



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DA AMAZÔNIA
INSTITUTO DE SAÚDE E PRODUÇÃO ANIMAL
CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA

YNAÊ KAROLLINE DA ROCHA BRASIL DINIZ

**MALFORMAÇÕES FETAIS EM PRIMATAS NÃO HUMANOS: REVISÃO DE
LITERATURA E RELATOS DE CASOS**

BELÉM

2019

YNAÊ KAROLLINE DA ROCHA BRASIL DINIZ

**MALFORMAÇÕES FETAIS EM PRIMATAS NÃO HUMANOS: REVISÃO DE
LITERATURA E RELATO DE CASOS**

Monografia apresentada à Coordenadoria do curso de Medicina Veterinária da Universidade Federal Rural da Amazônia, para obtenção do título de Bacharel em Medicina Veterinária.

Área de Concentração: Patologia Veterinária.

Orientador: Prof. Dr. Washington Luiz Assunção Pereira.

BELÉM

2019

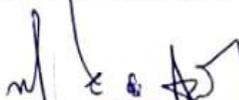
YNAÊ KAROLLINE DA ROCHA BRASIL DINIZ

**MALFORMAÇÕES FETAIS EM PRIMATAS NÃO HUMANOS: REVISÃO DE
LITERATURA E RELATOS DE CASOS**

Monografia apresentada à Coordenadoria do curso de Medicina Veterinária da Universidade Federal Rural da Amazônia, para obtenção do título de Bacharel em Medicina Veterinária. Área de Concentração: Patologia Veterinária.

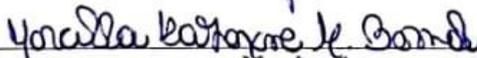
Data da aprovação: 19 de Novembro de 2019

Banca Examinadora:



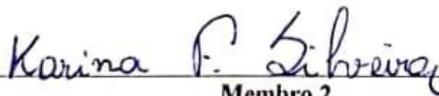
Orientador

Prof.º Dr.º Washington Luiza Assunção Pereira
Universidade Federal Rural da Amazônia



Membro 1

MV. Msc. Marcella Katheryne Marques Bernal
Universidade Federal Rural da Amazônia



Membro 2

MV. Msc. Karina Ferreira Silveira
Universidade Federal Rural da Amazônia

BELÉM – PA

2019

Dados Internacionais de Catalogação na
Publicação (CIP) Bibliotecas da Universidade
Federal Rural da Amazônia
Gerada automaticamente mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

- D585 Diniz, Ynaê Karolline da Rocha Brasil
 Malformações fetais em primatas não humanos: revisão de literatura e relato de casos / Ynaê
 Karolline da Rocha Brasil Diniz. - 2019.
 39 f. : il. color.
- Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Curso de Medicina Veterinária,
 Campus Universitário de Belém, Universidade Federal Rural da Amazônia, Belém,
 2019.
 Orientador: Prof. Dr. Washington Luiz Assunção Pereira
1. Teratologia. 2. Primatas. 3. Malformações. 4. Anomalias congênitas . I. Pereira, Washington
 Luiz Assunção, *orient.* II. Título

CDD 616.07

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente ao Deus da minha vida, pelo seu amor que me alcançou, pelo seu sacrifício feito em uma cruz e pela promessa que se cumpre a cada dia, de que estaria comigo todos os dias da minha vida me trazendo a paz em meio as adversidades.

Aos meus pais por todo amor, apoio, carinho e confiança em meu potencial.

A minha tia Aleteia, por ter me ensinado que o maior bem que temos nessa terra são os estudos, por todos os seus “puxões de orelha” com amor, que hoje me fizeram concluir uma etapa muito importante da minha vida, serei eternamente grata.

Aos meus irmãos Carlos e Katarina por serem minha motivação nos estudos e me fazerem sentir amada de uma forma inexplicável.

A minha prima e melhor amiga Larissa, por me entender tão bem e me dar os melhores conselhos, pelas nossas longas conversas e momentos felizes que ficarão guardados em meu coração eternamente.

