisas com a mosquinha drosófila, confirmando os achados de Mendel e ainda mais, chegaram a uma hipótese de como os genes estão arrumados nos cromossomos (Figura 2.1).

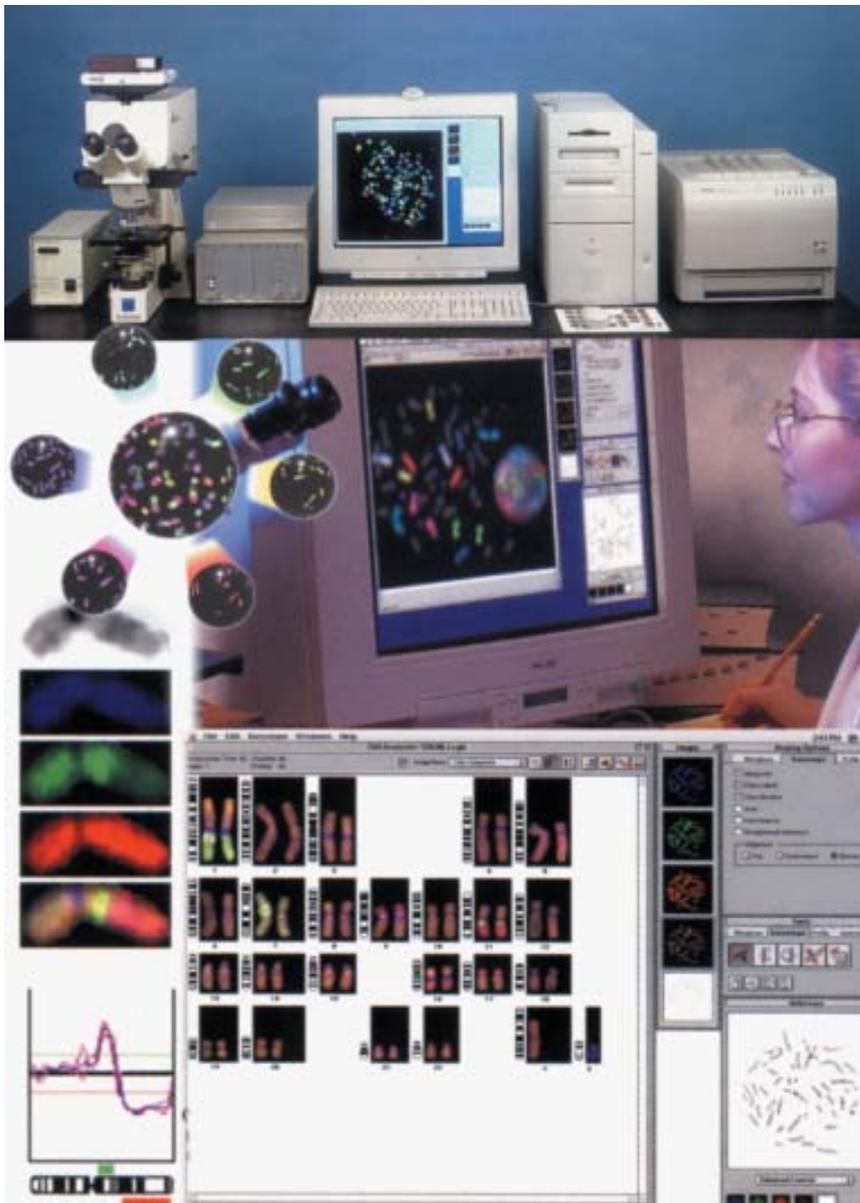
Antigamente pensava-se que o número de cromossomos da espécie humana fosse 48 em cada célula e somente em 1956 foi estabelecido o número correto: 46.

Posteriormente demonstrou-se que, além das anormalidades causadas pelo aumento ou diminuição no número de cromossomos, algumas podiam ser provocadas por alteração dos genes.

Outro cientista como John Dalton verificou que algumas características como Hemofilia e o Daltonismo, eram transmitidas pelo cromossomo X, que na época não passaram de especulações.

Mais tarde Willian Bateron e Archibaldi Garrod reconheceram na alkaptonuria uma desordem recessiva transmitida por um único locus que, por envolver um processo químico, foi chamado de erro inato do metabolismo dando origem ao campo da Genética Bioquímica.

No decorrer do século XX, tornou-se claro que os fatores hereditários implicam em muitas condições, envolvendo mecanismos genéticos diferentes. E ainda no fim deste século observa-se uma radical mudança do comportamento das doenças, principalmente no hemisfério norte do globo, onde países do primeiro mundo conseguiram, com uma adequada prevenção primária, secundária e terciária induzidas pelos programas governamentais de saneamento básico apoiadas por ONGs (Organizações não Governamentais), reduzir a incidência de morbidade e mortalidade de afecções por agentes infecciosos bacterianos, virais e parasitários e, por conseguinte, uma falsa expressão de aumento na frequência dos comprometimentos geneticamente determinados.



**Figura 2.1:** Montagem do aspecto informatizado da elaboração dos kariogramas na associação microscopia e computação gráfica, com evidência de técnicas especializadas do tipo FISH que são utilizadas para marcadores específicos de microestrutura cromossômica.

### **Fatores de Risco Ambiental**

O índice cultural de uma nação é diretamente proporcional a parâmetros de prevenção que seu povo recebe, tanto no âmbito educacional, quanto no nutricional e ambos formam o principal alicerce da saúde.

A interação entre os fatores ambientais e genéticos depende e está intimamente correlacionado com a prevenção e as oportunidades que a espécie em questão (humana), pode receber mediante a atenção primária, secundária e terciária.

O equilíbrio entre os fatores genéticos e ambientais é claramente observado em toda a escala biológica e é bem caracterizado ao observarmos, no modelo das plantas, os efeitos da sombra, luz, umidade e tipo de solo, proporcionando diferentes desenvolvimentos correlacionados a adaptação da planta com o meio ambiente.

Em medicina, objetivando melhor qualidade de vida, há tempos investe-se na determinação e investigação dos fatores ambientais (agentes), que podem interferir no adequado desenvolvimento da célula - estrutura organizada devido a interação de moléculas que formam o DNA do nosso genoma. Evidentemente, observam-se diferentes comportamentos em indivíduos tanto do mesmo grupo quanto de outros e esse tipo de diferença expressa-se pela heterogeneidade constitucional de cada um de nós. Portanto, além do reconhecimento de agentes que podem interferir na homeostase celular, deveremos considerar a potencialidade individualizada da “susctibilidade” à este ou aquele agente entre os diferentes indivíduos dependente da constituição genética de cada ser vivo. Uma grande importância deve ser dada à suscetibilidade celular que apresenta-se diferente entre cada origem de sua morfogênese, conferindo-lhe uma diferenciação peculiar à vários modelos de agentes teratogênicos como por exemplo da afinidade de viroses ao sistema nervoso central e das radiações às células germinativas.

Assim, as mudanças efetuadas pelo ambiente são quantitativas, estando relacionadas ao tipo, período (tempo), frequência, modo e momento da exposição do agente externo (“momento embriopático”) que, potencialmente, é capaz de desorganizar o prévio modelo de desenvolvimento herdado, definido como constitucional. Conseqüentemente, podemos afirmar que fatores ambientais permitem a modificação da constituição genética e, portanto, variações ambientais podem alterar nosso genótipo, acarretando alterações fenotípicas, seguindo a equação: **Variações Fenotípicas = Variações Genotípicas + Variações Ambientais.**

Concluindo que há uma inter-relação entre fatores ambientais desencadeantes e fatores genéticos pré-disponentes.

Quando enfatizamos que a prevenção é o espelho do índice cultural de uma nação e recordamos que, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), os países “em desenvolvimento” tinham, em 1980, cerca de 10% de deficientes e destes a metade apresenta “deficiência mental” (termo que acredito ser altamente pejorativo, principalmente quando usado para informar a um leigo o tipo de deficiência apresentada, por exemplo, em um portador de trissomia do cromossomo 21, que doravante será substituído por “comprometimento intelectual”), pode ser evitada ao caracterizar-se que cerca de 60% destas condições poderiam ser prevenidas, portanto há responsabilidades de familiares,

médicos, governos e sociedade intimamente vinculados a lamentável expressão da maioria destes defeitos congênitos.

As principais estratégias de prevenção, visam sempre um perfeito equilíbrio entre o meio ambiente e a genética.

Fundamentalmente, quando discute-se os riscos pré-concepcionais para uma eventual prole de futuro casamento consanguíneo, ou casal onde já se conheça a existência de um gene deletério autossômico dominante em um dos futuros prováveis genitores ou ainda, por exemplo, quando desaconselha-se uma gestação de mulher que tenha acima de 40 anos de idade, atuamos como prevenção primária e nestes casos ao desaconselhar uma futura gestação estamos diminuindo a possibilidade da ocorrência de gestação de risco a qual, por sua vez, pode também receber uma atenção dirigida a nível de prevenção secundária, isto é, evitando um comprometimento do feto como na atitude preventiva do defeito de tubo neural usando prematuramente derivados de folato (*ver Capítulo 11- “Ácido Fólico na Prevenção dos Defeitos de Fechamento de Tubo Neural”*) ou em uma condição mais drástica: uma interrupção gestacional de casos cuja inviabilidade fetal seja previamente reconhecida (por exemplo anencefalia).

A atenção definida como prevenção terciária, aborda toda e qualquer ação de correção cirúrgica ou atuação terapêutica, no intuito de favorecer uma melhor qualidade de vida dos já nascidos vivos, com alguma anormalidade congênita morfológica ou funcional, podendo ser esta definida ou não como síndrome.

*Syndrome* em grego literalmente significa “correndo junto”, que associa-se (acompanhado) a coleção de sinais. Grupo de sintomas, associação de sinais e sintomas que tem sido relacionadas com situações de desordens específicas e inespecíficas; para alguns clínicos tem sido utilizado em situações cuja causa primária não é bem definida ou conhecida. Enquanto que outros definem “síndrome” como doença, outros ainda usam o termo “síndrome” para anomalias múltiplas de origem genética e esse termo tem sido aplicado também a determinados achados laboratoriais que confluem com uma determinada expressão clínica de causa primariamente desconhecida. Entretanto o termo “doença” tem uma conotação de evidente progressão, onde ocorre uma deterioração do organismo afetado.

O modelo de múltiplas anomalias, derivadas de um único evento malformativo primário ou de um determinado fator mecânico, é definido como **sequência** e esta tem seu principal exemplo na expressão da sequência determinada pelo rim policístico, gerando um oligodrâmnio, simulando uma forma parcial a agenesia renal (Figura 2.2). No entanto, um dos melhores modelos é a sequência de Pierre-Robin, onde há uma malformação primária de ossificação da cartilagem de Meckel, traduzindo-se por hipoplasia mandibular (Figura 2.3), evidente a partir da 7<sup>a</sup> semana de gestação e que desloca a língua, por uma inversão da correlação universo/conteúdo da cavidade bucal, fazendo com que a língua dirija-se ao ápice do espaço palatal, não permitindo que as placas palatinas migrem completamente para a linha de fusão mesial do futuro palato duro, impedindo portanto, essa migração, acarretando um palato fendido e ainda por falta de espaço, a língua projeta-se para traz, muitas vezes oblitera a via respiratória alta do recém-nascido (Figuras 2.4, 2.5 e 2.6). Este processo evolutivo é caracterizado como sequência e o modelo da válvula de uretra posterior, que acarreta uma sub obstrução do ato da micção; já na vida fetal, pode acarretar um oligodrâmnio com outra sequência complexa que não a da própria válvula, a

qual leva a uma mega bexiga com hipertrofia de sua camada muscular, acarretando um trajeto alongado intra-mural dos ureteres, que por sua vez tem uma repercussão obliterante, quase que impedindo o acesso da urina dos ureteres à bexiga e, conseqüentemente, evoluindo para um armazenamento urinário retrógrado, chegando à sua expressão máxima de mega-ureter com uretero-hidronefrose bilateral e falência renal (Figura 2.7).



**Figura 2.2:** Nefrectomia, situação intra-operatória de um rim policístico potencialmente responsável por deformidades, devido a um oligodrâmnio secundário à retenção urinária fetal.



**Figura 2.3:** Imagem de ultrassonografia tridimensional do perfil de um feto, caracterizando a hipoplasia mandibular encontrada na seqüência de Pierre-Robin.



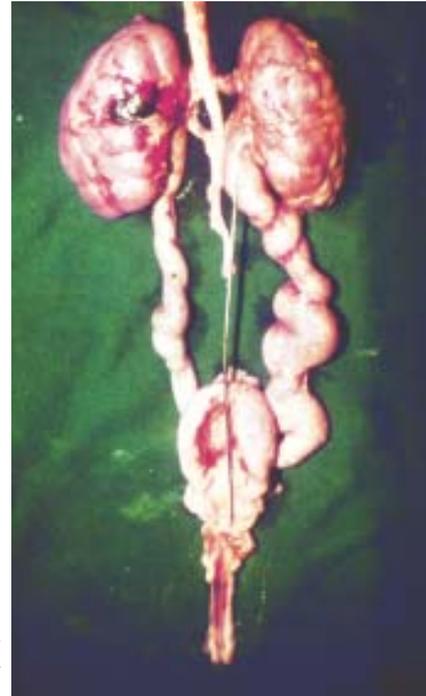
**Figura 2.4:** Recém-nascido com seqüência de Pierre-Robin, apresentando evidente retromicrognatia por hipoplasia da cartilagem de Meckel.



**Figura 2.5:** Raio X do perfil de crânio de portador da seqüência de Pierre-Robin, caracterizado pela marcante retromicrognatia.



**Figura 2.6:** Resultado da técnica cirúrgica de fixação da língua na gengiva em paciente com seqüência de Pierre-Robin para prevenir a asfixia resultante da glossoptose, frequentemente associada a essa seqüência.



**Figura 2.7:** Peça de anatomia patológica do sistema nefrourológico, expressando uma hidromegoureteronefrose bilateral com hipertrofia da parede vesical secundária a válvula de uretra posterior.

**Associação:**

É a ocorrência de mesmas múltiplas malformações de estruturas de localizações anatômicas distintas e distantes entre si, em dois ou mais indivíduos ou, segundo o Grupo Internacional de Trabalho: *“Uma associação é uma ocorrência não causal, em um ou mais indivíduos, de anomalias múltiplas não reconhecidas como um defeito de campo, uma seqüência ou uma síndrome”*. Os principais modelos de associação, caracterizados como acrônimos, estão na Tabela 2.1:

Tabela 2.1: QUADRO DE ASSOCIAÇÕES							
CHARGE		VATER		VACTERL		MURCS	
C	Coloboma	V	"Vertebral anomalies". Malformação vertebral	V	"Vertebral Defects". Defeitos vertebrais	NU	"Neural crest aplasia". Malformação notodérmica
H	"Heart Defect" (cardiopatias congênitas)	A	Atresia anal	A	"Anal atresia". Atresia anal	R	"Renal aplasia". Anomalia renal
A	Atresia de cólon	TE	"TracheoEsophageal fistula". Fístula traqueo-esofágica	C	"Cardiovascular anomalies". Anomalias cardiovasculares	CS	"Cervicofacial: Spinae dysplasia". Anomalias de vértebras cervico-faciais
R	Retardo de crescimento e ou anomalia de SNC	R	Radial e Renal anomalies	TE	"TracheoEsophageal fistula". Fístula traqueo-esofágica		
G	"Genitalia malformada e ou hipogonadismo			R	Radial e Renal anomalies		
E	"Ear anomalies". Malformação auricular e ou hipocúria			L	"Limb defects". Anomalias dos membros		

Adaptado de: Pagon et al.; Quain and Smith; Khora et al.; Duncan et al.

Portanto, a principal diferença entre uma sequência e uma associação é que na sequência deve haver uma relação íntima entre os comprometimentos e na associação estes são claramente distintos.

Pelo fato de recentemente terem sido descritas síndromes associativas com expressão de modelos de herança mendeliana, tem-se discutido muito estas terminologias, havendo uma proposta de nova definição: “Modelos de anomalias múltiplas idiopáticas da blastogenese”.

As nomenclaturas das síndromes deveriam ter um único modelo padrão, no entanto os grupos que estudam sindromologia ainda não convergiram para a unificação, entretanto já existem indícios deste processo, que passa a ser identificado com a mudança das bases da nomenclatura em algumas situações, tais como: De “idiotia mongólica” para “mongolismo”, esta por sua vez passando a “síndrome de Down” e atualmente para “trissomia do cromossomo 21” (que continua sendo inapropriada, pois sabemos que a síndrome de Down não se expressa somente pela trissomia do 21) (*ver Capítulo 21- “Síndrome de Down”*).

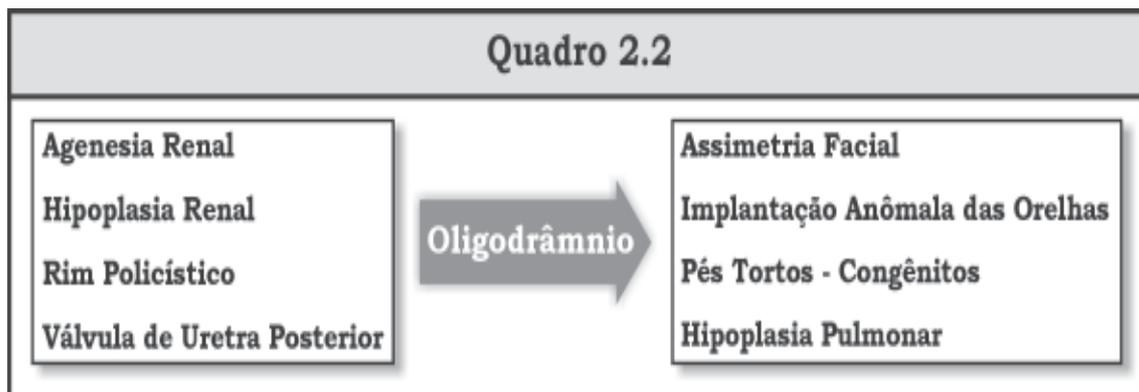
A atenção à nomenclatura das síndromes já tem algumas abordagens e estas relacionam-se com algumas peculiaridades da clínica, por vivermos momentos sociais particularmente associados com as “fotografias”, “imagens” e “aparências”, este aspecto foi e é ainda muito usado na identificação e descrição de algumas síndromes, por exemplo: Face de choro que caracteriza a síndrome de Schwartz-Jampel (Figura 2.8), ou “face de assobio” definindo a síndrome de Freeman-Sheldon (Figura 2.9), entretanto vários outros modelos foram também utilizados para nomenclatura sindrômica (Tabela 2.2).



**Figura 2.8:** Portador do primeiro relato da síndrome de Schwartz-Jampel descrita no Brasil, caracterizado por miotonia e “face de choro”.



**Figura 2.9:** Paciente com contratura peri-orbital e peri-oral simulando a expressão da “face do assobio”, que caracteriza a síndrome de Freeman-Sheldon associada a limitações articulares distais e ou proximais.



O conhecimento progressivo da patogenia relacionado às dismorfologias, dá ao profissional a oportunidade de diferenciar e interpretar os modelos determinados pelas anomalias expressas e identificadas em um feto ou neonato, permitindo-lhe um adequado preparo do programa preventivo de cada caso específico, visando um desenvolvimento, um crescimento e um equilíbrio psicossocial oportuno.

Uma boa interpretação das anomalias é determinada pelos diferentes tipos de interferência nos **campos de desenvolvimento** que correspondem a uma parte do embrião, que a partir da pluripotencialidade dos blastômeros, apresenta um processo de desenvolvimento sindrômico simultâneo, com diferenciação progressiva, dirigida e irreversível da morfogênese segmentar específica do embrião, com controle e coordenação própria, apresentando uma ordenação espacial hierarquizada seguindo, portanto, a “nobreza histológica” e sua complexidade do momento de diferenciação a qual, ao sofrer interferências, traduz-se em **disrupção, malformação** e ou **deformidade** (ver Capítulo 5- “Embriologia – Biologia do Desenvolvimento”) (Quadro 2.1).

Enquanto que a **displasia**, segundo um dos mais importantes grupos internacionais, é definida como anormalidade da organização das células, ao formarem os tecidos correspondentes e seus resultados morfológicos; representam, portanto, um defeito da diferenciação dos tecidos. Ao contrário (Figuras 2.10, 2.11, 2.12 e 2.13) dos defeitos de dismorfogênese, que causam as malformações.



**Figura 2.10:** Modelo de displasia que resulta de defeito metabólico, exemplo: Mucopolissacarido-se.



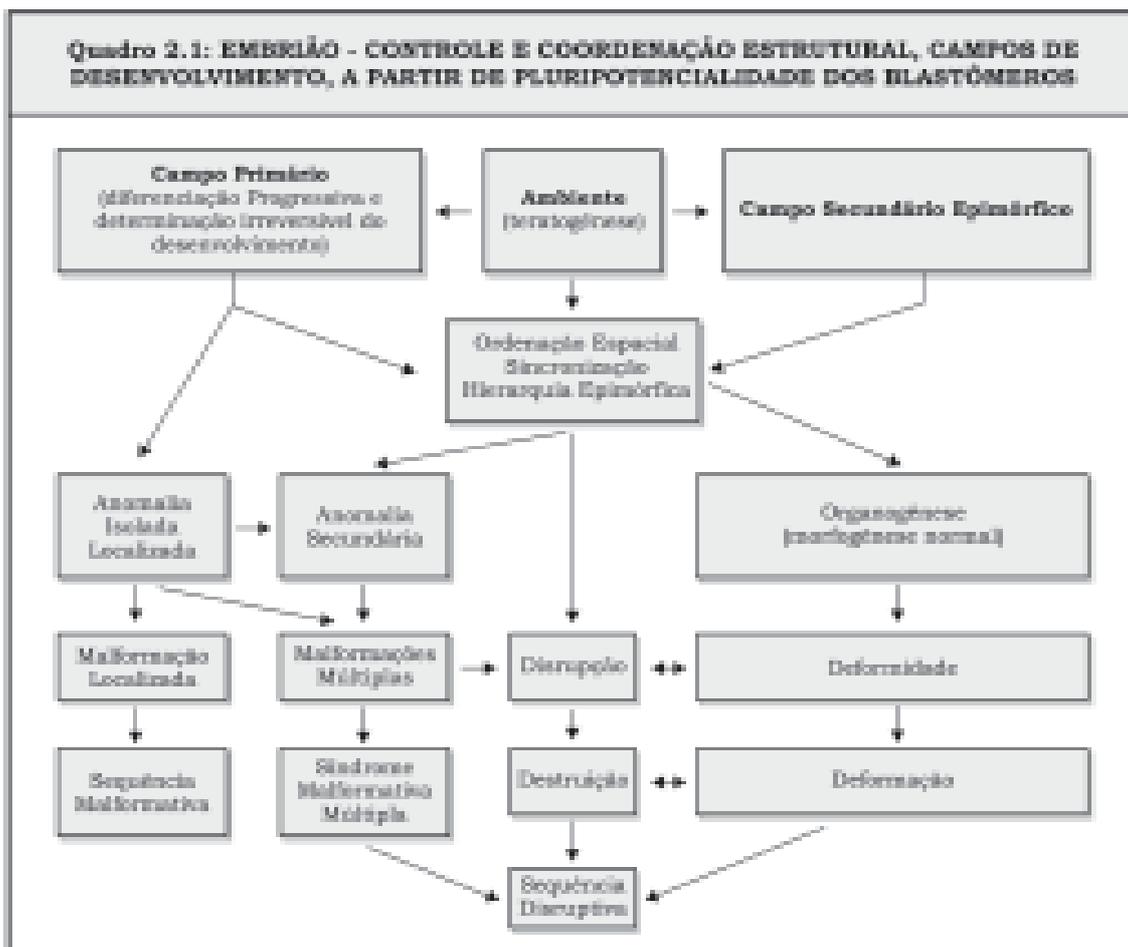
**Figura 2.11:** Modelo de displasia relacionada a derivados de um folheto de células embrionárias - Displasia Ectodérmica.



**Figura 2.12:** Modelo de displasia relacionada a derivados de vários folhetos de células embrionárias. Sequência de Esclerose Tuberosa que gera comprometimentos renais, pulmonares, cardíacos e do sistema nervoso central em duas irmãs.



**Figura 2.13:** Displasia esquelética generalizada representada pelos comprometimentos ósteo-articulares, como displasia condro-metafisária ou espândilo-metafisária hipofosfatêmica, com atelectasia do lobo superior direito.



**Definições:****Malformação:**

Defeito anatômico resultante de uma anormalidade intrínseca no processo do desenvolvimento de determinado tecido, exemplo: Polidactilia e cromossomopatia (Figuras 2.14 e 2.15).



**Figura 2.14:** Polidactilia articulada, exemplo clássico de malformação em paciente portador de síndrome de Ellis Van Creveld.



**Figura 2.15:** Cromossomopatia por trissomia do cromossomo 13 (síndrome de Patau), caracterizada por múltiplas malformações de graves repercussões clínicas.

Para caracterizar as malformações é importante definir que não ocorrem alterações da histogênese (que caracterizam as displasias), sendo que o comprometimento é uma anormalidade da organogênese. Tanto a embriogênese como a morfogênese, quando anormalmente desenvolvidas, caracterizam a malformação, definindo, portanto, um processo primário intrínseco anormal, isto é, que desde a concepção já estava predestinado a alguma anomalia e estas situações são os alicerces dos eventos induzidos por anomalias cromossômicas estruturais ou numéricas por mutações (*ver Capítulo 6- “Estudo do Cariótipo Humano e Principais Cromossomopatias”*), ou por situações de herança poligênica.

Ao acompanharmos a evolução do embrião, que desenvolve-se a partir de controles e coordenações estruturais, definidos como **campo de desenvolvimento**, que diferencia-se através da pluripotencialidade dos blastômeros, podemos afirmar que uma malformação é evidentemente uma anomalia **do campo**, enquanto que o comprometimento, caracterizado pelas displasias, é a evidência de um defeito secundário **no campo**.

