

Avaliação de teratógenos potenciais na população brasileira: a experiência do Sistema Nacional de Informação sobre Agentes Teratogênicos em Porto Alegre (SIAT)

Lavínia Schüler-Faccini^{1,2}, Maria T. V. Sanseverino¹, Rossana M. Peres^{1,2}

O Sistema Nacional de Informações sobre Agentes Teratogênicos (SIAT) foi implantado em Porto Alegre, Rio Grande do Sul, em 1990, com a proposta de fornecer a médicos e à população em geral informações rápidas e atualizadas sobre os riscos reprodutivos relacionados à exposição a agentes teratogênicos. O SIAT, que foi o primeiro serviço deste tipo a operar na América Latina também é uma importante fonte de dados para investigações prospectivas sobre teratogenicidade em humanos. Neste artigo nós relatamos a experiência deste serviço nos seus primeiros 11 anos de funcionamento e suas possíveis contribuições. A introdução em anos posteriores de outros três serviços similares em outras três capitais brasileiras (Rio de Janeiro, São Paulo e Salvador), faz com que a integração destes quatro serviços dentro de uma rede nacional coordenada aumente o potencial do SIAT tanto no que diz respeito a cuidados de saúde como à pesquisa.

Unitermos: teratógenos; gestação; defeitos congênitos.

Assessment of the potential teratogens in the Brazilian population: National System of Information about Teratogenic Agents (SIAT) experience in Porto Alegre city

The National System of Information about Teratogenic Agents (SIAT) was set up in Porto Alegre, Southern Brazil, in 1990, with the purpose of providing doctors and the general public with rapid and updated information about the reproductive risks related to exposure to teratogenic agents. SIAT, which was the first service of this kind to operate in Latin America, is also an important source of data for prospective investigations about teratogenicity in humans. In this paper we report the experience of this service during its first eleven years and its possible contributions. The introduction in the following years of similar services in other Brazilian cities (Rio de Janeiro, São Paulo and Salvador) and the operation of all four services within an integrated and coordinated national network enhance the potential of this service regarding health care and research.

Key-words: teratogens; pregnancy; birth defects.

Revista HCPA 2001(3):361-367

Introdução

Os danos reprodutivos na espécie humana podem ser agrupados em classes

principais: 1. morte do concepto; 2. malformações; 3. retardo de crescimento intra-uterino; e 4. deficiências funcionais, incluindo-se aqui o retardo mental. Estes danos podem tanto

¹ Serviço de Genética Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Correspondência: Dra. Lavínia Schüler-Faccini, Rua Ramiro Barcelos 2350, 3º andar, CEP 90035-003, Porto Alegre, RS, Brasil. E-mail: siat@hcpa.ufrgs.br
² Departamento de Genética/IB, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Tabela 1. Danos reprodutivos na espécie humana

Efeito	Incidência/ 100 nascimentos	População
Abortamentos espontâneos	10 - 15	todas as gestações
Anomalias cromossômicas em abortos espontâneos	40 - 50	abortamentos
Natimortalidade	1 - 2	todos os nascimentos
Malformações congênitas	3 - 5	nativos
Retardo mental severo	3	crianças

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 a 5% de todos os recém-nascidos vivos apresentem algum defeito congênito (1,2). A tabela 1 apresenta um panorama geral destas frequências (1,3,4).

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 (1).

Os danos reprodutivos decorrentes de exposições ambientais: teratógenos

A partir da tragédia da talidomida no início dos anos 60, o interesse pelo conhecimento, prevenção e tratamento das anomalias do desenvolvimento humano tem aumentado progressivamente.

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 (5).

A ação de um agente teratogênico sobre o embrião ou feto em desenvolvimento depende de diversos fatores, destacando-se: estágio de desenvolvimento do concepto; relação entre dose

e efeito; genótipo materno-fetal, e mecanismo patogênico específico de cada agente (6).

Com respeito aos medicamentos, a possível relação de seu uso 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 milhões (5.000.000) de diferentes substâncias químicas, mas destes apenas em torno de 1.500 foram testados em animais e pouco mais de 30 são comprovadamente teratogênicos no homem (7). Este pequeno número se deve às dificuldades de investigação de teratogenicidade nos humanos. Estudos epidemiológicos a partir de monitorização de defeitos congênitos não têm tido sucesso na identificação de novos teratógenos, especialmente devido à necessidade de grandes números amostrais e controles padronizados (8-11). Além disto, os estudos retrospectivos dependem de uma história materna acurada e já se reconhece claramente a existência de "vícios de memória", seja em mães com filhos normais ou malformados (12).

