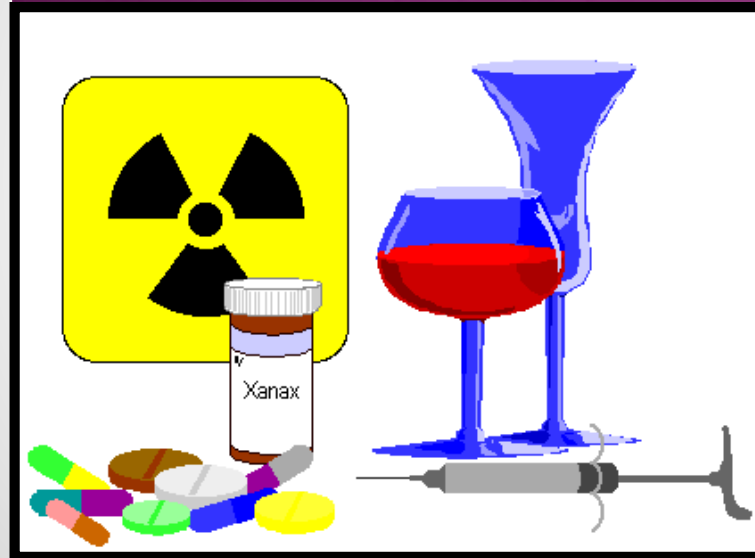


TERATÓGENOS



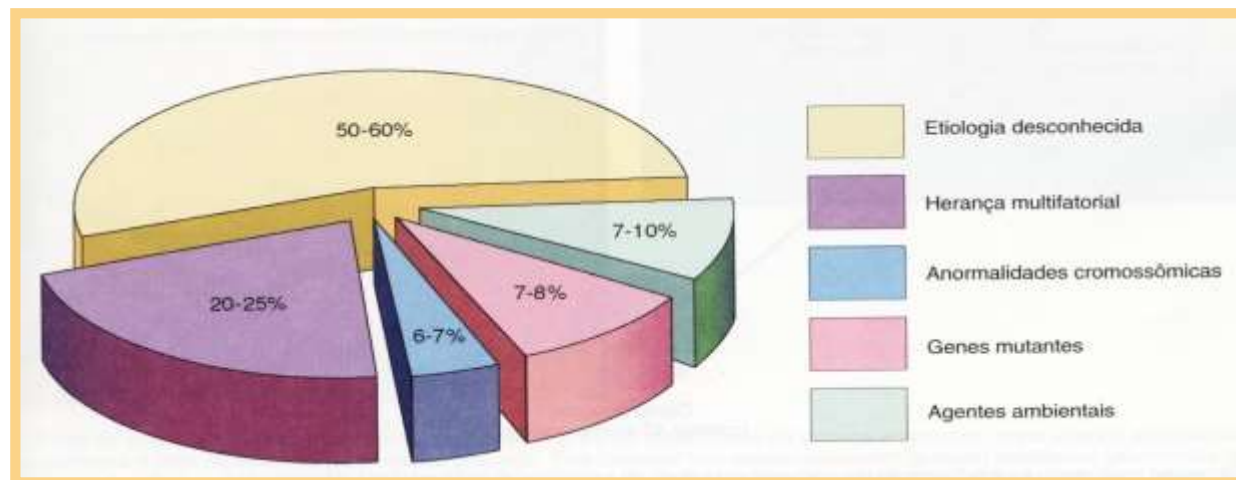
Marco Antônio de Paula Ramos
Centro de Genética Médica UNIFESP

2020

MALFORMAÇÕES CONGÊNITAS

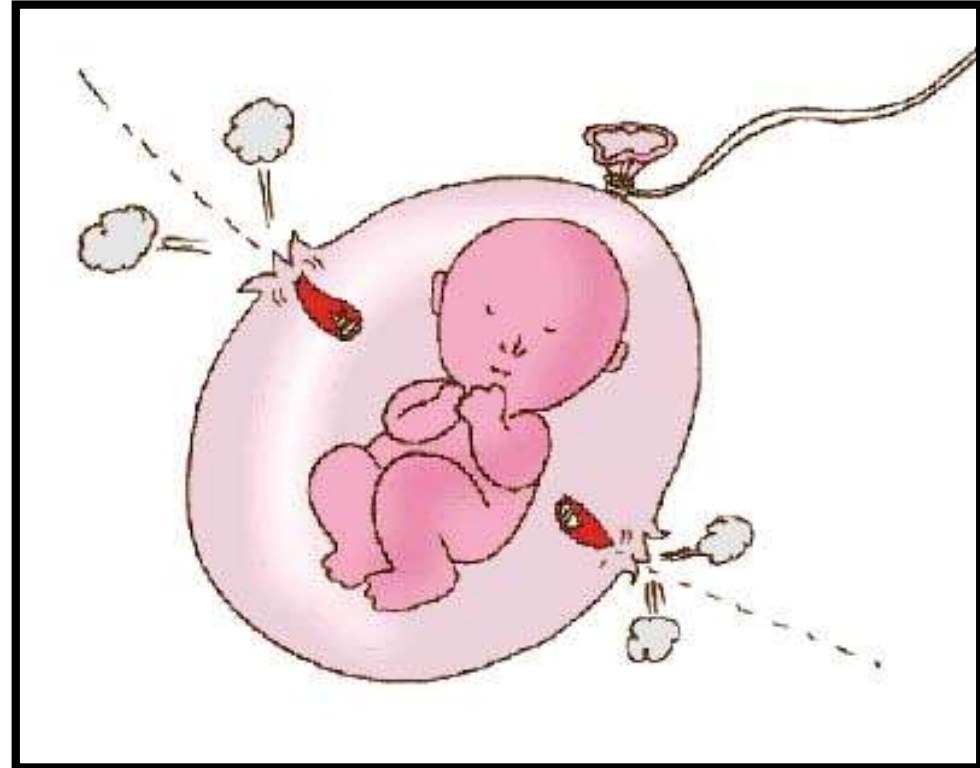
CAUSAS

- ◉ Causa desconhecida - 50 a 60%
- ◉ Multifatorial - 20 a 25%;
- ◉ Cromossômica - 6 a 7%;
- ◉ Doenças monogênicas - 7 a 8%
- ◉ **Fatores ambientais** - 7 a 8%



FATORES AMBIENTAIS

- ◉ Fatores químicos;
- ◉ Fatores físicos;
- ◉ Fatores biológicos;
- ◉ Doenças maternas;
- ◉ Fatores nutricionais.



TERATÓGENOS

DEFINIÇÃO

Agente ambiental (externo ao feto) que apresenta potencial para induzir anomalias congênitas (malformações de tecidos, órgãos e sistemas ou processos disruptivos).

Um novo agente teratogênico pode ser identificado pela correlação epidemiológica (estudo de casos) entre exposição gestacional e achado clínico pré e pós natal.

