

Informações gerais sobre o risco de exposição a teratógenos e o impacto das intervenções

Este documento fornece uma breve visão geral sobre o risco da exposição a teratógenos seletos e intervenções específicas que podem reduzir a carga associada de doenças congênitas causadas por eles. Este documento concentra-se em teratógenos ambientais, ocupacionais e farmacêuticos. Os documentos relativos a outros teratógenos (álcool, rubéola, sífilis e deficiências nutricionais: ácido fólico e iodo) são listados sob temas clínicos específicos.

O que são teratógenos?

Um teratógeno é um agente com potencial para causar desenvolvimento anormal antes do nascimento e pode afetar os gametas, o embrião ou o feto. Conseqüentemente, o risco de doenças congênitas não se limita às mulheres grávidas; o sistema reprodutor masculino também pode ser danificado pela exposição a teratógenos, o que pode levar a doenças congênitas quando se é pai de uma criança. Exposição a teratógenos também pode ter conseqüências para a mulher, afetando seus óvulos e, possivelmente, por meio da acumulação de substâncias químicas tóxicas que podem afetar mais tarde o feto em desenvolvimento. Os teratógenos abrangem uma ampla variedade de agentes, incluindo álcool, certos agentes infecciosos, medicamentos terapêuticos e produtos químicos.

Distúrbios congênitos causados por exposição a teratógenos

A gama de efeitos teratogênicos é ampla, abrangendo muitos distúrbios, desde função anormal do órgão até o crescimento retardado. Um único teratógeno pode causar muitos tipos diferentes de distúrbios congênitos. A natureza do distúrbio congênito será altamente dependente do nível de exposição, da idade gestacional no momento da exposição e do tipo de agente ao qual a futura mãe é exposta. A Figura 1 ilustra a forma como a fase de desenvolvimento do feto no momento da exposição teratogênica pode afetar o tipo de anomalia resultante. A exposição nas primeiras 3-8 semanas de gestação apresenta maior probabilidade de causar grandes alterações morfológicas, que têm um elevado risco de mortalidade. A exposição teratogênica ocorrendo mais tardiamente na gestação pode resultar em distúrbios congênitos de natureza mais funcional e menos morfológica, que, embora com menos probabilidade de serem fatais, ainda podem causar problemas significativos ao longo da vida.

Alguns dos distúrbios congênitos comuns que são regularmente encontrados após a exposição a teratógenos são:

- Defeitos do tubo neural
- Fissuras orofaciais
- Defeitos de redução de membros, ou seja, quando parte de um membro ou um membro inteiro não se desenvolve corretamente
- Doenças que afetam especificamente os homens, como a hipospádia e a criptorquidia.

Quais são as fontes de exposição?

Exposição ambiental

A exposição a teratógenos ambientais pode ocorrer através de múltiplas rotas. A exposição a teratógenos industriais pode ser causada por acidentes de trabalho, exposição ocupacional geral ou poluição industrial. Teratógenos agrícolas podem ser encontrados ocupacionalmente (por exemplo, uso de agrotóxicos teratogênicos na produção comercial ou jardinagem de mercado) ou ambientalmente, quando os futuros pais vivem em uma área altamente agrícola onde os produtos químicos são pulverizados.

Estudos sobre o risco teratogênico causado por produtos químicos industriais identificaram uma série de produtos químicos como sendo associados a doenças congênitas, incluindo: tolueno, éteres de glicol e outros solventes orgânicos, metil-mercúrio, compostos de chumbo e acrilonitrila^{1 2 3 4 5}.

Solventes orgânicos (incluindo tolueno e éteres de glicol) são usados em muitas indústrias diferentes, por exemplo, na formulação de adesivos, materiais de limpeza e pesticidas, na indústria fotográfica, indústria farmacêutica, de limpeza de metal, limpeza a seco, indústria de tintas e muitas outras. A exposição ocupacional ao chumbo ocorre em fundições de chumbo, obras de construção, produção de plásticos, em trabalhos que envolvem tintas e corantes, e na impressão em cerâmicas e indústrias eletrotécnicas. A acrilonitrila é usada principalmente como uma matéria-prima na indústria de plásticos, em que pode ser utilizada na criação de uma série de compostos de borracha sintética. Estes produtos químicos são amplamente utilizados em ambientes industriais e, portanto, o potencial de exposição tanto materna quanto paterna é alto.

Uma série de produtos agroquímicos específicos, tais como o DDT, também tem sido associada com distúrbios congênitos⁶. No entanto, é importante notar que muitas vezes é difícil distinguir o efeito individual de agroquímicos, visto que trabalhadores agrícolas

¹ Bukowski JA. Review of the epidemiological evidence relating toluene to reproductive outcomes. *Regul Toxicol Pharmacol* 2001;33:147-56.

² Cordier S, Bergeret A, Goujard J, Ha MC, Ayme S, Bianchi F, Calzolari E, De Walle HE, Knill-Jones R, Candela S, Dale I, Dananche B, de Vigan C, Fevotte J, Kiel G, Mandereau L. Congenital malformation and maternal occupational exposure to glycol ethers. *Occupational Exposure and Congenital Malformations Working Group. Epidemiology* 1997;8:355-63.

³ Kondo K. Congenital Minamata disease: warnings from Japan's experience. *J Child Neurol* 2000;15:458-64.

⁴ Sallmen M, Lindbohm ML, Anttila A, Taskinen H, Hemminki K. Paternal occupational lead exposure and congenital malformations. *J Epidemiol Community Health* 1992;46:519-22.

⁵ Wu W, Su J, Huang M. [An epidemiological study on reproductive effects in female workers exposed to acrylonitrile]. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi* 1995;29:83-5.