As minhas amigas Rafaela, Josye, Louise e Mayra, por tornarem estes cinco anos de graduação mais fáceis, por todos os momentos felizes e pelas gargalhadas em meio aos medos e anseios que passamos juntas.

A minha Líder e discipuladora Bárbara, por cuidar de mim e tonar a caminhada mais leve.

Ao meu professor Washington, pela disposição, carinho, ensinamentos e paciência ao me orientar nesta monografia e suas orientadas Karina e Marcela por aceitarem compor minha banca avaliadora.

Ao tio Raimundo, pelas caronas na volta para casa que em muitos momentos sem dinheiro foram minha salvação, com absoluta certeza nunca irei esquecer tamanha bondade.

EPÍGRAFE

“A grandeza de uma nação e seu progresso moral pode ser julgados pela forma como seus animais são tratados.” Mahatma Gandhi

RESUMO

As malformações congênitas em PNH ocorrem no período de desenvolvimento embrionário com etiologia multicausal, ocasionam deformidades: aplasias, falhas na implantação de estruturas como assimetrias e até maiores comprometimentos estéticos e funcionais incompatíveis com a sobrevivência do animal. Tais malformações congênitas PNH são pouco descritas e possuem um impacto significativo para a prática clínica, pois acometem sistema nervoso central, esquelético e cardiovascular. O trabalho tem por objetivo geral, realizar revisão de literatura sobre as diversas malformações congênitas que ocorrem em PNH relatar casos de malformações observadas em espécies procedentes do Centro Nacional de Primatas, Belém, Pará. Bem como, o objetivo específico do presente estudo é Descrever os aspectos teratológicos de malformações em relatos de casos em espécies de PNH do setor de Patologia do Centro Nacional de primatas, localizado em Ananindeua/PA. Na revisão de literatura se corrobora para uma amplitude de causas teratogênicas em primatas não humanos, incluindo fatores físicos-ambientais como as radiações radiação ultravioleta que lesam o DNA animal; fatores infecciosos (transmissão vertical togavírus e citomegalovírus); fatores nutricionais (hipervitaminose A); fatores genéticos na ocasião da divisão celular. As Malformações congênitas em PNH foram agrupadas em hérnias, malformações de membros, fissuras labiopalatinas, defeitos do sistema nervoso central e outras malformações (cegueira, hidrocefalia, atresia anal, fístula retovaginal, malformações do sistema geniturinário e distúrbios na coloração dos pelos). Complementarmente, três casos clínicos foram analisados: o primeiro híbrido de *Callithrix jacchus* com *Callithrix penicillata* com hérnia abdominal e subdesenvolvimento radio ulnar, o segundo híbrido *C. jacchus* com *C. penicillata* com amelia em relação aos membros inferiores, o terceiro caso pulmão hipoplásico de *Saimiri sciureus*. Segundo a literatura os casos de anomalia congênita em PNH são incompatíveis com a sobrevivência do animal. No presente trabalho pode se sugerir que cruzamentos entre interespecies gerando animais híbridos favorecem ao aparecimento de mutações, ocasionando em malformações e, nos relatos de casos, o sistema esquelético foi o mais acometido pelas anomalias congênitas.

Palavras-chaves: Teratologia. Primatas. Malformações. Anomalias congênitas.