AGENTE TERATOGENICO

- Como depende da época do início de sua interferência no desenvolvimento fetal normal, pode induzir uma malformação, interromper o desenvolvimento de estrutura anatômica ou interferir na sua atividade funcional

IMPORTÂNCIA

POTENCIAL PREVENTIVO



PREVENÇÃO PRIMÁRIA

MECANISMOS DE ATENÇÃO À SAÚDE

- Pré-concepcional e evita a ocorrência do defeito congênito; Porém depende de conhecimento e divulgação. EX: orientação de riscos.
- Pré-natal. Depende de estrutura e profissionais treinados. Profissionais monitoram potenciais exposições e riscos. EX: uso de álcool ou de medicamentos potencialmente teratogênicos.
- Pós-natal e evita apenas as complicações dos defeitos congênitos melhorando suas possibilidades de sobrevivência assim como sua qualidade de vida; depende de estrutura e profissionais treinados

ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO DE AGENTES TERATÓGENOS

- ◉ Sistemas de notificação eficientes:

Campo 34;

- ◉ Equipe multidisciplinar de apoio:

SINASC

SIAT

Centros universitários;

ECLAMC



SINASC

Município de São Paulo



O SINASC

- Se baseia nos dados contidos na DNV;
- De âmbito nacional e sob a responsabilidade das Secretarias Municipais e Estaduais de Saúde;
- Com a implantação do Sinasc, dispõe-se, assim, pela primeira vez, em nível municipal, estadual e nacional, não apenas de informações sobre nascimentos ocorridos no ano, mas também de informações sobre as mães, a gravidez, o parto e o recém-nascido.







Gravidez
Segura.org

◉ **ECLAMC** (Estudo Colaborativo Latino Americano de Malformações Congênitas).

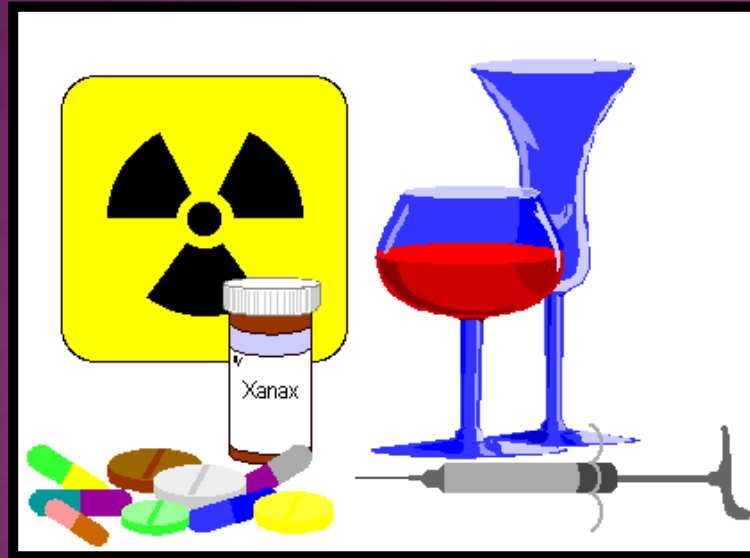


- ◉ Captação de dados de malformações congênitas e monitoramento de novos casos

◉ Avaliação epidemiológica de um **ALERTA**:

- Achados possuem características epidemiológicas específicas
- Apresentam ou não relação com padrões de herança mendeliana e com consanguinidade
- Seguem o mesmo padrão quando associados a um mesmo agente;
- Necessita vigilância

TERATÓGENOS



MECANISMOS DA AÇÃO TERATOGENICA CONHECIDOS

- ◉proliferação celular,
- ◉migração celular,
- ◉adesão celular,
- ◉morte celular,
- ◉diferenciação celular,
- ◉interações célula-célula,
- ◉formação de componentes da matriz celular,



PRINCÍPIOS BÁSICOS DA TERATOLOGIA

Os efeitos teratogênicos possuem características específicas pois dependem:

- ◉ Agente;
- ◉ Dose/Carga;
- ◉ Estágio do desenvolvimento embrionário = Época de exposição
- ◉ Ambiente

AGENTE

- ⦿ Cada tipo de agente produz alterações específicas no feto.
- ⦿ Alguns agentes dentro da mesma categoria podem ter efeitos deletérios mais potentes que outros.
EX: diferentes tipos de anticonvulsivantes podem produzir efeitos diferente.

DOSE

◉ Exemplos:

- Talidomida

- 50 mg no 26º dia pós concepção - risco significativa
- 50 mg na 10º semana - nenhum risco
- 1 mg em qualquer período - nenhum risco.

- Álcool:

- doses iguais podem produzir efeitos diferentes no feto

ESTÁGIO

- ◉ - O estágio embrionário de exposição é crítico na determinação de quais efeitos deletérios serão produzidos por um conhecido teratógeno. Alguns teratógenos tem período de sensibilidade amplo e outros período estreito.
- ◉ Exemplos:
 - Estágio mais sensível para indução de retardo mental da radiação ionizante é da 8^o a 15^o semana de gestação.
 - Efeitos da talidomida são mais evidentes entre a 3^a a 6^a semana.

PERÍODOS DE SUSCEPTIBILIDADE

- ◉ Antes da 2ª semana de gestação: Período do tudo ou nada

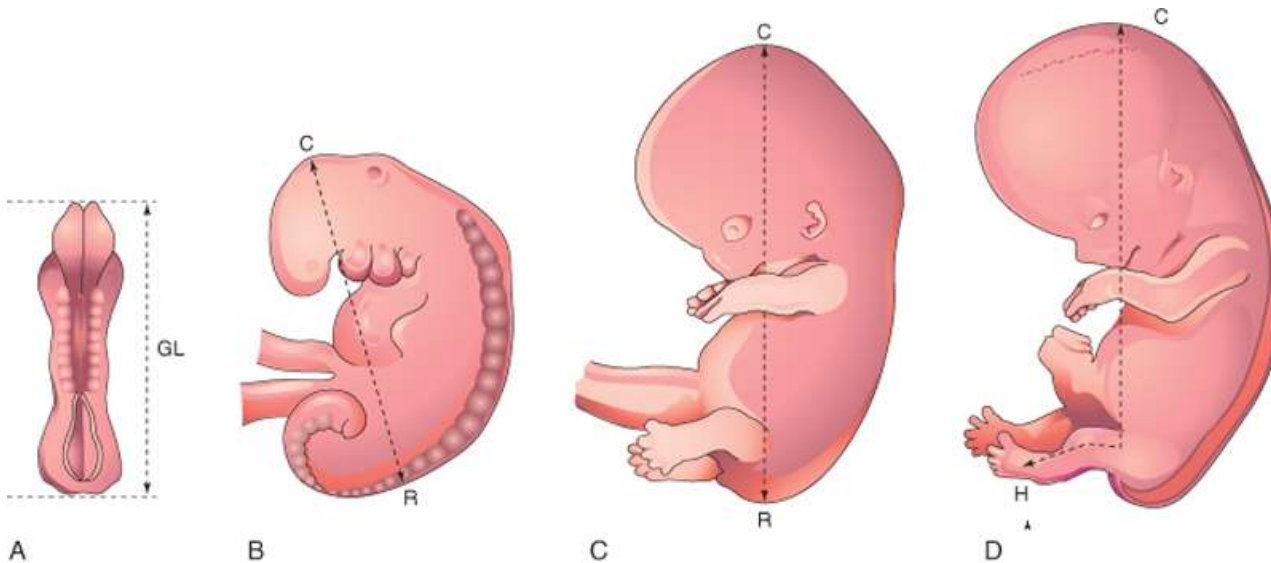
Estágio pré-gastrulação - susceptível somente à indução de letalidade do embrião, não para malformações.