⁶ Bornman R, de Jager C, Worku Z, Farias P, Reif S. DDT and urogenital malformations in newborn boys in a malarial area. *BJU Int* 2010;106:405-11.

tendem a ser expostos a muitos herbicidas, pesticidas, inseticidas ou fungicidas diferentes em qualquer momento.

Exposição ocupacional

Numerosos estudos têm investigado a ligação entre ocupações materna e paterna específicas e o desenvolvimento de distúrbios congênitos. Ocupações maternas que têm sido associadas com um risco elevado de distúrbios congênitos incluem a indústria do couro, bem como profissões químicas^{7,8}, como, por exemplo, ocupações com exposição a solventes orgânicos (por exemplo, na fabricação de tintas, plásticos, tintas de impressora, produtos farmacêuticos e produtos agrícolas).

Há evidências de que algumas ocupações na área da saúde, incluindo o trabalho em hospitais e como veterinário⁹ (por exemplo, radiologistas), podem estar associadas a um risco elevado de filhos com distúrbios congênitos^{10,11,12}. Algumas das funções para as quais não foi identificada nenhuma associação incluem enfermeiras da sala de operação, os profissionais de saúde em oncologia e mulheres expostas à radiação de baixa dose na prática veterinária.

A base de evidências para a associação de teratógenos ocupacionais e exposição mutagênica com um aumento do risco de anomalias congênitas é limitada. A maioria das associações encontradas entre a exposição ocupacional e o aumento do risco de anomalias congênitas não foi significativa, e muitas vezes tiveram como base uma amostra relativamente pequena de trabalhadores; portanto, sem que conclusões definitivas pudessem ser tiradas.

Medicação durante a gravidez

Embora seja bem reconhecido que a maioria das substâncias terapêuticas passa da mãe para o feto, a extensão dos danos que isso provoca é difícil de determinar, e é, em muitos casos, desconhecida. Mesmo quando as evidências sugerem que a droga pode prejudicar o feto, os médicos devem equilibrar este risco com o benefício terapêutico visado pelo medicamento. Outros problemas se dão com o uso de drogas de balcão e medicamentos alternativos, que podem ser comprados sem o aconselhamento de um profissional de saúde, e, neste último caso, são menos rigorosamente regulados que produtos farmacêuticos sob prescrição.

Em muitos países de baixa e média renda (PBMR), pode haver um aumento do risco do uso de medicamentos potencialmente teratogênicos, devido a uma falta ou deficiência no cumprimento da regulação da distribuição e uso de muitos medicamentos, especialmente se

⁷ Lindbohm ML. Effects of parental exposure to solvents on pregnancy outcome. *J Occup Environ Med* 1995;37:908-14.

⁸ Hooiveld M, Haveman W, Roskes K, Bretveld R, Burstyn I, Roeleveld N. Adverse reproductive outcomes among male painters with occupational exposure to organic solvents. *Occup Environ Med* 2006;63:538-44.

⁹ Shirangi A, Fritschi L, Holman CD, Bower C. Birth defects in offspring of female veterinarians. *J Occup Environ Med* 2009;51:525-33.

¹⁰ Brender J, Suarez L, Hendricks K, Baetz RA, Larsen R. Parental occupation and neural tube defect-affected pregnancies among Mexican Americans. *J Occup Environ Med* 2002;44:650-6.

¹¹ Matte TD, Mulinare J, Erickson JD. Case-control study of congenital defects and parental employment in health care. *Am J Ind Med* 1993;24:11-23.

¹² Lerman Y, Jacobovich R, Green MS. Pregnancy outcome following exposure to shortwaves among female physiotherapists in Israel. *Am J Ind Med* 2001;39:499-504.

eles não são distribuídos por pessoal médico. Há reduzido controle de prescrição ou, mesmo quando prescritos por um profissional de saúde, há a falta de conhecimento em torno dos medicamentos que podem ser de alto risco.

Uso de medicamentos sem rótulo e automedicação também podem ser um problema, por exemplo, na utilização do misoprostol, análogo da prostaglandina E₁. O misoprostol é usado principalmente para doenças gastrointestinais, mas também pode ser utilizado para o aborto induzido, embora seja teratogênico. Em muitos países periféricos há uma alta taxa de aborto autoinduzido com misoprostol e, portanto, um risco elevado de distúrbios congênitos quando o aborto não for bem-sucedido¹³.

Devido à preocupação com a segurança dos medicamentos durante a gravidez, muitas mulheres olham para a medicina complementar e alternativa como 'natural' e, portanto, presume-se, 'segura'. Infelizmente, muito poucos estudos de alta qualidade são realizados sobre a eficácia e a segurança destas terapias, e os profissionais em muitos lugares não podem ser regulamentados, fazendo com que seja imprudente o uso de tais produtos e tratamentos durante a gravidez¹⁴.

Devido à incerteza em torno da segurança da droga durante a gravidez (ver anexo 1), os especialistas aconselham tomar a menor dose de droga necessária e, sempre que possível, limitar por completo o uso. Nos casos em que a evasão total da droga poderia causar dano substancial, a relação risco/benefício deve ser avaliada; por exemplo, alguns antimaláricos e antirretrovirais são contraindicados durante a gravidez, mas a infecção pode levar a consequências graves para a mãe e o bebê e, assim, tomar a droga é muitas vezes a melhor escolha. A decisão de prescrever qualquer medicamento a uma mulher grávida deve ser uma decisão conjunta do paciente e do médico, com base na evidência disponível e depois de uma discussão sobre os riscos e benefícios da terapia para a mãe e a criança.