ABSTRACT

Congenital malformations in PNH occur during the embryonic development period with multicausal etiology, causing deformities: aplasia, failure to implant structures such as asymmetries and even greater aesthetic and functional compromises incompatible with animal survival. Such congenital PNH malformations are poorly described and have a significant impact on clinical practice as they affect the central nervous system, skeletal and cardiovascular system. The general objective of this study is to review the literature on the various congenital malformations that occur in PNH, to report cases of malformations observed in species coming from the Primate National Center, Belém, Pará. As well, the specific objective of the present study is to describe the teratological aspects of malformations in case reports of PNH species from the Pathology sector of the National Primate Center, located in Ananindeua/PA. The literature review corroborates a range of teratogenic causes in non-human primates, including physical and environmental factors such as ultraviolet radiation that damages animal DNA; infectious factors (vertical transmission togavirus and cytomegalovirus); nutritional factors (hypervitaminosis A); genetic factors at the time of cell division. Congenital malformations in PNH were grouped into hernias, limb malformations, cleft lip and palate, central nervous system defects, and other malformations (blindness, hydrocephalus, anal atresia, retovaginal fistula, genitourinary system malformations, and hair color disorders). In addition, three clinical cases were analyzed: the first *Callithrix jacchus* hybrid with *Callithrix penicillata* with abdominal hernia and radial ulnar underdevelopment, the second *C. jacchus* hybrid with *C. penicillata* with amelia in relation to the lower limbs, the third case of *Saimiri*'s hypoplastic lung sciureus. According to the literature, cases of congenital anomaly in PNH are incompatible with animal survival. In the present work, it can be suggested that interspecies crossbreeding generating hybrid animals favor the appearance of mutations, causing malformations and, in case reports, the skeletal system was the most affected by congenital anomalies.

Keywords: Teratology. Primates. Malformations. Congenital anomalies.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Malformações externas. Florida, Gainesville	21
Figura 2 – Focomelia e amelia em macaco-rhesus (<i>Macaca mulatta</i>). Gainesville, Florida, United States of America.....	23
Figura 3 – Filhote híbrido apresentando múltiplas malformações de membros e presença de hérnia. Belém, PA, 2019.....	27
Figura 4 – Filhote híbrido apresentando múltiplas e graves malformações de membros. Belém, PA, 2019.....	28
Figura 5 – Pulmão de <i>Saimiri sciureus</i> , lado esquerdo apresentando ausência do lobo cardíaco e subdesenvolvimento do lobo apical e diafragmático. Belém, PA, 2019	29

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CENP	Centro Nacional de Primatas
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
HDC.....	Hérnias Diafragmáticas Congênitas
MF	Mão em Fenda
MTR	Mão Torta Radial
MTU.....	Mão Torta Ulnar
PNH	Primatas Não Humanos

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 OBJETIVOS	14
2.2 Geral	14
2.3 Específicos	14
3 REVISÃO DE LITERATURA.....	15
3.1 Teratologia	15
3.2 Teratogênese	15
3.2.1 Fatores Ambientais	16
3.2.1.1 Físicos	16
3.2.1.2 Infeciosos	17
3.2.1.3 Nutricionais	18
3.2.1.4 Químicos	18
3.2.2 Fatores genéticos	19
3.3 Malformações em primatas não humanos	20
3.3.1 Hérnias	22
3.3.2 Malformações em membros	22
3.3.3 Fissura congênitas associada a outras malformações	23
3.3.4 Malformações SNC	24
3.3.5 Outras malformações	25
4 MÉTODO	27
4.1 Relato de casos	27
4.1.1 Caso clínico 1	27
4.1.1.1 Identificação e exame anatomopatológico	27
4.1.2 Caso clínico 2	28
4.1.2.1 Identificação e exame anatomopatológico	28
4.1.3 Caso clínico 3	29
4.2 Discussão	29

7 CONCLUSÃO.....	33
REFERÊNCIAS	34

1 INTRODUÇÃO

Durante a gestação, o embrião, pode sofrer anomalias de crescimento e aplasias, influenciadas pela nutrição, fatores químicos, genéticos, ambientais e infecciosos que levam a malformação fetal, também designada por malformação congênita. Enfatiza-se que modificações metabólicas e comportamentais também são incluídas por Moore e Persaud (2000) como anomalias. Contudo se afirma que os fatores que conduzem ao aparecimento das malformações podem resultar em pequenas assimetrias ou até defeitos com maiores comprometimentos estéticos e funcionais (SANTOS; DIAS, 2005).

A palavra malformação é utilizado na teratologia, origina-se do grego *teratos* que significa monstro, sendo empregada como o estudo dos monstros (GRUNERT; BIRGEL, 1989). Este ramo da ciência médica surgiu a partir do interesse do homem em entender as anormalidades estruturais presentes em neonatos (SOUZA, 1905). Atualmente esta não se limita apenas a descrever as deformidades físicas dos indivíduos acometidos, mas engloba também distúrbios funcionais e bioquímicos fora do padrão esperado para determinada espécie (COYLE et al., 1976).