PERÍODOS DE SUSCEPTIBILIDADE

- ◉ Da 3^a à 8^a semana:
Período de máxima
susceptibilidade

Período da organogênese



Weeks of Gestation

2

4

6

8

10

Central Nervous
System

Heart

Extremities

Eyes

Palate

External
Genitalia

PERÍODOS DE SUSCEPTIBILIDADE

◉ Terceiro ao nono mês

Distúrbios funcionais pois as estruturas já estão quase formadas.

AMBIENTE (MÃE-FETO)

O feto também apresenta alterações características fisiológicas que afetam a farmacocinética das drogas:

- ◉ A **quantidade e distribuição da gordura** corpórea varia com o desenvolvimento = distribuição de drogas lipídeos-solúveis
- ◉ A circulação fetal contém **maior concentração de drogas** não ligadas a transportadores porque a concentração de proteínas fetais é menor do que no adulto.

- ⦿ Drogas que são excretadas pelo rim fetal podem ser **reciclados** via deglutição do líquido amniótico pelo feto.
- ⦿ Casa indivíduo, tanto mãe como feto podem ter metabolismo hepático diferente para a mesma substância. EX: álcool.

EXEMPLOS DE TERATÓGENOS

Síndrome Embríofetal pelo Álcool

SAF
(Fetal Alcohol Spectrum
Disorders - FASD)

- ◉ Prevalência: 0,5-2/1000 nascimentos
- ◉ Fisiopatologia :
 - Após 1 hora da ingestão de álcool pela gestante o nível de etanol no sangue fetal se equivale ao materno. O feto não tem a mesma capacidade de metabolizar o álcool.
 - Ocorre interferência na formação e migração de neurônios.
 - Subprodutos tóxicos do metabolismo do álcool podem permanecer concentrados no cérebro







AGENTES QUÍMICOS

TALIDOMIDA

- ⦿ A Talidomida é a alfa-N-thalimidoglutarimide - um derivado sintético do ácido glutâmico
- ⦿ Constitui o melhor exemplo de medicação teratogênica.
- ⦿ Período de susceptibilidade : entre 4^a e 8^a semanas de gestação

MECANISMO DE AÇÃO TERATOGENICA

- ◉ Interferência na transcrição do DNA;
- ◉ Interferência na síntese ou função de fatores de crescimento;
- ◉ Diminuição na síntese de integrinas (proteínas de adesão da membrana celular);
- ◉ Ação anti-angiogênica: Inibe o crescimento dos vasos sanguíneos na região dos membros
- ◉ Inibe o Fator de Crescimento de Fibroblastos (FGF)

TABLE 4 Developmental Stage Sensitivity to Thalidomide-Induced Limb Reduction Defects in the Human

Days From Conception for Induction of Defects	Limb Reduction Defects
21-26	Thumb aplasia
22-23	Microtia, deafness
23-34	Hip dislocation
24-29	Amelia, upper limbs
24-33	Phocomelia, upper limbs
25-31	Preaxial aplasia, upper limbs
27-31	Amelia, lower limbs
28-33	Preaxial aplasia, lower limbs; phocomelia, lower limbs; femoral hypoplasia; girdle hypoplasia
33-36	Triphalangeal thumb

Modified from Brent and Holmes.²⁴

QUADRO CLÍNICO

- Ocorre a redução variável de membros: iniciando pelo polegar, seguindo pelo rádio, úmero, ulna e finalmente dedos do eixo ulnar (pós-axial).
- Avaliação clínica: complexa

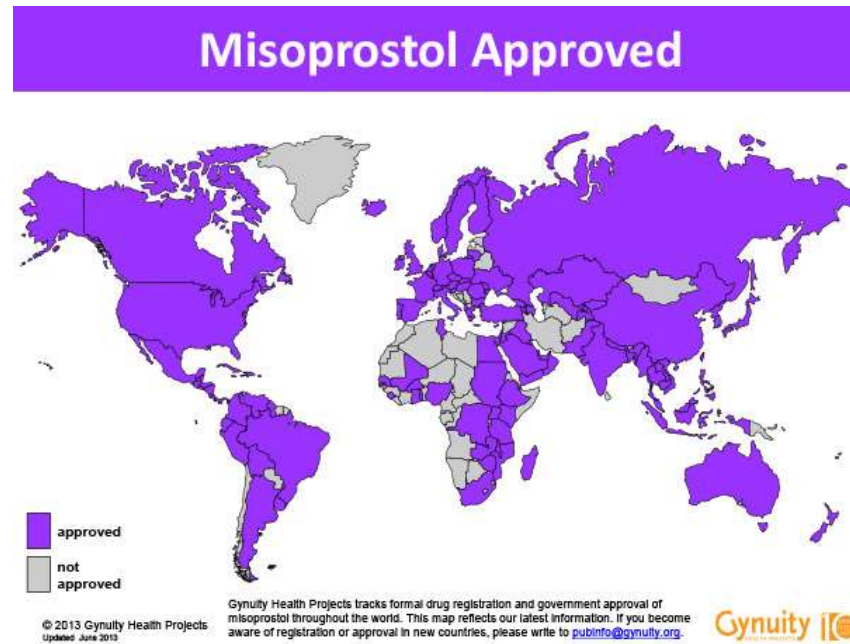




CO



MISOPROSTOL



HISTÓRICO

- ◉ Descoberta na Alemanha Oriental, em 1954
- ◉ Associação com casos de malformação de membros em cerca de 12.000 crianças nascidas entre 1959 e 1961
- ◉ Liberada novamente sob supervisão em 1967, *Food and Drug Administration - FDA* para uso no eritema nodoso leprótico.

USO TERAPÊUTICO

- ⦿ Versão sintética da prostaglandina E1 (PGE1)
- ⦿ Tratamento de dispepsia e prevenção de úlcera gástrica,
- ⦿ Para tratamento de sangramento uterino pós parto
- ⦿ **Para induzir o parto**

RISCO

- ◉ Mercado clandestino
- ◉ Utilização como abortivo, principalmente habitualmente nas primeiras 3 semanas de gestação.