Tradicionalmente, os estudos experimentais em animais fornecem a base de triagem para a verificação do potencial teratogênico de um determinado agente. Estas investigações têm o papel fundamental de elucidar os princípios e mecanismos da teratogênese, mas não têm 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. Este foi o caso, por exemplo, da rubéola e da talidomida (13,14). Estudos epidemiológicos, entretanto, 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 (15) que foi imediatamente testada através de dados de registros locais (16) e finalmente confirmada por estudos epidemiológicos em outros locais (17-19).

Sistemas de informação sobre agentes teratogênicos: o SIAT em Porto Alegre

Considerando que a bibliografia sobre teratogenicidade é muito ampla, se encontra espalhada em diversos tipos de revistas científicas e precisa constantemente ser atualizada, surgiram em diversos países da Europa e América do Norte serviços especializados em fornecer este tipo de informação a médicos e pacientes em geral. Estes serviços difundiram-se especialmente durante a década de 80 e apresentam-se também como importantes fontes de dados para investigação sobre potencial teratogênico de diversos agentes, através do exame dos recém-nascidos de mães expostas. Seu caráter prospectivo evita o viés de memória materna, além de reunir um número grande de gestantes expostas a diversas substâncias (20,21). O seguimento dos recém-nascidos, nestes casos, é de fundamental importância.

O SIAT (Sistema Nacional de Informação sobre Agentes Teratogênicos) foi implantado no Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre em agosto de 1990, vinculado ao departamento de Genética da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) e ao Estudo Colaborativo Latino Americano de Malformações Congênitas (ECLAMC), e é o primeiro sistema desta natureza a operar na América Latina. Atualmente, está incorporado ao *European Network of Teratogenic*

Information Services (ENTIS), que congrega entidades congêneres em todo o continente europeu. O SIAT é um serviço telefônico gratuito que fornece informação sobre riscos reprodutivos relacionados à exposição de mulheres grávidas a agentes químicos, físicos e biológicos. Destina-se a gestantes, médicos ou pesquisadores em geral. O SIAT atua também na investigação da teratogenicidade de agentes ambientais através do seguimento e observação do resultado de todas estas gestações (22). Em 1994, foi implantada uma modalidade de operação via fax e que é oferecida para médicos e pesquisadores do Brasil e da América Latina, recebendo consultas até agora principalmente do Brasil, Uruguai e Argentina. Finalmente, com a criação de uma home-page (<http://www.hcpa.ufrgs.br/siat>) que pode receber consultas via Internet, o SIAT passou a prestar informações também para fora de nosso continente.

Até junho de 2001, foram atendidas 3.744 consultas no nosso serviço. Dos consulentes, 42,1% eram as próprias pacientes e 39,4% eram os médicos, havendo um aumento na taxa de profissionais da área da saúde que procuram este serviço em comparação às análises anteriores. Em 66,1% as consultas eram sobre gestações em curso. Em relação à escolaridade, 57% das pacientes tinham secundário completo ou grau superior. Com relação aos motivos de consulta, em 71,3% dos casos o motivo foi um fármaco, em 10,6% relacionado a outras substâncias químicas, em 4,4%, infecções maternas, e 2,7% devido a radiações, o que segue o padrão das análises anteriores.

A partir de 1992, vinculados ao SIAT de Porto Alegre, foram criados dois sistemas similares na cidade do Rio de Janeiro na Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) e na Escola Paulista de Medicina, em São Paulo. Mais recentemente criaram-se SIATs em Campinas, SP; Salvador, BA; Buenos Aires, Argentina; Montevideu, Uruguai; e Assunção, Paraguai. Em implantação supervisionada pelo nosso serviço e apoiada pela Agência Brasileira de Cooperação (Itamaraty) e pela Organização Pan-Americana de Saúde, está sendo criado um SIAT na Colômbia, Bogotá.

Uma outra ênfase do SIAT é a formação de recursos humanos, sendo que já passaram pelo SIAT mais de 40 bolsistas de iniciação científica, 6 médicos de outras localidades para

treinamento, e foram realizados cinco mestrados (concluídos), e dois doutoramentos atualmente em curso.

Finalmente, a elaboração de um livro texto de consulta médica sobre o tema da teratogênese (23) procura ampliar o aspecto de disseminação da informação atualizada e baseada em evidências para a comunidade científica e médica.