Epidemiologia global

Prevalência de distúrbios congênitos induzidos por teratógenos ambientais

É difícil determinar a prevalência de distúrbios congênitos induzidos por teratógenos ambientais devido à subnotificação e dificuldades em estabelecer uma ligação definitiva entre a exposição ambiental e resultados adversos da gravidez. Estima-se que 2% dos distúrbios congênitos sejam resultado de exposição química ou à radiação, mas esta proporção pode ser muito maior, visto que a causa de 70% dos casos permanece desconhecida¹⁵.

A baixa disponibilidade de medidas de saúde pública e políticas de proteção ambiental e legislação precárias em muitos países de média e baixa renda podem ser fatores que contribuem para o alto índice de doenças congênitas induzidas por teratógenos ambientais. A educação inadequada sobre os riscos de teratógenos ambientais e precários cuidados de saúde pré-concepção, durante a gravidez e após o nascimento, tudo contribui para um maior índice de doenças congênitas.

¹³ Costa SH, Vessey MP. *Lancet*. 1993;341(8855):1258-61

¹⁴ *Drugs in Pregnancy and Lactation*. 2011. Briggs et al. Published by Lippincott Williams & Wilkins.

¹⁵ Rubin R, et al. (2008) *Rubin's Pathology: clinicopathologic foundations of medicine*. Lippincott Williams & Wilkins

O risco de exposição a teratógenos específicos depende da localização geográfica e da ocupação. As pessoas que vivem em regiões de alta atividade agrícola são mais suscetíveis de serem expostas a pesticidas e herbicidas teratogênicos e mutagênicos, seja através de exposição ambiental ou ocupacional. Aqueles que vivem em centros industriais terão um risco maior de exposição a teratógenos químicos e radiação.

Deficiência e qualidade de vida

A exposição teratogênica pode causar uma grande variedade de distúrbios congênitos, os quais podem apresentar manifestações físicas e/ou mentais. Por exemplo, a síndrome da talidomida é caracterizada por anomalias nos membros que variam desde a ausência de membros ao encurtamento de membros, ao passo que a nicotina não está associada com malformações congênitas, mas retardo do crescimento intrauterino. Conseqüentemente, o nível de deficiência e a qualidade de vida resultante experimentados por uma criança nascida com um distúrbio congênito causado pela exposição a teratógenos podem variar muito, dependendo do tipo e da gravidade do distúrbio.

Ter um filho com um distúrbio congênito também pode ser uma grande carga para os pais, tanto em termos de cuidados adicionais que a criança pode precisar como também pela carga psicológica que está associada com a doença.

Reduzir a prevalência, a morbidade e a mortalidade

A identificação das fontes teratogênicas através de sistemas de monitoramento e prestação de programas de intervenção para minimizar a exposição a teratógenos são as principais estratégias para reduzir a prevalência de distúrbios congênitos induzidos por teratógenos.

Intervenções antes da gravidez, incluindo intervenções na população em geral

Triagem e monitoramento

Várias organizações publicam os níveis máximos de segurança para a exposição a substâncias teratogênicas ou suspeitas de o serem (por exemplo, normas técnicas alemãs, EUROCAT, Registro de Efeitos Tóxicos de Substâncias Químicas). Isso permite que os níveis dessas substâncias sejam monitorados regularmente. Indústrias que utilizam tais substâncias devem ser obrigadas a medir regularmente os níveis; deve ser exigida inspeção e auditoria para assegurar que esta medição seja realizada.

Reuniões regulares de saúde ocupacional para as mulheres que tenham ocupações particularmente em risco podem ajudar a prevenir, por exemplo, através da mudança de atividade em preparação para uma gravidez planejada e da detecção de casos de exposição a teratógenos potencialmente perigosos antes de engravidar. Reuniões com um profissional de saúde treinado permitiria, então, a educação e os conselhos de planejamento familiar. Uma regulamentação mais rigorosa sobre a disponibilidade e o acesso aos produtos agrícolas e farmacêuticos permitiria ser mais bem controlada a exposição a estes teratógenos, e os riscos discutidos e minimizados.

Campanhas públicas de educação

Uma das questões centrais na prevenção de distúrbios congênitos é a frequente a falta de consciência em torno do impacto dos produtos químicos sobre o corpo humano e, em

especial, sobre o risco de distúrbios congênitos. Programas educacionais de sensibilização podem assumir diferentes formas:

- Educação dos profissionais de saúde
- Campanhas públicas que incorporem cartazes, programas de TV/rádio e artigos de jornal para elevar a consciência dos perigos de produtos químicos para a saúde reprodutiva
- Incorporação das classes de curta duração sobre os efeitos a longo prazo de produtos químicos nos currículos de ciência do ensino fundamental e médio (em unidades sobre o meio ambiente, a poluição ou a saúde humana)
- O aconselhamento sobre cuidados pré-concepção em ambientes de cuidados primários de saúde ou como parte de serviços de planejamento familiar e de saúde reprodutiva que analisem as potenciais exposições a teratógenos, sendo feito sob medida conforme as circunstâncias da mulher e do seu parceiro. Consultas de cuidado pré-concepção representam uma oportunidade adicional e importante para identificar e mitigar os riscos individuais de quem planeja uma gravidez.

Redução da exposição a teratógenos

Tanto trabalhadores masculinos como femininos devem ser protegidos contra a exposição desnecessária aos produtos químicos teratogênicos. A maioria dos países de alta renda tem uma legislação em vigor bem desenvolvida nessa área para garantir que a saúde e a segurança dos trabalhadores não sejam comprometidas em nome de maiores lucros para a empresa. Em todas as áreas de emprego, existe a função dos profissionais de saúde ocupacional de identificar os perigos potenciais aos funcionários, criar soluções com a gerência para minimizar esses riscos e avaliar o sucesso destas soluções na proteção dos trabalhadores.