Para Santos (1986) tais deformidades em animais podem ser classificadas em dois grupos: os hemíteros que possuem deformações que não afetará na sua morfofisiologia, e os monstros com malformações graves que prejudica no desenvolvimento morfofuncional. Ademais, podem ser únicas ou múltiplas, o que indicará a importância clínica da(s) patologia(s) encontrada(s) (MOORE; PERSAUD, 2000). Estruturalmente, classificam-se em quatro: malformação; ruptura (destruição ou alteração de estruturas já formadas); deformação (alteração na forma ou posição de alguma estrutura); displasia (organização anômala de células em algum tecido) (COSTA, 2005). Em virtude disto, as anomalias congênitas podem ser compatíveis com a vida ou letais (MIRANDA et al., 2013).

A etiologia das malformações é normalmente de caráter multifatorial (SANTOS, 2012), pois é resultado da combinação de fatores intrínsecos, geralmente associados à genética ou fatores extrínsecos por agentes infecciosos, ambientais, plantas tóxicas e agressões físicas (BROWN et al., 2007).

Em primatas não humanos (PNH) as malformações congênitas são pouco descritas e acometem principalmente o sistema nervoso central, músculo esquelético e cardiovascular, sendo comum o feto apresentar múltiplas deformidades: em membros inferiores, membros superiores, face e órgãos do sistema respiratório e trato gastrointestinal. Na literatura se descreveu nesses animais: polidactilia, braquidactilia, ectrodactilia, persistência do *truncus*

arteriosus, persistência do *ductus arteriosus*, defeito do septo ventricular, hidrocefalia e anencefalia (ANDRADE et al., 2010).

Deste modo o trabalho teve como objetivo realizar revisão bibliográfica acerca das malformações fetais em PNH, de modo a esclarecer seus mecanismos de formação e as consequências morfofuncionais nos animais afetados, além de apresentar três relatos de casos de PNH com diagnóstico patológico da região Norte do Brasil.

2 OBJETIVOS

2.2 Geral

Realizar revisão de literatura sobre as diversas malformações congênitas que acometem primatas não humanos e relatar casos de malformações observadas em espécimes procedentes do Centro Nacional de Primatas, Belém, Pará.

2.3 Específicos

- Identificar pela pesquisa bibliográfica, as causas e as principais anomalias do desenvolvimento de ocorrência em primatas não humanos; analisando o motivo de como alterações na morfologia do corpo determinam a incompatibilidade com a vida ou má qualidade dela, sendo esta última nos casos em que há sobrevivência do animal.
- Descrever os aspectos teratológicos de malformações em relatos de casos em espécies de primatas não humanos do setor de Patologia do Centro Nacional de primatas, localizado em Ananindeua/PA;

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Teratologia

Wilson (1973) define a teratologia como a ciência que estuda as causas, mecanismos e expressões de anomalias do desenvolvimento, seja de origem estrutural ou funcional. Malformação e anomalia congênita, também são termos comumente utilizados como sinônimos, deixando clara a existência da patologia desde o nascimento, ainda que seu diagnóstico seja tardio (CALONE et al., 2009).

As anomalias congênitas podem afetar tecidos, órgãos ou todos os órgãos de um sistema, variando desde defeitos sutis específicos, que afetam a qualidade de vida do animal, até os chamados "monstros" (SMITH, 2006), que são indivíduos que apresentam múltiplas deformidades, geralmente incompatíveis com a vida, levando ao aborto, aparecimento de natimortos ou morte logo após o nascimento (PIMENTEL et al., 2007).

Semelhantemente, Rodrigues et al. (2014) classificam as malformações em maiores e menores. As maiores fazem referência à agenesia completa ou parcial de estruturas fundamentais para sobrevivência, como por exemplo, o coração, incluindo também deformidades anatômicas que levam a alteração ou perda total da função de um órgão, enquanto as malformações menores se referem ao surgimento de um fenótipo atípico em detrimento do normal.

