

EFEITOS TERATOGENICOS DE AGENTES EXTRINSECOS

LUÍS M. GRAÇA, M.^a HELENA MACHADO

Serviço de Obstetria e Ginecologia, Hospital de Santa Maria / Faculdade de Medicina de Lisboa. Lisboa

RESUMO

Foi desde que se identificou a Talidomida como um potente agente teratogénico para a espécie humana que se começou a atribuir verdadeira importância às possíveis acções dos medicamentos e agentes ambientais sobre o desenvolvimento estrutural do feto. Sem a imprescindível confirmação científica, a perspectiva sob a qual se passaram a encarar as causas das anomalias congénitas foi a de atribuir efeitos nocivos sobre o embrião e o feto a uma infinidade de fármacos e de agentes químicos, ambientais e físicos. Na última década, a investigação produziu numerosos ensaios que têm contribuído para dimensionar o verdadeiro risco teratogénico dos agentes extrínsecos. Esta revisão da literatura justifica-se por termos verificado, através de um grande número de casos referenciados à Consulta de Medicina Materno-Fetal do Hospital de Santa Maria para eventual interrupção de gravidez por exposição a agentes extrínsecos, que se tornava imprescindível divulgar, sobre este assunto, uma sistematização dos conceitos que os dados científicos disponíveis permitem estabelecer.

SUMMARY

The Teratogenic Effects of Extrinsic Agents

Since the identification of Thalidomide as a potent human teratogen, the possible effects of a large number of drugs, and chemical, physical and environmental agents, on the embryo and the fetus have been raised without support of scientific demonstration. During the last ten years, a large number of papers were published on this issue, making the understanding of teratogenic mechanisms and effects a new field for investigation. This review is to show the recent trends and concepts on human teratogenesis induced by extrinsic agents, making it clear that the majority of them can not be seen as harmful to humans.

INTRODUÇÃO

Até há pouco mais de 30 anos, e apesar de se ter conhecimento, desde os anos quarenta, da associação entre a infecção materna pelo vírus da rubéola e malformações fetais, considerava-se que a maior parte das anomalias congénitas tinham uma origem genética. Só desde a identificação, em 1961, dos efeitos teratogénicos da Talidomida para a espécie humana, se começou a atribuir verdadeira importância às possíveis acções dos medicamentos e agentes ambientais sobre o desenvolvimento estrutural do feto.

A conhecida *lei do pêndulo* levou a que, subitamente, a perspectiva sob a qual se passaram a encarar as causas das anomalias fetais viesse a ser diametralmente oposta à antecedente, atribuindo-se os efeitos teratogénicos, sem a necessária confirmação, a uma infinidade de fármacos,

substâncias químicas, agentes ambientais e agentes físicos, nomeadamente radiações ionizantes e ultrassons. Nos últimos anos, a literatura médica e científica tem revelado grande diligência e objectividade ao publicar ensaios e estudos estatísticos visando clarificar e dimensionar o verdadeiro risco para a espécie humana da acção teratogénica dos agentes extrínsecos, fazendo cada dia menos eco da atribuição de efeitos malformativos baseada em casos pontuais. Outro tanto não se pode dizer das publicações pseudo-científicas destinadas a ser consumidas pelo público em geral e pelas grávidas em particular. Por esse motivo, é muito importante que todos os médicos, mesmo os que se não dedicam à Obstetria, possuam conhecimentos concretos, quer sobre os agentes com efeitos embrio-fetais adversos comprovados, para que evitem o seu uso durante a gravidez ou na mulher que esteja em condições de engravidar, quer sobre

aqueles cuja inocuidade para o embrião e/ou o feto está demonstrada, de modo a poderem tranquilizar as suas pacientes.

O objectivo desta revisão é oferecer uma panorâmica muito geral dos riscos teratogénicos dos agentes extrínsecos, incidindo, em especial, sobre os medicamentos de uso mais comum e sobre as radiações. Pretendemos, deste modo, contribuir para que os períodos das oscilações do pêndulo se aproximem, progressivamente, da verdade que os dados científicos disponíveis permitem assegurar.

MEDICAMENTOS

FÁRMACOS COM EFEITOS EMBRIO-FETAIS COMPROVADOS

O *Quadro 1* indica os fármacos com efeitos teratogénicos comprovados ou com efeitos fetais adversos bem determinados ou altamente prováveis¹.

RETINÓIDES – Quer a isotretionina, quer o etretinato são derivados do ácido retinóico (vitamina A) e ambos são usados em terapêutica dermatológica.

A **isotretionina** (*Roaccutan*®) é usada para o tratamento das formas graves de acne, que ocorrem sobretudo nas mulheres em idade reprodutiva; tem efeitos teratogénicos comprovados, principalmente ao nível do ouvido, encéfalo, coração e timo. Por ter uma semi-vida relativamente curta (96 horas), o risco de malformações é irrelevante se a medicação for interrompida antes da concepção².

O **etretinato** (*Tigason*®) é utilizado no tratamento da psoríase e associa-se a malformações do sistema nervoso

Quadro 1 – Medicamentos com efeitos teratogénicos demonstrados

RETINÓIDES	Isotretionina Etretinato
HORMONAS	Androgénios Danazol Dietilestilbestrol
ANTICOAGULANTES ORAIS	Varfarina
ANTINEOPLÁSICOS	Aminopterinina Metotrexato Ciclofosfamida Busulfan
ANTICONVULSIVANTES	Hidantoínas Grupo das dionas Ácido valpróico Carbamazepina
ANTIBIÓTICOS	Tetraciclina Cloranfenicol
OUTROS	Lítio Penicilamina Talidomida

Modificado de Gilstarp LC e col, 1991, referência 20

central, craniofaciais e esqueléticas. Ao contrário da isotretionina, a sua semi-vida é muito longa, pelo que os efeitos teratogénicos podem ocorrer mesmo quando a terapêutica tenha sido interrompida muitos meses antes da concepção (observou-se a persistência de níveis séricos significativos até 5 anos após a cessação da administração de etretinato)³.

HORMONAS – A administração de **androgénios** à mulher grávida pode resultar na virilização dos genitais externos dos fetos do sexo feminino (clitorimegália e fusão dos pequenos lábios); a maioria destas anomalias poderá vir a ser corrigida cirurgicamente e, em geral, observa-se um desenvolvimento feminino normal na altura da puberdade¹.