Potenciais teratógenos em populações de países em desenvolvimento: as pesquisas desenvolvidas pelo SIAT

As populações de países em desenvolvimento, como o Brasil, apresentam características sociais, políticas e econômicas muito particulares para a compreensão de potenciais riscos teratogênicos aos quais uma mulher grávida possa estar exposta. Estas características incluem níveis educacionais e econômicos baixos da população, alta incidência de doenças infecciosas e carenciais, escassos recursos para saúde e pesquisa, prática freqüente e sem controle de auto-medicação, facilidade de obtenção de medicações que deveriam estar submetidas à prescrição médica e, finalmente, proibição legal de interrupção da gestação. Além disto, pode somar-se uma qualidade ambiental precária ou mesmo condições insalubres de trabalho durante a gravidez. Para ilustrar, este quadro leva a situações como a existência de casos freqüentes de embriopatia pelo vírus da rubéola ou mesmo a ocorrência de síndrome da talidomida fetal em regiões onde a hanseníase é endêmica (24).

Um exemplo mais recente no nosso País é o caso do misoprostol, uma prostaglandina que tem sido freqüentemente usada pelas gestantes no Brasil como um abortivo e que foi identificada como um potencial teratógeno por trabalhos desenvolvidos em grande parte por nossa equipe (25-27).

No Brasil e no Rio Grande do Sul, ainda são escassos os estudos visando os riscos teratogênicos potenciais aos quais a nossa população possa estar exposta, estudos estes importantes para mostrar os focos para os quais as estratégias de prevenção devem se voltar. Por outro lado, a maioria da literatura sobre teratogenicidade em humanos é publicada a partir de investigações nos países desenvolvidos.

Desta forma, alguns agentes aos quais nossa população pode estar exposta são desprovidos de qualquer informação científica sobre sua segurança. Assim, os estudos de teratogenicidade sobre estes agentes devem ser realizados em nosso próprio meio.

Desta forma, o SIAT, no momento, conduz uma série de projetos específicos visando a elucidação de potenciais riscos teratogênicos em situações particulares do nosso meio e que estão sumarizados abaixo.

Projetos de pesquisa desenvolvidos pelo SIAT

Fatores de risco teratogênico em gestantes de baixa renda e classe média de Porto Alegre, RS

Trata-se de um estudo descritivo transversal, baseado em postos de saúde em vilas pobres do município de Porto Alegre e em ambulatório de acompanhamento pré-natal hospitalar do mesmo município. Os objetivos principais são caracterizar uma amostra de gestantes, atendidas em postos de saúde de regiões pobres em Porto Alegre e em dois hospitais gerais desta cidade, quanto à freqüência do uso de medicação durante a gravidez, tipo do medicamento, automedicação e período gestacional; caracterizar esta amostra quanto a outros fatores de risco teratogênico: uso de álcool, fumo, drogas ilícitas, presença de doenças crônicas, infecções maternas, tentativas de abortamento; comparar o padrão de uso de medicamentos entre mulheres classificadas em dois grupos: de baixo *status* sócio-econômico e de *status* sócio-econômico médio/alto; comparar o padrão de uso de medicamentos entre as pacientes atendidas em postos de saúde com as dos hospitais. Foram realizadas entrevistas através de um questionário estruturado a 412 gestantes de vilas pobres da cidade de Porto Alegre e no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Estas gestantes foram divididas de acordo com o nível sócio-econômico em de baixa renda (n = 275) ou de classe média (n = 137). Quanto ao uso de medicamentos, 77% das mulheres usaram pelo menos um medicamento durante a gravidez. Os principais fatores de risco significativamente aumentados nas gestantes de baixa renda, quando comparados com as de classe média foram: freqüência de gestações em adolescentes (28,4% vs. 12,4%); freqüência de

automedicação (21,8% vs. 13,1%); hábito de fumar (21,5% vs 5,1%); gestações não planejadas (69,5% vs. 51,8%); gestações não desejadas (31,3% vs. 10,9%) e tentativas de abortamento (13,1% vs. 5,8%). Este estudo aponta a existência de fatores de risco específicos na nossa população, especialmente na camada de menor nível socio-econômico, onde particularmente um grande número de gestações indesejadas e de tentativas frustradas de aborto são observadas (28).