A severidade das anomalias depende principalmente da fase de desenvolvimento do feto em que houve modificação no evento fisiológico programado (SCHILD, 2001). Segundo Szabo (1989) o período da organogênese é o mais crítico, pois há maior divisão celular nas três camadas germinativas (ectoderme, mesoderme e endoderme), a qual darão origem aos órgãos rudimentares e passado este período, o embrião fica menos vulnerável aos fatores teratogênicos, com exceção das estruturas de crescimento tardio.

3.2 Teratogênese

Pensava que as anomalias congênitas eram apenas de origem genética, sendo o embrião protegido pela placenta de fatores externos (RODRIGUES; TERRENGUI, 2006). Porém, se sabe que a etiologia também pode ser de caráter ambiental, genética, ou resultado da interação de ambos (GERALDO NETO et al., 2001).

Os fatores ambientais são teratógenos (MACÊDO, 2010), logo, fica claro que esses fatores devem ser considerados como qualquer substância ou estímulo externo ao genoma, capaz de provocar o aparecimento das malformações (DICKE, 1989).

A ação dos agentes teratogênicos depende de múltiplas variáveis se destacando: estágio de desenvolvimento do conceito em que houve a exposição, com agravante nas fases iniciais da embriogênese; relação entre dose e efeito, de modo que o aparecimento das anomalias está ligado ao aumento da dose do agente, perpassando desde nenhuma sequela até a morte do embrião; genótipo materno-fetal, determina a susceptibilidade ou resistência aos diferentes tipos de teratógenos; mecanismo patogênico específico de cada agente (WILSON, 1977).

Contudo, ainda há carência de informações sobre a etiologia das diversas alterações já descritas na literatura, sendo comumente associadas a um caráter multifatorial resultado em um obstáculo para a prevenção das mesmas (SANTOS, 2012). De acordo com Leipold et al. (1972) os sistemas mais acometidos dentre as espécies de PNH envolvem o sistema nervoso central, esquelético e muscular.

3.2.1 Fatores Ambientais

3.2.1.1 Físicos

O principal fator teratogênico físico é a radiação, que pode ser definida como a propagação de energia através de ondas eletromagnéticas ou partículas em alta velocidade no espaço, tendo a capacidade durante seu curso de interagir com a matéria orgânica. Dependendo dos seus efeitos a radiação pode ser ionizante ou não ionizante (GROEN; BAE; LIM, 2012).

A radiação não ionizante possui pouca energia para remover elétrons dos átomos, não ocorrendo excitação nas moléculas, logo são mais estáveis. Por outro lado, as radiações ionizantes possuem energia suficiente para retirar elétrons, seja direta ou indiretamente, transformando os átomos e moléculas em íons, que levarão ao aparecimento de modificações na estrutura da matéria, dado como exemplo o raio-X, bastante utilizado na prática médica (GROEN; BAE; LIM, 2012).

Do ponto de vista biológico fica claro que a radiação pode interagir com as células do organismo causando modificações estruturais, sendo maiores as implicações teratogênicas

quando o DNA é afetado (POUGET; MATHER, 2001). Almeida (2007) cita que a percentagem de danos resultantes está sujeita ao tempo de exposição, resistência do tecido, dose e quantidade de radiação que atingiu o corpo.

Dentre os diversos danos que a radiação ionizante pode causar ao DNA, os mais expressivos são as quebras em sua cadeia dupla, podendo ser parcial ou total quando atingem as duas hélices, tais rompimentos afetam diretamente a constituição dos cromossomos durante a divisão celular, ocasionando as comumente chamadas “aberrações cromossômicas” que darão origem a diversas anomalias congênicas (LLOYD; DOLPHIN, 1977).

3.2.1.2 Infeciosos

As malformações congênicas causadas por agentes infecciosos ocorrem pela capacidade de alguns microrganismos ultrapassarem a barreira placentária (INAKI; OLIVEIRA; OLIVEIRA, 2009), via de transmissão vertical, que pode ocorrer de forma ascendente, através do canal cervical durante o parto; hematogena responsável pela penetração de diferentes agentes como vírus, bactérias e protozoários na circulação placentária; e pelo aleitamento materno (COSTA et al., 2013).