O **danazol** (*Danatrol*®), derivado da testosterona com ligeira actividade androgénica, é usado na terapêutica da endometriose; se administrado durante a gravidez pode provocar anomalias semelhantes às induzidas pelos androgénios; parece não ter qualquer efeito sobre os fetos do sexo masculino⁴.

O estrogénio não-esteróide sintético denominado **dietilstilbestrol** (DES) está associado ao aparecimento de carcinoma vaginal de células claras em mulheres que foram expostas ao fármaco durante a vida intra-uterina (fase final da embriogénese)⁵; maiores incidências de malformações genitais, incompetência cérvico-istmica, parto pré-termo, aborto espontâneo e gravidez ectópica, têm sido descritas nestas mulheres; também foram detectadas anomalias genitais no feto masculino exposto ao DES (criptorquídia, hipoplasia testicular, etc.)⁶

ANTICOAGULANTES ORAIS – A varfarina (*Varfine*®, *Coumadin*®) é um derivado cumarínico que atravessa facilmente a placenta. Quando administrada no primeiro trimestre da gravidez provoca a característica *embriopatia varfarínica* em 15-25% dos fetos expostos. Esta embriopatia caracteriza-se por hipoplasia nasal e rarefacção das epífises, podendo também ocorrer outras anomalias (hidrocefalia, microcefalia, deficiente desenvolvimento fetal e pós-natal, etc.). Quando usada durante os dois últimos trimestres da gravidez pode ser responsável por microcefalia, cataratas e hemorragias fetais^{7, 8}.

ANTINEOPLÁSICOS – A maioria dos fármacos usados no tratamento das neoplasias têm efeitos teratogénicos. Os **antagonistas do ácido fólico** (Aminopterinina, Metotrexato) podem provocar anomalias do crescimento, cranioestose, hidrocefalia, hipertelorismo, micrognatismo e fenda palatina; este conjunto de anomalias é conhecido por *síndrome fetal da aminopterinina*^{9, 10}.

Os **agentes alquilantes** (Busulfan, Ciclofosfamida) utilizados no tratamento de algumas leucémias e de outras neoplasias associam-se também ao aparecimento de certas malformações fetais como, por exemplo, fenda palatina, defeitos oculares, agénia digital, imperfuração anal, atraso de crescimento, etc.^{11, 12}

ANTICONVULSIVANTES – À maioria dos medicamentos usados no tratamento da epilepsia têm sido atribuídas responsabilidades no aparecimento de malformações fetais.

Particularmente no que se refere aos fármacos do **grupo da hidantoína** (fenitoína, etotoína, mefenitoína), está descrito um conjunto de anomalias denominado *síndrome fetal da hidantoína*¹³, caracterizado por:

- Anomalias craniofaciais
 - Lábio leporino / fenda palatina
 - Hipertelorismo
 - Alargamento da raiz nasal
- Hipoplasia das falanges distais e das unhas
- Crescimento deficiente
- Deficiência mental

Cerca de um terço dos fetos expostos aos efeitos da fenitoína apresentam malformações menores (craniofaciais e digitais) e 10% terão anomalias importantes (malformações cardíacas, lábio leporino/fenda palatina)¹⁴.

Um síndrome análogo pode ser provocado pelos anti-convulsivantes do **grupo das dionas** (parametadona e trimetadona)¹⁵.

Apesar de ser considerado o anticonvulsivante mais seguro, a **carbamazepina** (*Tegretol*®) tem sido responsabilizada ultimamente por anomalias semelhantes às provocadas pela hidantoína quando usada no primeiro trimestre da gravidez; contudo, uma revisão de cerca de 100 casos de crianças cujas mães foram submetidas a terapêutica com carbamazepina durante o primeiro trimestre, não revelou um aumento da incidência de anomalias^{16,17}. Mais recentemente, ROSA demonstrou um significativo aumento de casos de mielomeningocele associado à administração de carbamazepina¹⁸.

O **ácido valpróico** (*Diplexil*®), usado com muita frequência no tratamento do pequeno mal epilético, pode provocar defeitos do tubo neural e malformações craniofaciais¹⁹.

No respeitante às anomalias fetais associadas à administração dos anticonvulsivantes, não está completamente esclarecido se os fármacos serão os responsáveis exclusivos ou se a própria epilepsia materna desempenhará um papel potenciador desses efeitos²⁰. A existir um efeito embriopático directo dos anticonvulsivantes dever-se-á, pelo menos em parte, à sua acção no metabolismo do ácido fólico, pelo que é lógica a administração de folato, pré-concepcional e durante a gravidez, às mulheres epiléticas.

ANTIBIÓTICOS – As **tetraciclina**s são o único grupo de antibacterianos com efeitos bem demonstrados sobre o feto, no qual provocam uma coloração amarelo-acastanhada dos dentes da primeira dentição devida a hipoplasia do esmalte; não estão identificadas anomalias da dentição definitiva ou de outros órgãos²¹.

Foi também descrita uma coloração cutânea acinzentada nos recém-nascidos de mães medicadas com cloranfenicol; por ser eliminado muito lentamente, é um potencial responsável por colapso cardiovascular no recém-nascido²².

OUTROS FÁRMACOS – **Lítio**: O carbonato de lítio é utilizado em terapêutica psiquiátrica tendo sido implicado, quando administrado na gravidez precoce, como

responsável por anomalias cardiovasculares graves, nomeadamente o síndrome de Ebstein, bem como malformações do sistema nervoso central²³. Ensaios prospectivos entretanto efectuados demonstraram que o risco teratogénico do lítio deve ser considerado, mas é muito menor do que o inicialmente descrito²⁴.

Penicilamina: A D-penicilamina é um quelante do cobre e de outros metais pesados usado no tratamento da artrite reumatóide e da cistinúria. Quando administrada durante longos períodos induz uma depleção do cobre suficiente para interferir na síntese e maturação do colágeno, provocando, em alguns dos fetos expostos, alterações do tecido conjuntivo (cutis laxa, hiperflexibilidade das articulações, etc.)²⁵. No entanto, tendo em conta que não existem alternativas terapêuticas credíveis para certas situações, como a doença de Wilson, a administração da penicilamina deve ser continuada durante a gravidez²⁶.

Talidomida: A talidomida é o mais bem conhecido dos teratogénios humanos. Os seus efeitos produzem-se durante um curto período da vida embrionária (do 22º ao 36º dias após a concepção) e traduzem-se, principalmente, por anomalias do desenvolvimento dos ossos longos dos membros (focomélia); os mecanismos pelos quais se produzem estes defeitos não estão completamente esclarecidos²⁶.