**Disrupção:**

Defeito morfológico de um determinado tecido, órgão ou parte do corpo, resulta de interferência que lesa o processo do desenvolvimento originariamente normal resultando em desarranjo ou interferência sobre esse tecido, que antes apresentava-se em desenvolvimento normal. Exemplo: Brida amniótica (Figuras 2.16, 2.17 e 2.18).



**Figura 2.16:** Brida ou banda amniótica, caracterizada por um sulco de constricção de um membro que, provavelmente, tenha ocorrido por ruptura de membrana no fim do 3º trimestre gestacional, por apresentar pequenos comprometimentos distais a faixa de constricção, devido à cicatrização da membrana amniótica.



**Figura 2.17:** Modelo clássico de banda amniótica, onde observa-se a linha de constricção chamada de faixa de Streefer, que costuma ser assimétrica e gerar uma variedade de expressões por comprometimento vascular dos tecidos adjacentes.



**Figura 2.18:** Brida Amniótica de comprometimento facio-encefálico com evisceração do sistema nervoso central, simulando encefalocele.

Os eventos teratológicos, por interferirem em um tecido primariamente normal, tanto no campo de desenvolvimento quanto no campo secundário, na grande maioria das situações, são considerados como processos disruptivos.

O termo Teratologia tem suas origens em imagens que determinam situações de terror, reproduzidas pelas extremas expressões das anomalias da embriogênese. Esculturas descobertas no sul da Turquia, provavelmente do período neolítico e outras datadas de 6.500 a.C. encontradas na Austrália, já caracterizavam uma rara anomalia

definida como gemelaridade conjugada. Também conhecida como gemelaridade parcial ou incompleta; a anomalia ocorre por uma incompleta separação de alguma localização entre corpos de gêmeos monozigóticos, cuja expressão mais frequente é a fusão tóraco-abdominal que acontece em 70% dos casos (Figura 2.19). Epidemiologicamente, podemos estimar que a incidência destes comprometimentos está de 1 para cada 33 mil a 1 para 165 mil nascimentos vivos, correspondendo aproximadamente a 1% dos gêmeos monozigóticos, havendo uma clara prevalência de 3 para 1 entre o sexo feminino e masculino e é importante salientar que somente 21% dos conceptos gemelares não apresentam anomalias (Figuras 2.20 e 2.21).

O mecanismo fisiopatológico ainda não está bem determinado, mas, ao que tudo indica, ocorre uma anomalia no blastócito no início da 3ª semana embrionária; anomalia esta de notável diversidade de fenômenos que sugerem algum tipo de distúrbio vascular por diminuição da perfusão, resultante de anastomoses, podendo gerar fenômenos degenerativos expressos por fetos parcialmente absorvidos. Portanto, é considerado um defeito disruptivo (Figura 2.22).



**Figura 2.19:** Expressão mais frequentemente descrita de gemelaridade conjugada, definida como Xifopagos (observa-se a onfalocele associada).



**Figura 2.20:** Rara manifestação de gêmeos conjugados com uma disrupção caracterizada pela fusão das pelves e do trato intestinal distal, com inversão completa (gentilmente cedido pelo Dr. Jaime Anger).



**Figura 2.21:** Gêmeos monozigóticos conjugados, apresentando 2 seguimentos torácicos, 2 corações (1 dos quais com cardiopatia complexa), 2 cabeças, 4 membros superiores, 2 membros inferiores e 1 fígado.



**Figura 2.22:** Gemelaridade parcial, onde evidencia-se uma importante anormalidade caracterizada pela presença de 4 membros inferiores e todo seguimento supra-umbilical de um único bebê, determinando uma provável regressão de origem vascular por disrupção embriológica entre a 15ª e a 17ª semana gestacional

**Deformação:**

Efeito causado por fator de força mecânica extrínseca ou intrínseca não disruptiva, gerando uma anormalidade da forma ou posição de segmento do corpo. Um dos principais mecanismos está vinculado a redução do líquido amniótico, definido como oligodrâmnio, pelo comprometimento renal, tanto expresso por rim policístico quanto pela sequência da agenesia renal, descrita por Edith Potter que leva seu epônimo como complexo de Potter onde há um comprometimento da mobilidade fetal, expondo o mesmo a compressões uterinas que geram o nariz pressionado e achatado; orelhas displásicas, com alterações de implantação e rotação das mesmas; micrognatia; pés tortos; hipoplasia pulmonar, entre outras múltiplas deformidades constrictivas (Figura 2.23). Um dado propedêutico importante que caracteriza a limitação fetal e que, portanto, evidencia uma desproporção universo-conteúdo intra-uterino, é a presença de pregas plantares e, principalmente, palmares profundas que conotam a situação da flexão dos membros mantida durante a vida fetal, indicando um grave distúrbio da movimentação pré-natal, podendo estas alertarem quanto a eventual revelação de múltiplos e frequentes movimentos tônico-constrictivos decorrentes de convulsões pré-natais, que caracterizam a epilepsia autossômica recessiva de Badr-el Din. Por outro lado, um dos melhores modelos expressos na clínica é evidenciado pelos pés tortos congênitos, causados por uma amenorex prematura. A singular deformidade do sistema nervoso central, caracterizada pela hidrocefalia ligada ao X (*ver Capítulo 7- “Modelos Didáticos Clássicos de Herança”*) devido a estenose do aqueduto de Sylvius, é o exemplo de uma deformação por força mecânica intrínseca.

As deformidades obviamente não são necessariamente congênicas, podendo ser uma expressão de uma sequência de patologia neurológica, neuromuscular ou ósteo-articular, gerando progressiva limitação que passa a expressar-se com maior evidência com o progredir da idade e estas habitualmente comprometem pés, coluna e membros (Figuras 2.24, 2.25, 2.26, 2.27 e 2.28).



**Figura 2.23:** Sequência de malformação caudal, sirenomelia com deformidade do tipo Potter.



**Figura 2.24:** Assimetria facial por constrictão e mal posicionamento de apresentação fetal, com oligodrâmnio



**Figura 2.25:** Rim policístico, um dos fatores primários da condição de oligodrâmnio que potencialmente gera uma deformidade.



**Figura 2.26:** Recém-nato que apresenta pés tortos congênitos como deformidade secundária a um comprometimento ósteo-muscular de origem genética, caracterizado pela agenesia radial bilateral.

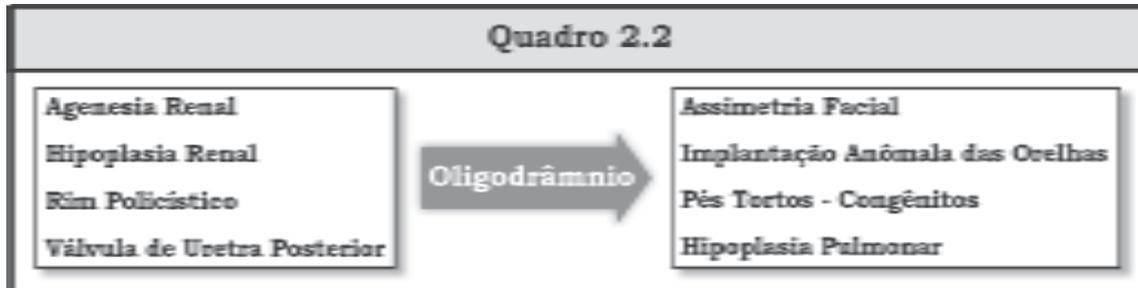


**Figura 2.27:** Gêmeos com síndrome de Freeman-Sheldon (patologia autossômica recessiva, associada a uma miopatia que gera constrictões musculares e face característico), apresentando pés tortos congênitos correlacionados a uma restrição secundária do movimento fetal pela gemelaridade e pela patologia de base gênica.



**Figura 2.28:** Artrogripose múltipla, sequência de deformidades.

Muitas vezes uma malformação primária acarreta múltiplas deformidades e este é o principal motivo da sequência de deformidades que podem acontecer, conforme Quadro 2.2:



### **COMPROMETIMENTO INTELECTUAL: ASPECTOS ETIOLÓGICOS**

Calcula-se que seja de 3% a 5% a incidência de comprometimento intelectual na população em geral. Esse defeito quase não diminui a viabilidade, mas pode incapacitar os afetados e tornando-os de certa forma dependentes de familiares e ou de instituições e por isso constitui um dos mais sérios problemas de saúde pública.

O tratamento preponderantemente educacional ainda é difícil, prolongado e de eficiência óbvia, no entanto, tanto a sociedade quanto os profissionais devem estar preparados para a inclusão de qualquer indivíduo visando a sua progressiva capacitação para o exercício da cidadania; justificando assim, que a prevenção deve constituir a tônica das campanhas.

É imprescindível que todo profissional da área da saúde desenvolva uma capacitação profissional, atingindo grande domínio dos processos biológicos que possam fazer parte dos mecanismos etiológicos do comprometimento intelectual, distúrbio esse que tem sido motivo de indagações sobre prevenção e diagnóstico antes de qualquer outro assunto ser abordado em uma consulta especializada. Os milhares de deficientes moderadamente ou severamente comprometidos, que tem alta hospitalar ou institucional, devem enfrentar uma integração à vida comunitária e isso constitui um desafio à capacidade da população normal em lidar com a complexidade desse tipo de problema e de corresponder de forma eficaz e eficiente às necessidades educacionais, salutar e profissionais daquele indivíduo. Há grandes controvérsias na questão da mensuração e na valorização da inteligência, não apenas quanto a métodos, mas também quanto à interpretação dos resultados, considerando-se as variações ambientais que ornamentam o momento em que o teste de avaliação foi aplicado; todavia, há uma discussão também na questão da heredabilidade (não seria hereditariedade?) da inteligência, visto que esta reflete o potencial determinado de forma poligênica e, conseqüentemente, envolve influências ambientais, intrínsecas e extrínsecas, associadas a uma determinação da regulação gênica.

O fato de observarmos frequentemente notáveis e evidentes progressos de um paciente intelectualmente comprometido, após um período de estimulação intensa, reforça a ação dos fatores ambientais na inteligência (*ver Capítulo 27- "O Trabalho Fonoaudiológico nas Malformações Crânio-Faciais e nos Quadros Síndrômicos", Capítulo 28- "Síndromes Genéticas; Evolução Humana e Fisioterapia" e Capítulo 29- "Algumas Contribuições da Psicologia para a Questão da Deficiência"*).

Embora as disfunções do sistema nervoso central sejam muitas vezes traduzidas como convulsões, hipotonia e paralisia cerebral e habitualmente expressem-se com uma redução do QI (quociente intelectual), que nem sempre acompanha os pacientes de faixa etária pediátrica, acredita-se que estes sejam fatores evidentes de risco do comprometimento intelectual.

### - Causas do Comprometimento Intelectual -

As causas do comprometimento intelectual são muitas e frequentemente difíceis de descobrir. Isso porque a maioria delas age na fase pré ou perinatal e, para se fazer um diagnóstico etiológico, os esforços dos especialistas de equipes multidisciplinares devem concentrar-se na coleta de informações pertinentes, seja por anamnese, por exames clínicos e por auxílio de exames laboratoriais subsidiários.

São três os aspectos mais importantes:

- a) A história da gravidez e do parto, que pode fornecer indícios de causas ambientais (irradiações ionizantes, drogas, infecções, traumatismos e síndromes hipóxico-isquêmicas perinatais);
- b) O heredograma que pode revelar outros afetados na família ou consanguinidade entre os progenitores do probando e pode sugerir, pela distribuição dos afetados, o tipo de herança;
- c) A história do desenvolvimento neuropsicomotor desde o nascimento e suas possíveis relações com infecções e traumatismos sofridos pelo paciente.

Ante um caso de suspeita de comprometimento intelectual, os passos a seguir são:

- 1) Determinar se realmente existe comprometimento intelectual. Tratando-se de um paciente que já fala, não é difícil comprovar o comprometimento, através de simples conversa com o paciente e seus responsáveis. Todavia, se o paciente é ainda criança pequena, ou se tem nível educacional e socialização insuficientes, são aconselháveis testes especiais, pois quanto mais cedo for comprovado o comprometimento, mais precocemente pode iniciar-se a educação complementar e a prevenção específica e dirigida;
- 2) Avaliar o “grau” de distúrbio por meio de **Q.I. (quociente intelectual)** – que ao nosso ver, propõe definir arbitrariamente um potencial específico de função do sistema nervoso central, determinado por modelo poligênico o qual sofre evidentes interferências ambientais, expressando-se de formas diferentes e pertinentes a situações e a momentos do desenvolvimento; do Q.S. (quociente social) e do Q.D. (quociente de desenvolvimento). Um esquema prático que resulta desses exames e orienta o tratamento, onde os princípios éticos e morais deverão ser orientados pelo bom senso do profissional, encontra-se na Tabela 2.3;
- 3) Fazer, quando possível, o diagnóstico etiológico. É necessário contar com o trabalho integrado de uma equipe de especialistas que possam realizar, com competência, os exames clínicos, neurológicos, psicológicos, fonoaudiológicos e etc.. Os exames auxiliares também podem ser importantes, como por exemplo: Eletrocardiograma, ecodopplercardiografia, diagnóstico por imagem, bioquímico, de laboratório clínico, citogenético e biomolecular entre outros;
- 4) Realização do aconselhamento genético.

**Tabela 2.3: CLASSIFICAÇÃO DOS INTELLECTUALMENTE COMPROMETIDOS, LEVANDO EM CONTA SUA POTENCIALIDADE**

NÍVEL	Q.I.	EDUCABILIDADE	PROGNÓSTICO SOCIAL	POTENCIAL DE TRABALHO
Limitado	70-84	Certamente educável por métodos usuais	Totalmente independente	Em empregos não protegidos, operações de certa complexidade
Leve	55-69	Educável por métodos usuais necessitando de educadores especiais	Independente	Em empregos com monitoria, operações de complexidade média
Moderado	40-54	Educável por treinamento com abordagem especializada por profissionais obrigatoriamente envolvidos e especializados	Semi-dependente	Em empregos (antigos oficinas com monitoramento) com operações simples de pequena complexidade e pouca exigência cognitiva
Severo	25-39	Educação escolar restrita	Semi-dependente	Em antigas oficinas com monitoramento, operações extremamente simples
Profundo	0-24	Educação escolar instabilizada	Absolutamente dependente	Nenhum

Adaptado de: PENROSE, 1970 e REED e REED, 1965.

### - ETIOLOGIA -

Segundo Reed e Reed (1965), excluindo os afetados por síndrome de Down, que são de diagnóstico seguro, cerca de 42% dos casos de comprometimento intelectual não revelam indícios que permitam decidir se sua origem é genética ou ambiental; a etiologia é claramente genética em 29% dos casos e apenas provavelmente genética em 19%; finalmente, em 10% a causa é provavelmente ambiental. Vê-se por essa estatística que ocorrem cerca de 5 vezes mais casos certa ou provavelmente hereditários (83%) do que supostamente ambientais (17%) entre aqueles que apresentam indicações que permitem um diagnóstico etiológico. Assim, é lícito admitir que, também entre os 42% de casos de comprometimento de origem desconhecida, a maioria tem causa genética.

Podemos classificar as causas de comprometimento intelectual de vários modos, como por exemplo:

- 1) Causas pré-natais: As que acontecem antes do nascimento;
- 2) Causas perinatais: As que acontecem durante o parto;
- 3) Causas pós-natais: As que acontecem após o parto.

### - Causas Pré-Natais do Comprometimento Intelectual -

Agentes físicos, agentes infecciosos, agentes químicos, doenças metabólicas maternas, como o hipertireoidismo e a diabetes, e os transtornos das supra-renais, e ainda as causas hereditárias (genéticas).

**I) AGENTES FÍSICOS:****I.1: Irradiações:**

As radiações ionizantes, em doses fortes, aumentam a frequência de anomalias, tal como a microcefalia e podem ser causa de comprometimento intelectual. O uso de raios X em dose moderada, para diagnósticos, apresenta risco desprezível quanto ao efeito somático direto. Contudo, o uso de raios X em mulheres grávidas deve ser restrito aos casos de alta necessidade. O número de mutações é diretamente proporcional à quantidade de radiação absorvida. E não importa quão pequena seja a dose de radiação recebida, haverá sempre um aumento proporcional de probabilidade de aparecimento de gametas com mutações intimamente ligadas com a suscetibilidade individual.

**I.2: Efeitos Biológicos das Radiações Ionizantes:**

Chamamos de radiação ionizante aquela capaz de tornar os átomos e as moléculas a que pertencem eletricamente instáveis, pela remoção de cargas elétricas, transformando-as em ions (ionização). Devido a grande tendência em procurar estabilidade, essas moléculas podem reagir com outras substâncias, formando um novo produto químico muitas vezes incompatível com os tecidos humanos. Assim, a radiação pode alterar a composição química das enzimas, hormônios e etc., tornando-os ineficazes, ou mesmo produzir substâncias tóxicas ao organismo.

**I.3: Susceptibilidade Celular:**

As estruturas mais atingidas pelas radiações ionizantes são:

- a) Medula óssea: onde são fabricadas as células do sangue;
- b) Testículo ou ovário: onde estão as células da linhagem germinativa.

Isto explica-se porque, em primeiro lugar, são células que dividem-se ativamente e, portanto, encontram-se desprotegidas. Assim, um dos primeiros sintomas dessa agressão celular será um desequilíbrio numérico das células do sangue (hematopoiese) e outros fenômenos patológicos que potencialmente poderão acarretar a morte.

**I.4: Efeitos no núcleo:**

Os efeitos nucleares podem ser de vários tipos:

- a) *Mutações Germinativas*: O núcleo é um instrumento de informações altamente especializado, contendo moléculas de DNA em seus cromossomos que transmitem cópias de si mesmas às células filhas, perpetuando as características hereditárias. Caso esta molécula seja alterada pela radiação, o “modelo” ficará defeituoso e as cópias perpetuarão a alteração em todas as células filhas: é o que chamamos de *mutação gênica*. Se ocorrer numa célula germinativa, será transmitida aos descendentes e sendo dominante logo manifesta-se; mas sendo ela recessiva, como acontece na maioria dos casos, é necessário que encontre outro gene mutante da mesma espécie para manifestar-se e, assim, pode ficar encoberta durante várias gerações. Este fato tem maior probabilidade de ocorrer em casamentos consanguíneos;
- b) *Mutações Somáticas*: As mutações nestas células não são transmitidas aos descendentes, sendo seus efeitos limitados ao indivíduo através de alteração ou destruição das mesmas. A reposição das células alteradas, será

inversamente proporcional ao grau de exposição. Se uma mesma dose pequena for recebida ao longo dos anos, as células danificadas podem ser substituídas, gradativamente, por outras células normais;

- c) *Mutações Cromossômicas*: As radiações podem provocar quebras nos cromossomos, determinando as aberrações estruturais (*ver Capítulo 6- “Estudo do Cariótipo Humano e Principais Cromossomopatias”*).

#### I.5: “Doença da Radiação”:

As radiações podem impedir a duplicação das células e assim, seu número vai diminuindo rapidamente, porque as células que vão morrendo não são substituídas por outras. Quando isto acontece, ocorre perda de cabelo e unhas, hemorragias na pele e na boca, com diminuição do número de células sanguíneas (aplasia medular).

#### I.6: Resistência Individual:

Assim como a capacidade individual de defender-se contra a agressão de bactérias e vírus varia muito, as radiações ionizantes podem provocar efeitos diferentes nas pessoas, que por alguma razão desconhecida possuem maior ou menor capacidade de resistência, caracterizada pela suscetibilidade constitucional.

#### I.7: Radioatividade Natural ou Radioatividade de Fundo:

São as radiações presentes no ambiente em que o homem vive. A radioatividade natural deve-se:

- Aos raios cósmicos, cerca de 30%;
- Aos elementos radioativos contidos na crosta terrestre, como o Urânio, Césio e Rádio, cerca de 45%, podendo ocorrer graves incidentes por falha humana em seu armazenamento e controle, como por exemplo: no Estado de Goiás, onde houve acidente com extravasamento de Césio e do último acidente no Japão (setembro/1999) com vazamento de Urânio;
- Aos elementos radioativos existentes no nosso próprio organismo, como carbono e potássio, obtidos através da alimentação e da água, cerca de 24%;
- À radioatividade do ar atmosférico, cerca de 1%.

Esses fatores constituem a **Radioatividade de Fundo** para o homem. Esse “fundo natural” se enriquece, hoje, com as radiações produzidas por instrumentos fabricados pelo homem, como raios X, reatores atômicos, explosões nucleares, medicina nuclear e etc.

#### I.8: Unidades de Radiação:

A unidade padrão usada pelos radiologistas é chamada de Roentgen (seu descobridor) e abreviada por **R**.

O Roentgen é uma medida da quantidade de radiação absorvida, definida pelo grau de ionização produzido em determinadas condições (número de ions produzidos em 1 c.c. de ar padrão).

Além do Roentgen® foram introduzidas outras unidades de medida da radiação: **rad**: Dose Roentgen de absorção; **rem**: Roentgen equivalente ao homem; **RBE**: Eficiência biológica relativa.

Sendo que 1rem é igual a 1R, isto é, são medidas equivalentes, bem como a rad.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estabelece os níveis de radiação

que o ser humano poderá receber: 1,5R anualmente, para qualquer órgão isolado do corpo exceto nas gônadas, onde esse limite cai para 0,5R/ano. Abaixo das doses estabelecidas, os riscos não estão abolidos, mas apenas não puderam ser determinados.

Vários cientistas têm avaliado a quantidade de radiação ionizante que a humanidade tem recebido atualmente e conforme relatório da Academia Nacional de Ciências dos EUA, cada indivíduo norte-americano está recebendo, em média, durante 30 anos, cerca de 7,5R de radiação nas gônadas, sendo que 4,5R provém dos raios cósmicos, das rochas do solo e dos resíduos lançados pelas bombas atômicas; enquanto que 3,0R resultam de tratamentos por meio do raio Z. Assim, todas as radiações úteis ao homem, devem ser usadas com o máximo cuidado, só quando houver indicação segura e em todos os casos, proteger o máximo possível as gônadas de qualquer quantidade de radiação.

No que se refere aos aparelhos de raio X e aparelhos de abreuografia, eles emitem radiação em níveis suportáveis pelo ser humano, desde que utilizados com longos intervalos de tempo, entre uma chapa e outra. Os aparelhos de raio X que produzem chapas de pulmão emitem uma dose de radiação equivalente a 0,5R e os de abreuográfico a pessoa já absorveu uma quantidade de radiação bem próxima de seu limite anual. Uma mulher grávida está proibida de expor-se à radiação, porque doses mínimas podem provocar danos irreparáveis no embrião, sobretudo no sistema nervoso, que podem manifestar-se muito mais tarde, não necessariamente na época do nascimento, além da responsabilidade do risco de nascer uma criança com defeito genético irreparável.

#### I.9: **Efeitos das Radiografias sobre Diversas Partes do Corpo Humano:**

As radiografias podem reproduzir efeitos diversos conforme o órgão e o tempo de exposição:

- **Pele:** O primeiro tecido exposto quando é feito um exame radiológico (R-X) é a pele. Uma exposição excessiva pode produzir um Eritema (queimaduras), resultante da dilatação dos vasos sanguíneos, que poderá aparecer algumas horas após a exposição e depois ser substituído por uma pigmentação da pele. A dose de radiação para produzir esses efeitos é avaliada entre 165 a 350R;
- **Cabelos e Pelos:** Após um período de 3 semanas, pode resultar a depilação quando se expõem sobre a pele, uma quantidade de radiação de 200 a 600 R. Poderão crescer novamente, em algumas semanas, salvo uma dose muito maior;
- **Vista:** A dose de raio X necessária para produzir cataratas varia de 200 a 2000R, aplicados diretamente na vista;
- **Dentes e Ossos:** Nos casos de tratamento de câncer, onde se administram doses maciças de raio X (milhares de Roentgens), podem provocar danos severos aos ossos e aos dentes, durante o desenvolvimento da dentição;
- **Sangue:** Os órgãos hematopoiéticos são muito sensíveis às radiações, havendo considerável evidência que relaciona as radiações ionizantes, com a produção de leucemia e aplasia medular no homem;
- **Glândula Tiróide:** Foram relatados casos de câncer da Tiróide entre crianças tratadas por radioterapia, de 200 a 800R, dirigida para a cabeça e o pescoço e entre sobreviventes dos bombardeios atômicos no Japão;
- **Esterilidade:** Dependendo da dose de radiação recebida pelas gônadas, pode ocorrer esterilidade: para homens 400R numa só dose e para as mulheres mais de 625R, afetando os ovários. Devido à grande capacidade reparadora do tecido germinativo, deverá ser necessária uma exposição **contínua**, para produzir esterilidade. A probabilidade de produzir esterilidade em virtude de um exame radiográfico dentário

é muito remota, pois as gônadas masculinas recebem 0,00043R a 0,07R. Devido à localização protegida dos ovários, as gônadas femininas recebem somente 20% das radiações das masculinas.

#### **Radiação Ionizante - Relatório Médico**

Ref: P.L.N.