No setor agrícola, os trabalhadores podem ser expostos a produtos químicos teratogênicos através da pele durante o manuseio; através do nariz, olhos e boca durante a pulverização; e pela boca durante o consumo de alimentos e bebidas contaminados. A exposição pode ser reduzida através do uso de roupas de proteção, como luvas e máscaras durante o manuseio e a pulverização. O armazenamento adequado de produtos químicos também é necessário, assim como o controle das concentrações de produtos químicos em toda a cadeia alimentar e, particularmente, ao nível do consumidor.

A equipe do hospital que trabalha regularmente com fontes radiológicas (por exemplo, radiologistas e enfermeiros radiológicos) pode ser protegida por uma série de medidas que reduzem a exposição (por exemplo, aventais de chumbo), ou através do monitoramento dos níveis ambientais e o alerta aos gestores se os níveis de segurança são violados.

Uma série de outras ocupações coloca trabalhadores em maior risco de exposição a teratógenos (por exemplo, trabalhadores de serrarias, pintores, trabalhadores da tintura, trabalhadores da produção de agrotóxicos, empregados da fabricação em geral etc.) Nesses setores, qualquer legislação promulgada para reduzir a exposição dos trabalhadores a teratógenos perigosos ajudará a reduzir as taxas de distúrbios congênitos.

Intervenções durante a gravidez

Monitoramento de distúrbios congênitos

Embora a exposição a teratógenos deva ser considerada e manejada antes da concepção, quando tal não foi possível o pré-natal é uma oportunidade para discutir e minimizar a exposição a teratógenos. O ultrassom é uma oportunidade para a detecção de distúrbios

congênitos. A detecção de doenças graves durante a gravidez permite aos pais e aos médicos optar pela interrupção da gravidez, se tal decisão é legal e aceitável para os pais. Se a legislação não permite a interrupção, ou quando a interrupção seria inaceitável para os pais, o diagnóstico pré-natal do distúrbio congênito permite que ambos os pais e a equipe médica estejam preparados para cuidar da criança no momento do nascimento e depois. Embora o monitoramento de todas as mulheres possa não ser possível em alguns PMBR, seria o caso de monitorar as mulheres que estão em maior risco de ter uma criança com um distúrbio congênito (ou seja, aquelas que já tiveram um filho com uma doença congênita, ou aquelas em ocupações em maior risco).

Leis de proteção materna

Muitos países têm leis de proteção materna para proteger os direitos da mãe e reduzir a exposição ocupacional a teratógenos. A eficácia das reuniões de saúde ocupacional e da educação sobre a redução da exposição a teratógenos depende de as mulheres não temerem a perda do emprego se se apresentarem como grávidas no trabalho.

Serviço de informação de teratologia

Programas de educação pública podem fornecer informações sobre o risco de exposição a teratógenos ambientais e farmacêuticos, particularmente durante os primeiros estágios da gravidez. Além disso, é importante ter organizações que possam fornecer conselhos confiáveis sobre casos específicos, a pedido, tanto durante a gravidez como antes da concepção. O Serviço de Informação sobre Teratologia (OTIS – sigla em inglês) está disponível em alguns países, que fornecem informações confiáveis e conselhos sobre teratógenos, principalmente para profissionais da área médica, mas também para leigos¹⁶. Sempre que possível, o conselho dado é adaptado para casos individuais. O OTIS tem se mostrado eficaz na redução de taxas de malformações congênitas e riscos ocupacionais¹⁷.

Reuniões de saúde ocupacional

Se reuniões regulares de saúde ocupacional não são possíveis, ainda seria benéfico ter reuniões de saúde ocupacional disponíveis para as mulheres que estão planejando uma gravidez ou já estejam grávidas, de modo que suas tarefas ocupacionais possam ser avaliadas e, se necessário, adaptadas para reduzir o risco teratogênico.

Manejo da gravidez

Para aquelas mulheres que estão tomando medicação, os benefícios de saúde do tratamento para a mãe devem ser pesados em relação aos riscos para o feto. Por exemplo, o fenobarbital, que é recomendado pela OMS como terapia de primeira linha para crises tônico-clônicas parciais e generalizadas, tem sido associado a vários defeitos congênitos quando utilizado durante a gravidez, incluindo defeitos cardiovasculares, do trato urinário e fissuras orais. No entanto, em circunstâncias em que uma mulher que está sendo tratada com sucesso com fenobarbital se torna grávida, o conselho médico geral é que o tratamento deva ser mantido, pois o risco materno é maior se o medicamento for retirado durante a gravidez¹⁸. É preciso concentra-se na educação das mulheres que estão tomando medicamentos para doenças crônicas, tais como a epilepsia e HIV, sobre os riscos potenciais associados à concepção enquanto se tomam estes medicamentos e avaliar se

¹⁶ Major Teratology Information Services include: <http://www.entis-org.com> (Europe); <http://www.otispregnancy.org> (USA) and <http://www.siat.ufba.br> (Brazil).

¹⁷ Major Teratology Information Services include: <http://www.entis-org.com> (Europe); <http://www.otispregnancy.org> (USA) and <http://www.siat.ufba.br> (Brazil).

¹⁸ Drugs in Pregnancy and Lactation. 2011. Briggs et al.

há opções de drogas mais seguras. Além disso, a identificação e o manejo de gestantes com doenças crônicas podem ajudar a mitigar resultados adversos.

Além disso, quando para mulheres não-grávidas em idade fértil são prescritos medicamentos que são potencialmente teratogênicos, elas devem ser informadas sobre os métodos contraceptivos adequados para evitar a concepção, e também sobre quais as medidas que devem ser tomadas caso elas engravidem.