UTILIZAÇÃO DE OUTROS MEDICAMENTOS DURANTE A GRAVIDEZ

A grande maioria dos medicamentos mais correntemente utilizados não têm efeitos teratogénicos demonstrados; contudo, como não há estudos controlados para todos eles, é importante ter em conta algumas precauções na utilização de fármacos durante a gestação.

Anticonvulsivantes

Fenobarbital (*Bialminal*®, *Luminal*®) e **etosuximida**: Os dados disponíveis indicam que não têm quaisquer efeitos lesivos para o embrião e feto, mas só em relação ao fenobarbital existem estudos definitivos²⁶.

Antimicrobianos

Antibacterianos:

A maior parte dos antibióticos pode ser usada com segurança durante a gravidez, encontrando-se indicados no *Quadro 2* aqueles que comportam efeitos adversos potenciais para o feto²⁰.

A **penicilina** e os seus **derivados semi-sintéticos** atravessam facilmente a barreira placentária, atingindo níveis séricos fetais aproximados aos maternos. Os efeitos fetais da penicilina, ampicilina e amoxicilina têm sido bastante estudados, podendo considerar-se a sua administração completamente segura; é muito improvável que os derivados da penicilina de desenvolvimento mais recente, bem como associações com inibidores da beta-lactamase (ácido clavulânico, por exemplo) comportem riscos significativos²⁷.

As **cefalosporinas** também atingem elevadas concentrações no feto e têm sido largamente usadas na gravidez

Quadro 2 – Antibacterianos com efeitos adversos potenciais para o feto

Antibacteriano	Efeito adverso potencial
Aminoglicosídeos	Ototoxicidade (VIII par craniano)
Sulfonamidas	Hiperbilirrubinemia transitória RN
Nitrofurantoína	Hemólise transitória do RN
Fluoroquinolonas	Artropatia irreversível**
Cefalosporinas contendo MTT *	Hipoplasia testicular **

* MTT: N-metiltiotetrazol; ** Efeito descrito apenas em animais Modificado de Gistrap LC, Little BB, Cunningham FG, referência 20.

sem se ter verificado aumento de efeitos adversos; as cefalosporinas de segunda e terceira gerações em cuja molécula existe uma cadeia lateral de N-metiltiotetrazol (MTT) podem produzir hipoplasia testicular em animais de laboratório, mas esse efeito não foi observado no homem²⁸; a cefoxitina (*Mefoxin* ®), da segunda geração, não contém MTT na sua molécula.

A **eritromicina** atinge fracos níveis no sangue fetal, pelo que não constitui uma alternativa eficaz nas grávidas alérgicas à penicilina quando se pretendem obter efeitos terapêuticos no feto, como é o caso da sífilis; não estão descritos efeitos fetais indesejáveis.

Os **aminoglicosídeos** atingem concentrações fetais significativas. A estreptomina pode afectar o VIII par craniano; os outros antibióticos do grupo não estão devidamente estudados, mas presume-se que aumentem significativamente o risco de surdez neurossensorial congénita quando usados durante longos períodos^{29, 30}.

A **clindamicina** atravessa facilmente a placenta; só em situações excepcionais terá indicação para ser administrada durante a gravidez, sendo os seus efeitos sobre o embrião e o feto virtualmente desconhecidos³⁰.

As **sulfonamidas** passam rapidamente para a circulação do feto, podendo competir, a nível do compartimento fetal, com a ligação da bilirrubina à albumina e, por esse motivo, provocar hiperbilirrubinemia neonatal se forem administradas pouco tempo antes do parto²⁶. O trimetoprim, muito frequentemente associado às sulfonamidas, é um fraco antagonista do ácido fólico, mas não estão descritos efeitos fetais adversos^{31,32}.

À **nitrofurantoína** não são atribuídas anomalias fetais significativas, estando apenas contra-indicada em grávidas com défice de glucose-6-fosfato desidrogenase por aumentar o risco de hemólise fetal e neonatal^{22, 33}.

Apesar de não terem sido descritos efeitos adversos das **fluoroquinolonas** (Norfloxacin - *Noroxin* ®, *Uroflox* ®; Ciprofloxacina - *Ciproxina* ®, *Giroflox* ®, etc.) no feto humano, deve evitar-se a sua utilização na grávida por se ter observado a ocorrência de artropatia irreversível do feto em experimentação animal²⁰.

À excepção da estreptomina, os **tuberculostáticos** não demonstraram afectar significativamente o feto^{34, 35}.

Antimicóticos

Os antimicóticos **derivados do econazol** podem ser usados na gravidez por não comportarem riscos fetais³⁶,

o mesmo sucedendo com a **anfotericina B**²⁰. No que respeita à **griseofulvina** não existem estudos suficientes que assegurem a sua inocuidade²⁰.

Antivirais:

A utilização do **aciclovir** (*Zovirax* ® e outros), sistémica ou local, não implica riscos para o feto; contudo, tendo em conta que as populações estudadas são ainda relativamente pequenas, é recomendado que o fármaco só seja utilizado por via sistémica em situações de infecção herpética com elevado risco para a vida materna³⁷.

A **ribavirina** (*Virazide* ®) é um potente teratogénico nos roedores; não existem estudos adequados na espécie humana, pelo que não deve ser usada em grávidas.

Apesar de não haver dados muito extensos, a **zidovudina** ou AZT (*Retrovir* ®), utilizado no tratamento do SIDA, parece não ter efeitos teratogénicos, podendo mesmo contribuir para a prevenção da infecção congénita pelo HIV²⁰.

Dos outros fármacos antivirais não existem dados suficientes sobre o seu uso durante a gestação.

Antiparasitários:

O **metronidazol** (*Flagyl* ®) e outros derivados do **imidazol**, usados correntemente para o tratamento da tricomoníase e de outras parasitoses, não demonstraram ter potencial teratogénico para a espécie humana^{38, 39}.

Os antimaláricos **cloroquina** (*Resochina* ®), **hidroxicloroquina** (*Plaquinol* ®), **pirametamina** e mesmo o **quinino**, quando usados em doses profiláticas ou terapêuticas, não estão associados ao aumento de malformações fetais.