Riscos reprodutivos relacionados ao uso de misoprostol durante a gravidez

O misoprostol é uma prostaglandina E comercializada para o tratamento de úlceras ou de gastrites mas que promove também a contratilidade uterina. Por esta razão, em países onde o aborto voluntário é proibido, como no Brasil, existe um grande número de mulheres que usam esta substância como meio de interromper a gravidez. Muitas destas gestações, entretanto, não são perdidas e existe uma preocupação quanto ao potencial risco teratogênico decorrente.

Em animais, a droga não se mostrou teratogênica. Acumulam-se relatos de casos retrospectivos em humanos, de crianças com defeitos de redução de membros e/ou seqüência de Moebius (29) associados ao uso desta substância pelas mães durante o período de embriogênese. Desde então, vários outros casos têm sido relatados em congressos, incluindo s. Moebius e lesões variadas do sistema nervoso central (30). Na nossa experiência (26), no seguimento de 64 gestantes que deram à luz a recém-nascidos vivos, não foi observado aumento na taxa de defeitos maiores. Também nenhum caso de Moebius, defeitos cranianos ou redução de membros foi registrado nesta amostra. Por outro lado, um estudo caso-controle também organizado pelo grupo do SIAT com 94 crianças com seqüência de Moebius detectou uma freqüência significativamente mais alta de uso de misoprostol no primeiro trimestre (por tentativas de abortamento) nas mães destas crianças quando comparadas a um grupo controle de 94 crianças com defeitos de fechamento de tubo neural (25). Finalmente um terceiro estudo também realizado com a colaboração do SIAT (27) mostrou uma associação mais ampla entre uso de misoprostol e defeitos de disrupção vascular de uma maneira

geral. A conclusão atual é de que o misoprostol é um teratógeno quando usado no primeiro trimestre de gravidez, podendo levar à perda gestacional, ou a malformações - especialmente seqüência de Moebius -, defeitos de redução de membros e diversas anomalias do sistema nervoso central. Considerando a alta freqüência de seu uso como abortivo e um estudo prospectivo negativo, estima-se grosseiramente que seja menor que 10% dos fetos expostos. Sendo assim, estamos fazendo o seguimento de gestações de mulheres que contataram o Sistema Nacional de Informação sobre Agentes Teratogênicos (SIAT) devido ao uso de misoprostol na gravidez, na tentativa de estabelecer um risco e um determinado padrão de anomalias associado.

Riscos à saúde embrio-fetal relacionados à exposições ambientais e ocupacionais durante a gravidez

Existem no Brasil muito poucos trabalhos avaliando os riscos à saúde embrio-fetal decorrentes da contaminação proveniente da atividade industrial. Em países desenvolvidos esta é uma preocupação fundamental, já que os defeitos congênitos assumiram o primeiro posto na causa de mortalidade infantil. No Brasil, a crescente industrialização ainda não acompanhada, muitas vezes, de protocolos de segurança efetivos pode potencialmente acarretar riscos reprodutivos à população exposta. Neste sentido, no momento estamos conduzindo as seguintes investigações específicas no estado do Rio Grande do Sul sobre este tema e cujos resultados são apresentados mais detalhadamente em um artigo em separado:

1. **Freqüência de defeitos congênitos em região carbonífera: um estudo no Rio Grande do Sul:** Visa estimar os prováveis efeitos deletérios sobre o embrião ou feto em desenvolvimento decorrentes de exposição materna durante a gravidez a contaminantes em uma região carbonífera do estado do RS. Faz parte de uma dissertação de mestrado (31).

2. **Malformações congênitas, mortes perinatais e baixo peso ao nascimento na região do pólo petroquímico do Rio Grande do Sul:** Trata-se de um estudo tipo caso-controle, fazendo parte de um projeto mais amplo em colaboração com a FEPAM-RS (CIAMB-PADCT) e que procura identificar se existe

associação entre os desfechos acima citados e uma possível contaminação gerada pelo Pólo Petroquímico situado na região dos municípios de Montenegro e Triunfo, no RS. Faz parte de uma dissertação de mestrado (32).

3. Associação entre a atividade industrial e defeitos congênitos na região sul do Brasil:

Trata-se de um estudo tipo ecológico em que, a partir de uma grande matriz comparando frequências de defeitos congênitos específicos em municípios industrializados do nosso estado e atividades industriais, procura-se gerar hipóteses sobre possíveis associações entre exposições a poluentes industriais e defeitos congênitos. Em um segundo momento esta investigação testará as hipóteses geradas através de um estudo tipo caso-controle. Faz parte de uma tese de doutoramento (33).