*Histórico: A Sra. P.L.N., procurou-nos no dia 07/06/95 referindo história de contato com RX, sem, no entanto, saber do seu estado gestacional (provavelmente por amenorréia própria da fisiologia gestacional). Durante sua vida, a paciente teve uso de RX em uma frequência normal, conforme relato encaminhado a nós em 21 de junho, p.p. Sua história aguda (atual) é de uma exposição a uma **radiação ionizante** indireta, no entanto, sem proteção gonadal. O objetivo da paciente ao nos procurar consistiu em indagar os riscos estimados de possíveis efeitos da mencionada exposição à **radiação** para o feto em formação.*

*Condições Gerais: As primeiras duas semanas, após a concepção, representam a fase pré-implantação e pré-diferenciação do desenvolvimento embrionário. A exposição à agentes teratogênicos (agentes de natureza ambiental que agridem o desenvolvimento normal do embrião), no período acima mencionado, não resulta em anomalias congênitas. Os efeitos genéticos maléficos da **radiação ionizante** somente foram caracterizados como potencialmente mutagênicos, pelo aumento de taxa de mutação (inicialmente observados por Muller, em 1927 e que lhe valeram o Prêmio Nobel em 1946). O advento da era atômica veio a confirmar a periculosidade da **radiação ionizante**.*

*Estudos em animais demonstraram acentuadas diferenças nas lesões teratogênicas, originadas por radiação entre diferentes espécies; diferenças essas, que também são verificadas em relação a humanos. As tentativas de previsão dos efeitos de uma exposição à **radiação ionizante** no homem, envolvem a estimativa de dose da duplicação, isto é, a dose de radiação que aumenta a taxa de mutação ambiental genérica para o dobro desta taxa reconhecida como espontânea. A dose de duplicação obtida em estudos realizados em camundongos é de 30 rads. Em humanos, poderíamos extrapolar um valor de 120 - 156 rads, nas formas de exposição aguda, e 468 rads para exposição crônica. A dose de duplicação, para origem de aberrações cromossômicas extrapoladas de camundongos, é estimada ao redor de 100 rads, e estudos realizados após o evento da bomba japonesa indicaram um valor de 500 rads (aguda). A exposição gonadal à **radiação**, geneticamente significativa, em populações humanas varia sobre maneira com média de 3 rads por geração (20 anos de exposição). Os empregos das **radiações ionizantes** por indicação médica acrescentam  $\frac{1}{2}$  a 5 rads, e os testes atômicos vem contribuindo com  $\frac{1}{2}$  rads. Assim, a contribuição na prática médica em nossa taxa de mutação não é considerada tão desprezível, de tal forma que há uma taxa adicional de 1 rads por pessoa para cada milhão de seres humanos (acarretando níveis de 10 milirads por pessoas por anos, que se acumulariam acarretando 320 casos novos de doença teratogênica induzida por **radiação ionizante**, ao longo de 30 anos para cada 3,3 milhões de pessoas expostas).*

*Após um período estimado de 30 anos (isto é, até o final dos anos reprodutivos) talvez seja de 3 rads a exposição total de um indivíduo, mesmo que considerássemos a indicação médica do uso do RX, com exposição gonádica, havendo variações que atingiriam no máximo 5 rads, dependendo da qualidade do equipamento utilizado e da proteção utilizada, somando-se à exposição acima, não atingiria 30 rads que acredita-se ser o mínimo de quantidade de **radiação ionizante** significativa para gerar efeito mutagênico em camundongos. Caso somente a mãe seja irradiada afetando seus genes ligados ao X, estes se expressariam somente em sua prole masculina.*

*Voltando ao primeiro item da defesa do conceito durante as duas (2) primeiras semanas, isto é, na sua fase pré-implantação, temos uma situação de " tudo ou nada " presente após a concepção, o que é bastante tranquilizador a respeito de exposições muito precoces. Fizemos uma revisão bibliográfica extensa, incluindo efeitos da **radiação ionizante** induzidos por terapia para doenças oncogênicas que podem levar a doses que variam de forma aguda, entre 15 e 150 rads (gerando comprometimentos de parâmetros antropométricos e no desenvolvimento do S.N. central).*

*O risco de ocorrência de qualquer eventualidade mal formativa na atual gestação da Sra. P.N. é no máximos de 4% contra 3% do risco populacional habitual.*

**I.10: Conclusão:**

Uma maior radiosensibilidade do período de desenvolvimento embriológico é evidenciada pela exuberante multiplicação celular caracterizada pela sua intensa diferenciação e migração, concluindo-se, portanto, que a exposição a este agente durante o desenvolvimento fetal embriológico potencialmente acarreta disrupções, deformidades e até mesmo malformações em futuras proles do feto irradiado por, obviamente, aumentar a taxa de mutações de suas próprias células germinativas.

Quando a exposição fetal à radiações ionizantes ocorre entre a 4<sup>a</sup> e a 17<sup>a</sup> semana de gestação, o efeito é determinado pela expressão de uma microcefalia, enquanto que se a exposição ocorrer entre a 8<sup>a</sup> e a 15<sup>a</sup> semana, ocorre também um comprometimento intelectual importante, mas um dado a ser considerado é a relação do efeito-dose versus relação de dose-resposta referente ao período de exposição.

Outros efeitos de radiação não ionizante devem ser considerados como potencialmente teratogênicos. No entanto, é importante salientar correlações com leucemias, com aumento de ocorrência de abortos espontâneos e com trabalhos de clara controvérsia vinculados com ondas dos eletrodomésticos do tipo eletromagnéticas, geradas por exposições a zonas de eletricidade de alta tensão que passam nas proximidades domiciliares. Dos exemplos produtores de ondas eletromagnéticas temos o televisor, o forno elétrico, eletrodomésticos em geral e outros tipos de monitores.

**Agentes potencialmente teratogênicos:** A ultrassonografia, que conseguiu reduzir as incidências de radiações no controle das gestações, não só incrementou a possibilidade diagnóstica como possibilitou que processos invasivos de diagnóstico pré-natal, tais como punção de vilocorial ou amniocentese, tivessem uma melhor resultante e um menor risco. Esse exame não acarreta riscos fetais, mas sabe-se que dependendo do equipamento utilizado e do tempo de manutenção do transdutor, dirigido para um único alvo, pode ocorrer um aumento térmico no foco fetal em investigação, variação térmica esta, que até então não foi caracterizada como teratogênica.

Uma situação muito delicada pode estar relacionada com abalos sísmicos, que geram terremotos de várias intensidades e que foram vinculados com um aumento da frequência de nascimentos de fissurados lábio-palatais pela primeira vez em Santiago do Chile em 1985. Resta-nos aguardar um adequado estudo epidemiológico, que não tenha influência nem da mídia nem governamentais, dos graves abalos sísmicos ocorrido em 1999 na Turquia, na Grécia, em Taiwan e no México.

Várias outras situações podem e devem convergir para uma atenção primária ou mesmo para uma atenção secundária, quando detectadas em anamnese; dentre estas abaixo relacionadas enfatizaremos as principais infecções e drogas potencialmente teratogênicas.

Quanto à **hipertermia** tissular embrionária, há referências de associação com anencefalia, fissuras labiais e cardiopatias; no entanto, é sempre prudente lembrar que os quadros de hipertermia, capazes de gerar risco embrionário, correlacionam-se de forma íntima a processos infecciosos de múltipla origem e, conseqüentemente, permite um questionamento com eventual efeito teratogênico do agente infeccioso indutor da febre. Questionando este argumento há trabalhos

onde avaliam-se o incremento do risco de malformações cardiovasculares fetais em mulheres grávidas europeias, que tinham como hábito o uso de saunas no período de estágio evolutivo embrionário, configurando-se que, por um período maior que 15 minutos de exposição a altas temperaturas, existe um aumento do potencial deste tipo de anomalias.

## II) AGENTES INFECCIOSOS:

Está comprovado que os agentes infecciosos determinam, em nível embrionário, ou fetal, alterações diversas, entre as quais o comprometimento intelectual, em grande parte dos casos quando a mãe é afetada pelo agente infeccioso e apresenta o quadro clínico respectivo. Em outros casos, a mãe apenas apresenta alterações subclínicas, embora o produto em gestação seja altamente afetado. Costuma-se utilizar a sigla “STORCH” para identificar: **S**ífilis, **T**Oxoplasmose, **R**ubéola, **C**itomegalovírus e **H**erpes, adquiridas pela mulher no período gestacional.

Outras viroses foram apontadas como causadoras de embriopatia, como sarampo, hepatite, parotidite, varíola, herpes genital, poliomielite, raiva, influenza e etc. Além destes vírus, praticamente qualquer outra infecção viral materna pode perturbar o desenvolvimento embrionário ou fetal. Assim, durante a gestação, a mulher deve tomar cuidados quanto à exposição ou ao contato com pessoas sofrendo de doenças infecciosas, qualquer que seja, e principalmente com crianças doentes.

### II.1: Sífilis - Lues Congênita:

No caso das infecções sexualmente transmissíveis (DST-doenças sexualmente transmitidas), o agente mais conhecido é o *Espiroqueta Treponema Pallidum*, causador da sífilis (Figuras 2.29 e 2.30), que pode atravessar a barreira placentária e, atacando o embrião ou o feto, produz morte, prematuridade e lesões em vários aparelhos e sistemas, podendo causar comprometimento intelectual.



**Figura 2.29:** Lesão osteolítica que caracteriza a fisiopatologia da pseudoparalisia de Parrot, identificada como osteocondrite luética em cabeça de úmero.

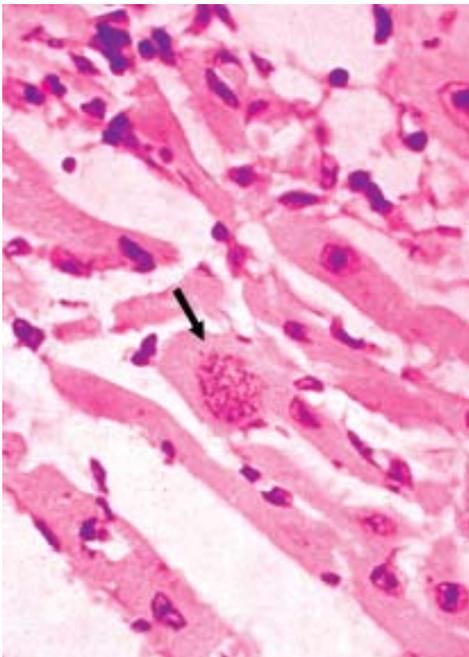


**Figura 2.30:** Clássico sinal radiológico da sífilis tardia, caracterizado como “tibia em sabre”.

A sífilis não tratada resulta em 80-90% de infecção fetal e esta ocorre em aproximadamente 2-5% dos nascimentos. E 1/3 dos nascidos vivos com Lues Congênita poderá apresentar os principais estigmas caracterizados por: Anemia hemolítica, hepatoesplenomegalia, icterícia, erupção vesico-maculopapulosa principalmente nas mãos e pés, além do comprometimento periostal, com osteocondrite e limitação dolorosa do movimento dos braços acarretando a “pseudo-paralisia de Parrot”. O clássico quadro clínico caracterizado por fronte proeminente, nariz em sela, com secreção muco-sanguíneo-purulenta, retrognatia, anomalia dentária (dentes do tipo Hutchinson), tibia em sabre, hidrocefalia e surdez neurosensorial, aparece habitualmente após os dois anos de idade.

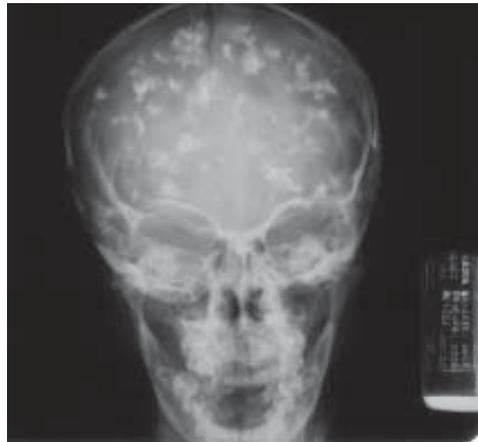
## II.2: Toxoplasmose:

Na toxoplasmose, que é causada por um protozoário chamado *Toxoplasma gondii* (Figura 2.31), surgem malformações embrionárias numa gestante infectada, podendo determinar: Hidrocefalia, microcefalia, coriorretinite, comprometimento intelectual e calcificações cerebrais (Figuras 2.32 a/b). A suscetibilidade entre mulheres em idade fértil está entre 50% e 80% e estima-se que destas 6 em cada 1.000 adquirem a infecção primária durante a gravidez, havendo um evidente progresso de infecção diretamente relacionada à idade gestacional, de tal forma que, enquanto no primeiro trimestre 25% das grávidas foram infectadas, no terceiro trimestre a infecção ocorreu em 65%; entretanto somente as infecções no primeiro trimestre é que determinaram dano fetal.



**Figura 2.31:** Corte histológico demonstrando infestação do *Toxoplasma gondii* intracelular.

**Figura 2.32 (a):** Rara expressão radiológica em PA de crânio com múltiplas e difusas calcificações grotescas em portador de **toxoplasmose congênita** com síndrome de Down.



**Figura 2.32 (b):** Perfil de Raio-X do mesmo paciente com múltiplas e difusas grotescas calcificações por **toxoplasmose congênita**



A frequência dos danos fetais correlaciona-se tanto com a prematuridade da infecção quanto com a qualidade de saúde pública e saneamento básico que o povo recebe do seu governo, de tal forma que a frequência da toxoplasmose congênita nos Estados Unidos da América varia de 1 a 6 em cada 1.000 nascidos; nos países da Europa de 0,2 a 5 em cada 1.000 e em alguns países Sul-americanos de 10 a 20 em cada 1.000 nascimentos.

Considerando-se que o reservatório destes protozoários sejam animais domésticos como coelho, galinha, cão e gato, a gestante deve ter cuidado no contato com os mesmos e com seus derivados fisiológicos (urina e fezes), durante o período gestacional. Além do contato com o animal, deve evitar comer carne de boi, porco ou carneiro mal cozida, que possam conter o protozoário. O quadro que determina a suspeita durante a gravidez é expresso por ascite, pericardite e focos necróticos cerebrais, evidenciados em estudos ultrassonográficos antes da 16ª semana gestacional, expressos também por microcalcificações difusas. E ao nascimento, a toxoplasmose congênita apresenta-se com: Microcefalia ou hidrocefalia (com febre), hepatoesplenomegalia, coriorretinite, convulsões e as microcalcificações difusas descritas ao estudo radiológico como imagem em “céu estrelado” e evolui com comprometimento intelectual (Figuras 2.33).



**Figura 2.33:**  
Natimorto com severa microcefalia e corioretinite por toxoplasmose congênita.

Se a mulher apresenta, antes da gravidez, uma sorologia muito positiva com elevados níveis de IgG (Imunoglobulina G) específicos, ela estará imune a uma crise aguda durante a gravidez e não há risco algum para o feto. O caso mais comprometedor é aquele em que a sorologia torna-se positiva durante a gravidez e neste caso é preciso fazer um tratamento medicamentoso e diversas sorologias de controle.

### II.3: Rubéola:

A rubéola apresenta um período de maior suscetibilidade, que corresponde aos 3 primeiros meses de gestação; acredita-se que essa suscetibilidade na idade fértil está por volta dos 15%. Há referências que a frequência de infecção fetal seja de 80% no primeiro trimestre, diminuindo no segundo trimestre para 25% e aumentando para 100% no fim do terceiro trimestre. É considerada a mais teratogênica das infecções que potencialmente afetam o produto gestacional. O vírus da rubéola tem afinidade por tecidos jovens, lesando de preferência os órgãos da visão, audição, sistema circulatório e sistema nervoso, produzindo na criança: Microcefalia, alterações oftalmológicas, malformações cardíacas e lesões no sistema nervoso central, causando comprometimento intelectual e convulsões.

A frequência de defeitos ao nascimento que caracteriza o efeito teratogênico do vírus da rubéola expressa-se por: **Cardiopatias congênitas** (persistência do ducto arterioso, estenoses das artérias pulmonares periféricas e secundárias, estenose de valva pulmonar); **comprometimentos oftalmológicos** (catarata, glaucoma, retinopatia pigmentar e microftalmia, sendo os dois últimos considerados como distúrbios da organogênese). Além de outros efeitos secundários com destruição disruptiva com cicatrização, há também a possibilidade de endocrinopatias (diabete insulino-dependente) e comprometimento cerebral (panencefalites progressivas), além da surdez (Figura 2.34).



**Figura 2.34:**  
Recém-nato com microcefalia e sorologia positiva com IgM elevada para rubéola.

### II.4: Citomegalovirose:

O Citomegalovírus pertence ao grupo dos herpes-vírus e tem sido pouco diagnosticado no Brasil, entretanto, progressivamente, há um empenho dos profissionais na triagem desta possibilidade diagnóstica; é considerado o agente de infecção congênita mais frequente nos Estados Unidos da América. É a principal causa reconhecida de surdez neurosensorial e comprometimento intelectual de etiologia viral, tendo uma grande afinidade pelo sistema nervoso central (Figura 2.35).

Os Citomegalovírus infectam a gestante e provocam diversas malformações no seu feto. Esses vírus vivem nas glândulas salivares, que lhes servem de *habitat* e ocasionalmente podem migrar, causando sérios comprometimentos em muitos órgãos vitais como baço, fígado, medula óssea, pulmões, rins e intestinos. Como a frequência de sorologia negativa em mulheres no início da gestação na Europa foi de 55%, era de se esperar uma alta suscetibilidade da primo-infecção pelo Citomegalovírus. No entanto, esta afeta 4% das grávidas e em cerca de 40% destas há evidente infecção fetal. Há referências de lesões fetais graves em qualquer momento gestacional, mas sabe-se que estas situações são habitualmente correlacionadas com a ocorrência da infecção nas primeiras vinte semanas de gestação.

A viremia fetal atinge o sistema nervoso central, os olhos e o sistema linfo-monocitário (retículo endotelial), causando manifestações hematológicas clássicas como: Trombocitopenia, petequias, púrpura, anemia hemolítica, icterícia e hepatoesplenomegalia.

Sabe-se que em 10% dos recém-nascidos vivos a Citomegalovirose é assintomática (que potencialmente poderão evoluir com surdez e comprometimento intelectual tardio); entre 10% e 20% a expressão é muito severa, gerando grave risco de vida; 70% apresentam comprometimento neurológico grave; 50% tem anacusia; 20 a 30% tem comprometimento oftalmológico (coriorretinite, atrofia óptica, etc.) e cerca de 40% tem comprometimento dentário.

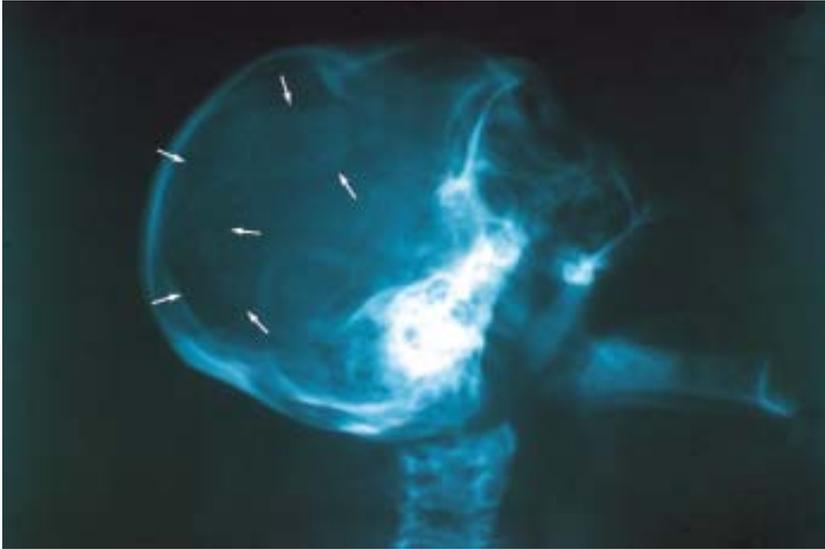
Uma das maiores expressões de microcefalia é a causada pela infecção do Citomegalovírus e, pelo vírus apresentar uma importante afinidade do sistema nervoso central e em particular às células de revestimento dos ventrículos laterais, nota-se calcificação periventricular com relativa frequência, que costuma ser evidenciada ainda durante a vida fetal e tem sido “alerta” do diagnóstico pré-natal na ultrassonografia morfológica fetal (ver Capítulo 10- “Genética e Medicina Fetal” e Capítulo 12- “Ultrassonografia no Diagnóstico das Múltiplas Malformações Fetais”) (Figuras 2.36 e 2.37).



**Figura 2.35:** Paciente adolescente apresentando microcefalia com *cutis vertix girata* devido a infecção congênita por Citomegalovírus

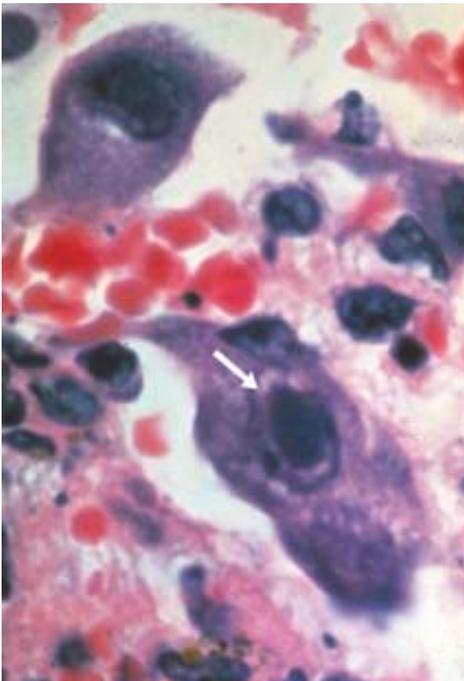


**Figura 2.36:** Raio X de crânio em AP, demonstrando uma desproporção crânio-facial com microcefalia e calcificações periventriculares típicas da Citomegalovirose congênita.

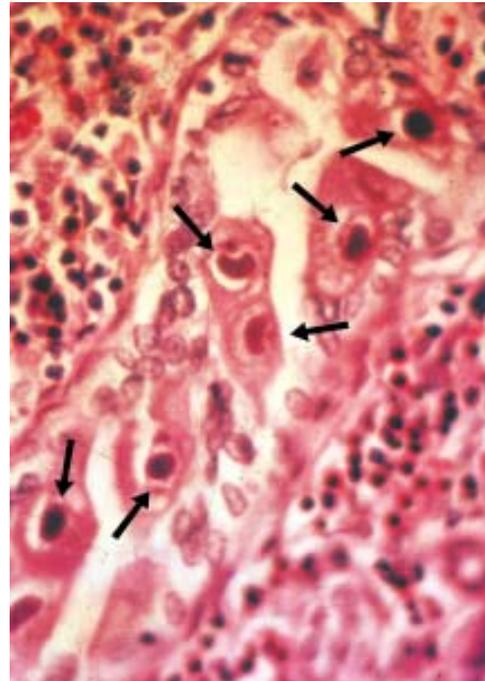


**Figura 2.37:** Raio X de perfil de crânio, demonstrando a microcefalia e calcificações finas acompanhando a silhueta dos bordos dos ventrículos laterais.

A ação desses vírus caracteriza-se pelo aumento acentuado do tamanho das células nas quais crescem e por isso são denominados Citomegalovírus e a doença que produz é chamada de Doença de Inclusão Citomegálica (Figura 2.38). O diagnóstico é feito pela observação de inclusões nas células do sedimento urinário, do líquido cefalorraquidiano e, eventualmente, em biópsias do fígado e ou outros tecidos (Figura 2.39).



**Figura 2.38:** Expressão histológica do vírus de inclusão citomegálica descrita como lesão em "olho de coruja" intracelular (seta).



**Figura 2.39:** Biópsia hepática evidenciando células de inclusão citomegálica (setas).

## II.5: Herpes:

As infecções causadas pelo vírus do herpes são transmissíveis. No herpes labial, transmite-se pelo beijo, mesmo na criança, depois que o bebê é beijado

por pessoa portadora, como o pai, a mãe ou outro adulto. O vírus passa através da pele, percorre o trajeto de um nervo e se aloja na mucosa e pele dos lábios. Isso acontece nos casos de imunodepressão provocada por gripe, fadiga, febre, emoções, estresse, luz solar intensa, frio, menstruação entre outras situações. No herpes genital, o mesmo vírus infecta outras partes do corpo, pelo esfregar das mãos na boca ou relação sexual com pessoal que tem o herpes genital. O sexo oral também pode transmitir o vírus. As mulheres que apresentam episódios cíclicos de herpes genital devem tomar certos cuidados caso engravidem, pois o bebê poderá contaminar-se durante o parto, adquirindo sequelas graves, tais como: Microcefalia ou hidrocefalia, coriorretinite e leões cutâneas com cicatrizes. O herpes simples acarreta infecção intra-uterina em somente 5% dos conceptos e esta situação é detectada em cerca de 1 para 2.500 a 1 para 50 mil nascimentos vivos. Nesse caso, o médico deverá ser informado e ele a submeterá a exames que determinarão se o vírus está ou não em atividade.

### ***Outras doenças de transmissão materno-fetal com potencial teratogênico:***

#### **II.6: Varicela (Catapora):**

O vírus da varicela zoster apresenta um tropismo para a pele e tecido mioneural e apresenta uma expressão mais severa em adultos, chegando a gerar 10% de mortalidade nas grávidas. Os riscos de embriopatia são maiores quando a infecção é adquirida antes da 20<sup>a</sup> semana de gestação, determinando a síndrome da varicela congênita, cuja frequência está em 1.6 para cada 100 mil nascimentos. A síndrome da varicela congênita habitualmente apresenta comprometimento intelectual, alterações com múltiplas reduções e cicatrizes em membros, com catarata, microftalmia, coriorretinite e microcefalia por provável encefalite embrionária.

#### **II.7: Vírus da Imunodeficiência Adquirida (HIV):**

A AIDS (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida) é causada pelo agente infeccioso do vírus da imunodeficiência adquirida, que transmite-se pelo sangue e por secreções genitais. O genoma viral tem uma primária afinidade com o genoma dos linfócitos T4 e o seu tropismo seletivo é determinado pelos receptores de superfície celular, conhecidos como CD4. Pode ser encontrado no grupo celular monocitário e principalmente nos macrófagos. Progressivamente, tem-se identificado epidemias ocasionadas por vários subtipos. Quando da sua primeira caracterização, foi intimamente vinculada com o uso de drogas injetáveis e com o homossexualismo, sendo que atualmente não há mais um grupo de risco específico, reconhecendo-se claramente a transmissão heterossexual.

A suscetibilidade fetal à infecção pelo HIV está definida entre 20 e 60%, representando um alto risco da infecção fetal na mãe portadora, mesmo que assintomática; está bem claro que a transmissão viral materno-fetal ocorre principalmente entre a 13<sup>a</sup> e a 16<sup>a</sup> semana de gestação e é caracterizada pelo comprometimento do lactente a partir de recorrências infecciosas, muitas vezes associadas ao quadro da imunodeficiência e a uma parotidite crônica, não havendo uma clara definição de uma embriopatia, motivo pelo qual os efeitos teratogênicos ainda não estão bem determinados, havendo grandes controvérsias quanto a possibilidades de efeito disruptivo induzido pelo vírus.