No tratamento da toxoplasmose, para além da já referida pirametamina, utiliza-se a **espiramicina** (*Rovamycine* ®) e a **sulfadiazina** (*Labdiazina* ®, etc.) não havendo dados publicados sobre os efeitos fetais destes dois últimos fármacos; no entanto, a espiramicina tem sido muito usada durante a gravidez sem, até ao momento, terem surgido dúvidas sobre a sua inocuidade para o embrião e feto.

Também não existem dados suficientes sobre os efeitos fetais dos medicamentos **anti-helmínticos** (mebendazol - *Noverme* ®, *Pantelmin* ®; tiabendazol - *Tiabene* ® e pirantel - *Combantrin* ®), os quais são correntemente utilizados para desparasitar as grávidas nos países tropicais.

Terapêutica cardiovascular

A maioria dos medicamentos usados no tratamento das doenças cardiovasculares não apresentam riscos embriofetais, à excepção dos anticoagulantes cumarínicos, cujos efeitos já foram descritos a propósito da Varfarina. Os fármacos com **riscos potenciais** estão indicados no *Quadro 3*.

Anticoagulantes

A alternativa lógica aos derivados cumarínicos é a **heparina**, a qual, não atravessando a barreira placentária, não tem efeitos sobre o feto.

Anti-hipertensores

No estado actual dos conhecimentos, as grávidas hipertensas não devem ser tratadas com fármacos pertencentes aos grupos indicados no *Quadro 3*. Apesar de ter sido

Quadro 3 – Riscos potênciais da terapêutica cardiovascular para o feto

Fármaco	Possível efeito adverso
Bloq. canais do cálcio	Diminuição do fluxo placentário, depressão do miocárdio e paragem cardíaca fetais
Diazóxido	Hiperglicémia; anomalias das faneras
Nitroprussiato de sódio	Toxicidade do cianeto *
Furosemida	Diminuição do fluxo placentário, hiperbilirrubinémia
Espironolactona	Feminização do feto masculino
Acetazolamida	Anomalias dos membros*
Tiazidas	Trombocitopenia neonatal
Inibidores do ECA**	Malformações renais, anúria

* Descrito apenas em animais; ** Enzima de Conversão da Angiotensina II

levantada a hipótese de os **bloqueadores beta-adrenérgicos**, nomeadamente o **propranolol** (*Inderal*®) e o **atenolol** (*Tenormin*®), poderem ser responsabilizados por crescimento fetal deficiente, bradicárdia e hipoglicémia fetal e neonatal⁴⁰, estes fármacos têm sido largamente usados em grávidas sem ocorrerem efeitos fetais significativos. Também a **metildopa** (*Aldomet*®) e a **hidralazina** (*Apresolina*®, *Nepresol*®) têm uso generalizado na gravidez sem acções adversas.

Os **inibidores do enzima conversor da angiotensina**, entre os quais o mais conhecido é o **captopril** (*Capoten*®, *Tensopril*®, etc.), podem causar anomalias nefrológicas no feto e recém-nascido, pelo que o seu uso deve ser proscrito nas grávidas^{41, 42}.

Diuréticos

Os diuréticos têm indicações restritas na gravidez por interferirem com a normal expansão plasmática, só devendo ser usados em situações muito concretas como a hipertensão crónica grave ou o edema pulmonar agudo. Nestas circunstâncias, apesar dos possíveis efeitos indicados no *Quadro 3*, o benefício da utilização das **tiazidas** ou da **furosemida** ultrapassa os riscos⁴³. A **espirolactona** e a **acetazolamida** não devem ser prescritos a grávidas^{44, 45}.

Antiarrítmicos

Não existem estudos devidamente controlados dos possíveis efeitos adversos dos antiarrítmicos sobre o embrião e o feto. Os mais habitualmente usados parecem não causar alterações com significado, pelo que é lícito o uso, em situações maternas que o justifiquem, de **digoxina**, **quinidina**, **lidocaína** e similares. O **bretílio** e a **amiodarona**, usadas para a terapêutica de situações muito graves (taquicárdia e fibrilhação ventriculares), podem também ser usados⁴⁶. Por poder provocar contracções uterinas deve ser evitada a utilização da **disopiramida**.

Antianginosos

Os antianginosos também não estão suficientemente testados na gravidez, devendo ser usados apenas em situações maternas graves. O grupo dos **nitritos orgânicos** e o **dipiridamol** (*Persantin*®) parecem ser os mais

inócuos. Os possíveis riscos fetais dos **bloqueadores dos canais do cálcio**, como o **verapamil** (*Isoptin*®) e outros, são indicados no *Quadro 3*.

Terapêutica anti-asmática

Entre 1 e 3% das grávidas são asmáticas confirmadas. Os fármacos mais habitualmente usados para o tratamento da asma (**broncodilatadores beta-adrenérgicos** e **corticosteróides**) são relativamente seguros na gravidez, pelo que devem ser prescritos nas posologias habitualmente indicadas fora do estado gravídico. De notar que os beta-miméticos também são largamente usados para a inibição da contractilidade uterina, não estando descritos efeitos teratogénicos^{47, 48}.

Psicofármacos

O tratamento das doenças psiquiátricas deve ser prosseguido durante a gravidez já que a sua brusca supressão pode ser extremamente gravosa para a gestante. Exceptua-se o tratamento com **lítio** pelos efeitos teratogénicos anteriormente indicados.

Sedativos, hipnóticos e tranquilizantes

O uso do **fenobarbital** na gravidez já foi discutido a propósito da terapêutica anticonvulsivante. Outros **barbitúricos** de uso comum como o secobarbital e o butalbital não produzem efeitos embrio-fetais significativos.

As **benzodiazepinas**, nomeadamente o **diazepam** (*Valium*®), foram implicadas na ocorrência de anomalias faciais e cardiovasculares; tal não foi confirmado em estudos subsequentes, pelo que podem ser administradas na gravidez⁴⁹. No entanto, deve ter-se em conta que estes fármacos, quando administrados muito perto do parto, podem provocar no recém-nascido alterações transitórias: hipotonia, hipotermia, depressão respiratória e dificuldades da sucção.

Antidepressivos

Os antidepressivos **tricíclicos**, entre os quais amitriptilina (*Tryptizol*®) é um exemplo clássico, não tem efeitos teratogénicos (se bem que tenham sido descritas anomalias dos membros, o que não foi ulteriormente confirmado)⁵⁰.

Sobre os **inibidores da monoamino-oxidase** (MAO) não existem estudos adequados sobre o seu uso na gravidez.

Quanto à **fluoxetina** (*Prozac*®), segundo os dados do fabricante, a incidência de anomalias fetais não foi superior à esperada na população em geral⁵¹.