Avaliação da medida da translucência nugal em gestantes com risco elevado de anomalia fetal

A medida da translucência nugal entre 11-14 semanas de gestação é um exame ultrasonográfico obstétrico desenvolvido para identificação de fetos com anomalias cromossômicas, principalmente a trissomia 21 (Síndrome de Down). Com a crescente utilização dessa técnica, diversas outras anormalidades fetais têm sido descritas em associação a um aumento da translucência nugal no final do primeiro trimestre de gestação, incluindo erros inatos do metabolismo (EIM), displasias esqueléticas, outras doenças gênicas e múltiplas malformações fetais (34,35).

O objetivo deste trabalho é avaliar a associação dos resultados da medida da translucência nugal em diferentes situações de risco para anomalias fetais e estimar as medidas de desempenho diagnóstico congênitas (sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo) da medida da translucência nugal nas diversas anormalidades. Trata-se de um estudo transversal observacional envolvendo 720 gestantes com risco aumentado de anomalia congênita avaliadas no ambulatório de Aconselhamento Genético para Diagnóstico Pré-natal do Hospital de Clínicas de Porto Alegre em um período de 3 anos. As diferentes situações de risco incluem: mulheres com idade avançada, história familiar de EIM, história familiar de outras doenças gênicas, antecedentes de

malformações, uso de teratógenos e outras situações de risco para o feto. Para todas elas, será solicitada uma ultra-sonografia obstétrica com medida da translucência nugal entre 11 e 14 semanas de gestação, e posteriormente será avaliado o desfecho da gestação. Após serão realizadas as análises estatísticas pertinentes. Faz parte de uma tese de doutoramento (36).

Agradecimentos

Aos bolsistas do SIAT Aruza Quintana, Camila Giugliani, Candice E. S. Santos, Carolina Friedrich, Carolina Waldman, Charles A. Carvalho, Cristine S. Costa, Denise Gomes, Haley Calcagnotto, Jane Mattei, Karlo Biolo, Leovegildo P. Martins, Lívia Andreoni, Luciana Johann, Márcio Perin, Marcos Henriques, Osvaldo Artigalás, Rafaela F. Herman, Renan D. Cabral, Simone Matiotti, Tiago Lansini. À Liliane Koester pelo apoio administrativo. Às agências de fomento: CNPq, FAPERGS, FINEP, PROPESQ-UFRGS e FIPE-HCPA.

Referências

1. Kalter H, Warkany J. Congenital malformations: etiological factors and their role in prevention (first of two parts) *N Engl J Med* 1983;308:424 -31.
2. Baird PA, Sadovnick AD. Occurrence of neural tube defects among first-degree relatives of probands in British Columbia. *Am J Med Genet* 1984;17(4):859-60.
3. Opitz JM. Tópicos recentes em genética clínica. Ribeirão Preto: Ed. Soc. Bras. Genética; 1988.
4. Winter RM, Knowles SAS, Bieber FR, Baraitser M. The malformed fetus and stillbirth. Chichester: John Willey & Sons; 1988.
5. Dicke JM. Teratology: principles and practice. *Medical Clinics of North America* 1989;73:567-82.
6. Wilson JG. Current status of teratology. In: Wilson JG & Fraser FC, editors. *The handbook of teratology*. New York: Plenum Press; 1977.
7. Sheppard TH. *Catalog of teratogenic agents*. 7th ed. Baltimore: The Johns Hopkins University Press; 1992.
8. Castilla EE, Orioli IM, Lopez-Camelo JS. On monitoring the multiply malformed infants: case finding, case recording, and data handling in a Latin American program. *Am J Med Genet* 1985;22:717-25.