**II.8: Vírus da Influenza:**

Doença epidêmica com relatos de graves pandemias; caracterizada por diátese exudativa com processo inflamatório catarral, com importante comprometimento respiratório, febre, mialgia, astenia e prostração. Às vezes o quadro é assintomático podendo este também atingir o feto, quando a infecção materna ocorre principalmente no primeiro trimestre gestacional. O agente causal é o vírus da influenza, sendo designadas suas cepas como A, B, etc. Os efeitos embriopáticos deste grupo viral estão correlacionados a falha de fechamento de tubo neural (*ver Capítulo 11- “Ácido Fólico na Prevenção dos Defeitos de Fechamento de Tubo Neural”*). Como o quadro pode associar-se a manifestações de hipertermia, houveram questionamentos quanto à possibilidades dos defeitos do tubo neural estarem vinculados com a hipertermia ou mesmo com medicamentos antitérmicos, anti-inflamatórios e analgésicos, tais como salicilados ou derivados de acetaminofem, que habitualmente são utilizados.

**II.9: Hepatite viral:**

Os agentes infecciosos responsáveis pelo comprometimento hepático são, principalmente, os vírus da hepatite A, hepatite B, hepatite C e o delta-vírus hepatite. Qualquer um deles potencialmente pode transmitir o que determinamos como risco fetal, que depende particularmente do momento da ocorrência da infecção materna durante a gravidez. Acredita-se que há uma dificuldade na transmissão da hepatite A e que o maior risco está vinculado com a hepatite B aguda durante a gestação, sendo que não há riscos da transmissão durante o primeiro trimestre, enquanto que no segundo trimestre o risco está entre 7% a 5% e no último trimestre chegando a 80%.

A hepatite viral crônica materna não gera riscos de malformações congênitas, abortos espontâneos, morte fetal ou retardo de crescimento intra-uterino, mas habitualmente o risco de hepatite neonatal é evidente.

Discute-se, mas ainda não estão determinadas, sequências disruptivas induzidas pelo vírus da hepatite.

**II.10: As infecções por: Sarampo, Chagas, Malária, Esquistossomose, Leishmaniose e Tuberculose** congênitas apresentam risco aumentado de abortos e por existirem comprometimentos do sistema retículo-endotelial e imunológico, muitas vezes podem expressar-se com uma hepatoesplenomegalia cortejada por um processo de septicemia com icterícia. Não há efeito teratogênico classicamente descrito destas infecções.

**II.11: IMUNIZAÇÃO DURANTE A GESTAÇÃO OU NO INÍCIO DA MESMA:**

Vacina <b>BCG:</b>	Feita de bactérias vivas atenuadas; risco fetal desconhecido, não devendo ser utilizada durante a gravidez;
Vacina <b>Anti-hepatite B:</b>	Feita com partículas não infectantes do HbsAg; pode ser de vírus mortos atenuados ou por recombinação genética; risco fetal desconhecido;
Vacina <b>Anti-diftérica:</b>	Realizada com toxóide, sem contra-indicação e sem efeitos embriotóxicos descritos;

Vacina <b>Anti-tetânica:</b>	Realizada com toxóide, sem contra-indicação e sem efeitos embriotóxicos descritos; inclusive utilizada rotineiramente para prevenção em gestantes;
Vacina <b>Anti-coqueluche:</b>	Não há relatos na literatura que possam caracterizar o efeito teratogênico, sendo evitada, dentro da possibilidade, em gestantes;
Vacina <b>Anti-haemófilos influenzae:</b>	Pode ser utilizada durante a gestação, não havendo descrições de teratogênese;
Vacina <b>Anti-poliomielite:</b>	Conhecida como vacina Sabin de uso oral; composta de vírus atenuados; o risco fetal é desconhecido;
Vacina <b>Anti-poliomielite:</b>	Do tipo Salk; de uso intramuscular, composta de vírus mortos; risco fetal desconhecido;
Vacina <b>Anti-sarampo:</b>	Feita com vírus vivos atenuados; não há descrições de teratogênese; mas é contra indicada durante a gravidez;
Vacina <b>Anti-varicela:</b>	Feita com vírus atenuado, com risco fetal importante, sendo contra-indicada na gestação;
Vacina <b>Anti-hepatite A:</b>	Feita com vírus inativo; existe o risco teórico de anomalia do desenvolvimento fetal;
Vacina <b>Anti-caxumba:</b>	Feita com vírus vivos atenuados; aumenta a taxa de abortos e há associação com miocardiopatia do tipo fibroelastose, sendo contra-indicada na gravidez;
Vacina <b>Anti-rubeólica:</b>	Feita com vírus vivos atenuados; há evidência de existência de risco fetal e considera-se que a partir de três meses antes da concepção existe um risco real considerável de embriopatia;
Vacina <b>Anti-influenza:</b>	Vacina anti-gripal, feita com vírus inativo; com risco fetal desconhecido;
Vacina <b>Anti-pneumocócica polivalente:</b>	Composta de cápsulas de bactérias; risco fetal desconhecido; é contra-indicado na gravidez, não havendo, no entanto, adequadas avaliações epidemiológicas;
Vacina <b>Anti-meningocócica:</b>	Composta de cápsula bacteriana; o risco fetal é desconhecido, havendo controvérsias em situações epidêmicas;
<b>Outras vacinas:</b>	
Vacina contra <b>Malária:</b>	Vacina experimental sem definições quanto aos seus efeitos teratogênicos;

---

Vacina contra <b>Cólera:</b>	Feita com bactérias mortas; risco fetal desconhecido, mas é recomendada durante a gravidez para situações epidemiológicas exigidas em viagens internacionais;
Vacina contra <b>Febre tifóide:</b>	Composta de bactérias mortas; risco fetal desconhecido, havendo indicações em grávidas quando em viagens para áreas endêmicas;
Vacina contra <b>Febre amarela:</b>	Composta de vírus vivos atenuados; e não se conhece efeito embriotóxico, sendo contra-indicada durante a gravidez;
Vacina contra <b>Raiva humana:</b>	Composta de vírus mortos; atualmente elaborada por Engenharia Genética; não há observação de riscos ou efeitos teratogênicos e preconiza-se a vacinação profilática em todas as grávidas contaminadas pela raiva;
Vacina contra <b>Variola:</b>	Composta por vírus vivos atenuados; não é mais utilizada pela erradicação desta virose no Planeta Terra, no entanto temos a certeza de sua contra indicação durante a gravidez, principalmente por acarretar uma elevada taxa de mortalidade fetal;
Vacina contra <b>Tularemia:</b>	Composta de bactérias vivas atenuadas; o risco fetal é desconhecido e por tratar-se de infecção severa, a profilaxia é indicada para grávidas pré-expostas;
Vacina contra <b>Peste:</b>	Feita com bactérias mortas; risco fetal desconhecido, havendo uma recomendação do uso somente em gestantes pré-expostas à infecção;
Vacina contra <b>Escherichia coli:</b>	Vacina aplicada por via oral; composta por cepas de bactérias O111 e O83; não houve evidência de efeitos tóxicos fetais.

---

### III) AGENTES QUÍMICOS:

#### III.1: Medicamentos:

As malformações congênitas podem ser causadas por fatores medicamentosos e, nestes casos, não há riscos de recorrência para a futura prole. Ficou demonstrado claramente o caso da síndrome provocada pela Talidomida, droga produzida na Alemanha usada na década de 60 para diminuir as náuseas durante a gravidez. Quando tomada no primeiro trimestre de gestação, causava ausência parcial ou total dos membros. Felizmente, ela nunca mais foi usada durante a gravidez, mas conhecem-se outras substâncias, como a Aminopterina, por exemplo, que é usada para provocar abortos e que pode causar malformações congênitas no 1º trimestre da gravidez. É conhecido o efeito nocivo de alguns hormônios administrados durante a gestação, produzindo alterações na diferenciação sexual do feto. Além disso, a produção excessiva de andrógenos pelas supra-renais da mãe pode causar virilização do feto.

Muitas drogas, vitaminas e agentes tóxicos mostram-se nocivos para o feto e, portanto, devemos suspeitar de qualquer medicamento cujos efeitos colaterais sejam pouco conhecidos, quando ingerido nas primeiras fases da gestação ou em doses elevadas.

### III.2: Efeitos no Feto do Uso de Drogas Durante a Gravidez:

O uso de drogas terapêuticas durante a gestação é muito comum. Os estudos tem demonstrado claramente que muitas drogas podem ser transferidas da mãe para o feto, através do sistema vascular placentário, expondo o feto a uma substancial variedade de compostos farmacologicamente ativos.

Durante o último trimestre de gravidez, uma constante troca de água e solutos, incluindo drogas, ocorre entre os compartimentos fetal e intra-uterino. Cada troca é o resultado da deglutição de líquido amniótico e excreção urinária na cavidade amniótica, formando o líquido amniótico. Vários trabalhos *in vitro*, sob condições especiais, tem demonstrado que o feto possui enzimas ativas na metabolização de algumas drogas, desta maneira poderá ser esperado que os metabólitos, bem como as drogas, devem ser excretados pelo líquido amniótico, isto expõe o feto a um adicional potencialmente maléfico de compostos farmacológicos.

A intensidade e a duração dos efeitos da droga dependem de numerosas variáveis, como: Absorção, distribuição, metabolismo, excreção e interação intrínseca entre a droga e os receptores teciduais específicos.

A velocidade de absorção varia com a via de administração. Os principais fatores que determinam a velocidade de absorção pela via oral são: Velocidade de dissolução da droga, solubilidade na água e grau de ionização, pH gástrico ou intestinal, tempo de esvaziamento gástrico, composição do conteúdo intestinal, motilidade intestinal e fluxo sanguíneo mesentérico (*ver Capítulo 13- "Farmacogenética"*). Solubilidade aquosa e fluxo são fatores determinantes na absorção de drogas por vias intramuscular, subcutânea ou peridural.

Após absorção, as drogas são distribuídas no organismo de acordo com sua lipossolubilidade, grau de ionização e ligação com proteínas plasmáticas e tissulares. Todos esses valores determinam seu "volume de distribuição". Este é um parâmetro útil, embora teórico, que permite relacionar o teor da droga no sangue em determinado momento aos diferentes tecidos e sítios de eliminação. Sob ponto de vista farmacológico, uma droga pode ser eliminada por excreção renal ou biliar, quer por degradação metabólica em derivados farmacologicamente inativos.

O conhecimento farmacológico da gestação é importante para que possamos entender e interpretar os eventos potencialmente teratogênicos. As alterações da pressão oncótica da quantidade total e distribuição da água corpórea junto com as modificações hemodinâmicas, que ocorrem durante a gravidez, podem alterar a dissolução e a derivação das drogas.

Quanto à excreção, as profundas alterações de função renal durante a gravidez podem influenciar na excreção renal de drogas. A filtração glomerular, aumenta durante a gestação, esse aumento é às vezes acompanhado por alterações semelhantes na capacidade de reabsorção tissular. Durante a fase final da gravidez, a eliminação renal de drogas pode sofrer influência marcante das modificações de posição corporal.

Nas fases finais da gestação, a glicuro-conjugação de compostos endógenos e exógenos é inibida e alguns dos sistemas de biotransformação oxidativa também são afetados. Os níveis elevados de progesterona e pregnanediol na gravidez podem ser responsáveis pela inibição de atividade da glicuronil-transferase.

Na toxemia da gestação há um aumento na quantidade de água total, sobretudo no espaço extracelular, conseqüentemente, são prováveis alterações na distribuição na fração de filtração e a frequência de testes hepáticos anormais na toxemia acentuam a necessidade de estudar a farmacocinética de drogas quase sempre usadas na gestação.

A transferência de drogas através da placenta é influenciada por: Características físico-químicas da droga - O peso molecular de qualquer substância tem um importante papel na velocidade de transferência através da placenta. Drogas com peso molecular inferior a 400 atravessam facilmente. Substâncias cruzam a placenta por diversos mecanismos: Difusão simples, difusão facilitada, transporte ativo e pinocitose. A maioria das drogas cruza a placenta por difusão simples, de regiões de concentração mais alta para as de concentração mais baixa. Raramente a transferência se faz por difusão facilitada ou transporte ativo.

A verificação de que a placenta é um órgão metabólico muito competente, estimulou o interesse em suas capacidades biotransformadoras de drogas.

Estudos *in vitro* sobre metabolismo de drogas em homogenatos placentários humanos demonstraram a presença de reações de oxidação para compostos típicos, tais como anilina e benzopireno. Admite-se que os homogenatos placentários possuem catalisadores para a redução de numerosas substâncias exógenas. Parece, no entanto, que esses catalisadores são de natureza não enzimática.

Fluxo sanguíneo materno e fetal através da placenta - A velocidade de transparência através da placenta é muito influenciada pelo fluxo sanguíneo placentário, medidas adequadas do fluxo por quilo do tecido total (útero, placenta, feto) antes do termo. No entanto, quando a velocidade de fluxo sanguíneo é expressado por quilo de feto, há um decréscimo no fim da gravidez. Não se sabe até que ponto o fluxo diminuído afeta a transparência de drogas através da placenta. A absorção fetal de drogas depende do fluxo sanguíneo através da circulação umbilical.

Assim que uma droga atinge o lado fetal da placenta, sua probabilidade de produzir efeitos adversos no feto depende de grande número de fatores:

- Estágio do desenvolvimento no qual ocorrem a administração da droga. Mesmo antes da concepção o material genético pode ser alterado, com conseqüências para o futuro organismo. No período pré-embriônico, o efeito predominante é a morte; no período fetal acarreta primordialmente distúrbios funcionais. É importante salientar que o cérebro humano é suscetível a fatores adversos durante todas as fases do seu desenvolvimento, que prolonga-se no período pós-natal até aproximadamente o terceiro ano de vida;
- Os efeitos das drogas administradas cronicamente durante a gestação devem ser diferenciados daqueles que ocorrem após administração aguda durante o trabalho de parto e no primeiro caso, a droga pode ser acumulada no feto e produzir efeitos a longo prazo;

- Os efeitos desfavoráveis das drogas pode variar de alterações comportamentais a malformações grosseiras, dependendo da dose administrada. Por exemplo: Grandes doses de vitamina A causam alterações morfológicas severas, enquanto doses menores causam apenas disfunções comportamentais. Outras drogas, porém, não causam anomalias morfológicas, mesmo em grandes doses, mas podem atrasar a maturação física e o desenvolvimento comportamental.

A passagem transplacentária é a principal via de acesso da droga ao feto. A placenta funciona de um modo geral como uma barreira que retarda a passagem de fármacos, permitindo assim que o organismo materno metabolize estas substâncias exógenas. Não podemos esquecer também que existem variações de sensibilidade individual (susceptibilidade), tanto da mãe quanto do feto. Uma demonstração deste fato é que gêmeos dizigóticos expostos a uma droga teratogênica intra-uterina, podem apresentar expressividade variada de comprometimento.

Durante o crescimento e desenvolvimento fetal normal, há alterações consideráveis na composição corporal. O conteúdo em água total decresce cerca de 94% do peso corporal nas dezesseis primeiras semanas de gestação para cerca de 76% no crescimento (*ver Capítulo 5- “Embriologia – Biologia do Desenvolvimento”*). A intensa redução da água extracelular ao expandir-se, característico do período fetal, fornece alguma proteção ao feto, aumentando o volume de distribuição de drogas que dissolvem-se. A quantidade e a distribuição de gordura determinam a dissolução das drogas lipossolúveis nos tecidos fetais, como por exemplo o tiopental, a glutetimida e o diazepam.

As alterações na composição dos órgãos são particularmente importantes se os mesmos forem os sítios primários da ação farmacológica de drogas específicas. A solubilidade lipídica pode fazer com que algumas drogas se distribuam em tecidos farmacologicamente inertes, longe de seus sítios primários de ação. A capacidade das drogas de se combinarem com receptores farmacológicos depende de fatores específicos da sua distribuição nos tecidos.

Após cruzar a placenta, as drogas entram na veia umbilical. Considerando que a maior parte do fluxo sanguíneo, através da veia umbilical (60-80%) perfunde o fígado através da veia porta, proporção considerável do fluxo (20-40%) faz um *shunt* com a veia cava inferior ducto venoso. Consequentemente, boa parte da droga transferida através da placenta, pode atingir o coração e o cérebro sem fluir pela circulação portal. Esses efeitos são um pouco minimizados pelo efeito diluidor do sangue fluindo através da veia cava superior.

Tendo em vista os efeitos farmacológicos e a integridade funcional dos sítios dependentes de receptores específicos de drogas, a maioria das teorias de droga-adição explica as reações de abstinência como resultado da hiperatividade ou perda da inibição de certas vias neurais. A concentração dos neurotransmissores específicos está alterada pela interação de drogas (em especial narcóticos) e receptores farmacológicos. Alterações no *turn over* dos neurotransmissores tornam-se evidentes como sinais de disfunção autonômica, assim que a droga que produz adição é suspensa. No caso de narcoadição fetal, não se sabe quando os receptores específicos tornam-se funcionalmente ativos.

É provável que durante um considerável período de gestação, o feto seja incapaz de desenvolver dependência física aos narcóticos e que essas drogas possam ser repentinamente interrompidas sem produzir uma síndrome de abstinência fetal. Observando o desenvolvimento funcional de órgãos individuais no feto, pode-se inferir que a mutação de receptores farmacológicos processa-se provavelmente em velocidades variadas nos diferentes órgãos.

Considerando-se o metabolismo das drogas, pode-se observar que, em geral, os tecidos fetais tem pouca ou nenhuma atividade enzimática para numerosas reações de biotransformação. Uma das principais atividades metabólicas do fígado é transformar compostos não polares em substâncias solúveis em água que podem ser facilmente excretadas pela urina.

Sendo que a placenta é o principal órgão excretório de produtos inúteis no feto e que a solubilidade lipídica é um importante fator na determinação da transferência de drogas através da placenta, não é surpreendente observar, sob o ponto de vista teórico, que as enzimas que interferem na conversão de compostos endógenos ou drogas em metabólitos polarizados não são completamente biodegradados durante a vida fetal. As principais vias de biotransformação de drogas são as reações oxidativas.

Apesar de o fígado ser o centro da atividade metabolizadora de drogas no adulto, esse provavelmente não é isoladamente o caso do feto. As glândulas supra-renais do feto humano realizam funções bioquímicas extraordinariamente importantes e, em particular, ativam a biotransformação dos esteróides. Evidências experimentais acumuladas na última década destacam o fato de que a maioria das outras enzimas metabolizadoras de drogas é inativa durante a vida fetal. No entanto, uma das principais descobertas dos anos foi a de que a atividade enzimática pode ser dramaticamente aumentada por certas substâncias farmacológicas (indução de drogas – *ver Capítulo 13- “Farmacogenética”*).

Embora a placenta funcione como o principal órgão excretor para o feto, outras vias devem ser consideradas. Alguns metabólitos podem ser excretados pelos rins fetais. Aceita-se, em geral, que durante o último trimestre da gravidez a urina fetal seja o principal contribuidor para a produção do líquido amniótico. A presença de metabólitos de drogas na urina não pode ser considerada como evidência de metabolismo fetal, porque a placenta é permeável não apenas às drogas, como também a de muitos dos seus metabólitos biodegradados pelo organismo materno.

A principal via de eliminação das proteínas parece ser a deglutição fetal. É possível que drogas ligadas às proteínas do líquido amniótico possam ser reabsorvidas pelo intestino fetal. A quantidade de droga livre depurada do líquido amniótico será limitada apenas pelo volume do líquido ingerido pelo feto. A maturação precoce da beta-glicuronidase na mucosa intestinal pode permitir que compostos conjugados, excretados pelo rim fetal, sejam reabsorvidos pelo intestino fetal. É possível portanto, que certas drogas possam ser recirculadas antes de serem eliminadas pelo feto. O resultado final desse processo será uma exposição fetal prolongada e maiores riscos de efeitos tóxicos.

Verificou-se que a pele fetal é permeável a água e as outras substâncias, incluindo drogas. Parece que a distribuição e excreção de drogas no feto sejam parte de um processo complexo e que, ao menos, para certas substâncias, seu comportamento farmacocinético possa ser explicado apenas em um sistema compartimental com diferentes constantes de transferência.

### III.3: Drogas Administradas Durante a Gravidez (ver Quadros 2.3, 2.4, 2.5, 2.6 e 2.7):

#### Quadro 2.3: NÃO DETECTOU-SE RISCO FETAL EM ESTUDOS CONTROLADOS

- **Eletrólitos:** Citrato de Potássio, Cloreto de Potássio, Gluconato de Potássio;
- **Tireoidianos:** Idotirina, Levotiroxina, Liotironina, Liotrix, Tireóide, Tiroglobulina;
- **Vitaminas:** Ácido Fólico, Ácido Pantotênico, Calcifediol, Calcitriol, Colecalciferol, Diidrotaquisterol, Ergocalciferol, Multivitaminas, Niacina, Niacinamida, Piridoxina, Riboflavina, Tiamina, Vitamina B<sub>12</sub>, Vitamina C, Vitamina D, Vitamina E.

Adaptado de: BRIGGS, G.G., Freeman, R.K., Iaffe, S.J., 1987.

#### Quadro 2.4: NÃO HÁ RISCO EM ESTUDOS COM MODELOS ANIMAIS, RISCOS EM FETOS HUMANOS NÃO DESCRITOS, PORÉM HÁ DISCORDÂNCIA NA LITERATURA

- **Anti-histamínicos:** Azatadina, Ciclizina, Cimetidina, Ciproheptadina, Clorfeniramina, Dexclorfeniramina, Dimenidrinato, Doxilamina, Meclizina, Ranitidina, Tripelenamina;
- **Antimicrobianos e Antiparasitários:**
  - **Anti-helmínticos:** Piperazina;
  - **Antifúngicos:** Anfotericina, Clotrimazol, Miconazol, Nistatina;
  - **Cefalosporinas:** Cefaclor, Cefadroxil, Cefalexina, Cefalotina, Cefamandol, Cefapirina, Cefatrizina, Cefazolina, Cefonicid, Cefoperazone, Ceforanide, Cefotaxima, Cefoxitina, Cefradina, Ceftizoxima, Ceftriaxona, Cefuroxima;
  - **Penicilinas:** Amoxicilina, Ampicilina, Bacampicilina, Carbenicilina, Ciclacilina, Cloxacilina, Dicloxacilina, Hetacilina, Meticilina, Nafcilina, Oxacilina, Penicilina G, Benzatina Penicilina G, Procaina Penicilina G, Penicilina V, Ticarcilina;
  - **Outros Antimicrobianos:** Clindamicina, Colistimetato, Eritromicina, Espectinomicina, Lincomicina, Polimixina B;
  - **Tuberculostáticos:** Etambutol;
  - **Sulfonamidas:** Sulfasalazina, Sulfonamidas;
  - **Tricomonicidas:** Metranidazol;
  - **Germicidas Urinários:** Ácido Nalidixico, Cinoxacina, Nitrofurantoína.
- **Drogas com Ação em Sistema Nervoso Autônomo:**
  - **Parassimpatolíticos (Anticonlinérgicos):** Diccilomina, Glicopirrolato;
  - **Simpatomiméticos (Adrenérgicos):** Fenoterol, Ritodrina, Terburalina;
  - **Simpatolíticos:** Acebutocol, Metoprolol, Pindolol.
- **Coagulantes/Anticoagulantes:**
  - **Trombolíticos:** Uroquinase.
- **Drogas com Ação Cardiovascular:**
  - **Drogas que Agem no Coração:** Acetildigitoxina, Ouabaína;
  - **Anti-hipertensivos:** Acebutolol, Metoprolol, Pindolol.
- **Drogas com Ação no Sistema Nervoso Central:**
  - **Analgésicos e Antipiréticos:** Acetaminofen, Fenacetina;
  - **Analgésicos Narcóticos:** Anileridina, Butorfanol, Bitartarato Diidrocodeína, Fenazocina, Fentanil, Heroína, Hidrocodona, Hidromorфона, Levorfanol, Meperidina, Metadona, Morfina, Nalbufina, Ópio, Oxiconona, Oximorфона, Pentazocina;
  - **Antagonistas de Narcóticos:** Naloxone;
  - **Drogas Anti-inflamatórias Não Esteróides:** Fenoprofeno, Ibuprofeno, Indometacina, Meclofenamato, Naproxeno, Sulindac, Tolmetina;
  - **Anticonvulsivantes:** Sulfato de Magnésio, Metarbital;
  - **Antidepressivos:** Maprotilina;
  - **Estimulantes:** Cafeína, Dietilpropiona;
  - **Sedativos e Hipnóticos:** Amobarbital.
- **Diuréticos:** Amilorida;
- **Acidificantes:** Cloreto de Amônio;
- **Antidiarréicos:** Loperamida, Elixir Pargórico;
- **Drogas com Ação em Tubo Digestivo:**
  - **Antieméticos:** Ciclizina, Dimenidrinato, Doxilamina, Meclizina.
- **Hormônios:**
  - **Supra-renal:** Prednisolona, Prednisona;
  - **Agentes Usados no Tratamento do Diabetes:** Insulina;
  - **Hipofisários:** Desmopressina, Lipressina, Somatostatina, Vasopressiva;
  - **Tireoidianos:** Calcitonina.
- **Soros, Toxóides e Vacinas (ver adiante):**
  - **Soros (ver adiante):** Hepatite B Imunoglobulina, Raiva Imunoglobulina, Tétano Imunoglobulina.
- **Miscelânea:** Probenecid.

Adaptado de: BRIGGS, G.G., Freeman, R.K., Iaffe, S.J., 1987.