Antipsicóticos

As **fenotiazinas** (clorpromazina - *Largactil*®, prometazina - *Fenergan*®, etc) são largamente usadas na gravidez como antieméticos, não estando descritas malformações a elas associadas⁵². Também a **tioridazina** (*Melleril*®) e a **trifluoperazina** (*Asterfenazina*®) se mostraram inócuas para o feto em vários ensaios epidemiológicos.

Não há estudos apropriados acerca dos efeitos sobre o embrião e o feto de outros antipsicóticos (haloperidol, tiotixeno, loxapine, clorprotixeno, etc.)

Analgésicos

Os analgésicos são os fármacos mais frequentemente prescritos às grávidas, sendo a maioria deles destituídos de efeitos relevantes no embrião e feto.

Salicilatos e paracetamol

A **aspirina** está disponível há mais de um século e tem sido largamente usada na gravidez sem ocorrerem malformações fetais significativas; no entanto, por ser inibidora da sintetase das prostaglandinas e poder ser responsável por síndromes hemorrágicas devidos à alteração da agregação plaquetária, o seu uso prolongado em doses terapêuticas deve ser evitado⁵³. Por outro lado, o efeito anti-agregante plaquetário de pequenas doses de aspirina (1-2 mg/kg de peso da grávida) tem sido aproveitado para a profilaxia da hipertensão induzida pela gravidez.

O **paracetamol** é o analgésico de primeira escolha na grávida.

Anti-inflamatórios não esteróides

Estão comercializados muitos medicamentos deste grupo. O mais utilizado na gravidez é a **indometacina** (*Indocid*®) por ter uma potente acção tocolítica. Estes fármacos são, tal como a aspirina, inibidores da sintetase das prostaglandinas, podendo provocar constricção do canal arterial e acentuada redução do volume do líquido amniótico, principalmente se forem administrados depois da 32ª semana e por períodos superiores a 3 dias; se for evitada a sua administração nestas circunstâncias os efeitos adversos são pouco intensos e reversíveis^{54, 55, 56}.

Narcóticos

Não estão descritas malformações causadas por estes fármacos. Quando usados por largos períodos de tempo podem causar um síndrome de privação no recém-nascido²⁰. A **meperidina** (*Demerol*®) é muito usada para a analgesia do parto, podendo provocar depressão respiratória neonatal, reversível pela naloxona.

Medicação tiroideia

A **tiroxina** atravessa escassamente a placenta e não tem sido associada a anomalias fetais²⁰.

Os **medicamentos anti-tiroideus** atingem níveis fetais significativos. O **propil-tiouracilo** (*Propylcil*®) pode provocar hipotiroidismo no feto, mas essa complicação não é muito frequente quando são usadas as posologias mais comuns. O **metimazol** não parece provocar anomalias fetais de relevo⁵⁷. O **iodeto de potássio** bloqueia a libertação das hormonas tiroideias, podendo provocar no feto bócio hipotiroideu, mas é pouco provável este efeito quando os iodetos são administrados à grávida de um modo agudo.

Imunossupressores

A utilização dos **corticosteróides** na gravidez é isenta de efeitos adversos para o feto, como foi assinalado a propósito dos medicamentos anti-asmáticos.

No respeitante à **azatioprina** (*Imuran*®) e à **ciclosporina** (*Sandimmun*®) não há estudos definitivos sobre os seus efeitos embrio-fetais mas, tendo em conta que são

fármacos imprescindíveis para prevenir a rejeição dos transplantes renais, a sua administração não deve ser suspensa durante a gravidez.

Antineoplásicos

Todos os agentes antineoplásicos têm um importante potencial teratogénico quando usados no período da organogénese^{9,10,11,12}. Após esta fase do desenvolvimento intra-uterino o seu efeito mais importante relaciona-se com o crescimento fetal deficiente, pelo que os benefícios potenciais para a preservação da vida materna ultrapassam os riscos fetais.

Progestagénios e combinações estrogénios-progestagénios

Quer os progestagénios isolados, quer em associação com estrogénios, têm sido usados na gravidez precoce para o tratamento da ameaça de abortamento ou, inadvertidamente, pela continuação da tomada de contraceptivos orais depois de a gravidez estar estabelecida. Da grande soma de publicações sobre este assunto pode ser concluído o seguinte:

- Mesmo que os progestagénios e as combinações progestagénios-estrogénios tenham algum potencial teratogénico para a espécie humana, este risco é de tal forma diminuto que não tem significado biológico;
- A exposição do embrião masculino, no período de vulnerabilidade, aos progestagénios derivados da testosterona (etisterona, noretindrona, norgestrel e noretinodiol) pode duplicar a possibilidade de aparecimento de hipospádias, mas o risco mantém-se muito baixo (14/1000)²⁶.

OUTRAS SUBSTÂNCIAS

ÁLCOOL – Os hábitos alcoólicos maternos podem provocar o *síndrome fetal alcoólico*, principalmente quando a ingestão diária de álcool pela grávida excede os 80 gramas, mas podendo surgir anomalias fetais a partir dos 40 gramas de álcool por dia. O diagnóstico do síndrome é estabelecido quando, existindo história de alcoolismo materno, se encontram os seguintes dados⁵⁷:

- Deficiente crescimento fetal e neonatal;
- Anomalias do sistema nervoso central:
 - Anomalias neurológicas (irritabilidade do recém-nascido)
 - Desenvolvimento mental e intelectual retardado
- Duas das seguintes anomalias morfológicas:
 - Microcefalia
 - Micro-oftalmia ou fendas palpebrais encurtadas
 - Lábio superior fino e maxilar superior alargado

Além destas anomalias características, o álcool pode ser a causa de outras malformações, particularmente do coração e do esqueleto.

Pensa-se que alcoolémias persistentemente elevadas podem perturbar o desenvolvimento do SNC. No primeiro trimestre o álcool actua essencialmente como teratogénio, alterando a organização tissular do embrião; na segunda metade da gravidez interfere no crescimento

somático e no desenvolvimento intelectual, pelo que a cessação da ingestão de álcool é sempre benéfica em qualquer momento da gravidez.

TABACO – Os hábitos tabágicos maternos (mais de 5 cigarros por dia) interferem com o crescimento fetal, observando-se uma diminuição média de 200 gramas no peso dos recém-nascidos das mães fumadoras quando comparado com o dos filhos de não fumadoras com o mesmo tempo de gestação⁵⁸.