9. Kallen B. Search for teratogenic risks with the aid of malformation registries. *Teratology* 1987;35:47-52.
10. Khoury M. Epidemiology of birth defects. *Epidemiol Rev* 1989;11:244-8.
11. Robert E. Handling surveillance types of data on birth defects and exposures during pregnancy. *Reproductive Toxicology* 1992;6:205-9.
12. Clavijo HA. Estudo sobre o consumo de medicamentos, álcool e fumo por gestantes na região de Porto Alegre, e avaliação do potencial teratogênico implicado [dissertação]. Porto Alegre (RS): UFRGS; 1991.
13. Lenz W. A personal perspective on the thalidomide tragedy. *Teratology* 1992;46:417-8.
14. Lipson AH. Thalidomide retrospective: what did the clinician teratologist learn? *Teratology* 1992;46:411-3.
15. Robert E, Guibaud P. Maternal valproic acid and congenital neural tube defects. *Lancet* 1982;2:937.
16. Robert E, Lofkvist E, Mauguier F. Valproate and spina bifida. *Lancet* 1984;2:1392.
17. Lindhout D, Meinardi H. Spina bifida and in utero exposure to valproate. *Lancet* 1984;2:396.
18. Martinez-Frias ML, Salvador J, Rodriguez-Pinilla E. Valproate and spina bifida. *Lancet* 1989;1:1392-3.
19. Mastroiacovo P, Bertollini R, Morandini S, Segni G. Maternal epilepsy, valproate exposure and birth defects. *Lancet* 1983;2:1499.
20. Koren G. Maternal fetal toxicology: a clinician's guide. New York: Marcel Dekker Inc; 1993.
21. Eléfant E, Boyer M, Boyer P, Galliot B, Roux C. Teratogenic agent information centre: fifteen years of counseling and pregnancy follow-up. *Teratology* 1992;46:35-44.
22. Schüler L, Sanseverino MT, Clavijo HA, Ashton-Prolla P, Boianowsky K, Pecis F, et al. Preliminary report on the first Brazilian teratogen information service (SIAT). *Rev Bras Genet* 1993;16(4):1085-95.
23. Sanseverino MTV, Spritzer DT, Schuler L (org). Manual de Teratogênese. Porto Alegre : Editora da UFRGS; 2001.
24. Castilla EE, Ashton-Prolla P, Barreda-Mejia E, Brunoni D, Cavalcanti DP, Correa-Neto J, et al. Thalidomide, a current teratogen in South America. *Teratology* 1996;54:273-7.
25. Pastuszek A, Schüler L, Speck-Martins CE, Coelho KE, Cordello S, Brunoni D, et al. Use of misoprostol during pregnancy and Moebius syndrome in infants. *New Engl J Med* 1998;338(26):1881-5.
26. Schüler L, Pastuszek A, Sanseverino MTV, Orioli IM, Brunoni D, Ashton-Prolla P, et al. Pregnancy outcome after exposure to misoprostol in Brazil: a prospective, controlled study. *Reproductive Toxicology* 1999;13(2):147-51.
27. Vargas FR, Schuler-Faccini L, Brunoni D, Kim C, Meloni VFA, Sugayama SMM, et al. Prenatal exposure to misoprostol and vascular disruption defects: a case-control study. *Am J Med Genet* 2000; 95(4):302-6.
28. Momino W. Fatores de risco teratogênico em gestantes de baixa renda e classe média de Porto Alegre, RS [dissertação]. Porto Alegre: UFRGS; 2001.
29. Gonzalez CH, Vargas FR, Perez AB, Kim CA, Brunoni D, Marques-Dias MJ, et al. Limb deficiency with or without Moebius sequence in seven Brazilian children associated with misoprostol use in the first trimester of pregnancy. *Am J Med Genet* 1993;47:59-64.
30. Gonzales CH, Marques-Dias MJ, Kim CA, Sugayama SM, Da Paz JA, Huson SM, et al. Congenital abnormalities in Brazilian children associated with misoprostol misuse in first trimester of pregnancy. *Lancet* 1998; 351:1624-7.
31. Leite JCL, Schüler-Faccini L. Congenital defects in a coal mining region. *Rev Saúde Pública* 2001; 35:136-41.
32. Minussi L. Fatores de risco para malformações congênitas, baixo peso ao nascimento e perdas gestacionais na população do município de Montenegro [dissertação]. Porto Alegre: UFRGS; 2000.
33. Peres RM. Associação entre atividade industrial e defeitos congênitos: um estudo ecológico na região sul do Brasil [tese em andamento]. Porto Alegre: UFRGS; 2001.
34. Billardo CM, Pajkr E, De Graaf I, Mol W, Blecker OP. Outcome of fetuses with enlarged nuchal translucency and normal karyotype. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;11:401-6.
35. Brady AF, Pandya PP, Yuksel B, Greenough A, Patton MA, Nicolaidis KH. Outcome of chromosomally normal livebirths with increased fetal nuchal translucency at 10-14 weeks' gestations. *J Med Genet* 1998;35:222-4.
36. Sanseverino MTV. Avaliação da medida da translucência nuchal em gestantes com risco aumentado de anomalia congênita [tese em andamento]. Porto Alegre: UFRGS; 2001.