**Quadro 2.5: O EFEITO TERATOGENICO É EVIDENTE EM MODELOS ANIMAIS, NÃO HAVENDO ESTUDOS DE CONTROLES DISPONÍVEIS EM MULHERES GRÁVIDAS PARA DETERMINARMOS ENFATICAMENTE A CONTRA INDICAÇÃO**

- **Anti-histamínicos:** Antazolina, Bromodifenidramina, Bronfeniramina, Buclizina, Carbinoxamina, Cinarizina, Clemastina, Clorciclizina, Dexbronfeniramina, Difenidramina, Dimetindeno, Dimetotiazina, Feniltoloxamina, Feniramina, Hidroxizina, Metidilazina, Pirilamina, Prometazina, Trimeprazina, Triprolidina.
- **Antimicrobianos e Antiparasitários:**
  - **Amebicidas:** Diiodo-hidroxiquina;
  - **Anti-helmínticos:** Pamoato Pirantel, Pamoato Pirvínio, Violeta de genciana
  - **Aminoglicosídeos:** Amicacina, Gentamicina, Neomicina;
  - **Antifúngicos:** Flucitosina, Griseofulvina;
  - **Cefalosporinas:** Moxalactam;
  - **Outros Antibimicrobianos:** Bacitracina, Cloranfenicol, Furazolidona, Novobiocina, Oleandomicina, Trimetoprim, Troleandomicina, Vancomicina;
  - **Tuberculostáticos:** Ácido para-aminossalicílico, Isoniazida, Rifampicina;
  - **Antivirais:** Aciclovir, Amantadina, Idoxuridina, Vidarabina;
  - **Antimaláricos:** Cloroquina, Pirimetamina, Primaquina, Quinacrina;
  - **Germicidas Urinários:** Ácido Mandélico, Azul de Metileno, Metenamina;
  - **Escabicida/Pediculocida:** Lindano, Piretrim com Piperonil Butoxida.
- **Antineoplásicos:** Citarabina, Dacarbazina, Dactinomicina, Laetril.
- **Drogas com Ação em Sistema Nervoso Autônomo:**
  - **Parassimpatomiméticos (Colinérgicos):** Acetilcolina, Ambenônio, Betanecol, Carbacol, Demecário, Ecotiofato, Edrofônio, Fisostigmina, Isoflurofato, Neostigmina, Pilocarpina, Piridostigmina;
  - **Parassimpatolíticos (Anticolinérgicos):** Anisotropina, Atropina, Beladona, Benzotropina, Biperiden, Cicrimina, Clidínio, Difemanil, Escopolamina, Etopropazina, Hexociclo, 1-Hiosciamina, Homotropina, Isopropamida, Mepenzolato, Metantelina, Metescopolamina, Metixeno, Orfenadrina, Oxifenciclimina, Oxifenônio, Piperidolato, Prociclidina, Propantelina, Tifenamila, Tridihexetila, Trihexifenidila;
  - **Simpatomiméticos (Adrenérgicos):** Abuterol, Cocaína, Dobutamina, Dopamina, Epinefrina, Fenilpropanolamina, Isoetarina, Isoproterenol, Isoxsuprina, Mefentermina, Metaproterenol, Pseudoefedrina;
  - **Simpatolíticos:** Atenolol, Labetalol, Mepindolol, Nadolol, Oxprenolol, Prazosina, Propranolol, Timolol;
  - **Relaxantes Musculares (Músculos Esqueléticos):** Clorzoxazona, Decametônio.
- **Coagulantes/Anticoagulantes:**
  - **Anticoagulantes:** Heparina;
  - **Anti-heparina:** Protamina;
  - **Hemostáticos:** Ácido Aminocapróico, Aprotinina;
  - **Trombolíticos:** Estreptoquinase.
- **Drogas com Ação Cardiovascular:**
  - **Drogas que Agem no Coração:** Amiodarona, Bretilo, Deslanosídeo, Digitálicos, Digitoxina, Digoxina, Disopiramide, Gitalina, Lanarosídeo C, Nifedipina, Quinidina, Verapamil;
  - **Anti-hipertensivos:** Atenolo, Captopril, Clonidina, Diazóxido, Hexametônio, Hidralazina, Labetalol, Mepindolol, Metildopa, Minoxidil, Nadolol, Nitroprussiato de Sódio, Oxprenolol, Pargilina, Prazosina, Propranolol, Timolol, Trimetafan;
  - **Vasodilatadores:** Álcool nicotínico, Ciclandelato, Dioxilina, Dipiridamol, Tetranitrato Eritritil, Dinitrato de Isorbida, Isoxsuprina, Nitrato de amila, Nitroglicerina, Nilidrina, Tetranitrato de Pentaeritritil, Tolazolina;
- **Antilipêmicos:** Colestiramina.
- **Drogas com Ação no Sistema Nervoso Central:**
  - **Analgésicos e Antipiréticos:** Aspirina, Aspirina Tamponada, Etoheptazina, Propoxifeno;
  - **Analgésicos Narcóticos:** Alfaprodina, Codeína;
  - **Anticonvulsivantes:** Carbamazepina, Clonazepam, Etossuximida, Mefenitoína, Metsuximida;
  - **Antidepressivos:** Amoxapina, Desipramina, Doxepina, Fenelzina, Iproniazida, Isocarboxazida, Mebanazina, Nialamida, Protriptilina, Tranilcipromina;
  - **Tranquilizantes:** Acetofenamina, Butaperazina, Carferazina, Clorpromezina, Clorprotixeno, Droperidol, Flufenazina, Flupentixol, Haloperidol, Hidroxizina, Loxapina, Mesoridazina, Molindona, Perfenazina, Piperacetazina, Proclorperazina, Promazina, Tetrabenazina, Tiopropazato, Tioridazina, Tiotixeno, Trifluoperazina, Triflupromazina;
  - **Estimulantes:** Dextro-anfetamina, Fendimetrazina, Fenfluramina, Fentermina, Mazindol, Metilfenidato;
  - **Sedativos e Hipnóticos:** Aprobarrital, Buralbital, Etclorvinol, Flunitrazepam, Hidrato de Cloral, Lorazepam, Oxazepam.
- **Agentes Utilizados em Diagnóstico:** Azul de Evans, Azul de Metileno.
- **Nutrientes:** Lípides, Nutrição Parenteral.
- **Diuréticos:** Acetazolamida, Bendroflumetiazida, Furosemida, Glicerina, Isosorbida, Manitol, Uréia.

(Continua...)

**Quadro 2.5: Continuação.**

- **Antidiarréicos:** Difenoxilato;
- **Drogas com Ação em Tubo Digestivo:**
- **Antieméticos:** Buclizina, Proclorperazina, Trimetobenzamida;
- **Laxantes/Purgativos:** Casantranol, Cáscara Sagrada, Dantron, Dioctila-Sulfossuccinato de Cálcio, Dioctila-Sulfossuccinato de Potássio, Dioctila-Sulfossuccinato de Sódio, Lactulose, Óleo Mineral;
- **Antiflatulentos:** Simeticona;
- **Composto do Ouro:** Aurotioglicose, Tiomalato Sódico de Ouro;
- **Antagonistas de Metais Pesados:** Deferoxamina.
- **Hormônios:**
- **Supra-renal:** Betametasona, Dexametasona;
- **Agentes Usados no Tratamento do Diabetes:** Clorpropamida, Tolazamina, Tolbutamida;
- **Hipofisários:** Corticotrofina/Cosintrofina;
- **Tireoidianos:** Tirotrófina.
- **Espasmolíticos:** Aminofilina, Difilina, Oxtrifilina, Teofilina.
- **Antitussígenos Expectorantes:**
- **Antitussígenos:** Codeína;
- **Expectorantes:** Guaifenesina.
- **Soros, Toxóides e Vacinas:**
- **Toxóides:** Toxóide Tetânico/Diftérico (Adulto);
- **Vacinas:** BCG, Cólera, Escherichia coli, Febre Tifóide, Hepatite B, Influenza, Meningococo, Peste, Polivalente Pneumocócica, Poliovírus Inativa, Poliovírus Vivo, Raiva Humana, Tularemia.
- **Vitaminas:** Ácido Fólico, Ácido Pantotênico, b-Caroteno, Fitonadiona, Leucovorin, Menadiona, Niacina, Niacinamida, Piridoxina, Riboflavina, Tiamina, Vitamina B<sub>12</sub>, Vitamina C, Vitamina E.
- **Miscelânea:** Bromocriptina, Cânfora, Ciclamato, Clofibrato, Colchicina.

Adaptado de: BRIGGS, G.G., Freeman, R.K., Iaffe, S.J., 1987.

**Quadro 2.6: HÁ EVIDENTES E CONVERGENTES  
DESCRIÇÕES DO EFEITO TERATOGENICO EM FETOS HUMANOS**

- **Antimicrobianos e Antiparasitários:**
- **Aminoglicosídeos:** Estreptomicina, Kanamicina, Tobramicina;
- **Tetraciclina:** Clomociclina, Clortetraciclina, Demeclociclina, Doxiciclina, Metaciclina, Minociclina, Oxitetraciclina, Tetraciclina;
- **Antimaláricos:** Quinina;
- **Sulfonamidas:** Sulfasalazina, Sulfonamidas;
- **Germicidas Urinários:** Azul de Metileno;
- **Iodo:** Iodo.
- **Antineoplásicos:** Azatioprina, Bleomicina, Busulfano, Ciclofosfamida, Cisplatina, Citarabina, Clorambucil, Daunorrubicina, Doxorrubicina, Fluorouracil, Mecloretamina, Melfalan, Mercaptopurina, Metotrexato, Mitramicina, Procarbazina, Teniposida, Tioguanina, Tiotepa, Vimblastina, Vincristina.
- **Drogas com Ação em Sistema Nervoso Autônomo:**
- **Simpatomiméticos (Adrenérgicos):** Fenilefrina, Levarterenol, Metaraminol, Metoxamina.
- **Coagulantes/Anticoagulantes:**
- **Anticoagulantes:** Anisindiona, Cumarínicos, Difenadiona, Etil-biscumacetato, Fenindiona, Fenprocumona, Nicumalona, Warfarina.
- **Drogas com Ação Cardiovascular:**
- **Anti-hipertensivos:** Reserpina.
- **Drogas com Ação no Sistema Nervoso Central:**
- **Analgésicos e Antipiréticos:** Aspirina, Aspirina Tamponada, Propoxifeno;
- **Analgésicos Narcóticos:** Alfaprodina, Anileridina, Butorfanol, Codeína, Bitartarato Diidrocodeína, Fenazocina, Fentanil, Heroína, Hidrocodona, Hidromorfona, Levorfanol, Meperidina, Metadona, Morfina, Nalbufina, Ópio, Oxiconona, Oximorfona, Pentazocina;
- **Antagonismos de Narcóticos:** Ciclazocina, Levalorfan, Nalorfina;
- **Drogas Anti-inflamatórias Não Esteróides:** Fenilbutazona, Fenoprofeno, Ibuprofeno, Indometacina, Meclofenamato, Naproxeno, Oxifenbutazona, Sulindac, Tolmetina;
- **Anticonvulsivantes:** Ácido valpróico, Aminoglutetimida, Brometos, Difenilhidantoína, Etotoína, Fenobarbital, Fensuximida, Mefobarbital, Parametadiona, Primidona, Trimetadiona;
- **Antidepressivos:** Amitriptilina, Butriptilina, Clomipramina, Dibenzepina, Dotiepina, Imipramina, Iprindol, Nortriptilina, Opipramol;
- **Tranquilizantes:** Lítio;
- **Estimulantes:** Dextro-anfetamina;

(Continua...)

**Quadro 2.6: Continuação.**

- **Sedativos e Hipnóticos:** Amobarbital, Butalbital, Clordiazepóxido, Diazepam, Etanol, Fenobarbital, Mefobarbital, Meprobamato, Metaqualona, Metarbital, Pentobarbital, Secobarbital.
- **Agentes Utilizados em Diagnóstico:** Ácido Iocetâmico, Ácido Iopanóico, Azul de Metileno, Diatrizoato, Iodamida, Iodipamida, Iodoxamato, Iotalamato, Ipodato, Metrizamida, Óleo Etiodizado.
- **Diuréticos:** Ácido Etacrínico, Bendroflumetiazida, Benzotiazida, Ciclopentiazida, Ciclotiazida, Clorotiazida, Clortalidona, Espironalactona, Hidroclorotiazida, Hidroflumetiazida, Meticlotiazida, Metolazona, Politiazida, Quinetazona, Triamtereno, Triclormetiazida.
- **Antidiarréicos:** Elixir Paregórico.
- **Drogas com Ação em Tubo Digestivo:**
- **Antieméticos:** Tiropanoato.
- **Antagonistas de Metais Pesados:** Penicilamina.
- **Hormônios:**
- **Supra-renal:** Cortison;
- **Progestagênicos:** Etinodiol, Etisterona, Hidroxiprogesterona, Linestrenol, Medroxiprogesterona, Noretindrona, Noretinodrel, Norgestrel;
- **Agentes Usados no Tratamento do Diabetes:** Acetohexamida, Clorpropamida, Tolazamida, Tolbutamida;
- **Antitireoidianos:** Carbimazol, Metimazol, Propiltiouracil.
- **Antitussígenos Expectorantes:**
- **Antitussígenos:** Codeína;
- **Expectorantes:** Ácido hidriódico, Iodeto de Potássio, Iodeto de Sódio.
- **Soros, Toxóides e Vacinas:**
- **Vacinas:** Febre Amarela.
- **Vitaminas:** Calcifediol, Calcitriol, Colecalciferol, Diidrotaquisterol, Ergocalciferol, Vitamina D.

Adaptado de: BRIGGS, G.G., Freeman, R.K., Iaffe, S.J., 1987.

**Quadro 2.7: DROGA ENFATICAMENTE PROIBIDA  
PARA GESTANTES PARA A SUA CLÁSSICA TERATOGENESE**

- **Antimicrobianos e Antiparasitários:**
- **Antimaláricos:** Quinina.
- **Drogas com Ação em Sistema Nervoso Autônomo:**
- **Simpatomiméticos (Adrenérgicos):** Ritodrina.
- **Drogas com Ação no Sistema Nervoso Central:**
- **Sedativos e Hipnóticos:** Etanol.
- **Agentes Utilizados em Diagnóstico:** Sódio Iodeto I125, Sódio Iodeto I131.
- **Hormônios:**
- **Estrogênicos:** Anovulatórios, Clomifeno, Clorotrianiseno, Dionestrol, Dietilestibestrol, Estradiol, Estrogênios Conjugados, Estrona, Etiniestradiol, Mestranol, Testes Hormonais para o Diagnóstico de Gravidez;
- **Progestagênicos:** Anovulatórios;
- **Antitireoidianos:** Iodeto I131 Sódio.
- **Antitussígenos Expectorantes:**
- **Expectorantes:** Glicerol Iodado.
- **Soros, Toxóides e Vacinas:**
- **Vacinas:** Caxumba, Rubéola, Sarampo, Variola.
- **Vitaminas:** Isotretinoína, Menadiona, Vitamina A.
- **Miscelânea:** Dissulfiram, Fenciclidina.

Adaptado de: BRIGGS, G.G., Freeman, R.K., Iaffe, S.J., 1987.

### III.3.1: Drogas comprovadamente teratogênicas:

- Agentes citotóxicos:

A **aminopterin**a e o **metotrexato** produzem aborto e malformações, principalmente do sistema nervoso central, correlacionados com defeito de tubo neural, fundamentalmente por terem uma atividade anti-fólica (*ver Capítulo 11- "Ácido Fólico na Prevenção dos Defeitos de Fechamento de Tubo Neural"*), podendo também acarretar outras múltiplas pequenas malformações e amputações distais dos dedos.

Com relação aos demais citotóxicos, utilizados como anti-neoplásicos, como por exemplo a **ciclofosfamida**, a **mecloretamina**, o **clorambucil** e os agentes quelantes **busulfam**, os efeitos são menos evidentes e causam em geral 6% de malformações quando ministrados no primeiro trimestre e em 40% dos casos há um comprometimento do desenvolvimento pômbero-estatural fetal. Como agente alquilante, a ciclofosfamida pode levar a malformações cardíacas, retardo de crescimento, anoftalmia e microftalmia.

- Antimicrobianos:

**Estreptomicina** e **aminoglicosídeos** tem sido responsabilizados por hipoacusia e em especial os aminoglicosídeos (gentamicina, ampicacina, neomicina, metilmicina, tobramicina e kanamicina), além de potencialmente lesarem o VIII par craniano, são considerados nefro-tóxicos também para o feto.

As **tetraciclina**s no início da gravidez, causam malformações esqueléticas de extremidades e hipoplasia do esmalte dos dentes, que podem apresentar coloração amarelada na dentição decídua, por depósito de substância fluorescente resultante da interação do núcleo da tetraciclina com o do cálcio e está bem definido que o grande problema da vinculação do uso de antibióticos com “dentes estragados” pelo leigo, está exclusivamente correlacionado com o uso da tetraciclina, tanto durante a gravidez quanto durante os primeiros oito anos de idade e nesta última situação, há um evidente comprometimento da dentição permanente, enfatizando a restrição dos derivados da tetraciclina na gestação e até o início da puberdade (*ver Capítulo 19- “Odontologia e Genética”*).

A associação das **sulfas** com **trimetoprim** e **pirimetamina**, claramente caracterizados como anti-fólicos, assim como os anti-maláricos, cloroquina e hidroxicloroquina, podem comprometer o fechamento de tubo neural e, com maior frequência, aumentar o risco de abortos espontâneos, gerando também quadros de hipoacusia e raramente comprometimentos da acuidade visual, em especial a cloroquina pode ser lesiva para a retina e causar, mais frequentemente, surdez (anacusia).

Tanto o **ácido fusídico** quanto as **sulfonamidas**, por interferirem na ligação da bilirrubina indireta com a albumina sérica, podem potencialmente estar associados, quando usados no fim da gestação, a quadros severos de icterícia, gerando, potencialmente, kernícterus.

A **rifampicina**, utilizada como tuberculostático, associa-se a distúrbios da cadeia de coagulação, mais especificamente com a hipoprotrombinemia, gerando distúrbios hematológicos caracterizados por quadros hemorrágicos de variada expressão clínica no recém-nascido.

O **cloranfenicol** tem sido utilizado com grande frequência e eficácia pelos ginecologistas por ser um excelente antibiótico de origem italiana e um medicamento de baixo custo, quando comparado com seus concorrentes e, conseqüentemente, favorecendo um amplo uso em todas as camadas sociais. Os pediatras reconheceram em prematuros quadros de hipoplasia medular (enfaticamente descrita pela literatura norte-americana), descrita como “síndrome Cinzenta do Recém-nascido”, no uso do cloranfenicol em prematuros. E comprometimento da via de glucoroniltransferase do ciclo enteropático nos recém-natos cujas mães fizeram uso desse medicamento no último trimestre gestacional.

- Hormônios:

**Andrógenos e progesterona** (que tenha atividade androgênica) produzem virilização (masculinização) em fetos femininos. O grau de virilização depende da atividade androgênica do medicamento, da dose, da duração da administração e da idade gestacional do feto (*ver Capítulo 23- “Diferenciação Sexual Anormal - Estados Intersexuais”*)

O **clomifeno**, usado para induzir a ovulação, portanto no tratamento da infertilidade, tem sido correlacionado com defeitos de tubo neural e anomalias do fechamento da cavidade abdominal, do tipo gastrosquise ou gastroenterosquise (Figura 2.40).



**Figura 2.40:**  
Evisceração abdominal caracterizada como gastroenterosquise, cuja mãe havia feito uso de estimulante da ovulação com clomifeno.

**Dietiletilbestrol:** Produto sintético de ação estrogênica utilizado na prevenção de abortos e partos prematuros, entre as décadas de 1950 a 1970 e atualmente somente no tratamento de câncer de mama e de próstata, cujo efeito citotóxico tardio de acúmulo, novamente por uma falha da indústria farmacêutica, foi observado em proles femininas no grupo de 6 milhões de mães que foram expostas a essa medicação, com resultado de significativa expressão da carcinogênese uterina e vaginal durante a adolescência das meninas cujas mães foram expostas ao dietiletilbestrol. Não obstante, também foram descritas complicações significantes no sistema reprodutivo masculino.

O **tamoxifeno**, também utilizado para estimular a ovulação na infertilidade, potencialmente causa os mesmos defeitos do dietiletilbestrol.

- Tranquilizantes e Alucinógenos:

**Talidomida**, sem dúvida teratogênica, é o exemplo clássico da marcada falta de ética e despreparo da indústria farmacêutica na ansiedade no lançamento de uma droga, sem antes determinar seus riscos e repercussões em vários modelos animais e nos humanos, que foi expressada por uma epidemia de quadros, que geraram a terminologia de “síndrome da Talidomida”, descrita em 1959, que determina alterações envolvendo as extremidades (focomielia), malformações auriculares, oftalmológicas, cardiológicas e dos tratos urogenital e gastroenterológico. A focomielia é

quase constante e descreve-se no rosto o hemangioma em borboleta.

No fim do século XX a indústria farmacêutica, que produz a talidomida, continuou suas pesquisas obtendo evidentes e favoráveis resultados na analgesia da população portadora de hanseníase e, por conseguinte, novos casos esporádicos tem sido diagnosticados como síndrome da Talidomida. Na última década do mesmo século, a ação desta droga foi utilizada para inibir doenças crônicas, tais como lupus eritematoso, miopatias, diminuição de fator de necrose tumoral e inibição da multiplicação do vírus HIV1; e conseqüentemente expõe a população a essa medicação no livre acesso das prateleiras de nossas farmácias e drogarias.

O **L.S.D.** provoca alterações estruturais nos cromossomos, gerando fetos com deleções e translocações e evidentes anomalias do sistema nervoso central e tubo neural.

**HEROÍNA:** Fetos expostos à heroína não crescem bem devido a depressão do número total de células, acarretando microcefalia e, eventualmente, defeitos de tubo neural. Há também tendência para maior risco de infecção e leva a retardo de crescimento.

**COCAÍNA:** Retardo de crescimento intra-uterino, prematuridade, microcefalia, defeito de fechamento de tubo neural, sequências disruptivas neurológicas de origem provavelmente vascular.

**MACONHA:** O uso de maquiua (tetrahydrocannabinol) é muito controverso com relação aos efeitos tóxicos fetais, no entanto, o baixo peso de recém-nascido de mães que tem o hábito de usar cronicamente a maquiua, é evidenciado por vários Obstetras e Pediatras.

Em relação ao uso de **ÁLCOOL** na gravidez, descreve-se, atualmente uma fetopatia alcoólica. Um dos critérios mais importantes exige a história do abuso de álcool pela mãe e questiona-se até onde o pai alcoólatra possa compartilhar com este padrão anormal de morfogênese, caracterizado por disfunção do sistema nervoso central, comprometimento intelectual, feto hipossômico, microcefalia e fissura palpebral diminuída, denominado como “efeito do alcoolismo fetal”. O quadro completo compreende uma série de alterações com uma variabilidade clínica muito ampla e esta tem sido a grande dificuldade na determinação do fenótipo clássico desta descrição, que ao meu ver acaba derivando o clínico na investigação destes sinais propedêuticos, quando na verdade não acredito na determinação de “sinais clássicos” no uso do álcool. Enfatizo que nenhuma vez tive a oportunidade de fazer o diagnóstico pelo fenótipo (que na grande maioria das vezes é o nosso marcador), entretanto, sempre este foi definido a partir da anamnese. Tampouco acredito que outros geneticistas clínicos consigam fazer o diagnóstico por imagem ou exclusivamente pela foto de pacientes expostos na literatura. No Brasil o uso de álcool é muito frequente e não tenho tido a oportunidade de configurar o dito fenótipo do alcoolismo fetal, que deveria ser esperado por esse dado epidemiológico. Há referências na tentativa de quantificar o número de “tragos de álcool deglutidos por semana” com o potencial de desenvolver o efeito no feto. Mesmo assim a literatura refere que o risco de problemas sérios em RN de mãe alcoólatra crônica é estimado entre 30% a 50%.

**FUMO:** A I e a II Guerra Mundial, muito provavelmente indicam o principal momento da universalização do uso em grande escala do tabaco, por cigarros que foram inicialmente introduzidos como “ansiolíticos” ou simples passatempo. Um dos principais exemplos que gerou o ‘vício de fumar’ em soldados foi a criação da marca de cigarros Guluase®, que foi oferecida gratuitamente a todos os presos de guerra durante toda o período de detenção e, como era de se esperar, esses soldados na liberdade, já viciados, procuravam ansiosamente a dita marca de cigarros (diga-se de passagem, de péssima qualidade), até hoje existente no mercado europeu. Logo em seguida, a força da mídia, principalmente nas superproduções cinematográficas, impuseram o destaque do hábito de fumar, vinculado com o sucesso e a independência feminina, enquanto que atualmente é vinculado paradoxalmente a uma situação de prazer, aventura, emoção, glória e liberdade. No início da década de 1950, foi caracterizada a relação entre o uso do cigarro durante a gestação e a diminuição de peso e tamanho do recém-nascido, vinculado de forma proporcional à quantidade de nicotina durante a gestação. A morbidade e a mortalidade perinatal, são os principais e mais frequentes efeitos deletérios, induzidos como expressão tóxica da nicotina durante a gravidez.

Tanto a nicotina quanto o monóxido de carbono são os principais compostos químicos dos mais de 4 mil existentes no cigarro que, claramente, geram um dano no crescimento fetal, com um resultado hipoxico-isquêmico placentário por vaso-constricção, diminuição de aporte de nutrientes ao feto inibindo o seu desenvolvimento e contribuindo com a redução da maturidade dos tratos digestivo e respiratório (visto serem da mesma origem embriológica – *ver Capítulo 5- “Embriologia – Biologia do Desenvolvimento”*).

Já está definido que todo fumante evolui invariavelmente a uma lesão neoplásica da via respiratória (câncer de pulmão), entretanto, a questão da suscetibilidade individual muitas vezes permite a não expressão em vida deste grave acometimento, enquanto que, paradoxalmente, elementos tidos como ‘não-fumantes’, mas certamente fumantes passivos, podem desenvolver o câncer pulmonar prematuramente por questões evidentemente vinculadas com sua própria constituição genética e suscetibilidade.

Todos os pediatras (mesmo que não bem informados) vivem o cotidiano dos processos recidivantes respiratórios de sua clientela e evidenciam a clara e direta relação entre bronquiopatias, laringotraqueítes e rinosinusites na convivência com fumantes. Paradoxalmente nossa legislação proíbe o uso de drogas e entretanto divulga que o cigarro é uma droga e mesmo assim continua permitindo sua livre divulgação e comercialização (Figura 2.41), tendo como público-alvo os jovens na idade sexualmente ativa, piorando a morbidade e a mortalidade fetal.