HISTÓRICO

- ◉ Estudos sobre esta droga teratogênica iniciaram-se no Brasil em 1996 por observação de nascimento de criança com área de hipoplasia de couro cabeludo
- ◉ Associação na anamnese com uso de Misoprostol como abortivo.

- ◉ **SIAT**: revisão do estudo de ação da droga e monitoramento dos casos
- ◉ **ECLAMC** (Estudo Colaborativo Latino Americano de Malformações Congênicas): monitoramento de casos e estudos epidemiológicos
- ◉ Posteriormente o quadro clínico foi mais bem esclarecido como uma disrupção vascular.

Síndrome de Moebius secundária
ao efeito teratogênico do
Misoprostol

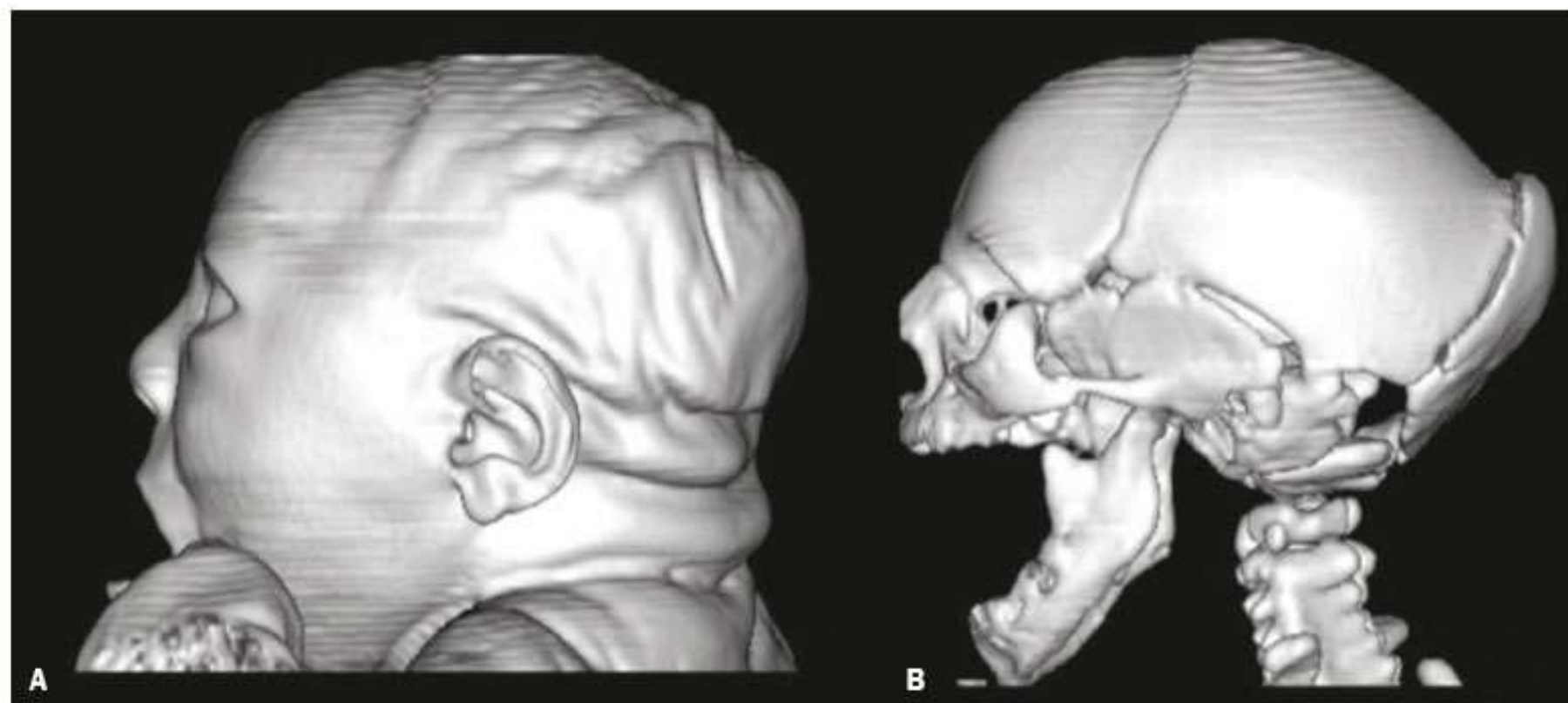
Síndrome Embriofetal
pelo Misoprostol

FISIOPATOLOGIA E QUADRO CLÍNICO:

- ◉ Mecanismos propostos para a ação como indutor do aborto do Misoprostol :
 - Aumento da pressão sanguínea uterina provocando hemorragia e contração uterina.
- ◉ Mecanismo para o efeito teratogênico:
 - Diminuição do fluxo útero-placentário com desencadeando processo de disrupção vascular: principalmente alteração de vascularização em topografia de pares cranianos e em extremidades.

- ◉ Eficácia abortiva: 80%
- ◉ 20%: Possibilidade de desencadeamento do efeito teratogênico.
- ◉ Pico do efeito teratogênico: quando utilizado em torno da 8^a semana de gestação
- ◉ Não há dose definida para o desencadeamento da embriopatia (habitual 2cp VO e 2 cp VIVag)

- ◉ Descrição inicial: aplasia cutânea, podendo ser atribuída também a outras causas (infecciosas).
- ◉ Sequência de Moebius: Paralisia de 5º e 7º pares cranianos por disrupção vascular nos núcleos da base.
- ◉ Hipoplasia ungueal e malformação de extremidades
- ◉ Pode cursar com atraso de DNPM e deficiência Intelectual.