Certamente, microrganismos podem afetar o desenvolvimento do concepto em qualquer período da gestação, desde que este seja exposto, toda via só terá ação teratogênica em tecidos que ainda estão em formação (SINOWATZ, 2010), podendo ocasionar no aparecimento de anomalias ao nível de sistema nervoso (SILASI et al., 2015). Dezen. et al. (2013) apontam que a dificuldade no diagnóstico de BVDV nos bovinos, deve-se a ausência de malformações nos bezerros e o não acontecimento de mumificação do feto.

Outros agentes virais que tem caráter teratogênicos são o togavírus e o citomegalovírus. Um exemplo é a cegueira congênita devido à infecção por togavírus e pelo citomegalovírus que devem ser considerados como possíveis teratogênicos. Rawlins et al. (1983), assinala que anomalias congênicas espontâneas ocorrem com menos frequência nos macacos *Rhesus*, *Macaca mulata*, na Ilha de Cayo Santiago em Cuba, mas consideram que os teratismos observados nos macacos recém-nascidos são causados por uma etiologia viral que merece uma investigação mais aprofundada.

3.2.1.3 Nutricionais

A dieta das fêmeas prenhes também é apontada como um fator importante para o desenvolvimento normal do embrião, visto que o excesso ou carência de determinados nutrientes já foram correlacionados ao aparecimento de anomalias congênitas em animais (JENSEN; SWIFT, 1982). O exemplo está na hipervitaminose A, que durante o período inicial da gestação tem efeito teratogênico (BASU, 1983) pelos danos que seus metabólicos causam aos genes, comprometendo a transmissão da informação genética correta para formação tecidual, por este motivo é contraindicada durante a gravidez (TZIMAS; NAU, 2001).

São descritos também casos de espinha bífida e anencefalia por deficiência de ácido fólico durante a gestação (SANTOS; PEREIRA, 2007). Os mecanismos de atuação deste composto no fechamento do tubo neural ainda não estão esclarecidos (FREY; HAUSER, 2003), mas sabe-se que tem papel importante na síntese de purinas, pirimidinas, sua carência altera a síntese de DNA levando a cromossomos anômalos (VITOLLO, 2003).

3.2.1.4 Químicos

Os PNH foram reconhecidos como modelos para o estudo da toxicidade no desenvolvimento (teratologia) após a tragédia da talidomida e desde então, eles têm desempenhado papéis importantes nos testes de medicamentos para segurança humana e como modelos para o estudo de malformações específicas comumente vistas em crianças. Os PNH são particularmente valiosos quando houver resultados ambíguos em outras espécies de laboratório comumente usadas, quando o medicamento/produto químico é provavelmente usado durante a gravidez, e em produtos biotecnológicos derivados de seres humanos que geralmente não são bioativos em espécies não íntimas (ANDREW; HENDRICKX; BINKERD, 1990).

Substâncias químicas podem interagir com o DNA das células do organismo causando um efeito tóxico e alterando sua função (SINOWATZ, 2010). No caso do aparecimento de anomalias congênitas, este mecanismo só é possível pela capacidade desses agentes ultrapassarem a barreira placentária atingindo o embrião, seja por difusão passiva ou ativa (MOYA; SMITH, 1965).

Tal relação foi exposta por Ito (1988) em macacos fêmeas do velho mundo que tinham bebês com malformações de membros, contaminados por pesticidas organoclorados e

isômeros: Heptaclor Epoxide, Dieldrin, Hexaclorobenzeno, diclorodifeniltricloroetano e Clordano, com elevadas concentrações renais, sobretudo em malformados terminais. Estudo semelhante de Sugiyama et al. (2014) relata a hipótese de que o incremento de soja e batata doce (com níveis de agrotóxicos) causa malformações em PNH, além de observarem que a quantidade de comida oferecida se correlacionava com frequência das malformações congênitas. Humanos comem proporcionalmente menos porções destes alimentos ao dia, e possuem a capacidade de lavar os alimentos antes de ingeri-los o que retiraria a quantidade superficial de agrotóxico neles contidos.