- Drogas anti-tireoideanas:

**Tiuracil, imidazóis e perclaratos** atravessam a placenta produzindo bócio e hipotireoidismo, quando utilizado por grávidas portadoras de hipertireoidismo.

Os **iodetos** também produzem bócio e o quadro mais marcante da tireotoxicose por iodeto é o maciço aumento da glândula tireóide. Este pode ser acompanhado de polidramnio, pelo bloqueio mecânico à deglutição e dificuldade respiratória.

**Figura 2.41:** Outdoor localizado na zona sul da cidade de São Paulo, onde o Ministério da Saúde adverte que “nicotina é droga e causa dependência”.



No primeiro trimestre pode produzir o “cretinismo” atireoideo (Figura 2.42), evidenciado por feto macrossômico com mixedema generalizado, macroglossia e hérnia umbilical, que quando não tratado de forma oportuna e adequada, potencialmente gera um comprometimento intelectual severo. O “teste do pezinho” é uma das formas da prevenção e diagnóstico prematuro deste erro inato do metabolismo (*ver Capítulo 8- “Genética Bioquímica”*).

**Tirosina e T.S.H:** Sua falta na fase de organogênese e de maturidade do sistema nervoso central pode determinar anomalias congênitas.



**Figura 2.42:** Face mixedematosa, telecanto, ponte nasal baixa, macroglossia, com hipotonia e hérnia umbilical, em portador de hipotireoidismo congênito.

- Vitaminas:

**Vitamina A:** O excesso do **ácido retinóico** determina malformações esqueléticas, oculares, do aparelho urinário, do sistema nervoso central (anencefalia, espina bífida, meningocele, hidrocefalia, holoprosencefalia, hipoplasia cerebelar, lisencefalia focal, calcificações cerebrais, megasisterna magna e comprometimento intelectual), palatosquise e cardiovascular (transposição dos grandes vasos da base, tetralogia de Fallot, truncus arterioso, defeito de septo interventricular, hipoplasia de aorta e subclávia direita, entre outros) (*ver Capítulo 15- “A Genética das Cardiopatias Congênicas”*). Um derivado deste é a isotretionina, comercializada para tratamento da acne, que é muito frequente nas adolescentes,

que potencialmente estão em idade sexualmente ativa e muito preocupadas com a sua estética cutânea, usando inadvertidamente soluções a base destes ácidos, potencialmente teratogênicos em 25% das usuárias grávidas.

Durante o uso de anticoncepcionais (ação de estrógeno) observa-se graus variáveis de hipervitaminose A, que poderiam interferir no conceito.

**Vitamina D:** Sua deficiência produz o raquitismo congênito, seu excesso pode determinar estenose aórtica supravalvar e comprometimento intelectual (hipercalcemia idiopática).

- Anoréxico:

**Dexedrina:** Pode causar anomalias cardíacas, retardo de crescimento, anoftalmia ou microftalmia.

### III.3.2: Drogas potencialmente ou experimentalmente teratogênicas:

- Diuréticos e hipotensores:

**Acetazolamida** parece ser teratogênica.

Os **captopril, enalapril, lisinopril, benazepril, fosinopril, ramipril e quinapril**, que tem atuação na inibição da enzima conversora da angiotensina, com grande frequência levam a uma hipotensão fetal prolongada, com conseqüente oligúria ou anúria, gerando oligodrômio e todo o cortejo das deformidades por limitação da movimentação fetal, já descrito anteriormente e definido como seqüência de deformidade.

- Anorético:

**Fenmetrazina (Anfetamina):** são descritos defeitos relacionados ao hemidiafragma direito com herniação de vísceras abdominais para o tórax (Figura 2.43).



**Figura 2.43:**  
Hérnia diafragmática de Bochdalek com presença das vísceras na cavidade torácica esquerda.

- Anticonvulsivante:

Há um grande aumento de incidência de anormalidades, principalmente lábio leporino e palato fendido, em crianças de mães epilêpticas, com tratamento com fenil-idantoína e fenorbital.

As **hidantoínas** podem causar também pseudo-hermafroditismo feminino, displasia ungueal e hipoplasia de extremidades (síndrome da Hidantoína Fetal).

- Outros psicofármacos:

O **lítio**, os **benzodiazepínicos**, os **tricíclicos** e a **fluoxetina**, são os principais medicamentos de atuação psicofarmacológicas que apresentam efeitos embriotóxicos.

O lítio utilizado especialmente em processos de comprometimentos bipolares, definidos como psicoses maníaco-depressivas, quando usado durante a gestação potencialmente é teratogênico e acarreta, principalmente, comprometimentos cardíacos, em especial a anomalia de Ebstein. Enquanto que os benzodiazepínicos também são teratogênicos, acarretando, além de baixo peso, hipotonia e atraso no desenvolvimento neuromotor e no recém-nascido evidentes sinais de abstinência. Paralelamente, os antidepressivos tricíclicos e a fluoxetina (Prozac<sup>®</sup>), podem aumentar o risco de aborto e gerar recém-nascidos pequenos para a idade gestacional. Não obstante a literatura ainda carece de observações concretas e convincentes.

- Antieméticos:

**Meclizina, Ciclizina e Buclizina:** Descreveram-se malformações com meningocele-anencefalia, espina bífida, amielia, sindactilia e outros defeitos congênitos.

- Anti-ulcerosos:

No último decênio do século XX, introduziu-se no mercado um anti-ulceroso que muitas vezes foi indicado em processos determinados como gastrites, cujo sal é o **misoprostol**, que é comercializado como Cytotec<sup>®</sup>, que, principalmente, por auto-medicação teve a oportunidade de expressar uma embriopatia, já observada anteriormente ao uso de misoprostol, determinada como sequência de Möebius (Figura 2.44). Não obstante, a sabedoria e a observação popular e profissional correlacionou uma alta incidência de abortos, tidos como espontâneos, com o uso do Cytotec<sup>®</sup> nos primeiros dois meses de gestação. Com esta relação diretamente vinculada houve um aumento da indicação do misoprostol, que foi utilizada descontroladamente, inclusive por muitos leigos que tentavam, entre outras formas, o aborto induzido. Essa situação gerou uma tentativa governamental de controlar tal medicamento e, conseqüentemente, reforçou o mercado negro desta, tanto em farmácias quanto no submundo. O que sabemos é que após a divulgação pública do efeito colateral abortivo do Cytotec<sup>®</sup> temos observado um substancial aumento de casos da sequência de Möebius no nosso atendimento cotidiano e, como era de se esperar, somente em cerca de 30% dos casos, há uma confirmação da tentativa de interrupção gestacional com esse medicamento e acreditamos que o número ainda não é tão grande devido ao alto custo da comercialização no mercado negro do Cytotec<sup>®</sup>, que atualmente é vendido por unidade no valor de

US\$ 80.00 a 100.00. Tal situação de custo gera inadvertidamente o uso de doses insuficientes na população mais carente e conseqüentemente, ao que tudo indica, o efeito embriotóxico caracterizado por paralisia de pares cranianos com conseqüente ausência da mímica facial, hipotonia fetal e sua seqüência deformativa e/ou disruptiva (Figura 2.45).



**Figura 2.44:** Adolescente nascido antes da produção do misoprostol, que apresenta ausência da mímica facial, definido como portador da seqüência de Mœbius, certamente não vinculado ao Cytotec®.



**Figura 2.45:** Paciente do sexo masculino com a seqüência de Mœbius, potencialmente induzido por Misoprostol (Cytotec®), caracterizado por ausência de mímica facial e lesões disruptivas nos membros superiores, com intelecto normal.

- Anti-diabéticos:

- **Insulina** - pode levar à hidrocefalia;

- **Tolbutamida** - pode ser teratogênica.

- Corticóides:

- A **cortisona** experimentalmente produz abortamento, defeitos de face, do coração, grandes vasos e além disso retardo de crescimento.

- Anestésicos:

- **Fluotame:** Registrado ocorrência de malformações.

- **Adrenalina, noradrenalina e serotonina:**

- Experimentalmente podem produzir hidrocefalia.

- **Morfina:**

- Teratogênica para ratos.

- **Dicumarínicos:**

- Os cumarínicos são substâncias utilizadas na prevenção de fenômenos trombo-embólicos, principalmente em portadores de próteses valvares cardíacas. Tem como principal representante a Walfarina, que gera a síndrome descrita como “Feto-Walfarínico”, que acomete de 20% a 25% dos fetos expostos

durante o primeiro trimestre da gestação. Há risco de hemorragias e abortos espontâneos, mesmo em outros momentos da exposição gestacional. Há relatos de alterações das estruturas nasais, hipoplasia maxilar, anomalias epifisárias lembrando a condrodisplasia punctata e hipoplasia de vértebras, além de atrofia óptica bilateral e comprometimento intelectual.

- Outras drogas que podem produzir efeito teratogênico são:

**Podofilina, monóxido de carbono e compostos arsenicais.**

### **Uma pequena revisão:**

III.3.3: Drogas que não produzem malformações, mas agem prejudicando o feto levando-o à morte ou a distúrbios; e outras que impedem sua boa adaptação à vida extra-uterina imediata ou mediata:

#### a) Drogas que **podem** provocar a **morte conceptual**:

- Anti-diabéticos: **Clorpropamida**;
- Agente Citotóxico: **Aminoptenina**;
- Salicilatos;
- Anticonvulsivantes e **quinino**: Podem causar hemorragia intratorácica e intraperitoneal;
- **Corticóides**: Em doses farmacológicas por longo período;
- **Heroína**: Quando retirada subitamente.

#### b) Drogas que **influem no crescimento fetal**:

- Agentes citotóxicos: **Aminopterina e Milevan**, pela insuficiência placentária;
- **Tetraciclina**s: Pelas alterações ósseas;
- Alguns meprobomatos: Podem dar retardo no crescimento.

#### c) Drogas que **interferem na boa adaptação do RN**:

- Agentes antimicrobianos:
  - **Sulfamidas**: Principalmente as de ação prolongada pode dar icterícia neonatal e Kernicteros (por competição na ligação com a albumina);
  - **Isoniazida**: Sinais de deficiência de piridoxina;
  - **Furadantina**: Pode produzir hemólise e anemia megaloblástica em deficientes de G6PD;
  - **Clorafenicol**: Pode levar a síndrome cinzenta;
  - **Novobiocina**: Inibe a glucuronil-transferase, produz hiperbilirrubinemia;
  - **Eritrocimicina**: Hepatite tóxica na mãe e feto;
  - **Quinino**: Hemorragia por trombocitopenia;
  - **Primaquina, pentaquinina, metronidazol** e o **quinino** são transferidos através da placenta, é provável que algumas dessas drogas produzam hemólise em RNs deficientes de G6PD (*ver Capítulo 13- "Farmacogenética"*).
- Drogas anticonvulsivantes: **Fenobarbital, fenil-hidantoína e primidona**, podem produzir alterações da coagulação sanguínea.
- Drogas anticoagulantes: Podem determinar o aparecimento de hemorragia;
- Drogas antidiabéticas: **Insulina** pode dar hipoglicemia;
- Drogas anti-tireoideanas: **Tiocarbamidas** - podem levar ao bócio e hipotireoidismo e os iodetos à tireotoxicose;

- Drogas anti-hipertensivas: **Reserpina** - pode causar coriza, anorexia, cianose, hipotonia e letargia;
- Diuréticos:
  - **Tiazídicos** - Desequilíbrio hidroeletrólítico após o nascimento quando tomados de forma contínua e prolongada;
  - **Clorotiazida** - Hemorragia por trombocitopenia; Furosermida e ácido etacrínico - podem causar hiponatremia, hipopotassemia e alcalose.
- Vitaminas:

Derivados sintéticos de **vitamina K** - Icterícia e, eventualmente, Kernicterus (por hemólise e por diminuição da capacidade hepática de conjugar a bilirrubina); **Vitamina D** - Pela hipercalcificação do crânio pode alterar fenômenos plásticos do parto.
- Salicilatos: **Ácido acetil salicílico (AAS)** –

Em altas doses pode levar à icterícia e hemorragias (ação na função de plaquetas). O uso crônico pode dar intoxicação salicílica com quadro não muito característico no RN.
- Hormônios:
  - **Corticosteróides** - Podem inibir o ACTH fetal, deprimindo o córtex supra-renal e a administração prolongada pode levar a falência supra-renal aguda e à morte;
  - **Hormônio de crescimento** - Causa megalossomia;
  - **Paratormônio** - Aumenta a calcemia e a retenção hídrica do feto.
- **Adrenalina**: Administração crônica causa dificuldade ao RN em responder ao estresse e, pela hipertonia uterina, certo grau de hipóxia.
- Anestésicos:

Locais - Incluem o bloqueio subaracnóide lombar, peridural, caudal e paracervical.

O grupo dos **ésteres (procaína)** pouco passa para o feto, pois são rapidamente destruídos pelos tecidos fetais.

Do grupo **amídico-lidocaína (Xilocaina®)**, **mepivacaína**, **bupivacaína**, pela hipertensão materna podem levar à hipóxia fetal e a alteração do ritmo cardíaco.

Anestésicos gerais - Os inalatórios atravessam rapidamente a placenta e a depressão neonatal tem relação direta com a profundidade e duração da anestesia. Entre eles: éter, ciclopropano, óxido nitroso, tricloretileno metoxifluorano e halotano.
- Narcóticos:

A dose e o intervalo entre a administração e o parto influem sobre a depressão do RN.

  - **Morfina** - Determina depressão respiratória, bradicardia, hipotermia, atividade diminuída do RN;
  - **Mependina** - Pelos seus metabólitos pode ocasionar depressão do centro respiratório;
  - **Heroína** - Os RNs de viciadas adquirem os sintomas de privação que podem ser fatais e também têm maior risco de infecção;  
Antagonista dos Narcóticos – Nalorfan®: Pode ter ação depressiva respiratória.
- Sedativos:
  - **Barbitúricos e Tiobarbitúricos** - Todos os barbitúricos cruzam a placenta

e nas doses usuais podem produzir depressão fetal mínima. O **fenobarbital** quando administrado antes do parto diminui o teor de bilirrubina no sangue. Pode também diminuir o fator de Stuart Prower e causar hemorragia;

- **Secobarbital** - Em doses maciças leva a apnéia. EEG deprimido;
- **Fentobarbital** - Pode dar hemorragia neonatal;
- **Tianilal** - Menor reação dos estímulos, sucção deficiente no início do período neonatal. Cronicamente usados, os barbitúricos podem dar a “síndrome de privação”;
- **Paraldeído** - Em grandes doses pode levar a síndrome de privação com retardo do crescimento, alterações e irritabilidade cerebral, problemas respiratórios e bioquímicos (hipoglicemia).
- Tranquilizantes:
  - **Clorpronazina** - Não produz depressão fetal;
  - **Prometazina** - Síndrome de privação;
  - **Benzodiazepínicos** - Podem acentuar o efeito de outras drogas e, além da letargia e hipotonia muscular, frequentemente causam alteração no controle da temperatura corpórea e, conseqüentemente, hipotermia.
- **Ópio** e seus derivados: Entre 6 a 96 horas após o parto, o RN apresenta a síndrome de privação do medicamento. Pode haver também depressão respiratória.
- Musclorrelaxantes: **Curare, tetraiodo de galamina, dicloreto de succinilcolina**, nas doses clínicas usuais não atravessam a placenta em quantidade suficiente para originar efeitos no feto; raramente falência respiratória no RN.
- **Atropina**: Pode dar taquicardia e midríase fetal.
- **Digitálicos**: Em consequência de superdosagem materna, podem levar à intoxicação intra-útero com cianose, alterações do ECG, convulsões que podem expressar-se de forma singela nas palmas das mãos dos recém-natos por presença de impressões palmares muito profundas e íleo-paralítico.
- Outros:
  - **Glicose 5%** - Diminui a pressão osmótica total e do teor de Na sérico;
  - **Manitol** - Aumenta a pressão osmótica e diminui a taxa de proteínas plasmáticas;
  - **Bromo** - Pode dar o bromismo no RN, caracterizado por letargia e hiporreflexia. Em grandes doses: retardo de crescimento e diminuição do perímetro cefálico (microcefalia);
  - **Azul-de-metileno** - Pode causar metemoglobinemia;
  - **Ácido aminocapróico** - Deprime o sistema fibrinolítico;
  - **Sulfato de Magnésio** - Raramente dá paralisa muscular;
  - **Codeína** - “síndrome de privação”;
  - **Nortriptilina** - Pode dar retenção urinária e distensão vesical no RN.
  - **Ergonovina** - Não cruzam a placenta, mas podem pela hipotonia uterina causar certa hipóxia.
  - **Bismuto** - Pode dar densificação óssea linear no RN.
  - **Indometacina** - Tem possível relação com hipertensão pulmonar primária no RN por fechamento prematuro do ducto arterioso.

d) Drogas que **afetam remotamente o RN:**

- **Tetraciclínas:** Pela inibição do crescimento esquelético e pigmentação dos dentes na dentição decídua.
- **Cloroquina:** Pode dar surdez e alterações oculares.
- Anticonvulsivantes: **Hidantoínas**, podem determinar alterações psicossociais aos dois anos de idade.
- **Estrógenos:** Observou-se grande incidência de adenocarcinoma de vagina em jovens que tinham sido expostas na vida intra-uterina ao **dietilestilbestrol**.
- **Tirosina** e **TSH:** Sua falta na fase de organogênese e de maturação pode determinar déficit intelectual além de outras anomalias congênitas.

III.4: **Conclusão:**

A ação dos medicamentos sobre o conceito, durante a gravidez merece estudo especial. Nos últimos anos foram relatados numerosos acidentes terapêuticos iatrogênicos afetando o feto humano.

Esses acidentes suscitam preocupações sobre a poluição farmacológica do ambiente intra-uterino e estimularam muitos médicos a condenar o uso de drogas durante a gravidez. Existe falta de informação sobre a capacidade de o feto porteger-se da introdução de compostos exógenos.

Apesar de esforços sistemáticos para identificação dos efeitos adversos, a falta de precisão da avaliação clínica na detecção de lesões bioquímicas e comportamentais restringe o uso de drogas durante a gravidez.

Deve-se realizar esforços para descobrir os efeitos adversos de cada droga transferida para o feto, bem como distribuição, excreção, ações bioquímicas e efeitos a longo prazo dessas drogas sobre o crescimento e desenvolvimento. E escolher as drogas de menor risco, de acordo com as informações disponíveis na literatura e procurar administrá-las nas menores doses eficazes e durante o período mais curto possível.

Algumas destas substâncias deverão ser administradas quando o benefício da situação for evidentemente claro, principalmente preservando-se a saúde da gestante e sempre com a prevalência do bom senso do profissional que conduz o caso.

Quando não consegue-se determinar a situação do risco fetal no uso de determinada substância por uma grávida, é imprescindível consultar o serviço de controle epidemiológico de saúde pública do município, estado ou federal para se definir quais são as recomendações vigentes.

IV) **DOENÇAS METABÓLICAS MATERNAS:**

Podemos citar as endocrinopatias: **Diabetes melitus** (ou diabete), hipotireoidismo, alterações supra-renais e hipofisárias. A **Diabetes melitus** produz alterações do tipo vascular e fenômenos degenerativos em nível placentário e pode dar origem a alterações no desenvolvimento gestacional. A gestante com **Diabetes melitus** potencialmente gera filhos macrossômicos, no entanto a variabilidade clínica, que pode expressar-se pela fetopatia diabética, atinge vários momentos embriopáticos gerando, conseqüentemente, múltiplas correlações malformativas e deformativas discutidas na literatura; dentre as quais a hipoplasia femural e anomalias cardiovasculares

aparentemente são as mais evidentes. O hipotireoidismo materno tem sido assinalado como causa de abortos repetidos e de anormalidades na diferenciação embrionária ou fetal. Tem-se atribuído casos de atireoidismo ou hipotireoidismo congênito da criança ao efeito de agentes anti-tireoidianos de origem materna. Nesses casos, o comprometimento intelectual é sempre presente e geralmente acompanhado de outros estigmas característicos.

## V) CAUSAS GENÉTICAS:

### V.1: Idade Materna:

A única afecção genética numericamente importante, cuja incidência está associada à idade materna, é a síndrome de Down, causado pela trissomia do cromossomo n°21, que resulta de uma não-disjunção ocorrida durante a meiose, ao se formarem as células reprodutoras femininas. Isto reduz de tal modo a viabilidade intra-uterina, que apenas uma fração de seus portadores chega ao nascimento, em virtude dos abortos espontâneos. É conveniente lembrar que o risco começa a aumentar após os 35 anos de idade; porém, trata-se de riscos baixos em relação a outros riscos genéticos, como os que enfrentam crianças nascidas de pais portadores de genes mendelianos (25%,50%). Por outro lado, o risco que corre qualquer casal tomado ao acaso de ter uma criança com defeito de qualquer tipo é avaliado em 3%. O filho de uma mulher de mais de 44 anos corre risco geral, como todo mundo, acrescido do risco de 3,5% específico da síndrome de Down (total: 6,5%). Na prática, é conveniente lembrar que tal risco corresponde a uma probabilidade de 93,5% de que a criança seja normal.

### V.2: Fator Rh:

Os filhos Rh+, de mães Rh- e pais Rh+, podem apresentar eritroblastose fetal, ou doença hemolítica perinatal: como as hemácias do feto são destruídas pelos anticorpos produzidos pela mãe, instala-se uma anemia e, para combatê-la ocorre uma hiperplasia medular (óssea) nas zonas hematopoiéticas do fígado e do baço. A necessidade de hemácias conduz ao lançamento, na corrente sanguínea, de hemácias imaturas, o que resulta em deficiência no transporte de oxigênio. Atualmente sabe-se que a quantidade de hemácias Rh+ do feto, que poderiam ter passado para a circulação da mãe durante uma gestação, devido a pequenas hemorragias espontâneas das vilosidades placentárias, não seria suficiente para sensibilizá-las, pelo menos a ponto de produzir o abortamento e a reação à transfusão. No parto, entretanto, quando a placenta se descola, alguns milímetros cúbicos de sangue fetal refluem para o corpo da mãe. Esta quantidade, sim, é capaz de sensibilizar o organismo materno. Um primeiro filho, também Rh+, pode, porém nascer afetado, caso sua mãe Rh- tenha recebido transfusões prévias de sangue Rh+.

### V.3: Casamentos Sanguíneos:

Os descendentes de uniões consanguíneas estão sujeitos a riscos maiores do que a de casais não-consanguíneos, pois neles ocorrem, com maior frequência, genes defeituosos autossômicos, recessivos em dose dupla, como por exemplo na microcefalia (aa). As estimativas de risco que corre uma criança gerada por primos em 1º grau de vir a ser afetada por defeito ou doença atribuível à consanguinidade estão ao redor de 9% (*ver Capítulo 7- "Modelos Didáticos Clássicos de Herança"*).

**V.4: Erros Inatos do Metabolismo:**

São responsáveis por muitos casos de comprometimento intelectual, infelizmente, em sua maioria, graves. O importante é que alguns deles, quando diagnosticados precocemente, podem permitir a prevenção ou a melhoria do comprometimento. A *Fenilcetonúria* é um destes problemas.

Falta uma enzima que transforma a Fenilalanina em Tirosina e, como consequência, o excesso de Fenilalanina pode provocar lesões cerebrais. O diagnóstico pode ser feito logo após o nascimento a partir de uma gota de sangue do pezinho do bebê, analisado mediante técnicas especiais. A APAE de São Paulo já vem fazendo esse diagnóstico há vários anos e muitos casos de comprometimento intelectual já foram abrandados ou evitados. O tratamento é constituído basicamente de uma dieta pobre em Fenilalanina que impede, em pacientes com diagnóstico precoce, a instalação do comprometimento intelectual e demais sinais da doença na maioria dos casos. Infelizmente, no entanto, a doença é descoberta em média, aos 15 meses de vida, quando já não responde favoravelmente à terapêutica. “Cretinismo” ou Hipotireoidismo congênito: É outro erro metabólico causado pela falta de uma enzima que participa da fabricação do hormônio da tireóide (T4), provocando o hipotireoidismo congênito. A ausência desse hormônio impede o desenvolvimento físico e neurológico da criança. As crianças atingidas pela doença costumam apresentar pescoço curto, face arredondada, língua para fora e reagem pouco aos estímulos externos. O tratamento consiste na administração de um hormônio sintético de produção nacional, antes do primeiro ano de idade, porque depois disso não faz mais efeito. No Brasil, a incidência é de um para 3.000 nascimentos, sendo de difícil diagnóstico clínico nos primeiros meses de vida sem o auxílio dos exames laboratoriais, “Teste do pezinho”, porque de cada 5 casos somente um apresenta as características clínicas evidentes (*ver Capítulo 8- “Genética Bioquímica”*).

**V.5: Causas Perinatais** (que acontecem durante o parto):

a) **Parto Distóxico** (ou parto difícil): É um parto demorado, causando dificuldades respiratórias prolongadas, com hipoxia perinatal, com lesão cerebral irreversível. Pode ser devido ao estreitamento da bacia, ao uso inadequado do fórceps provocando um traumatismo craniano ou um prolapso de cordão umbilical que acompanha a cabeça do bebê. Evidências clínicas experimentais mostram que a dificuldade respiratória sofrida pelo recém-nascido é a causa mais importante da “paralisia cerebral”.

b) **Prematuridade:** É a expulsão espontânea da criança, antes de haver plenas condições de sobrevivência, quando os centros respiratórios imaturos apresentam maior sensibilidade à falta de oxigênio. Há uma crença popular errônea de que os bebês de 7 meses têm melhores chances de sobrevivência de que os de 8 meses.