MISOPROSTOL



MISOPROSTOL



ÁCIDO RETINÓICO

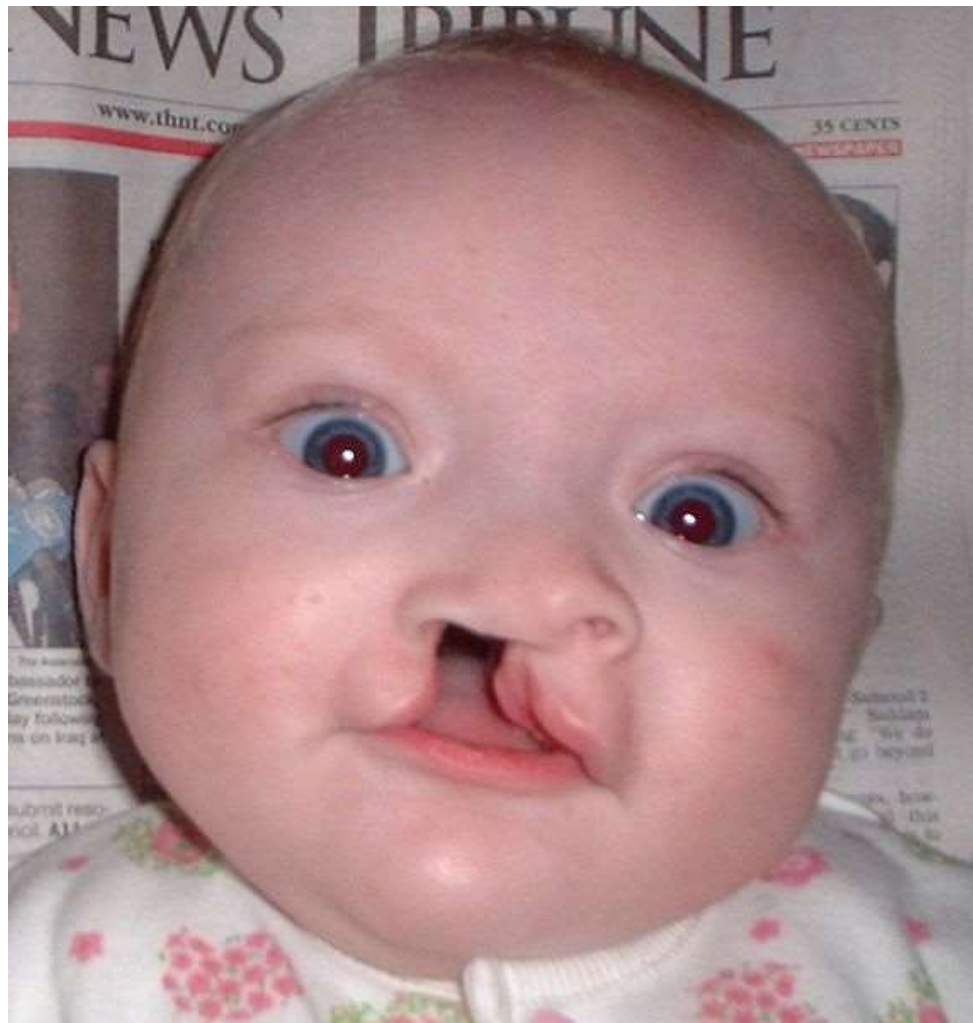
Período de susceptibilidade:

- ◉ Entre a 4º e a 9º semana de gestação.

Mecanismo de ação:

- ◉ O ácido retinóico precisa ligar-se a um grupo de fatores de transcrição: Receptores do Ácido retinóico que se ligam a regiões específicas do DNA.
- ◉ Reduzem o tamanho do primeiro e segundo arcos faríngeos.

- ◉ Craniofaciais: assimetria facial, microtia, anotia, alteração do esqueleto da face, fenda palatina;
- ◉ Cardio-vasculares: transposição de grandes vasos da base; defeitos cono-truncais;
- ◉ Sistema nervoso central: hidrocefalia, malformações estruturais do córtex e cerebelo.



ANTICONVULSIVANTES

◉ Aumento de anomalias congênicas maiores, principalmente:

- Cardiopatias,
- Fenda labial e palatina,
- Anomalias do trato urinário,
- Anomalias de membros,
- Anomalias de sistema nervoso (DFTN).

ÁCIDO VALPRÓICO

- ⊙ Taxa de afecção fetal - 1%.
- ⊙ Efeito teratogênico: Dismorfismos faciais
Espinha bífida, traqueomalácia, cardiopatia e pé torto.



ANTIBIÓTICOS

TETRACICLINA

- ◉ Administrada à gestante no final da gestação ocupa sítios de calcificação dos dentes e ossos.



ESTREPTOMICINA

- ◉ Perda auditiva

OUTRAS SUBSTÂNCIAS

Nicotina:

- ◉ Baixo peso de nascimento; Atraso de DNPM;
- ◉ Fenda labial.

Demais drogas:

- ◉ Várias associação a defeitos congênitos..

AGENTES FÍSICOS:

RADIAÇÃO IONIZANTE / Potente teratógeno

⊙ Efeito teratogênico:

- Anomalias Cerebrais (alteração mais frequente)
- Microcefalia;
- Fenda palatina;
- Malformações de vísceras, membros e esqueleto.

◉ Ação teratogênica depende:

-Época;

-Dose de radiação: risco de anomalias: mais de 10 rads.

-Maior de 50 rads - morte fetal.

◉ Exemplos;

10 rads = 20 TCs de tórax

50 rads = 100 TCs de tórax

DOENÇAS MATERNAS “ DE BASE”

DIABETES: GESTACIONAL OU NÃO

- ◉ Anomalias esqueléticas: defeito de redução caudal
- ◉ Anomalias de sistema nervoso
- ◉ Anomalias múltiplas.



AGENTES BIOLÓGICOS ADQUIRIDOS DURANTE A GESTAÇÃO:

SÍFILIS

TOXOPLASMOSE

RUBÉOLA

CYTOMEGALOVIRUS

HERPES

SIDA(AIDS)

ZIKA

SÍFILIS CONGÊNITA:

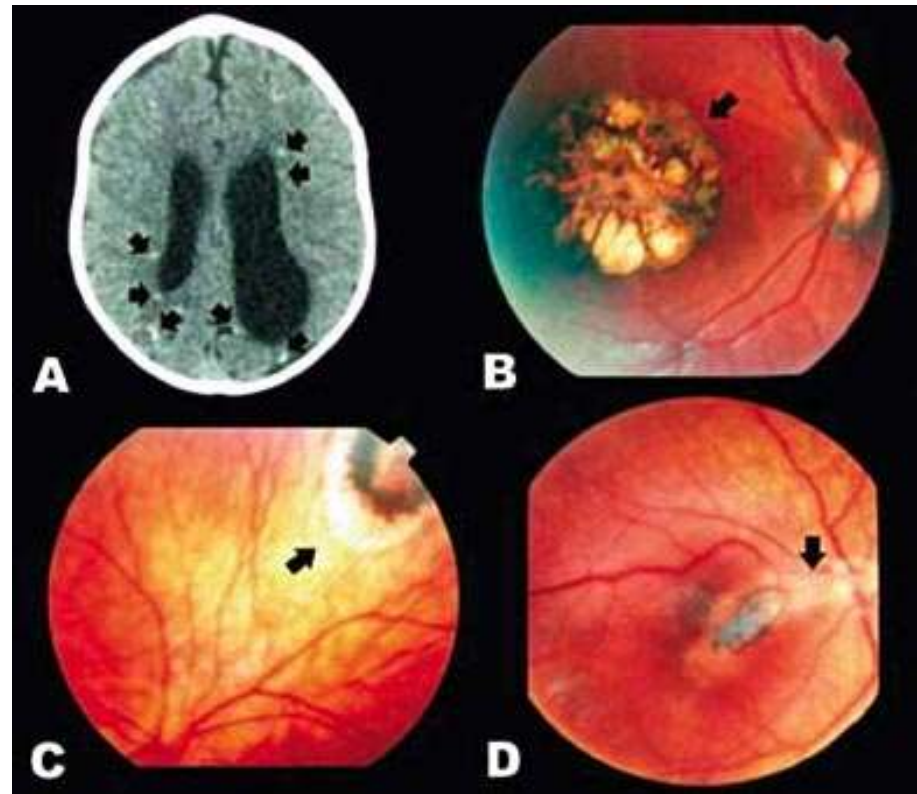
- ◉ Aumento da incidência populacional da Sífilis em comunidades com baixa renda e em situação de miséria (como moradores de rua e moradores de áreas de alto consumo de drogas).
- ◉ Transmissão transplacentária.
- ◉ ALTA FREQUÊNCIA DE ASSOCIAÇÃO COM USO ABUSIVO DE DROGAS E ÁLCOOL