A causa do deficiente crescimento fetal será a isquemia e a hipoxemia produzidas quer pela nicotina, com potentes efeitos vasoconstritores, quer pelo monóxido de carbono, que compete com o oxigênio na sua ligação à hemoglobina. Os efeitos fetais imediatos relacionáveis com o aumento brusco da nicotinemia, após a grávida fumar um cigarro, são os seguintes: taquicardia fetal mantida durante, pelo menos, 10 minutos, diminuição da variabilidade da frequência cardíaca fetal e quase completa abolição dos movimentos do feto⁵⁹.

O tabagismo materno não tem sido relacionado com malformações fetais, mas associa-se ao aumento de incidência de abortos do segundo trimestre, descolamento da placenta, parto pré-termo, rotura prematura das membranas e mortalidade perinatal.

COCAÍNA – O uso de cocaína pela grávida tem sido indicado como causa de algumas malformações fetais, embora não existindo provas definitivas dessa relação. É indubitável o seu efeito vasoconstritor nos vasos placentários e fetais, pelo que o feto poderá estar sujeito a isquemia e infartos, em especial ao nível do SNC⁶⁰; à semelhança do tabagismo, pode ser a causa de atraso de crescimento fetal, parto pré-termo, descolamento prematuro da placenta, etc.⁶¹ Pode também provocar um síndrome de abstinência neonatal.

ANFETAMINAS – O aumento da frequência de anomalias congénitas não parece estar aumentada com o uso destas substâncias durante a gravidez.

OPIÁCEOS – A heroína é a substância deste grupo mais divulgada entre os toxicodependentes, estando associada a incidência aumentada de atraso de crescimento, parto pré-termo e morte perinatal. O síndrome de abstinência neonatal ocorre em 30-90% do recém-nascidos expostos *in utero* à heroína⁶². Parece não haver um risco aumentado de malformações fetais causadas pelos opiáceos, mas pode ocorrer um perigo adicional devido à adulteração da heroína com outras substâncias (estricnina, quinino, coumadina, etc.) e, por razões óbvias, à contaminação pelos vírus da hepatite B e do SIDA⁶³.

CANNABIS – Apesar de ter sido sugerido que o consumo de **marijuana** durante a gravidez poderia ser a causa de anomalias de redução dos membros ou atraso de crescimento intrauterino, esses efeitos não foram confirmados^{64, 65}.

CAFEÍNA – A ingestão de mais de 300 mg/dia de cafeína (3 chávenas de café ou um volume equivalente

de bebidas contendo cafeína, como a Coca-Cola) pode afectar o normal crescimento fetal⁶⁶. Não estão descritas malformações provocadas pela cafeína.

RADIAÇÕES IONIZANTES E ULTRASSONS

EXAMES RADIOLÓGICOS – Os efeitos teratogénicos dos Raios X usados em técnicas diagnósticas têm sido campo de ampla especulação. Está hoje estabelecido que a irradiação pélvica inferior a 5 rads não comporta quaisquer riscos para o embrião ou para o feto; mesmo exposições entre 5 e 10 rads não parecem afectar significativamente o produto de concepção na espécie humana⁶⁷.

Como as dosagens de radiação X usadas em exames de rotina raramente excedem o total de 1 rad ao nível das gónadas, (*Quadro 4*) devemos considerar que o risco teratogénico é praticamente negligenciável⁶⁸. Contudo, seguindo a regras de precaução máxima, não deverão ser executados *exames radiológicos de rotina* em grávidas, pelo que deve ser sempre indagada a data do início do último período menstrual em mulheres que não usam métodos contraceptivos eficazes; em contrapartida, os *exames radiológicos imprescindíveis* para esclarecer uma situação clínica significativa devem ser executados sem hesitação, usando as menores exposições possíveis e protegendo a região pélvica com uma cobertura de chumbo.

Quadro 4 – Irradiação Fetal em exames radiológicos comuns

Tipo de exame	Rads por exame (média)
Torax	0,01
Série gastro-duodenal	0,56
Clister opaco	0,80
Urografia de eliminação	0,40
Abdomen simples	0,30
Colecistografia	0,30
Coluna lombar	0,28
Bacia	0,04

Adaptado e modificado de Penfil RL, Brown ML, referência 68

RADIOTERAPIA – Quando é necessário submeter uma grávida às doses muito elevadas que são aplicadas na terapêutica pelas radiações, o feto pode ser afectado (microcefalia, atraso mental)²⁶.

RAIOS CATÓDICOS – A radiação emitida pelos televisores e pelos monitores de computador não exerce efeitos deletérios sobre o embrião e o feto.

ULTRASSONS – Com os ultrassons de alta frequência usados para diagnóstico em Obstetrícia e Ginecologia (Ecografia, Cardiotocografia, Fluxometria) não ocorre o fenómeno de ressonância que se observa nos de baixa frequência que se utilizam em fisioterapia; também a maior parte da energia é dissipada sob a forma de calor. Por estes motivos, não são atribuíveis quaisquer acções teratogénicas ou lesivas do feto (por exemplo, fenómenos de cavitação tissular) aos exames ecográficos obstétricos⁶⁹.

OUTROS AGENTES EXTRÍNSECOS

AGENTES AMBIENCIAIS – Podem considerar-se agentes ambientais todos os produtos químicos relacionados com a actividade profissional e com a poluição do ar, água e alimentos, nomeadamente por pesticidas. A esmagadora maioria destes agentes não está devidamente estudada quanto aos seus efeitos teratogénicos. São excepção o metil-mercúrio (microcefalia, atraso mental, paralisia cerebral), o chumbo (abortos de repetição, morte fetal, toxicidade para o SNC) e os bifenilos clorados (coloração cutânea acastanhada no recém-nascido, atraso de crescimento, exoftalmia).

HIPERTERMIA – A hipertermia (exposição fetal a temperaturas iguais ou superiores a 38,9° C) pode provocar anomalias no recém-nascido: atraso de crescimento, defeitos do SNC (atraso mental, microcefalia, hipotonia, micro-oftalmia), dismorfias dos primeiro e segundo arcos branquiais (hipoplasia facial, micrognatismo, fenda labial e/ou palatina, pavilhões auriculares dismórficos). O aumento de temperatura relacionado com estas alterações pode ser provocado pelo uso continuado durante a gravidez de sauna e banhos de imersão muito quentes e por síndromes febris maternos prolongados⁷⁰.