**V.6: Causas Pós-Natais** (aquelas que incidem após o nascimento):

a) **Falta de estímulos:** A privação emocional, social ou cultural facilmente interfere na manifestação de inteligência explícita, produzindo desvios de comportamento, sugerindo comprometimento intelectual, em crianças intrinsecamente normais quanto à inteligência. Pesquisas recentes mostram

que falta de instrução adequada, carência afetiva e distúrbios emocionais intensos, condicionando inibição e insegurança, podem provocar um aparente comprometimento intelectual.

b) **Traumatismo Craniano:** Pode ocorrer em quedas, atropelamentos etc. Existem crianças traumatizadas por espancamento dos pais, acarretando lesões do sistema nervoso central (SNC).

c) **Infecções Pós-Natais:** Apesar da moderna terapia com quimioterápicos e antibióticos, o número de sequelas das meningites continua alto. Este fato justifica maior habilidade e menor mortalidade devido às meningites. As sequelas incidem em maior grau nas meningoencefalites dos recém-nascidos e lactentes, devido aos problemas em diagnosticar meningite em crianças abaixo de 6 meses; assim, quanto mais jovem for a criança atingida, maior probabilidade de ter sequelas. Portanto, o primeiro fator de prevenção é o diagnóstico precoce e outra é a terapêutica adequada.

d) **Desnutrição:** A desnutrição é responsável por um atraso tanto no desenvolvimento físico (altura e peso inferiores ao normal) como no desenvolvimento intelectual da criança.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ADAMS, J.; (1990) High incidence of intellectual deficits In 5 years old children exposed to isotretinoin "In utero". *Teratology*, 41: 614;
2. AMAN-ZAKI, L., Elhassani, S. B., Majeed, M. A., Clarkson, T. W., Doherty, R. A., Greenwood, M. R.; (1974): Intra-Uterine methylmercury poisoning in Iraq. *Pediatrics*, 54: 587-595;
3. ANGLE, C. R., McIntire, M. S.; (1964): Lead poisoning during pregnancy. *Am J Dis Child*, 108: 436-439;
4. ARCAVI, M., Orfus, G., Griemberg, G. (1993): Incidencia de infeccion por Chagas em mujeres embarazadas y recién nacidos em uma área no endêmica. *Medicina-B-Aires*, 53:217-222;
5. ASCHENGRAU, A., Monson, R. R.; (1989): Paternal military service in Vietnam and risk of spontaneous abortion. *J Occup Med*, 31: 618-623;
6. ASH, P., Vennart, J., Carter, C. O.; The incidence of hereditary disease in man. *J. Med. Genet.* 14:305-306, 1977;
7. AZOGUE, E. (1993): Women and congenital Chagas' disease in Santa Cruz, Bolivia: epidemiological and sociocultural aspects. *Soc Sci Med*, 37:503-511;
8. BALARJAN, R., McDonald, M.; (1983): Congenital malformations and agricultural workers. *lancet*, i: 1112-1113;
9. BALE, J.F., Murph, J.R. (1992): Congenital infections and nervous system. *Pediatr Clin North Am*, 39:669-690;
10. BALTAZAR, B., Ericson, A., Källén, B.; (1979): Delivery outcome in women employed in medical occupations in Sweden. *J Occup Med*, 21: 543-518;
11. BAUER.; Cols.; Cyclogyl Toxicity in the neonate - *J. Pediatric*; 82: p. 501 – 1973;
12. BAULD, R., Sutherland, G. R., Bain, D.; Chromosome studies in investigations of stillbirths and neonatal deaths. *Arch. Dis. Childh.* 49:782-788, 1974;
13. BARRETT, C., Hakim, C. Anencephaly, ovulation stimulation, subfertility, and illegitimacy. *Lancet* 1973;2:916-7;
14. BEIR (Committee on the Biological Effects of Ionizing radiations) (1990). Health effects of exposure to low levels of ionizing radiation (BEIR V). National Academy, Washington DC;

15. BELDA, W. (1992): Sífilis. In: Veronesi, R., Focaccia, R., Dietze, R. (eds.): Doenças Infeciosas e Parasitárias. Guanabara-Koogan, São Paulo;
16. BELLINGER, D.; (1994): Teratogen update: Lead. *Teratology*, 50: 367-373;
17. BENDICH, A.; (1993): Life-style and environmental factors that can adversely affect maternal nutritional status and pregnancy outcomes. *Ann NY Acad Sci*, 678: 255-265;
18. BENTUR, Y., Horlatsh, N., Koren, G.; (1991): Exposure to ionizing radiation during pregnancy: perception of teratogenic risk and outcome. *Teratology*, 43: 109-112;
19. BERMAN, P. Congenital abnormalities associated with maternal clomiphene ingestion. *Lancet* 1975;2:878;
20. BERTECCHI, C. E., Mackenzie, T. D., Schrier, R. W., (1995): The global tobacco epidemic. *Sci, Am.* 272: 26-33;
21. BIANCHI, F., Calabro, A., Calzolari, E., Mastroiacovo, P., Petrelli, G., Spagnolo, A., Tenconi, R.; (1994): Clusters of anophthalmia: No link with benomyl in Italy. *Br Med. J*, 308: 205;
22. BLUMBERG, B. D., Shulkin, J. D., Rotter, J. I., Mohandas, T. K., Kaback, M. M.; Chromosomal variants in habitual abortion. *Pediatr. Res.* 15/4(2): 559 only (abstract), 1981;
23. BOCK, T., Pallesen, C.S., Pedersen, C.R., Buschard, K., Volund, A. (1994): Perinatal determinants among children who later develop IDDM. *Diabetes Care*, 17:1154-1157;
24. BOTTING, B. J.; (1994): limb Reduction Defects and Coastal areas. *Lancet*, 343: 1033-1034;
25. BRABIN, L. (1992): The epidemiological significance of Chagas' disease in women. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 87:73-9;
26. BRENDER, J. D., Suarez, L.; (1990): Paternal occupational and anencephaly. *Am J Epidemiol*, 131: 517-521;
27. BRENT, R. L., Jensch, R. P., Beckman, D. A.; (1991). Medical sonography: reproductive effects and risk. *Teratology*, 44: 123-146;
28. BRENT, R. L.; (1984) The effects of ionizing radiation, microwaves, and ultrasound on the developing embryo: Clinical interpretations and application of the data. *Curr Probl Pediatr*, 14: 1-87;
29. BRIGGS, C. G., Freeman, R. K., Yaffe, S. J.; (1986): Drogas na Gravidez e na Lactação. Roca, São Paulo;
30. BRIGGS, G.G., Freeman, R.K., Yaffe, S.J. Drogas na Gravidez e na Lactação. 2ª ed., Roca, São Paulo, pg.631-37, 1987;
31. BRODSKY, J. B., Cohen, E. N., Whitcher, C. H., Brown, B. W., Wu, M. L.; (1985): Occupational exposure to mercury in dentistry and pregnancy outcome. *J Am Dental Assoc*, 111: 779-780;
32. BUCHTA, R. M., Sofer, S., Karplus, M., Ben-Yakar, Y., Mahler, D., Zirkin, H., Bar-Ziv, J.; Aplasia cutis congenita — an autosomal recessive form with variable manifestations in 2 sibs. *Am. J. Med. Genet*, In Press, 1981;
33. BURGESS, M.A. (1992): Rubella reinfection — what risk to fetus? *Med J Aust*, 156:824-825;
34. BURTON, B. K., Schultz, C. J., Burd, L. I.; (1992): limb anomalies associated with chorionic villus sampling. *Obstet Gynecol*, 79: 726-730;
35. BURTON, B. K., Schultz, C. J., Burd, L. I.; (1993): Spectrum of limb disruption defects associated with chorionic villus sampling. *Pediatrics*, 78: 989-993;
36. CAGINI, P.; Gisburg, R. Miyashiro, G - Effetti nocivi sul feto dei Pediatrica - 31:P.989-1004. 1979;
37. CARBONE, J. P., Brent, R. L.; (1993): Genital and nongenital teratogenesis of prenatal progesterone therapy. *Am. j. Obstet Gynecol*, 169: 1292-1298;
38. CASTILLA, E. E., Dutra, M. D.; (1994): limb Reduction Defects and Coastal Areas. *Lancet*, 343: 1034;

39. CASTILLA, E. E., Lopez, C. J. S., Dutra, G. P., Paz, J. E.; (1991): Birth defects monitoring in underdeveloped countries-An example from Uruguay. *Int. J. Risk & Safety in Medicine*, 2: 271-288;
40. CASTILLA, E., Villa Lobos, H.; Malformaciones Congénitas; Estudio de malformaciones asociadas; epidemiologia. *Zulia, Fund. Publi. Unid. Genét. Med. Univ. Zulia*, Venezuela, 1977;
41. CHANEN, W., Pagano, R. Diethylstilbestrol (DES) exposure in utero. *Med J Aust* 1984;141:491-3;
42. CHERNOFF, N., Rogers, J. M., Kavet, R.; (1992). A review of the literature on potential reproductive and developmental toxicity of electric and magnetic fields. *Toxicology*, 74: 91-126;
43. CHUNG, C. S., Myriathopoulos, N. C.; Factors affecting risks of congenital malformations. I: Epidemiological analysis. II: Effect of maternal diabetes. Reports from the Collaborative Perinatal Project. *BDOAS XI/10:1-38*, 1975;
44. Clínicas em Perinatologia- Influências Medicamentos sobre anomalias. Pág. 227-238, 1980;
45. COCHI, S.L., Edmonds, L., Dyer, K., Greaves, W.L., Marks, J.S., Rovira, E.Z., Preblud, S.R., Orenstein, W.A. (1989): Congenital rubella syndrome in the United States 1970-1985. *Am J Epidemiol*, 129:349-361;
46. COHEN, M. M. JR., Jirásek, J. E., Guzman, R. T., Gorlin, r. J., Peterson, M. Q.; Holoprosencephaly and facial dysmorphia: Nosology, etiology, etiology and pathogenesis. *BDOAS VII (7): 125-135*, 1971;
47. COHLAN, S. Q.; (1977): Tetracyclin staining of teeth. *Teratology*, 15: 127-130;
48. COSTA, S. H., Vessey, M. P.; (1993): Misoprostol and illegal abortion in Rio de Janeiro, Brazil. *Lancet*, 341: 1258-1261;
49. COUSINS, L., Baxi, L., Chez, R., Coustan, D., Gabbe, S., Harris, J., Landon, M., Sacks, D., Singh, S. (1991): Screening recommendations for gestacional diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol*, 165:493-496;
50. CREASY, M. R., Crolla, J. A; prenatal mortality of trisomy 21 (Down Syndrome). *Lancet* 1: 473-474, 1974;
51. CUENCA, C. R., Becker, K. L.; Klinefelter's syndrome and carcinoma of the breast. *Arch Int. Med*, 121: 159-162, 1968;
52. CZEIZEL, A. E., Elek, C., Susansky, E.; (1991): The evaluation of the germinal mutagenic impact of Chernobyl radiological contamination in Hungary. *Mutagenesis*, 6: 285-288;
53. CZEIZEL, A. E., Elek, Gundy, S., Metneki, J., Nemes, E., Reis, a., Sperling, K., Timar, L., Tusnady, G., Viragh, Z.; (1993): Environmental trichlorfon and cluster of congenital abnormalities. *Lancet*, 341: 539-542;
54. CZEIZEL, A. E., Kodaj, I., Lenz, W.; (1994): Smoking during pregnancy and congenital limb deficiency. *Br. Med.J*, 308: 1473-1476;
55. D'AMATO, R. J., Luoghnan, M. S., Flynn, E., Folkman, J.; (1994): Talidomide is an inhibitor of angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 91: 4082-4085;
56. DAFFOS, F., Mirlesse, V., Hohlfeld, P., Jacquemard, F., Thulliez, P., Forestier, F. (1994): Toxoplasmosis in pregnancy. *Lancet*, 344:541;
57. DANIELL, W. E., Vaughan, T. L.; (1988): Paternal employment in solvent related occupations and adverse pregnancy outcomes. *Br J Med*, 45: 193-197;
58. DAVIDSON, P.T. (1995): Managing tuberculosis during pregnancy. *Lancet*, 346:199-200;
59. DAVIES, H.D., Keystone, J., Lester, M.L., Gold, R. (1992): Congenital malaria in infants of asymptomatic women. *Can Med Assoc J*, 146:1755-1756;
60. DAVIS, D. L.; (1991): Paternal smoking and fetal death. *Lancet*, i: 123;
61. DEMEYER, W., Zeman, W., Palmer, C. G.; The faces predict the brain: Diagnostics significance of median facial anomalies for holoprosencephaly (arhinencephaly). *Pediatrs*, 34: 256-263, 1964;

62. DEMYER, W.; Median facial malformations and their implications for brain malformations. *BDOAS XI* (7): 155-181, 1975;
63. DESMONTS, G. Couvreur, J. (1979): Congenital toxoplasmosis: A prospective study of the offspring of 542 women who acquired toxoplasmosis during pregnancy-pathophysiology of congenital disease. In Thalhammer O (ed.): "Prenatal Infections". Stuttgart: Georg Thieme Verlag, pp.76-89;
64. DIECKER, H., Optiz, J. M.; Associated acral and renal malformations. *BDOAS VII* (2): 90-97, 1971;
65. DORNHORST, A. (1994): Implications of Gestational Diabetes for the Health of the Mother. *Brit J Obstetr Gynaecol*, 101:286-290;
66. DRACHMAN, D. B.; The syndrome of arthrogyriposis mutliplex congenita. *BSDOAS V*(3): 68-77;
67. DUNCAN, P.A., Chapiro, L.R., Stangel, J.J., Klein, R.M, Adlonizio, J.C.: The MURCS association: Müllerian duct aplasia, renal aplasia, and cervicothoracic somite dysplasia. *J Pediatr* 95:399-402, 1979;
68. DURKIN, M. V., Kaveggia, E. G., Pendleton E, Neuhäuser, G., Optiz J. M.; Analysis of etiological factors in cerebral palsy with severe mental retardation. *Europ J. Pediatr*, 123: 61-81, 1976;
69. DYSON, J.L., Kohler, H.G., Anencephaly and ovulation stimulation. *Lancet* 1973; 1:1256-7;
70. EIBEN, B., Hammans, W., Goebel, R.; (1993): Fetal development after chorionic villus sampling. *Lancet*, 341: 1037-1038;
71. EKBOM, A., Wakefield, A.J., Zack, M., Adami, H.O. (1994): Perinatal measles infection and subsequent Crohn's disease. *Lancet*, 344:508-510;
72. ELTOUM, I.A., Zijlstra, E.E., Ali, M.S., Ghalib, H.W., Satti, M.M., Eltoum, B., el-Hassan, A.M. (1992): Congenital kala-azar and leishmaniasis in the palcenta. *Am J Trop Med Hyg*, 46:57-62;
73. ENDERS, G., Miller, E., Cradock-Watson, J., Bolley, I., Ridehalgh, M. (1994): Consequences of varicella and herpes zoster in pregnancy: prospective stude of 1739 cases. *Lancet*, 343:1548-1551;
74. ERICKSON, A., Källén, B.; (1994): Pregnancy outcome in Sweden after the Chernobyl accident. *Eviron Res*, 67: 149-159;
75. ERICKSON, J. D.; (1991): Risk factors for birth defects: data from the Atlanta Birth Defects base-central study. *Teratology*, 32: 147-148;
76. ERICSON, A., Källén, B., Westerholm, P.; (1979):Cigarette smoking an etiologic factor in cleft lip and palate. *Am. J. Obstet. Gynecol*, 135: 348-351;
77. ERICSON, A., Källén, B.; (1986). An Epidemiological study of work with video screens and pregnancy outcome: II. A case-control study . *Am. J. Ind. Med*, 9: 459-475;
78. ERICSON, A., Källén, B.; (1986-a): An epidemiological study of work with video screens and pregancy outcome: I-A registry Study. *Am J Ind Med*, 9: 447-457;
79. ERICSON, A., Källén, B.; (1986-b): An epidemiological study of work with video screens and pregnancy outcome: II-A case-control study. *Am J Ind Med*, 9: 459-475;
80. ERICSON, A., Källén, B.; (1989): Pregancy outcome in women working as dentists, dental assistants or dental technicians. *Int Arch Occup Environ Health*, 61: 329-333;
81. ERIICKSON, J. D., Cockran, W. U., Anderson, C. E.; (1978): Birth defects and printing. *Lancet*, i: 385;
82. EYNARD, A.R., Munoz, S., Ruiz-Moreno, L., Pasqualini, M.E., de-Fabro SP (1993): Aggregatory behaviour of platelets incubated with subcellular fractions of normal and chagasic human syncytiotrophoblast. *Ver Inst Med Trop São Paulo*, 35:253-257;
83. FELDMAN, G. L., Weaver, D. D., Lovrien, E. W.; The fetal trimethadione syndrome. *Am. J. Dis. Child*. 131: 1389-1392;
84. FIRHT, H. V., Boyd, P. A., Chamberlain, P., Mackenzie, I. Z., Lindenbaum, R. H., Huson, S. M., (1991): Severe limb abnormalities after chorionic villus sampling at 56-66 days'gestation. *Lancet*, 346: 177;

85. FONKALSRUD, E. W., Lorimier, A. A., Hays, D. M.; Congenital atresia and stenosis of the duodenum. *Pediatrics*, 43: 79-83, 1969;
86. FORESTIER, F., Daffos, F., Hohlfeld, P., Lynch, L. (1991): Les foetopathies infectieuses, *Pres Medical*, 20:1448-1454;
87. FOWLER, K.B., Stagno, S., Pass, R.F. (1992): The outcome of congenital cytomegalovirus infection in relation to maternal antibody status. *N Eng J Med*, 326:663-667;
88. FRASER, F. C., Sajoo, A.; (1995): Teratogenic potential of corticosteroid in humans. *Teratology*, 51: 45-46;
89. FRIEDMAN, E. F., Roberts, W. C.; Vitamin D and the supra-avalvular aortic stenosis syndrome: the transplacental effects of the duodenum. *Pediatrics*, 43: 79-83, 1969;
90. FUCILLO, D.A. (1977): Congenital varicella. *Teratology*, 15:329-330;
91. FUNDERBURK, S. J., Gunthrie, d., Meldrum, D.; Suboptimal pregnancy outcome among women with prior abortions and premature births. *am. J. Obstet. Gynecol.* 126:55-60, 1976;
92. GEORGE. e Cols.; Drogas e o paciente perinatal. Gordon B. A.; p. 931- 953-1978;
93. GERMAN, J., Kowal, A., Ehlers, K. H.; Trimethadione and human teratogenesis. *Teratology*, 3: 349-362, 1970;
94. GERSHON, A. (1990): Chickenpox, measles and mumps. In: Remington, J.S., Klein, J.O. (eds.): *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. Philadelphia: WB Saunders, pp.241-281;
95. GILBERT, E. F., Optiz, J. M.; Developmental and other pathological changes in syndromes due to chromosome abnormalities. *Persp Pediatr Pathol*, in press, 1981;
96. GILBERT, R.; (1993): "Clusters" of anophthalmia in Britain. *Br Med. J*, 307: 340-341;
97. GOLDBERG, S. J., Lebowitz M. D., Graver, E. J., Hicks, S.; (1990): An association of human congenital cardiac malformations and drinking water contaminants. *J Am Coll Card*, 16: 155-164;
98. GOLDMAN, A. S., Zackai, E. H., Yaffe, S. J.; (1978): Fetal Trimethadione syndrome. *Teratology*, 17: 103-106;
99. GONZALEZ, C. H., Vargas, R. R., Alvarez, P. A. B., Kin, C.A., Brunoni, D., Marques, M. J., Correa, N. J., Llerena-Jr, J. C., Cabral, A. J. C.; (1993): Limb deficiency with or without Mobius sequence in seven Brazilian Children associated with misoprostol use in the first trimester of pregnancy. *Am. J. Med. Genet*, 47: 59-64;
100. GREEN, M. S. Z.; The effect of psychotherapeutic drugs on the neonate - Psychotherapeutic drugs Part I - 1976;
101. GREGG, N. M.; Congenital cataract following German measles in mother. *Trans Ophthalmol Soc. Austr.*, 3: 35-46, 1942;
102. GROSSMAN III, J.H. (1977): Congenital syphilis. *Teratology*, 16: 217-224;
103. Guidelines for Vaccinating Pregnant Women. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control & Prevention (CDC), [www.immunize.org/genr.d/pregguid.htm](http://www.immunize.org/genr.d/pregguid.htm), October 1998.
104. GUSTAVSON, K. H., Jorulf, H.; Recurrence risk in a consecutive series of congenitally malformed children dying in the perinatal period. *Clin. Genet.* 9:307-314, 1976;
105. HAKIM, R. B., Stewart, W. F., Canner, J. K., Tielsch, J. M.; (1991): Occupational lead exposure and strabism in offspring: A case-control study. *Am J Epidemiol*, 133: 351-356;
106. HALL, B., Ringertz, H.; Variability in mongolism — a comparison of the hand skeleton in mongoloids and in normals. *Clin. Genet.* 3: 452-457, 1972. **(Ver)**;
107. HAMILTON, W. J.; Mossman, H. W: Hamilton, Boyd and Mossma's human Embryology. Prenatal Development of Form an Function. Fourth Edition. The Williams and Wilkins Co., Baltimore, 1972;

108. HAMPÉ, A.; Le Développement du péroné dans la patte du Poulet. *J Embryol Exptl Morphol*, 6: 215-222, 1958;
109. HANNIGAN, J. H.; (1995): Effects of prenatal exposure to alcohol plus caffeine in rats: Preganancy outcome and early fetal development. *Alcoholism-Clun Exper Res*, 19: 238-246;
110. HANSON, J. W., Myrianthopoulos, N. C., Harvey, M. A. SA., Smith, D. W.; Risks to the offspring of women treated with hydantoin anticonvulsants, with emphasis on the fetal hydantoin syndrome. *J. Pediatr*, 89: 662-668, 1976;
111. HANSON, J. W.; (1986) Feta hydantoin effects. *Teratology*, 33: 349-353;
112. HARADA, M.: (1982): Minamata disease: Organic mercury poisoning caused by ingestion of contaminated fish. En: adverse effects of foods (Eds.: EFP Jellife, DB Jellife). Plenum. New York, pg. 135-140;
113. HARTER, C.A., Bernirschke, K. (1976): Fetal syphilis in the first trimester. *Am J Obstet Gynecol*, 124:705-711;
114. HAUSLER, M. C. H., Berghold, a., Schoel, W., Hofer, P., Schaffer, M.; (1992): The influence of the post-Chernobyl fallout on birth defects and abortion rates in Austria. *Am J Obstet Gynecol*, 167: 1025-1031;
115. HECHT, M. K., Goody, P. C.; Heacht, B. M., Editors: Major Patterns in Vertebrate Evolution, Plenum Press, New York, 1977;
116. HEIDAM, L. H.; (1984): Spontaneous abortions among dental assistants, factory workers, painters and gardening workers: A follow-up study. *J Epidemiol Comm Health*. 38: 149-155;
117. HEINONEN, O. P.; Diethylstilbestrol in pregnancy. Frequency of exposure and usage patterns. *Cancer*, 31: 573-577, 1973;
118. HERBST, A.L. Diethylstilbestrol and other sex hormones during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1981;58(Suppl):35s-40s;
119. HERMAN, J., Optz, J. M.; A dominantly inherited first arch syndrome. *BDOAS*, V/ 2: 110-112, 1969;
120. HERRMANN, J., Gilbert, E. f., Opitz, J. M.; Dysplasias, malformations and Cancer, especially with respect to the Widemann-Beckuith syndrome. In: *Regulations of Cell Proliferation and Differentiation*, edited by WW Nuchols and Dg Murphy. pp 1-64. Plenum Pree, New York, 1977;
121. HERRMANN, J., Palister, P. D., Gilbert, E. F., Viseskul, C., Bersu, E. T., Petterson, J. C., Opitz, J. M.; Studies of malformation syndrome of man XLIB: Nosologic studies in the Hanahrt and the Moebius syndrome. *Europ j. Pediatr.*, 133: 221-226, 1980;
122. HERRMANN, J., Pallister, P. D., Opitz, J. M.; Tetraectrodactyly and other skeletal manifestations in the fetal alcohol syndrome. *Europ J. Pediatr*, 133: 221-226, 1980;
123. HERSH, J. H., Podruch, P. E., Rogers, G., Weisskopf, B.; (1985): Toluene embryopathy. *J Pediatr*, 106: 922-927;
124. HIGA, K., Dan, K., Manabe, H. (1987): Varicella-zoster virus infections during pregnancy: hypothesis concerning the mechanism of congenital malformations. *Obstet Gynecol*, 69:214-222;
125. HOLMEBERG, P. C., Kurppa, K., Riala, R., Rantala, K., Kuosma, E.; (1986): Solvent exposure and birth defects: An epidemilogic survey. *Ptrog Clin Biol Res*, 220: 179-185;
126. HOLMES, L. B., Driscoll, S., Atikins, L.; Genetic heterogeneith of cebocephaly. *J. Med. Genet*, 11: 35-40, 1974;
127. HOLMES, L. B.; Congenital malformations: incidence, racial differences and recognized etiologies. In: *Biological and Clinical Aspects of Malformations*, a Mead Johnson Symposium on Perinatal and Developmental Medicine, Vail, Colorado 1975, pp 3-13;
128. HONING, L. S.; Positional signal tansmission in the developing chick limb. *Nature* 291: 72-73, 1981;