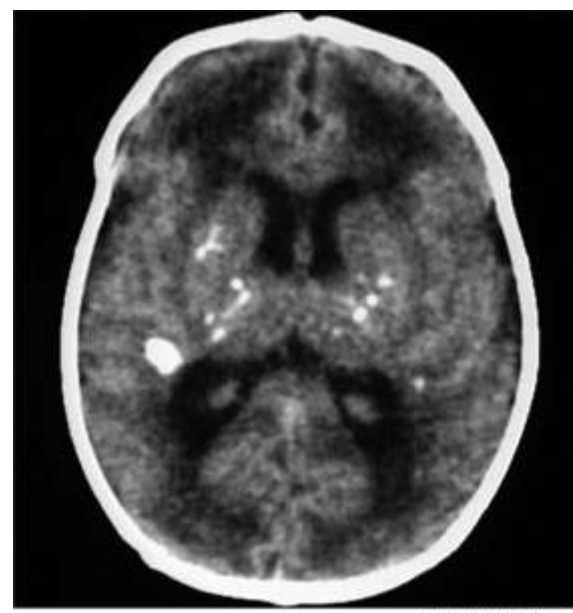
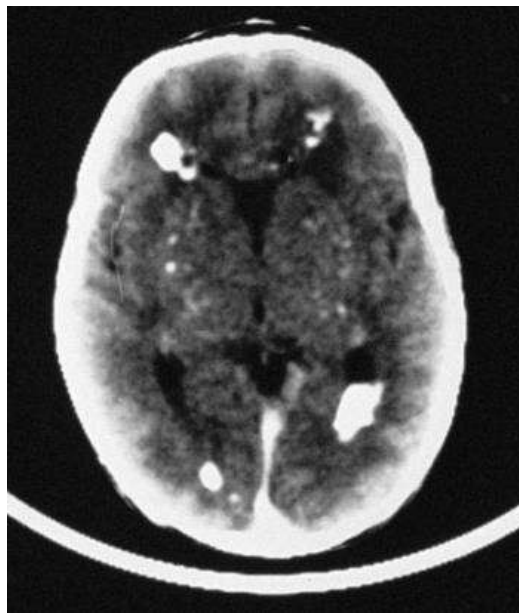
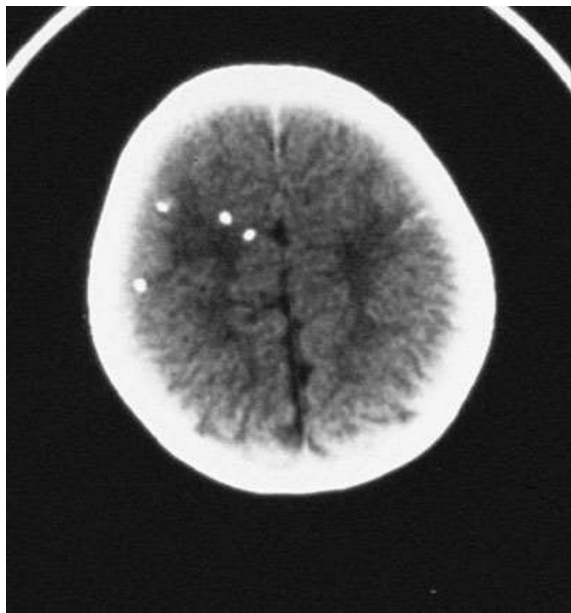
- ◉ Lesões cutâneas bolhosas, mucosas infectadas e adenopatia.
- ◉ Intensa resposta inflamatória



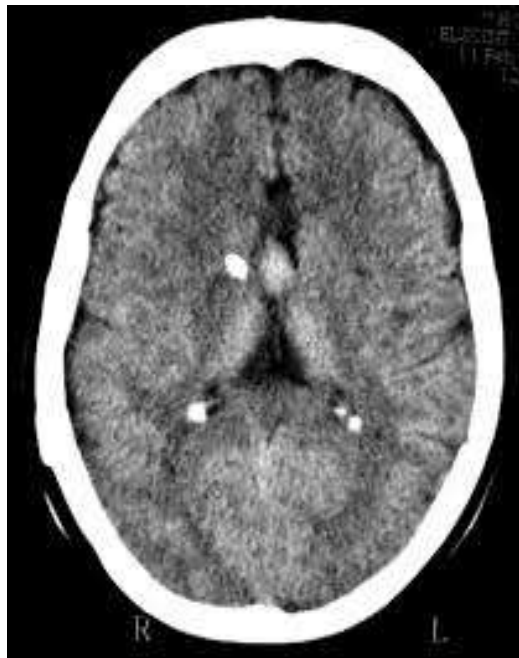
TOXOPLASMOSE:

- ◉ Microcefalia/Hidrocefalia
- ◉ Anomalias oculares
- ◉ Calcificação cerebral





An Pediatr (Barci) 2008;68:75-6



- ◉ Manifestações transitórias: púrpura, trombocitopenia, hepatoesplenomegalia, icterícia, meningoencefalite, osteopatia radioluscente.
- ◉ Permanentes: deficiência auditiva, malformações cardíacas, catarata, glaucoma, retinopatia pigmentar.
- ◉ Tardias: retardo do desenvolvimento, diabetes *mellitus*.