FACTORES MECÂNICOS – A compressão mecânica do feto, causada por situações de virtual ausência de líquido amniótico devida a uma muito prolongada rotura das membranas ou à incapacidade de produção em casos de agenésia renal bilateral (Síndrome de Potter), pode provocar deformações muito graves, principalmente do maciço facial e da abóbada craniana.

As bridas amnióticas, quando comprimem segmentos do corpo fetal, podem causar amputações dos membros e outras deformações somáticas.

BIBLIOGRAFIA

- LITTLE BB, GILSTRAP LC, CUNNINGHAM FG: Medication use during pregnancy. Part 1: Concepts of human teratology. Williams' Obstetrics, 18ª edição, supl. 10. Norwalk CT. Appleton & Lange 1991
- DAI WS, HSU M, ITRI LM: Safety of pregnancy after discontinuation of isotretinoin. Arch Dermatol 1989; 125: 362
- DIGIOVANNA JJ, ZECH LA, RUDEL ME, et al: Etretinate: Persistent serum levels of a potent teratogen. Clin Res 1984; 32: 579
- ROSA FW: Virilization of the female fetus with maternal Danazol exposure. Am J Obstet Gynecol 1984; 149: 99
- HERBST AL, POSKANZER DC, ROBBOY SJ, et al: Prenatal exposure to stilbestrol: A prospective comparison of exposed female offspring with unexposed controls. N Engl J Med 1975; 292: 334
- STILLMAN RJ: In utero exposure to diethylstilbestrol: Adverse effects on the reproductive tract performance in male and female offspring. Am J Obstet Gynecol 1982; 142: 905
- HALL JG, PAULI RM, WILSON K: Maternal and fetal sequelae of anticoagulation during pregnancy. Am J Med 1980; 68: 122
- STEVENSON RE, BURTON M, FERLAUTO GJ, TAYLOR HA: Hazards of oral anticoagulants during pregnancy. JAMA 1980; 243: 1549
- WARKANY J: Aminopterin and methotrexate: Folic acid deficiency. Teratology 1978; 7: 353
- MILUNSKY A, GRAEF JW, GAYNOR MF: Methotrexate-induced congenital malformations. J Pediatr 1968; 72: 790
- DIAMOND I, ANDERSON MM, MCCREADIE SR: Transplacental transmission of busulfan (Myleran) in a mother with leukemia: Production of fetal malformations and cytomegaly. Pediatrics 1960; 25: 85
- KIRSHON B, WASSERSTRUM N, WILLIS R, et al: Teratogenic effects of first trimester cyclophosphamide therapy. Obstet Gynecol 1988; 72: 462
- HANSON JW, SMITH DW: The fetal hydantoin syndrome. J Pediatr 1975; 87: 285
- KELLY TE: Teratogenicity of anticonvulsant drugs. I. Review of the literature. Am J Med Genetics 1984; 19: 413
- ZACKAI EH, MELLMAN WJ, NEIDERER B, HANSON JW: The fetal trimethadione syndrome. J Pediatr 1975; 87: 280
- NIEBYL JR, BLAKE DA, FREEMAN JM, LUFT RD: Carbamazepine levels in pregnancy and lactation. Obstet Gynecol 1979; 53: 139
- JONES KL, LACRO RV, JOHNSON KA, ADAMS J: Pattern of malformations in children of women treated with carbamazepine during pregnancy. N Engl J Med 1989; 320: 1661
- ROSA FW: Spina bifida in infants of women treated with carbamazepine during pregnancy. N Engl J Med 1991; 324: 674
- JAGER-ROMAN E, DEICHL A, JAKOB S, et al: Fetal growth, major malformations, and minor anomalies in infants born to woman receiving valproic acid. J Pediatr 1986; 108: 997
- GILSTRAP LC, LITTLE BB, CUNNINGHAM FG: Medication use during pregnancy. Part 2. Special considerations. Williams' Obstetrics, 18ª edição, supl. 11. Norwalk, CT, Appleton & Lange 1991
- ASELTON P, JICK H, MILUNSKY A, et al: First-trimester drug use and congenital disorders. Obstet Gynecol 1985; 65: 451
- MATTINSON DR, JELOVSEK FR: Risk assessment for developmental toxicity: effects of drugs and chemicals on the fetus. In *Medicine of the fetus and mother*, Reece, Hobbins, Mahoney, Petrie, ed, cap 23. JB Lippincott Company, Filadélfia 1992
- WEINSTEIN MR, GOLDFIELD MD: Cardiovascular malformations with lithium use during pregnancy. Am J Psychiatry 1975; 132: 529
- EDMONDS LD, OAKLEY G: Ebstein's anomaly in maternal lithium exposure during pregnancy. Teratology 1990; 41: 551
- HARPEY J-P, JAUDON M-C, CLAVEL J-P, et al: Cutis laxa and low serum zinc after antenatal exposure to penicillamine. Lancet 1983; 2: 858
- JONES KL: Effects of therapeutic, diagnostic, and environmental agents. In *Maternal-Fetal Medicine, Principles and Practice*, Creasy e Resnik, ed, 3ª edição, cap. 12, WB Saunders Company, Filadélfia 1994
- LANDERS DV, GREEN JR, SWEET RL: Antibiotic use during pregnancy and the postpartum period. Clin Obstet Gynecol 1983; 26: 391
- MARTENS MG: Cephalosporins. Obstet Gynecol Clin N Am 1989; 16: 291
- GILSTRAP LC, LITTLE BB: Medication during pregnancy: maternal and embryofetal considerations. In: *High risk pregnancy, management options*. James, Steer, Weiner, Gonik, ed., cap. 17. WB Saunders Company, Londres 1994
- WEINSTEIN AJ, GIBBS RS, GALLASHER M: Placental transfer of clindamycin and gentamicin in term pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1976; 124: 688
- BRUMFITT W, PURSELL R: Trimethoprim/sulfametoxazole in the treatment of bacteriuria in women. J Infect Dis 1973; 128: 657
- ANDRADE L, GRAÇA LM, MEIRINHO M: Bacteriúria na gravidez: Interesse clínico na sua pesquisa e tratamento. O Médico 1977; 84: 415
- LENKE RR, VANDORSTEN JP, SCHIFFRIN BS: Pyelonephritis in pregnancy: A prospective randomized trial to prevent recurrent disease evaluating suppressive therapy with nitrofurantoin and close surveillance. Am J Obstet Gynecol 1983; 146: 953
- SNYDER Jr DE, LAYDE PM, JOHNSON MW, LYLE MA: Treatment of tuberculosis during pregnancy. Am Rev Respir Dis 1980; 122: 65
- BOBROWITZ ID: Ethambutol in pregnancy. Chest 1965; 66: 20
- ROSA FW, BAUM C, SHAW M: Pregnancy outcome after first trimester vaginitis drug therapy. Obstet Gynecol 1987; 69: 751
- ANDREWS EB, YANKASKAS BC, CORDERO JF, et al: Acyclovir in pregnancy registry: Six years experience. Obstet Gynecol 1992; 79: 7
- PETERSON WF, STAUCH JE, RYDER CO: Metronidazole in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1966; 94: 343
- HAMMILL HA: Metronidazole, clindamycin, and quinolones. Obstet Gynecol Clin N Am 1989; 16: 317
- PRUYN SC, PHELAN JP, BUCHANAN GC: Long-term propranolol therapy in pregnancy: Maternal and fetal outcome. Am J Obstet Gynecol 1979; 135: 485
- ROTHBERG AD, LORENZ R: Can captopril cause fetal and neonatal renal failure? Pediatr Pharmacol 1984; 4: 189
- ROSA F, BOSCO L: Infant renal failure with maternal ACE inhibitors. Am J Obstet Gynecol 1991; 164: 273
- RODRIGUEZ SU, LEIKIN SL, HILLER MC: Neonatal thrombocytopenia associated with intrapartum administration of thiazide drugs. N Engl J Med 1964; 270: 881