Diversos medicamentos são citados pela literatura como potenciais agentes teratogênicos, como: antifúngicos, antibióticos, prostágenos e corticóides com resultados positivos quando testados em animais (ACOSTA et al., 2011). Seus efeitos são potencializados pela incapacidade do feto em metabolizar e excretar tais substâncias, fazendo com que ocorra o seu acúmulo no tecido em formação, levando a lesões celulares irreversíveis (HAGERMAN; VILLEE, 1960).

Entretanto, a gravidade dos danos desenvolvidos depende do genótipo do embrião, variando a dose e sensibilidade a um mesmo fármaco de espécie para espécie (ADAM et al., 2011). Ademais, as estruturas afetadas indicarão em qual período gestacional o embrião foi exposto (ZIEGEL; CRANLEY, 1985).

3.2.2 Fatores genéticos

Defeitos de origem genética são provenientes de erros ocorridos durante a mitose ou meiose que levarão as mutações/aberrações cromossômicas ou mutações de ponto (THOMPSON et al., 2008). Estes defeitos podem ocorrer tanto em cromossomos sexuais como nos autossômicos, além de possuir a capacidade de atingir qualquer tipo de célula, seja somática ou germinativa (MOORE; PERSUAD, 1988). Todavia, somente as células germinativas podem transmitir seu material genético para a prole, o que caracterizará a deformidade como sendo herdada do pai ou da mãe (THOMPSON et al., 2008)

As alterações cromossômicas se referem à diminuição ou adição de cromossomos ou um conjunto deles, afetando sua quantidade total no genoma, incluem também os rearranjos em algum segmento próprio do cromossomo ou entre dois deles. Desse modo, essas modificações podem ser divididas em numéricas ou estruturais (CABRAL-OLIVEIRA et al., 2007).

As aberrações numéricas geralmente são advindas de uma disfunção ocorrida na divisão celular, incluindo mitose e a meiose, não há a disjunção de duas cromátides de um cromossomo ou do respectivo par dele e isto resulta então, no aparecimento de uma célula filha com um par de cromossomos ou cromátides, e outra sem nenhum (MOORE; PERSAUD, 1988). As alterações no número dos cromossomos podem dar origem à aneuploidia e poliploidias, caracterizadas respectivamente como qualquer desvio no número dos cromossomos e um mesmo núcleo com a presença de dois genomas (SCHILD, 2007).

Já as anomalias cromossômicas estruturais acontecem quando há quebra de um segmento do cromossomo, alterando assim estrutura e sequência do DNA. Podendo ser caracterizadas em 5 principais tipos: translocação quando um pedaço do cromossomo migra para outro não homólogo; deleção nesta ocorre a perda do fragmento quebrado; duplicação seja de um gene inteiro ou uma série destes, dentro do mesmo cromossomo e por não haver perda do material genético seus efeitos são menos devastadores; inversão onde se inverte um segmento do cromossomo; e os isocromossomos que por falha na divisão do centrômero, um braço cromossômico é perdido e o outro duplicado para tentar reparar o erro (HAFEZ; HAFEZ, 2004).

As mutações de ponto correspondem a modificação na sequência dos nucleotídeos do DNA durante a replicação, seja por substituição, adição ou deleção dos pares de bases (GRIFFITHS et al., 2013).

3.3 Malformações em primatas não humanos

Defeitos importantes clinicamente podem ser negligenciados, e não relatados (RAWLINS et al., 1983). Wilson e Gavan (1967) recomendam para estudos em relação a testes de teratogenicidade em primatas: verificar se as taxas de malformações espontâneas nesses animais se compara à do homem e se a suscetibilidade desses animais a teratogênese induzida é semelhante à do homem.

Segundo Goldschmidt et al. (2010) a etiologia das malformações está relacionada a citogenética, variação genética colônias e classificação de teratógenos ambientais, portanto é necessário monitorar em longo prazo anomalias em colônias por intermédio de estudos de avaliação, porém reconhecer tendências e padrões anormais demanda tempo e estudos experimentais. Malformações congênitas espontâneas em PNH são raras e relatos desses defeitos congênitos que ocorrem naturalmente têm valor para a avaliação comparativa da

eficácia de teratógenos exógenos, testes de toxicidade de drogas, produtos químicos industriais e na avaliação de malformações induzidas por infecção viral (RAWLINS et al., 1983).