Intervenções após o nascimento

Triagem neonatal

A triagem neonatal é uma parte crucial do plano de longo prazo que visa reduzir distúrbios congênitos. Diagnosticar doenças congênitas ao nascimento ajudará a avaliar o sucesso de programas de intervenção que buscam reduzir o número de distúrbios congênitos. Nos casos em que uma doença congênita é diagnosticada, outro sistema deve, de preferência, estar em vigor para investigar os fatores de risco durante a gravidez que possam ter contribuído para o desenvolvimento do distúrbio. A implementação de tal sistema de monitoramento permitirá que os sistemas de saúde identifiquem tendências em distúrbios congênitos (por exemplo, as mães em uma ocupação específica ou pais que vivem perto de um local industrial em particular) e investigar estes ainda mais. Dentro da indústria, as empresas deviam assegurar que todo caso de um trabalhador que tenha um bebê com uma doença congênita fosse investigado e que as medidas adequadas fossem tomadas para reduzir riscos adicionais, se for o caso, independentemente de o trabalhador ser a mãe ou o pai. Os resultados destas investigações seriam enviados para um Serviço de Informação sobre Teratologia nacional ou regional, se disponível, ou para outro órgão responsável.

Monitoramento e pesquisa epidemiológica

Um Serviço de Monitoramento de Anomalias Congênitas envolve uma equipe com uma série de responsabilidades:

- Receber relatos de casos de médicos de recém-nascidos com doenças congênitas, introduzir isso em um banco de dados de monitoramento e investigar mais os potenciais fatores de risco.
- Monitorar continuamente casos e identificar eventuais tendências, visando o estabelecimento de possíveis grupos e relações causais.
- Quando um acidente industrial ocorre e um grande número da população é exposto a produtos químicos, realizar estudos epidemiológicos prospectivos robustos, começando imediatamente após o acidente, para investigar se os produtos químicos liberados estão ligados a doenças congênitas na população exposta.

Cuidado e assistência

Para muitos distúrbios congênitos, particularmente no caso de malformações físicas, a cirurgia pode ser a melhor opção terapêutica. No entanto, outras formas de assistência, incluindo educação, saúde e serviços sociais, tais como a assistência financeira às famílias e serviços de reabilitação, são extremamente relevantes e a melhor ou única opção disponível.

Lacunas na pesquisa atual e no conhecimento sobre exposição a teratógenos ambientais

Existem muitos problemas associados com a integridade dos relatórios de distúrbios congênitos e as ligações com possíveis teratógenos ambientais. Este é particularmente o caso em PMBR, onde a prevalência de distúrbios congênitos é provavelmente muito subestimada devido a deficiências na capacidade de diagnóstico, bem como a falta de registros médicos de confiança e estatísticas de saúde. As taxas atuais notificadas de distúrbios congênitos em muitos PMBR devem, portanto, ser tomadas como uma estimativa mínima da verdadeira carga.

Evidências para a teratogenicidade de fatores ambientais em seres humanos normalmente deriva de estudos observacionais, em que é difícil inferir causalidade para qualquer associação identificada entre um fator ambiental e o distúrbio congênito. Ainda mais difícil é estabelecer associações entre os resultados e as exposições em doses baixas ou durante períodos prolongados a cada vez em oposição à exposição aguda. Em comparação com estudos de observação, os ensaios experimentais podem fornecer evidência mais definitiva para uma relação causal, mas, por razões óbvias, toda evidência experimental para tal relação é limitada à utilização de modelos animais.

O nível de exposição passiva a um fator ambiental é muito mais difícil de definir ou quantificar do que a exposição a um agente ao qual se é ativamente submetido, tais como o consumo de álcool ou de medicamentos. Grande parte da literatura, considerando a teratogenicidade de fatores ambientais, baseia-se em medidas de proxy de exposição, tais como ocupações dos pais associadas a uma maior probabilidade de exposição, ou de proximidade residencial com a fonte de um potencial teratógeno. Embora estas sejam muitas vezes as únicas medidas viáveis para a exposição, a confiabilidade dos dados de tais estudos provavelmente sofre de estimativas inexatas dos níveis reais de exposição.

A teratogenicidade em que é mais difícil definir os fatores ambientais pode ser mascarada ou ofuscada pelos efeitos dos agentes para os quais o efeito teratogênico foi mais claramente demonstrado (como infecção por rubéola ou álcool). Os efeitos teratogênicos de um agente ambiental podem, portanto, ser erroneamente atribuídos a um fator para o qual não há evidência mais forte de causalidade, subestimando a verdadeira contribuição teratogênica do fator ambiental.

Mais pesquisas são necessárias para avaliar os benefícios e o custo-benefício das intervenções em vigor para determinar se se justifica uma maior expansão ou aplicação.

Quais são as principais questões éticas, legais e sociais a serem consideradas?

Igualdade de acesso ao cuidado e educação pré-concepção

Reuniões sobre saúde ocupacional, aconselhamento e educação pré-concepção não são sistematicamente oferecidos na maioria dos países e pode haver variações no acesso a esses serviços. Em vez disso, esta forma de assistência é muitas vezes realizada em um nível oportunista por prestadores de cuidados de saúde primários ou é dirigido a mulheres particularmente em grande de risco que estejam planejando uma futura gravidez. Barreiras para o aconselhamento pré-concepção adequado podem incluir: gravidez não planejada; falta de conhecimento comunitário ou profissional sobre os riscos para a fertilidade associados com ocupações, locais ou substâncias específicas; e a falta de acesso a

serviços de saúde gratuitos de qualidade, seguros de saúde ou a capacidade de arcar com a educação pré-concepção ou a modificação de risco.