⦿ Púrpura

⦿ Catarata;



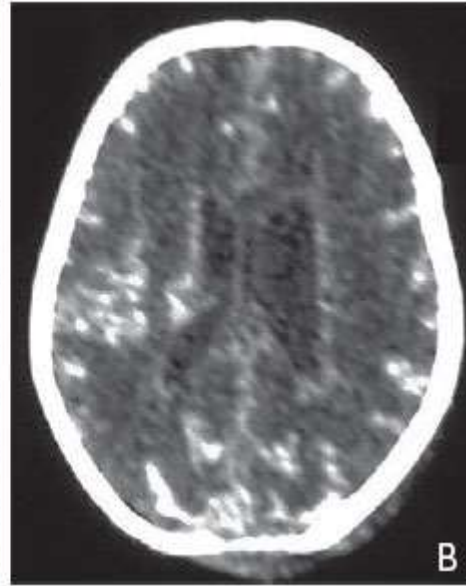
CITOMEGALOVÍRUS

- ◉ Células mesenquimais são alvos da infecção na gestação afetando a organogenese do cérebro e olhos.
- ◉ Inibe a proliferação e diferenciação das células tronco neurais em células neuronais e células gliais
- ◉ Indução de perda de células neuronais = CALCIFICAÇÕES.

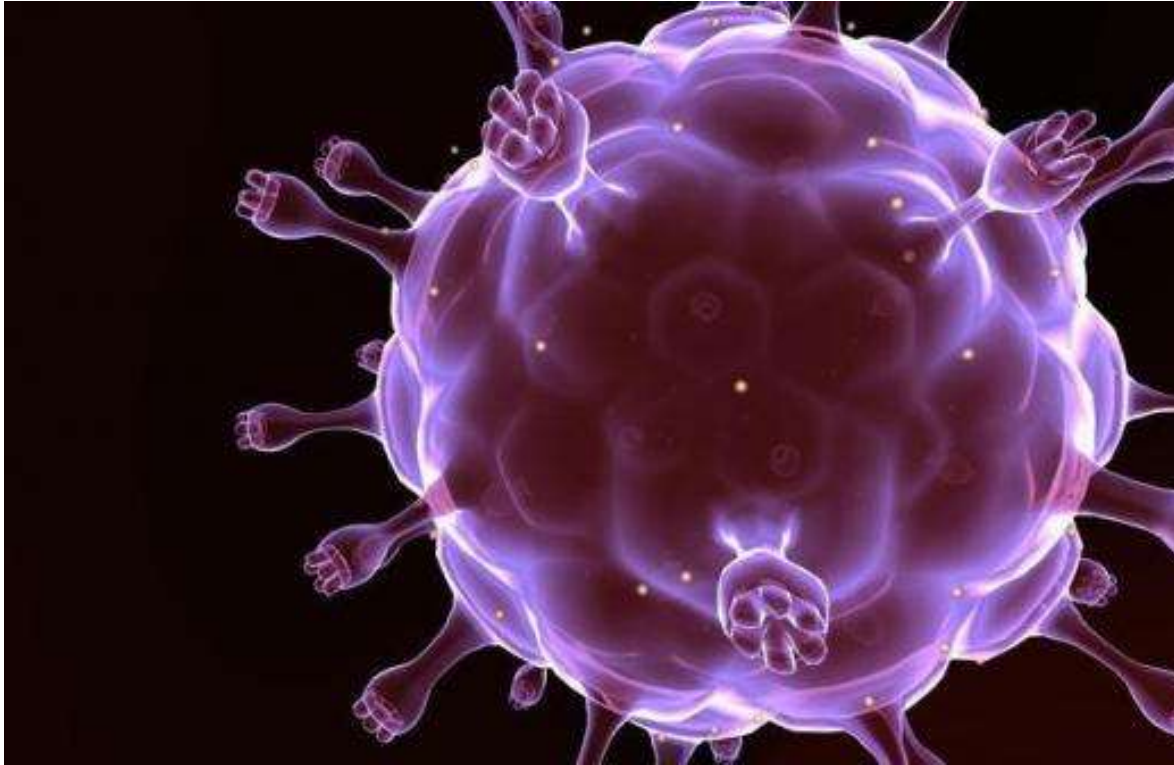
HERPES:

- ◉ Lesões neurológicas, oculares e viscerais.
 - Retardo do crescimento intrauterino;
 - Prematuridade;
 - Calcificações cerebrais;
 - Lesões de pele;
 - Lesões oftalmológicas;
 - Retardo psicomotor;
 - Pneumonite;
 - Instabilidade térmica.

HERPES:



AIDS:



◉ Importância Epidemiológica

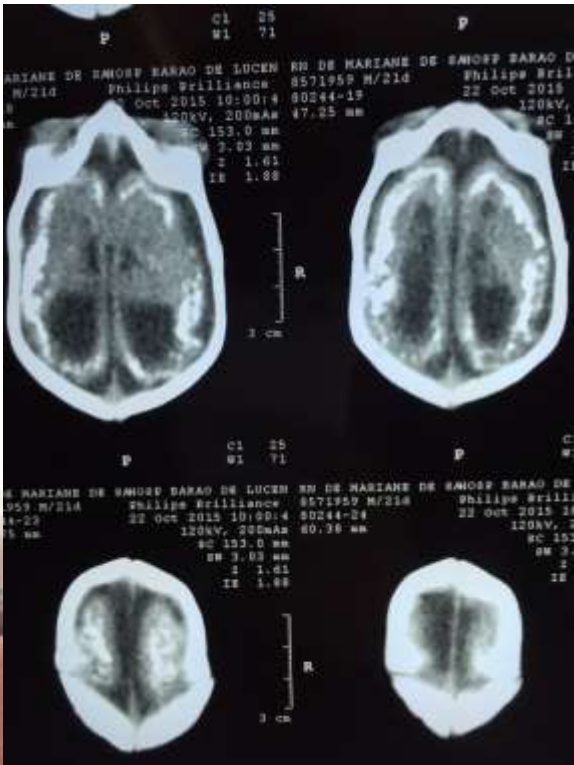
ZIKA VÍRUS

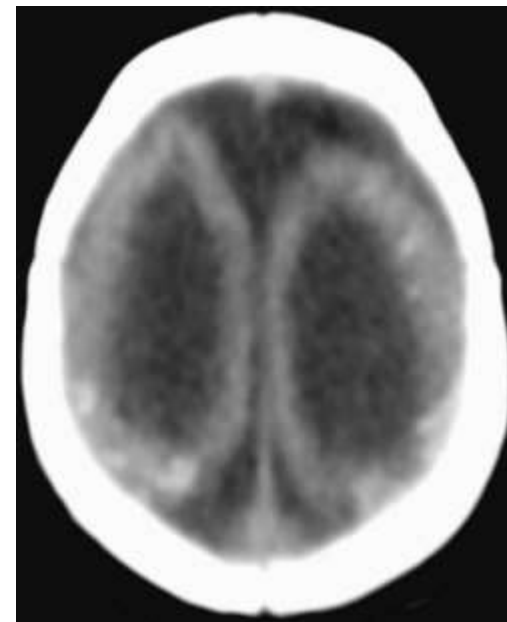
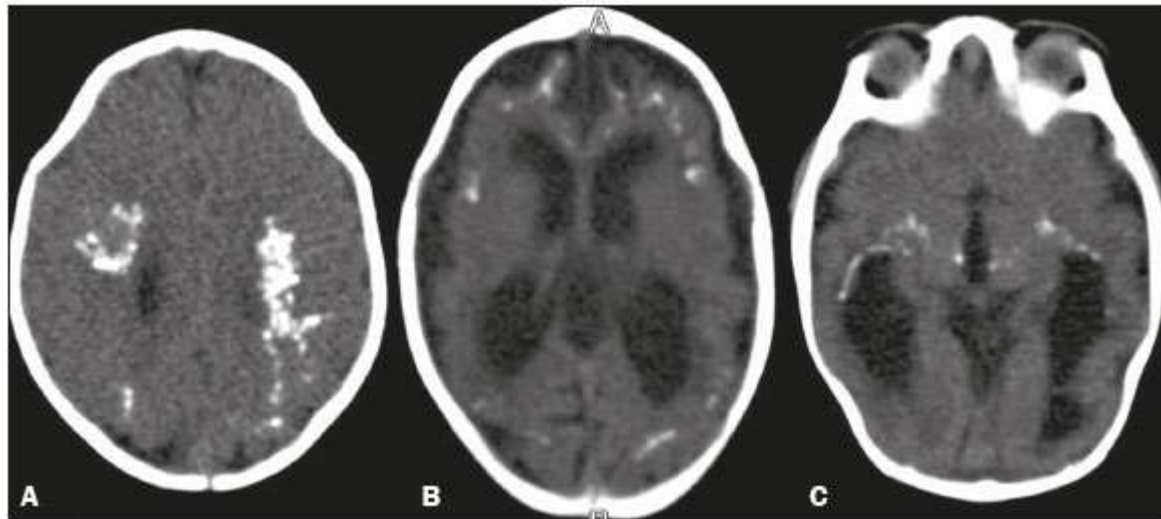
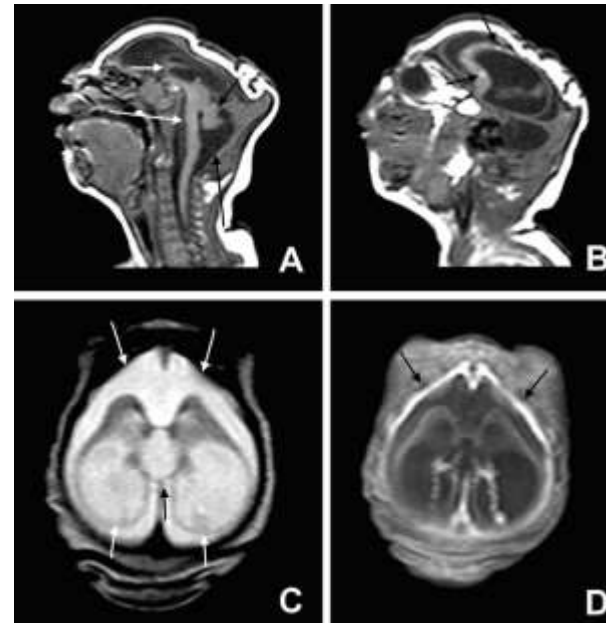
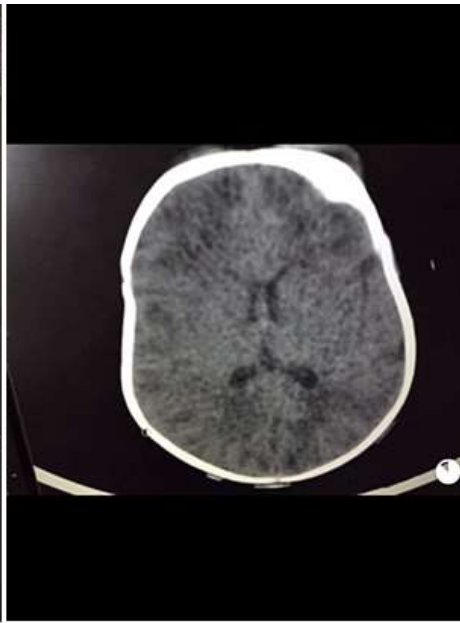
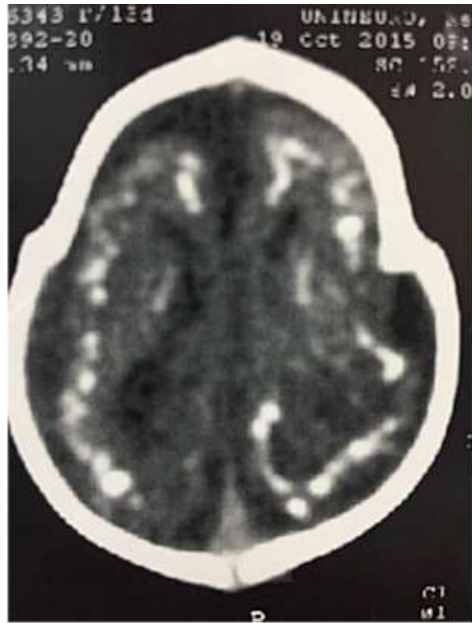


ZIKA VÍRUS

- ◉ Microcefalia sempre foi subnotificada
- ◉ Prevalência no Brasil variável até 2/10.000
- ◉ Após o aumento do número de casos no Nordeste, houve uma super notificação (PC = 33 cm) até que se chegou ao limite mais adequado de 32 cm (P3).
- ◉ Espectro: alterações neurológicas - microcefalia
- ◉ Calcificações cerebrais semelhantes às da toxoplasmose
- ◉ Transmissão: picada do inseto, sexual....?
- ◉ Período de maior susceptibilidade: ?
- ◉ Confirmação: ? Presença do vírus, sorologia?

ZIKA VÍRUS





OUTROS

- ◉ Varicela: lesões cutâneas atróficas
- ◉ Parvovírus: alterações hematológicas

ALTA FREQUÊNCIA DE USO ABUSIVO DE
DROGAS E ÁLCOOL

COVID 19 ??

- ◉ Levantamento recente dos casos de possível transmissão vertical **não** identificou malformações

SINASC- SISTEMA DE NOTIFICAÇÃO DE NASCIDOS VIVOS DA PMSP

- ◉ Monitoramento de malformações congênitas;
- ◉ Campo específico na declaração de nascidos vivos;
- ◉ Convênio com o **Centro de Genética Médica da UNIFESP** visando diferenciar malformações congênitas do SNC das infecções congênitas;
- ◉ Avaliação clínica após a alta do berçário;
- ◉ Uso dos gráficos *Intergrowth* - corte em -2dp para a idade gestacional.

⊙ **CROSS:** à partir de dezembro serão disponibilizadas 3 vagas por semana às 4as feiras pela manhã.

⊙ **Perfil:** **EXCLUSIVAMENTE:**

-Microcefalia de até 6 meses de idade
Centro de Genética Médica / UNIFESP