

SIAT – Sistema de Informação sobre Agentes Teratogênicos
Serviço de Genética Médica – HCPA
Departamento de Genética – UFRGS

Teratógenos

Autores:

Lavínia Schüler-Faccini
Maria Teresa Sanseverino
Cristina Netto

1. Introdução

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

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

1.1 Conseqüências da ação de um teratógeno:

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

Assim, as manifestações da ação de um agente teratogênico na espécie humana podem ser agrupados em classes principais: (1) morte do concepto ou infertilidade; (2) malformações; (3) retardo de crescimento intra-uterino e; (4) deficiências funcionais, incluindo-se aqui o retardo mental. Estes danos podem tanto ter uma causa genética como ambiental e, muitas vezes, uma combinação destas duas (etiologia multifatorial). Estima-se que cerca de 15% de todas as gestações reconhecidas terminem em aborto e que de 3% de todos os recém-nascidos vivos apresentem algum defeito congênito (Kalter & Warkany, 1983). Nas perdas gestacionais estima-se uma contribuição de causas cromossômicas em mais de 50% dos abortamentos espontâneos. Com relação aos defeitos congênitos causas genéticas parecem ser responsáveis por 15-20% destes, fatores ambientais são reconhecidamente responsáveis por

7%, 20% são de etiologia multifatorial mas em mais de 50% dos casos a causa permanece desconhecida (Kalter & Warkany, 1983).

1.2 Princípios básicos de teratologia:

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

(1) estágio de desenvolvimento do concepto:

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

(2) relação entre dose e efeito:

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

(3) genótipo materno-fetal:

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

(4) mecanismo patogênico específico de cada agente:

Os agentes teratogênicos atuam por mecanismos específicos sobre as células e tecidos em desenvolvimento, por exemplo, alterando o crescimento de um tecido, interferindo com a diferenciação celular ou morfogênese fetal e provocando a morte celular.

1.3 Algumas questões metodológicas: por que é tão difícil identificar uma droga teratogênica?

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

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

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

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

(1) estudos caso-controle:

Se parte de uma série de crianças com malformações específicas e se questiona suas mães sobre ingestão de medicamentos durante a gravidez. Como controle, faz-se a mesma averiguação para um grupo de igual número de crianças normais. O grande problema deste tipo de investigação é que depende muito da memória materna e sabe-se atualmente que mães de crianças malformadas e normais valorizam e relatam de forma diferente as medicações usadas durante o período gestacional.

(2) estudos prospectivos (coorte):

Parte-se de uma série de mulheres grávidas que estiveram expostas a um determinado fármaco e observa-se, após o nascimento, a saúde dos bebês. Como controle usa-se uma série igual de mulheres grávidas com exposições consideradas seguras. Esta é a melhor metodologia, mas tais estudos são difíceis, pois, devido à raridade dos defeitos congênitos, são necessários grandes números de mulheres expostas. Desta forma fica claro porque a comprovação da teratogenicidade ou da segurança de muitos fármacos é uma tarefa complexa e difícil interpretação.