129. HOOK, E. B.; Differences between rates of trisomy 21(Down Syndrome) and other chromosomal abnormalities diagnosed in livebirths and in cells cultured after second-trimester amniocentesis — suggested explanations Defects Original Article Séries XIV/6C: 249-267, 1978. **(Ver)**;
130. HULBERT, T.V. (1992): Congenital malaria in infants of asymptomatic women. *Clin Infect Dis*, 14:922-926;
131. HUTCHINGS, D. E.; (1993): The puzzle of cocaine's effects following maternal use during pregnancy: Are There reconcilable differences? *Neurotoxicol Teratol*, 15: 281-286;
132. HUTTO, C., Arvin, A., Jacobs, R. (1987): Intrauterine herpes simplex virus infections. *J Pediatr*, 110:97-101;
133. INFANTE-RIVARD, C.; (1995): Electromagnetic field exposure during pregnancy and childhood leukemia. *Lancet*, 346: 177;
134. JACOBS, P. A.; Epidemiology of chromosome abnormalities in man. *Am. J. Epidemiol.* 105: 180-191, 1977;
135. JAMES, A.; (1994): Marine pollution and limb reduction defects. *Lancet*, 343: 990-991;
136. JONES, K. L., Smith, D. W., Ullehand, C. N., Streissguth, A. P.; (1973): Pattern of malformation in offspring of chronic alcoholic mothers. *Lancet*, I: 1267-1271;
137. KANEKO, S., Kondo, T.; (1995): Antiepileptic agents and birth defects: incidence, mechanisms and prevention. *CNS Drugs*, 3: 41-55;
138. KENEDY, S. M., (1994): When is a disease occupational? *Lancet*, 344: 4-5;
139. KENN, C. L., Zidenberg, C. S.; (1994): Should vitamin-mineral supplements be recommended for all women with childbearing potential? *Am. J. Clin. Nutr*, 59: 532S-539S;
140. KHOURY, M.J., Cordero, J.F., Greenberg, R., James, L.M., Erickson, J.D.: A population study of the VACTERL association: Evidence for its etiologic heterogeneity. *Pediatrics* 71:815-820, 1983;
141. KIM, J. H., Hsu, L. Y. F., Pacius, S., Cristian, S., Quintana, a., Hirschhorn, K.; Cytogenetics of fetal waste. *New Eng. J. Med.* 293:844-847, 1975;
142. KLINE, J., ShROUT, P., Stein, Z., Susser, M., Warbuton, D.; (1980): Drinking during pregnancy and spontaneous abortion. *lancet*, ii: 176-180;
143. KLINE, J., Stein, Z., Waburton, D.; (1984): Male risk factors for spontaneous abortion. *Am J Epidemiol*, 20: 499-500;
144. KRICKER, A., McCredie, J., Elliott, J., Forrest, J.; (1986): women and the environment: A study of congenital limb anomalies. *Comm Health Studies*, 10: 1-11;
145. KRISTENSEN, P., Irgens, L. M., Daltveit, A. K., Andersen, A.; (1993): Perinatal outcome among children of men exposed to lead and organic solvents in the printing industry. *Am J Epidemiol*, 137: 134-144;
146. KRISTENSEN, P., Irgens, L. M.; (1994): Clusters of anophthalmia: No link with benomyl in Norway. *Br Med J*, 308: 205-206;
147. KUCERA, J.; Rate and type of congenital anomalies among offspring of diabetic women. *J. Reprod, Med*, 7: 61-70, 1971;
148. KULESHOV, N. P., Alekhin, V. I., Engolina N. A., Karentnikova, N. A.; Frequency of chromosomal anomalies in children dying in the perinatal period. *Genetika* 11: 107-113, 1975. (Plenum translation);
149. LAMMER, E. J., Chen, D. T., Hoar, R. N.; (1985): Retinoic acid embryopathy. *N Eng j. med.* 313: 837-841;
150. LANCASTER, P. A. L.; (1986): Health registers for congenital malformations and in vitro fertilization. *Clin Reprod Fertil*, 4: 27-37;
151. LANDE, R.; Normal embryogenesis and teratogenesis. Implications for pathological development from experimental embryology. *am. J. Obstet. Gynecol*, 90 (7/2): 1193-1207, 1964;

152. LEADING ARTICLE: The abhorrence of stillbirth. *Lancet* 1:1188-1190, 1977;
153. LEDBETTER, D. H., Riccardi, V. M., Aihart, S. D., Strobel, r. J., Keenan, B.J., Crawford, J. D.; deletions of chromosome 15 as a cause of the Prader-Willi syndrome. *New Eng J. Med*, 304: 325-329, 1981;
154. LEE, S.H., Ewert, D.P., Frederick, P.D., Mascola, L. (1992): Resurge of congenital rubella syndrome in the 1990s. *JAMA*, 267:2616-2620;
155. LEMIRE, R. J., Loeser, r. W., Alvord, E. C. Jr.; Normal an abnormal Development of the Human Nervous system. Hagerstown, Harper and Row, 1975;
156. LENZ, W.; Malformations caused by drugs in pregnancy. *Am. J. Dis. Child*, 112: 99-106, 1996;
157. LINDBOHRM, M. L., Sallmen, M., Anttila, A., Rantala, K., Heikkil, P., Rosenberg, M. J.; (1911-b): Paternal occupational lead exposure and spontaneous abortions. *Scand J Work Environ Health*, 17:95-103;
158. LIVINGSTON, J. E., Poland, B. J.; A study of spontaneously aborted twins. *Teratology*, 21: 139-148, 1980;
159. LUBS, H. A., Lubs, M., Burrows, G. N., Ferris, T. S.; Genetic disorders. Ch 20 (eds): *Medical Complications in Pregnancy*. Philadelphia; WB Saunders, 1975;
160. LYNBERG, M.C., Khoury, M.J., Lu, X.P., Cocian, T. (1994): Maternal flu, fever, and the risk of neural tube defects: A population-based case-control study. *Am J Epidemiol*, 140:244-255;
161. MACCREDIE, J., McBride, W. G.; some congenital abnormalities, possibly due to embryonic peripheral neuropathy. *Clin radiol*. 24: 204-211, 1973;
162. MACHIN, G. A., Crolla, J. A.; Chromosome constitution of 500 infants dying during the perinatal period. *Humangenetik*, 23: 183-198. 1974;
163. MACLEOD, P. M., Dill, f., Hardwick D. F., Chromosomes, syndromes and perinatal deaths; the genetic counseling value of making a diagnosis in a malformed abortus, stillborn, and deceased newborn. *Birth Defects Original article Series Xv/5a*: 105-11, 1979;
164. MALL, F. P.; A study of causes underlying the origin of human monsters. *J. Morphol*. 19:1-367, 1908;
165. MARTIN, M. L., Khoury, M. J., Cordero, J. F., Waters, G. D.; (1992): Trends in rates of multiple vascular disruption defects, Atlanta, 1968-1989: Is there evidence of cocaine teratogenic epidemic? *Teratology*, 45: 647-653;
166. MASTROIACOVO, P., Botto, L., Fusco, D., Rosano, A., Scarano, G.; (1994): Limb reduction defects and coastal areas. *Lancet*, 343: 1034-1035;
167. MASTROIACOVO, P., Botto, L.; (1994): Chorionic villus sampling and transverse limb deficiencies: Maternal age is not a confounder. *Am. J. Med. Genet*, 53: 182-186;
168. MATSUNAGA, E., Shiota, K.; Ectopic pregnancy and myoma uteri: Teratogenic effects and maternal characteristics. *Teratology*, 21-61-69, 1980;
169. MAU, G.; Moderate alcohol consumption during pregnancy and child development. *europ. J. Pediatr*. 133: 233-237, 1980;
170. McCREDIE, J.; Congenital fusion of bones: Radiology, Embryology and pathogenesis. *Clin. Radiol*. 26: 47-51, 1975b;
171. McCREDIE, J.; The action of thalidomide on the peripheral nervous system of the embryo. *Proc Austral Assoc Neurol*. 12: 135-140, 1975c;
172. MCDONALD, A. D., McDonald, J. C., Armstrong, B., Cherry, N. M., Nolin, A. D., Robert, D.; (1989): Father's occupation and pregnancy outcome. *Br J Ind Med*, 46: 329-333;
173. MCINTOSH, R. (1964) Incidence of congenital malformations: Study of 5964 pregnancies. *Pediatrics*, 14:505-522;
174. MILLER, E., Craddock-Watson, J.E., Pollock, T.M. (1982): Consequences of confirmed maternal rubella at successive stages of pregnancy. *Lancet*, ii:781-784;

175. MILLER, P., Smith, D. W., Shepard, T. H.; (1978): Maternal Hypertermia as a possible cause de anencephaly. *Lancet* 1:519-521;
176. MILLER, R. W.; (1988): Intrauterine radiation exposures and mental retardation. *Health Phys*, 2:295-298;
177. MILLER, R. W.; (1990): Effects of prenatal exposure to ionizing radiation. *Health Phys*, 59:57-61;
178. MILLER, R. W.; Effects of ionizing radiation from the atomic bomb on Japanese children. *Pediatrcs.* 41: 257-270, 1968;
179. MILUNSKI, A., Morris, J. S., Jick, H., Rothman, K. J., Ulcickas, M., Jick, S. S., Shoukimas, P., Willett, W.; (1992): Maternal zinc and fetal neural tube defects. *Teratology*, 46: 341-348;
180. MONTELEONE, N. R., Castilla, E. E.; (1994): Apparently normal frequency of congenital anomalies in the highly polluted town of Cubatão, Brasil. *Am J Med Genet*, 52: 319-323;
181. MONTENEGRO, M. E., Palomino, H., Palomino, H. M.; (1995): The influence of earthquake-induced stress on human facial clefting and its simulation in mice. *Arch Oral Biol*, 40: 33-37;
182. MOTHERISK (1993): Pregnancy outcome following first-trimester exposure to fluoxetine (Prozac). *JAMA*, 269: 2246-2248;
183. MURPHY, D. P.; The outcome of 625 pregnancies in women subjected to pelvic radium or roentgen irradiation. *Am. J. obstet Gynecol*, 18: 179-187, 1929;
184. MORRISON, J. C.; Wiser.; Cols.; - Metabolites of meperidine related to feto depression - *Amer J. Obstet Gynecol* - 155 : p.1132 - 1973;
185. MYRIATHOPOULOS, N. C.; Congenital malformations in twins: epidemiological survey. report fro the collaborativre perinatal Project. BDOAS XI/8: 1-39, 1975;
186. NASH, J. E., Persaud, T. V. N.; (1988): Embriopathic risks of cigarette smoking. *Exp Pathol*, 33: 65-73;
187. NEEL, J. V., Schull, W. J., Awa, A. A., Satoh, C., Kato, H., Otake, M., Yoshimoto, Y.; (1990): The children conceived by in vitro fertilization. *J. Pediatr*, 115: 222-227;
188. NEEL, J.V., Schull, W.J., Awa, A.A., Satoh, C., Kato, H., Otake, M., Yoshimoto, Y (1990). The children of parent exposed to atomic bombs: estimates of the genetic doubling dose of radiation for humans. *Am J Hum Genet*, 46:1053-1072;
189. NEMIR, R.L., O'Hare, D. (1985): Congenital tuberculosis: Review and diagnostic guideines. *Am J Dis Child*, 139:284-287;
190. NENOT, J. C.; (1990): Overview of the radiological accidents in the world, updated December 1989. *Int J Radiat Biol*, 57: 1073-1085;
191. NEUHAUSER, G., Opitz, J. M.; studies of malformation syndromes in man XL. Multiple congenital anomalies/mental retardation syndrome or variant familial developmental pattern; differential diagnosis and description and description of the McDonough syndrome (with XXY son from XY/XXY father), *Zschr Kinderhkl*, 120:231-242, 1975;
192. NEWCOMBE, H. B.; Risks to siblings os stilborn children. *Can. Med. Ass. J.* 98: 189-193, 1968;
193. NEWMAN.; (1985): Clinicasl aspects of thalidomide embryopathy - A continuing preoccupation. *Teratology*, 32: 133-144;
194. NISHIMURA, H., Takano, K., Tanimura, T., Yasuda, M.; Normal and abnormal development of human embryos: First report of the analysis of 1213 intanct embryos. *Teratology* 1: 281-290, 1968;
195. NURMINEN, T., Rantala, K., Kurppa, D., Holmberg, P. C.; (1995): Agricultural work during pregnancy and selected structural malformations in Finland. *Epidemiology*, 6: 23-30;
196. OLNEY, R. S., Khoury, M. J., Botto, L. D., Mastroiacovo, P.; (1994): Limb defects and gestational age at chorionic villus sampling. *Lancet*, 344:476;

197. OLSHAN, A. F., Faustman, E. M.; (1993): Male-mediated developmental toxicity. *Reprod Toxicol*, 7: 191-102;
198. OLSHAN, A. F., Teschke, K., Baird, P. A.; (1990): Birth defects among offspring of firemen. *Am J Epidemiol*, 131: 312-321;
199. OPITZ, J. M., Herrmann, J. C., Bersu, E. T., Colacino, S. C.; Terminological diagnostic, nosological, and anatomical-developmental aspects of developmental defects in man. Ch. 2 in: *Advances in Human Genetics*, edited by H. Harris and K. Hirschhorn, pp. 71-164, Plenum Publishing Corporation, New York, 1979;
200. OPITZ, J. M., Shapiro, S. S., Uehling, D. T.; Genetic causes and workup of male and female infertility. 1. Prenatal reproductive loss.; 2. Abnormalities presenting between birth and adult life; 3. details of the clinical evaluation. *Postgraduate Medicine* 65/5: 247-253, 1979; 65/5: 157-166, 66/1: 129-136, 1979;
201. OPITZ, J. M.; The developmental field concept in clinical genetics. *BDOAS XV/8*: 107-111, 1979;
202. PAGANO, M., Mastroiacovo, P.; (1991): *Prescripción de Fármacos en el Embarazo*. México: Nueva Editorial Interamericana;
203. PAGON, R.A., Graham, J.M. Jr, Zonana, J., Yong, S.: Coloboma, congenital heart disease, and choanal atresia with multiple anomalies: CHARGE association. *J Pediatr* 99:223-227, 1981;
204. PARAZZINI, F., Luchini, L., La Vechia, C., Crosignani, P. G.; (1993): Video display terminal use during pregnancy and reproductive outcome — a meta analysis. *J. Epidemiol Comm Health*, 47: 265-268;
205. PASSARGE, E.; Congenital malformations and maternal diabetes. *Lancet*, 1: 324-325, 1965;
206. PEARSON, M. A., hoyme, H. E., Seaver, L. H., Rimza, M. E.; (1994): Toluene embryopathy: Delineation of the phenotype and comparison with fetal alcohol syndrome. *Pediatrics*, 93:211-215;
207. PENROSE, L. S.; The contribution of cytogenetics to clinical psychology, in JH Priece (ed): *Modern Trends in Psychol Med*, London, Butterworths, 2:1-23, 1970;
208. PERSAUD, T. V. N., Ray, R. R., Rigatto, H.; *Prenatal Pathology Fetal Medicine*. Springfield, CC Thomas, 1979;
209. PETERS, H. A.; (1976): Hexachlorobenzene poisoning in the Turkey. *Fed Proc*, 35: 2400-2403;
210. PLEET, H., Grahan, J. M., Smith, D. W.; Central nervous system and facial defects associated with maternal hypertermia at 4 to 14 weeks' gestation. *Pediatr*. 67:785-789, 1981;
211. PLUMMER, G.; Anomalies occur in children exposed in utero to atomic bomb in Hiroshima. *Pediatr*. 10: 687-692, 1952;
212. POLAND, B. J., Lowry, R. B.; The use of spontaneous abortuses and stillbirths in genetic counseling. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 118: 322-326, 1974;
213. PORTER, I. H., Hook, H.; (eds.): *Human embryonic and fetal death*. New York, Academic Press, 1980 (371pp);
214. POTTER, E. L., Craig, J. M.; *Pathology of the fetus and the Infant*. Third Ed. Chicago Year Book Med Publ, 1975;
215. QUAN, L., Smith, D.W.: The VATER Association. *J Pediatr* 82:104-107, 1973;
216. RANE, A. S.; Drugs and fetal metabolism. *clin Pharmacol. ther*; 14: p. 666-1973;
217. RAWLS, W.E., Melnick, J.L. (1966): Rubella virus carrier cultures derived from congenitally infected infants. *J Exp Med*, 123:795-816;
218. REED, E.W., Reed, S.C. *Mental Retardation: A Family Study*. Philadelphia, WB Saunders Co, 1965;
219. REMINGTON, J.S., Desmots, G. (1990): Toxoplasmosis. In: Remington, J.S., Klein, J.O. (eds.): *Infections Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. Philadelphia: W.B. Saunders, pp.89-129;

220. Revista Paulista de Pediatria - Efeito teratogênico das drogas psicoativas - 1 p.42-48. 1982;
221. ROBAIRE, B., Hales, B. F.; (1993): Paternal exposure to chemicals before conception. *Br Med J*, 307: 341-342;
222. ROBERT, E.; (1993): Birth defects and high voltage power lines: an exploratory study based on registry data. *Reprod Toxicol*, 7: 283-287;
223. ROKICKI, W., Latoszkiewics, K., Krasnodebski, J.; (1989): Congenital malformations and the environment. *Acta Paediatr Scand (Suppl.)* 360: 140-145;
224. ROMIA, S.A., Handoussa, A.E., Youseff, S.A., el-Zayat-MM (1992): Transplacental transfer of schistosomal antigens and antibodies. *J Egypt Soc Parasitol*, 22:575-582;
225. ROWLAND, A. S.; (1995): Pesticides and birth defects. *Epidemiology*, 6: 6-7;
226. RUSNAK, S. L., Disacoll, S. G.; Congenital spinal anomalies in infants of diabetic mothers. *Pediatracs*, 35: 989-995, 1965;
227. SALLMEN, M., Lindbohm, M. L., Antilla, A., Taskinen, H., Hemminki, K.; (1992): Paternal occupational lead exposure and congenital malformations. *J Epidemiol Comm Health*, 46: 519-522;
228. SANTOS, J. L. S.; Análise de variáveis demográficas através dos dados do Censo no Brasil, 1970 (mimeogr.), São Paulo, 1975;
229. SAVITZ, D. A., Schwingl, P. J., Keels, M. A.; (1991): Influence of paternal age, smoking and alcohol consumption on congenital anomalies. *Teratology*, 44: 429-440;
230. SCHEIKE, O., Visfeldt, J., Peterson, B.; Male breast cancer-breast carcinoma in association with the Klinefelter syndrome. *Acta Path microbiol scand (Section A)*, 81: 352-358, 1973;
231. SCHINZEL, A. A. G. L., Smith, D. W., Miller, J. R.; Monozygotic twinning and structural defects. *J. Pediatr*, 95: 921-930, 1979;
232. SCHÜLER, L., Ashtpn, P. W., Sanseverino, M. T.; (1992): Teratology of misoprostol *Lancet*, 1: 437;
233. SCHÜLER, L., Sanseverino, M. T., Clavijo, H. A., Ashton, P. P., Boianowsky, K., Pescis, F., Costa, F. S., Tatto, E., Wong, V., Santos, C. V., Giugliani, R.; (1993): Preliminary report on the first brazilian teratogen information service (SIAT). *Rev Brasil Genet*, 16: 1085-1095;
234. SCHULL, W. J., Norton, S., Jensch, R. P.; (1990): Ionizing radiation and the developing brain. *Neurotoxicol Teratol*, 12: 249-260;
235. SCHULL, W. J., Shimizu, Y., Kato, H.; (1990): Hiroshima and Nagasaki: New doses, risks, and their implications. *Health Phys*, 59: 249-260;
236. SCHWARTZ, D. A., Lo Gerfo, J. P.; (1988): Congenital limb reduction defects in the agricultural setting. *Am J Public Health*, 78:654-659;
237. SEGRE, C. e Armelini, P. Ação de Drogas no feto e RN. 11:145-156, 1981;
238. SEVER, J. L., Fuccillo, D. A., Bowes, W. A.; Environmental factors: infections and immunizations. In: *Prevention of embryonic, Fetal and perinatal Diseases*, edited by RL Brent and Mi Harris, pp. 199-218. US Govt Print Office Washington DC 1976;
239. SEVER, L. E., Gilbert, E. S., Hessol, N. a., McIntyre, J. M.; (1988): A case-control study of congenital malformations and occupational exposure to low-level ionizing radiation. *Am J Epidemiol*, 127: 226-242;
240. SEVER, L. E., Gilbert, E. S., Hessol, N. A., McIntyre, J. M.; (1991): Influence of paternal age, smoking and alcohol consumption on congenital anomalies. *Teratology*, 44: 429-440;
241. SHAPIRO, B. L.; Prenatal dental anomalies in mongolism: Comments on the basis and implications of variability. *Ann NY Acad. Sci*, 171:562-577, 1970;
242. SHAW, G. E., Croen, L. A.; (1993): Human adverse reproductive outcomes and electromagnetic field exposures: Review of epidemiological studies. *Environ Health Perspect*, 101: 107-119;

243. SHEPARD, T. H., Fantel, a. G.; Embryonic and early fetal loss, *Clin Perinatol* 6/2: 219-243, 1979;
244. SHWARTZ, D. A., Lo Gerfo, J. P.; (1988): Congenital Limb Reduction defects in the Agricultural Setting. *Am J Public Health*, 78: 654-659;
245. SINIBALDI, J., Ramirez, I. (1992): Incidence of congenital toxoplasmosis in live Guatemalan newborns. *Eur J Epidemiol*, 8:516-520;
246. SMITH, D. W., Clarren, S. K., Harvey M. A. S.; Hypertermia as a teratogenic agent. *J. Pediatr*, 98: 887-883, 1978;
247. SMITHEL, R. W., Newman, C. G. H.; (1992): Recongnition of thalidomide defects (Syndrome of the month). *J. Med. Genet*, 29:716-723;
248. SOUTH, M.A., Sever, J.L. (1985): Teratogen update: The congenital rubella syndrome. *Teratology*, 31:297-307;
249. SPOHR, H. L., Willms, J., Steinhausen, H. C.; (1993): Prenatal alcohol exposure and long-term developmental consequences. *Lancet*, 341: 907-910;
250. STAGNO, S. (1990): Cytomegalovirus. In: Remington, J.S., Klein, J.O. (eds.): *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infnt*. Philadelphia: WB Saunders, pp.241-281;
251. STAGNO, S., Reynolds, D.W., Amos, C.S. (1977): Auditory and visula defects resulting from sumptomatic and subclinical cytomegalovirus and toxoplasma infections. *Pediatrics*, 59:669-678;
252. STAMOS, J.K., Rowley, A.H. (1994): Timely diagnosi of congenital infections. *Pediatr Clin North Am*, 41:1017-1033;
253. STENCHEVER, M.A., Williamson, R.A., Leonard, J., Karp, L.E., Ley, B., Shy, K., Smith, D. Possible relationship between in utero diethylstilbestrol exposure and male fertility. *Am J Obstet Gynecol* 1981;140:186-93;
254. STEPHENS, T. D., Shepard, T. H.; The Down syndrome in the fetus. *Teratology*, 22: 37-41, 1980;
255. STEVENSON, A. C.; The load of hereditary defects in human populations. *Radiation Res*, suppl 1, 306-325, 1959;
256. STROMLAND, K., Miller, M. T.; (1993): Thalidomide embryopathy: revisited 27 years later. *Acta Ophthalmol (Copenhagen)*, 71: 238-245;
257. SUBRAMANIAN, D.; Moise, K.J. Jr; White, A.C. Jr. (1992): Imported malaria in pregnancy: report of four cases and review of management. *Clin Infect Dis*, 15:408-413;
258. TASKINEN, H., Antilla, a., Lindbohm, M. L., Sallmen, M., Hemminki, K.; (1989): Spontaneous abortions and congenital malformations among the wives of men occupationally exposed to organic solvents. *Scand J Work Environ Health*, 15: 345-352;
259. TAYLOR, W. F.; Probality of fetal death; In: *Congenital malformations (Proc III Inf Conf 1969)*. Fraser, F. C., Mckusick V. A (eds.) New York, Excerpta Medica 1970. pp 307-320;
260. THERIAULT, G. P., Iturra, H., Ginbras, S.; (1983): Evaluation of the association between birth defects and exposure to ambient vinyl chloride. *Teratology*, 27: 359-370;
261. THURN, J. (1988): Human parvovirus B19: Historical and clinical review. *Ver Infect Dis*, 10:1005-1011;
262. TIKKANEN, J., Heinonen, O. P.; (1990): Risk factors for cardiovascular malformations in Finland. *Eur J Epidemiol*, 6: 348-356;
263. TORPIN, R.; Fetal malformations caused by amnion rupture during gestation. Charles C. Thomas, Springfield IL, 165 pp, 1968;
264. TRIMBLE, B. K., Doughty, H. H.; The amount of hereditary disease in human populations. *Ann. Hum. Genet.* 38:199-223, 1974;
265. VANDERHEIJDEN, B. J., Carlus, C., Narcy, F., Bavoux, F., Delezoide, A. L., Gubler, M. C.; (1994): Persistent anuria, neonatal death, and renal microcystic lesions after prenatal exposure to indomethacin. *Am. J. Obstet. Gynecol*, 171: 617-623;

266. VOLPE, J. J.; (1992): Effect of cocaine use on the fetus. *N. Eng. J. Med*, 327: 399-407;
267. WADDINGTON, C. H.; Canalization of development and the inheritance of acquired characteristics. *Nature (London)*, 150: 563-565, 1942;
268. WARKANY, J., Breaudry, P. H., Hornstein, S.; Attempted abortion with aminopterin (1-amino-pteroylglutamic acid). *Am J. Dis. Child*, 978: 274-281, 1959;
269. WARKANY, J.; (1978): Aminopterin and methotrexate: Folic acid deficiency. *Teratology*, 17: 353-358;
270. WARKANY, J.; Prevention of congenital malformations. *Teratology*, 23: 175-189, 1981;
271. WARKANY, J.; Warfarin embryopathy. *Teratology*, 14: 205-209, 1976;
272. WEGMAN, M. E.; Annual summary of vital statistics — 1978. *Pediatr* 64: 835-842, 1979;
273. WICONSIN LIVEBIRTHS AND INFANT, FETAL, NEONATAL AND PERINATAL MORTALITY BY SPECIFIC CHARACTERISTICS OF BIRTH. Published by Division of Health and Social Services Madison, WI, 1975;
274. WITSCHI, E.; Teratogenic effects from overripeness of the egg; In: congenital Malformations (Proc III Int Conf 1969). Fraser, F. C., Mckusick, V. A. (eds.) New York, Excerpta Medica 1970, pp 157-169;
275. WRIGHT, V. J., Dimmick, J. E., Kalousek, D. K.; The preliminary investigation (Protocol) of the malformed fetus or neonate — or — What to do until the pathologist comes. *Birth Defects original article series XV/5A*: 93-104, 1979;
276. YAMAZAKI, J. N., Schull, W. J.; (1990): Perinatal loss neurological abnormalities among children of the atomic bomb: Nagasaki and Hiroshima revisited, 1949 to 1989. *JAMA*, 264: 605-609;
277. ZAIDENBERG, M., Segovia, A. (1993): Chagas congénito em la ciudad de Salta, Argentina. *Ver Inst Med Trop São Paulo*, 35:35-43.