Legislação trabalhista

Onde não existe proteção trabalhista legal para as mulheres grávidas, ou onde tais leis não são devidamente aplicadas, as mulheres estariam com medo de perder o emprego ao revelarem que estão grávidas ou pedirem para mudar suas tarefas profissionais. A implicação disso é que às mulheres grávidas, ou àquelas que estão tentando engravidar, não é dada a condição de que necessitam para a própria proteção e a do feto contra a exposição teratogênica no trabalho.

Legislação para a proteção da saúde e segurança e meio ambiente

Alguns países de alta renda têm quadros legais que reconhecem a responsabilidade estrita pelas exposições no local de trabalho ou pela poluição (para tornar mais fácil levá-las a uma bem-sucedida condenação penal). Outros países têm as autoridades legais que podem intervir prontamente para monitorar e policiar exposições ambientais ou leis que afirmam que grupos vulneráveis (como as mulheres grávidas) podem ser excluídos de um grupo de possíveis funcionários sem infringir a legislação antidiscriminação. Sem essas proteções, como é o caso em muitos PMBR, a responsabilidade de minimizar a exposição a teratógenos recai sobre o indivíduo, que pode não ter sido educado suficientemente ou não está disposto a sacrificar suas perspectivas de emprego a fim de minimizá-la.

Autonomia da mulher sobre seu próprio corpo contra os direitos do nascituro

O conceito de autonomia da mulher grávida sobre o seu próprio corpo quando participa de atividades ou ocupações de alto risco é uma fonte de discórdia nas comunidades médicas e jurídicas em todo o mundo. Respeitar o direito da mulher à liberdade de escolha em oposição ao direito do seu filho de nascer saudável é um equilíbrio delicado de se alcançar. Exposição paterna pré-concepção a substâncias perigosas também podem ter um impacto negativo sobre o desenvolvimento do feto, e, portanto, existem também questões do direito paternal quanto à liberdade de escolha.

Igualdade de acesso a serviços de pré-natal

Cerca de 98% das mulheres utilizam serviços de cuidados pré-natal em países de alta renda, em comparação com apenas 68% das mulheres em PMBR, onde a qualidade desses serviços é muitas vezes deficiente. Em muitos países, o conhecimento e a educação sobre maternidade segura inexistem, e há falta de acesso a serviços de saúde devido a fatores como a longas distâncias, falta de transporte e falta de legislação que permita às mulheres tirarem licença remunerada do trabalho para comparecer às consultas pré-natais.

Atitudes para a interrupção da gravidez

Em muitos países, a interrupção legal da gravidez não está disponível ou é severamente restrita a casos em que é necessária para proteger a vida da mulher. Em alguns países, o acesso aos procedimentos de interrupção da gravidez também podem depender do consentimento dos pais ou do cônjuge. Na prática, em muitos países os procedimentos com frequência são oferecidos de forma ilegal, e estes tendem a levar a uma maior morbidade e mortalidade materna do que a interrupção legal, especialmente para as mulheres que não têm dinheiro para pagar o tratamento com profissionais médicos qualificados. Nos países em que a interrupção da gravidez é legal, em casos de anormalidade fetal, as opiniões podem variar quanto à justificação ética da interrupção por doenças não-letais.

Vivendo com uma deficiência

Doenças congênitas induzidas por teratógenos estão associadas com deficiências contínuas que podem se tornar uma significativa carga física, emocional e financeira. Os indivíduos afetados podem sofrer estigmatização e discriminação, enquanto os pais podem sentir culpa e responsabilidade se sabem ou suspeitam que suas ações causaram a deficiência do filho. Nos países de alta renda, a assistência financeira e o aconselhamento familiar podem estar disponíveis para ajudar as famílias a lidar com o impacto do distúrbio congênito, mas a assistência do Estado pode ser praticamente inexistente em PMBR, onde os recursos e o pessoal qualificado são escassos e a carga de distúrbios congênitos recai inteiramente sobre o indivíduo e sua família imediata e estendida.

PRINCIPAIS REFERÊNCIAS

Chia SE, Shi LM. Review of recent epidemiological studies on paternal occupations and birth defects. *Occup Environ Med* 2002 59(3): 149-155

EUROCAT. Special Report Part III: Environmental Pollution and Congenital Abnormalities. 2003

European Network of Teratology Information Services. www.entis-org.com/index.html

Rubin R, et al. (2008) *Rubin's Pathology: clinicopathologic foundations of medicine*. Lippincott Williams & Wilkins

WHO Model List of Essential Medicines. 17th list (March 2011). Available at http://whqlibdoc.who.int/hq/2011/a95053_eng.pdf

Drugs in Pregnancy and Lactation. 2011. Briggs et al.

TÓPICOS RELACIONADOS

Triagem e cuidado pré-concepção

Triagem e cuidado pré-natal

Triagem neonatal

Defeitos do tubo neural

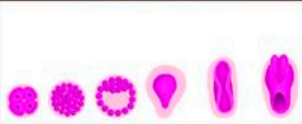

Fissuras orofaciais

Síndrome da Rubéola Congênita

Sífilis Congênita

Transtornos do espectro do álcool fetal

Figura 1: Suscetibilidade a teratógenos e os tipos de distúrbios congênicos causados ao longo do período gestacional

| Período de divisão zigótica, implantação & embrião bilaminar (semanas 1-2) | Período embrionário (semanas 3-8) | Período fetal (semanas 9-38) |
|---|---|---|
|  |  | Crescimento contínuo → Completo |
| Normalmente não-suscetível a teratógenos | Sistema Nervoso Central | |
| | Coração | |
| | Braços | |
| | Olhos | |
| | Pernas | |
| | Dentes | |
| | Palato | |
| Morte pré-natal | Anormalidades morfológicas graves | Genitália Externa |
| | | Ouvidos |
| | | Defeitos físicos e anormalidades morfológicas leves |



Fonte: "Critical periods of human development for teratogen sensitivity" na Public Health Biology. Disponível em: <http://ocw.jhsph.edu>.