44. HECKER A, HASAN SH, NEUMANN F: Disturbances in sexual differentiation of rat fetuses following spironolactone treatment. *Acta Endocrin* 1980; 95: 540
45. HIRSH KS, WILSON JG, SCOTT WJ, O'FLAHERTY EJ: Acetazolamide teratology and its association with carbonic anhydrase inhibition in the mouse. *Teratog Carcinog Mutagen* 1983; 3: 133
46. ROTMENSCH HH, ROTMENSCH S, ELKAYAM U: Management of cardiac arrhythmias during pregnancy: Current concepts. *Drugs* 1987; 33: 623
47. WALLACE RL, CALDWELL D, ANSBACHER R, OTTERSON W: Inhibition of premature labor by terbutaline. *Obstet Gynecol* 1978; 51: 387
48. HADDENGRA M, TOUWEN BCL, HUISJES JH: Longterm follow-up of children prenatally exposed to ritodrine. *Br J Obstet Gynecol* 1986; 1: 156
49. ROSENBERG L, MITCHELL A, PARSELLS JL, et al: Lack of correlation of oral clefts to diazepam use during pregnancy. *N Engl J Med* 1983; 309: 1982
50. RACHELEFSKY GS, FLYNT JW, EBBIN AJ, WILSON MG: Possible teratogenicity of tricyclic antidepressants. *Lancet* 1972; 1: 838
51. GOLDSTEIN DJ: Outcome of fluoxetine exposed pregnancies. *Am J Hum Genet* 1990; 47: A 136 (Suplemento)
52. FARKAS G, FARKAS Jr G: Teratogenic effects of hyperemesis gravidarum and of the customary drugs used in its therapy. *Zentralbl Gynakol* 1971; 10: 325
53. TURNER G, COLLINS E: Effects of regular salicylate ingestion in pregnancy. *Lancet* 1975; 2: 338
54. HEIJDEN BJ, CARLUS C, NARCY F, et al: Persistent anuria, neonatal death, and renal microcystic lesions after prenatal exposure to indomethacin. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 617
55. DUDLEY DKL, HARDIE MJ: Fetal and neonatal effects of indomethacin used as a tocolytic agent. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151: 181
56. HICKOCK DE, HOLLENBACH KA, REILLEY SD, NYBERG DA: The association between decreased amniotic fluid volume and treatment with nonsteroidal anti-inflammatory agents for preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160: 1525
57. JONES KI, SMITH DW, UELLAND CN, STREISSGUTH AP: Pattern of malformation in offspring of chronic alcoholic mothers. *Lancet* 1973; 1: 1267
58. US Department of Health and Human services. The health consequences of smoking for women: a report of the Surgeon General 1983. Washington DC: US Government Printing Office, Publication 410-889/1284: 808
59. GRAÇA LM, CARDOSO MC, CLODE N, CALHAZ-JORGE C: Acute effects of maternal cigarette smoking on fetal heart rate and fetal movements felt by the mother. *J Perinat Med* 1991; 19: 385
60. CHASNOFF IJ, BUSSEY ME, SAVICH R, STACK CM: Perinatal cerebral infarction and maternal cocaine use. *J Pediatr* 1986; 108: 456
61. CHERUKURI R, MINKOFF H, FELDMAN J, et al: A cohort study of alkaloidal cocaine (*crack*) in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1988; 72: 147
62. FINNEGAN LP, CONNOUGHTON JF, KRON RE, EMICH JP: Neonatal abstinence syndrome: assessment and management. In *Perinatal addiction*, Harbison, ed. Spectrum, Nova Iorque 1975
63. WEINBERG DS, MURRAY HW: Coping with AIDS: the special problems of New York City. *N Engl J Med* 1987; 317: 1469
64. FRIED PA, O'CONNELL CM: A comparison of the effects of prenatal exposure to tobacco, alcohol, cannabis and caffeine on birth size and subsequent growth. *Neurotoxicol Teratol* 1987; 9: 7
65. ZUCKERMAN B, FRANK DA, HINGSON R, et al: Effects of maternal marijuana and cocaine use on fetal growth. *N Engl J Med* 1989; 320: 762
66. WATKINSON B, FRIED PA: Maternal caffeine use before, during and after pregnancy and effects upon offspring. *Neurobehav Toxicol Teratol* 1985; 7: 9
67. SWARTZ RW, REICHLING BA: Hazards of radiation exposure for pregnant women. *JAMA* 1978; 239: 1907
68. PENFIL RL, BROWN ML: Genetically significant dose to the US population from diagnostic radiology. *Radiology* 1968; 90: 209
69. LYONS EA, DYKE C, CHEANG M: In utero exposure to diagnostic ultrasound: A six year follow-up. *Radiology* 1988; 166: 687
70. MILUNSKY A, ULCICKAS M, RORHMAN KJ, et al: Maternal heat exposure and neural tube defects. *JAMA* 1992; 268: 882