Anexo 1

As dificuldades em determinar a teratogenicidade de uma dada droga resultam de uma série de fatores. Em primeiro lugar, por razões éticas, quase todos os ensaios clínicos excluem as mulheres grávidas e estipulam que as mulheres pré-menopáusicas participantes tomem precauções contraceptivas eficazes. Quando os efeitos teratogênicos de drogas são testados em animais, isso ainda deixa de dar a resposta definitiva, pois a relevância de tais estudos para a gravidez humana é discutível. Isto é exemplificado pelo teratogêno talidomida, agora bem conhecido, que apesar de causar deformações graves em cerca de um terço de fetos humanos expostos, não demonstrou teratogenicidade em animais inicialmente testados¹⁹. Mesmo que malformações devam ser observadas em animais que passaram pelo teste de exposição, a frequência de malformações muitas vezes é tão baixa que o tamanho das amostras raramente é grande o suficiente para detectar o risco.

Consequentemente, muitas vezes o risco não é detectado até uma droga entrar no mercado e ser utilizada há algum tempo e uma amostra grande o suficiente de mulheres seja exposta a ela para que qualquer teratogenicidade venha a ser suspeitada. Com a talidomida, o efeito incapacitante da droga em crianças expostas foi imediatamente visível; no entanto, alterações no feto em desenvolvimento podem ser muito mais sutis, por exemplo, no caso da exposição *in-utero* ao dietilestilbestrol, que só foi reconhecido como causador de complicações no sistema reprodutivo quando pessoas expostas tentaram conceber²⁰.

Como exemplo ilustrativo, nós compilamos uma lista de medicamentos sobre os quais pesquisas têm descoberto evidências de efeitos teratogênicos em humanos. Esta lista não é de forma alguma definitiva ou exaustiva e só inclui drogas que estão na lista de medicamentos essenciais da OMS, para os quais evidências humanas estão disponíveis. Há outros agentes não incluídos nesta lista que apresentam forte evidência de teratogenicidade, como, por exemplo, a talidomida e isotretinoína.

Abordagem do relatório de evidências

A Lista de Medicamentos Essenciais da OMS (2011)²¹ foi usada como uma fonte de medicamentos para a avaliação. Esta lista foi considerada adequada, uma vez que apresenta as 'necessidades médicas mínimas para um sistema básico de saúde' e, portanto, indica quais os medicamentos que provavelmente estão amplamente disponíveis em PMBR. Os medicamentos desta lista foram cruzados com um livro didático de referência recentemente atualizado ('*Drugs in Pregnancy and Lactation*', Briggs et al, 2011)²², que fornece resumos de segurança abrangentes para uma ampla gama de agentes farmacêuticos durante a gravidez. A evidência de teratogenicidade de qualquer fonte (estudos de caso, estudos observacionais e ensaios controlados randomizados) é apresentada para cada agente no livro didático. Os itens da Lista de Medicamentos

¹⁹ Briggs et al *Drugs in pregnancy and lactation*.

²⁰ National Cancer Institute. Diethylstilbestrol and Cancer. <http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Risk/DES>

²¹ WHO Model List of Essential Medicines. 17th list (March 2011). Available at:

http://whqlibdoc.who.int/hq/2011/a95053_eng.pdf

²² *Drugs in Pregnancy and Lactation*. 2011. Briggs et al.

Essenciais que claramente não eram agentes farmacêuticos (tais como preservativos e reagentes de diagnóstico *in vitro*) foram excluídos.

Os agentes foram classificados como 'teratogênico' ou 'indefinido' com base numa avaliação das evidências em Briggs et al. A alocação de agentes para uma das duas categorias de risco foi determinada pelas seguintes regras:

- Evidências "fortes" constituídas de dados de ensaios clínicos randomizados e extensos estudos observacionais, incluindo a análise de dados de registros. Foi necessário considerar os estudos observacionais como forte evidência devido à escassez de estudos controlados randomizados nessa área de pesquisa. Estudos de casos individuais não foram considerados como forte evidência.
- Se a evidência humana de teratogenicidade não foi forte, a evidência foi considerada 'indefinida'.
- Evidências de dados de animais foram excluídas.

Que medicamentos representam maior risco teratogênico?

Com base em uma revisão da Lista de Medicamentos Essenciais da OMS, a Tabela 1 resume os medicamentos em que a evidência humana indica que há um risco de teratogenicidade. A ausência de um agente na tabela significa tanto que o agente não foi coberto por Briggs et al. como que o resumo das evidências para o agente foi 'indefinido'. A tabela fornece uma breve descrição das indicações e detalhes de conhecidos efeitos teratogênicos humanos de cada droga. A relação de risco/benefício da administração da droga durante a gravidez é também dada na tabela (como indicado em Briggs et al.), pois para várias drogas é ainda preferível que o medicamento seja administrado durante a gravidez se o benefício para a mãe superar o risco potencial para o feto. Devido à escassez de informações disponíveis, a decisão de usar medicamentos durante a gravidez deve ser tomada pelo paciente e seu profissional de saúde, com base na melhor evidência disponível e depois de uma discussão sobre os benefícios e os riscos, tanto para a mãe quanto para o feto, de tomar o medicamento.

Tabela 1: Drogas na Lista de Medicamentos Essenciais da OMS (2011) para as quais há forte evidência humana de teratogenicidade, com base em nosso relatório de evidências em Briggs et al (2011)

| Nome da droga | Classe da droga | Detalhes de efeitos teratogênicos | Perfil risco/benefício da droga durante a gravidez |
|---------------|-------------------|--|---|
| Carbamazepina | Anticonvulsivante | Defeitos do tubo neural, cardiovasculares e do trato urinário, e fissura palatina. Uma síndrome de carbamazepina tem sido proposta, consistindo em defeitos craniofaciais leves, hipoplasia da unha e, mais controversamente, retardo do | Se droga é necessária durante a gravidez, não deve ser suspensa, pois o benefício materno de prevenir convulsões supera o potencial dano fetal pelo uso da droga. |

| Nome da droga | Classe da droga | Detalhes de efeitos teratogênicos | Perfil risco/benefício da droga durante a gravidez |
|--|---|---|---|
| | | desenvolvimento | |
| Clomipramina | Antidepressivo | Defeitos cardíacos | Não relatado |
| Enalapril | Antihipertensivo | Hipocalvaria fetal (subdesenvolvimento ou desenvolvimento incompleto dos ossos cranianos) e defeitos renais quando usados no 2° e 3° trimestres | Não relatado |
| Etanol | Sedativo | Síndrome do álcool fetal, particularmente durante os 2 primeiros meses após a concepção | Contraindicado |
| Hidrocortisona | Corticosteroide | Pequeno aumento da incidência de lábio leporino com ou sem fissura palatina | O benefício materno de corticosteroides supera os riscos fetais; a droga não deve ser suspensa, se necessário na gravidez |
| Carbonato de lítio | Estabilizador de humor | Defeitos cardiovasculares, particularmente quando usado no 1° trimestre, incluindo anomalia de Ebstein | O risco de interrupção abrupta do carbonato de lítio no transtorno bipolar é alto. Os riscos de transtorno bipolar não-controlado durante a gravidez superam os riscos associados com o bicarbonato de lítio. |
| Lorazepam | Sedativo | Atresia anal | Não relatado |
| Misoprostol | Agente gastrointestinal | Defeitos congênitos, defeitos dos membros transversais terminais e síndrome de Möbius (um subdesenvolvimento dos nervos cranianos que controlam o movimento facial e dos olhos), entre outros | Contraindicado |
| Terapia de reposição de nicotina (TRN) | Agente do SNC (inibidor do desejo de fumar) | Malformações musculoesqueléticas graves | O benefício materno pode superar os riscos fetais, mas apenas se as abordagens não- |

| Nome da droga | Classe da droga | Detalhes de efeitos teratogênicos | Perfil risco/benefício da droga durante a gravidez |
|---------------------------|-----------------------------------|---|---|
| | | | farmacológicas para a cessação do tabagismo falharam |
| Enantato de noretisterona | Hormônio progestogênico | Vários, incluindo masculinização do feto feminino, defeitos cardiovasculares, fissuras orais e hipospádia. | Contraindicado |
| Fenobarbital | Sedativo/ anticonvulsivante | Vários, incluindo defeitos cardiovasculares, do trato urinário e fissuras orais | O risco materno é maior se o medicamento é retido durante a gravidez, por isso, a droga poderia continuar a ser administrada na menor dose possível para evitar convulsões. O uso de anticonvulsivantes mais seguros deve ser considerado (por exemplo, lamotrigina). |
| Fenitoína | Anticonvulsivante | Risco significativo de anormalidades congênitas graves leves | A relação risco/benefício favorece o uso de anticonvulsivantes mais seguros durante a gravidez, os quais já estão disponíveis. |
| Iodeto de potássio | Droga respiratória (expectorante) | Quando usado por período prolongado ou próximo ao término, pode causar hipotireoidismo e bócio congênito no feto | Contraindicado durante a gravidez pela American Academy of Pediatrics. |
| Tetraciclina | Antibiótico | Evidências encontradas sugerem uma relação com malformações leves, mas não graves, incluindo hipospádia (apenas 1º trimestre), hérnia inguinal e hipoplasia do membro | Contraindicado no 2º e 3º trimestres |
| Trimetoprima | Anti-infeccioso | Defeitos cardiovasculares e do | Não relatado |

| Nome da droga | Classe da droga | Detalhes de efeitos teratogênicos | Perfil risco/benefício da droga durante a gravidez |
|--------------------------------------|-------------------|--|--|
| | | tubo neural, e possivelmente fissuras orais | |
| Ácido valproico (valproato de sódio) | Anticonvulsivante | Defeitos do tubo neural e um padrão característico de defeitos faciais leves | Não relatado |
| Warfarin | Anticoagulante | Exposição nas 6 ^a – 9 ^a semanas de gestação pode causar um padrão de defeitos chamado de “síndrome warfarin fetal” | Contraindicado no 1 ^o trimestre |

Deve também notar-se que a lista não é exaustiva e apenas inclui drogas na Lista de Medicamentos Essenciais da OMS para a qual evidência humana está disponível. Há outros agentes não-incluídos nesta lista para os quais há forte evidência de teratogenicidade, como, por exemplo, a talidomida e isotretinoína.

Mais informações sobre outros medicamentos podem ser encontradas através dos serviços de informação sobre teratologia (Tabela 2).

Tabela 2: Links úteis para serviços internacionais de informação sobre teratologia

| País | Link |
|-----------------------|---|
| EUA | http://www.otispregnancy.org/ |
| Europa | http://www.entis-org.com/ |
| Austrália | http://www.sesiahs.health.nsw.gov.au/Mothersafe/ |
| Brasil - Porto Alegre | http://gravidez-segura.org/ |
| Brasil – Bahia | http://www.siat.ufba.br/ |
| Japão | http://www.ncchd.go.jp/kusuri/index.html |
| Coreia | http://www.mothersafe.or.kr/ |