Jerome (1987) avaliou registros clínicos e de necropsias de malformações em PNH do Velho Mundo. Os números de malformações e taxa de incidência de nascimentos para cada espécie em 21 animais foram: macaco Rhesus (*Macaca mulatta*) três (1,02%); macaco *Cynomolgus* (*Macaca fascicularis*) onze (1,62%); Macaque (*Macaca arctoides*) três (1,55%); Macaco verde africano (*Cercopithecus aethiops*) quatro (1,5%). As lesões cardiovasculares e do sistema nervoso central segundo o autor supracitado, foram responsáveis por 55% de todas as malformações. Apenas duas das malformações ocorreram em bebês consanguíneos. Nove dos vinte e um bebês nascidos de forma incorreta nas colônias viveram 24 horas ou mais.

Segundo o estudo de Wilson e Gavan (1967), os defeitos apresentados pelos PNH registrados incluem: anencefalia, hérnia diafragmática, hidrocefalia, anoftalmia, angioma cutâneo na face, ducto arterioso patente, nevo pigmentado, higroma subdural e cegueira congênita. De acordo com estudo supracitado, em doze espécies de PNH, totalizando 2.950 animais avaliados, foram verificadas apenas 13 casos de malformações (Incidência de 0,44%) (Figura 1).

Figura 1 - Malformações externas. Florida, Gainesville.

Primates bred under conditions permitting detection of external malformations

Common name	Specific name	Number of deliveries	Number malformed
Rhesus	<i>Macaca mulatta</i>	1567	6
<i>Cynomolgus</i>	<i>Macaca irus</i>	579	2
Baboon	<i>Papio, sp.</i>	382	2
Chimpanzee	<i>Pan troglodytes</i>	172	1
Squirrel	<i>Saimiri sciurea</i>	77	1
Pinche	<i>Oedipomidus oedipus</i>	75	0
Pig tailed	<i>Macaca nemestrina</i>	40	0
Marmoset	<i>Callitrix jacchus</i>	26	0
Stump tail	<i>Macaca speciosa</i>	17	0
Shrew	<i>Tupaia chemensis</i>	8	0
Pata	<i>Erythrocebus patas</i>	4	0
Orangutan	<i>Pango pygmaeus</i>	3	1
	Totals	2950	13
	Estimated Incidence	0.44%	

Fonte: Wilson e Gavan (1967).

3.3.1 Hérnias

As hérnias representam um grupo heterogêneo de exteriorização parcial ou total de um ou mais órgãos por um orifício, sua etiologia é multifatorial, de repercussões variadas e tratamento multimodal que objetiva devolver o conteúdo herniado para a cavidade abdominal, corrigindo a parede de tecido lesada por meio de procedimento cirúrgico (MELO, 2013).

Traumas podem ocasionar hérnias e a possibilidade de correção cirúrgica dependerá da busca de atendimento, na literatura os relatos sobre hérnias congênicas em animais silvestres são raros, consequentemente estudos anatômicos em relação à herniações em animais são importantes devido à semelhança da patologia em humanos (SOUZA NETO et al., 2018).

3.3.2 Malformações em membros

Etiologicamente as deformidades em membros e dígitos em primatas não humanos são atribuídas a efeitos químicos e genéticos (SCHULER et al., 2007). Fornazari et al. (2015) classificam os defeitos em relação aos membros torácicos como: 1) Focomelia - os quatro membros curtos ou rudimentares presentes; 2) Amelia - ausência total de um ou mais membros torácicos, com outros defeitos; 3) Focomelia ou amelia com membros pélvicos normais; 4) Defeitos de membros pélvicos tais como hipoplasia femoral ou focomelia.

De forma complementar, França Bisneto (2012) classifica as deformidades congênicas dos membros superiores como focomelia, mão torta radial (MTR), displasia do rádio, mão em fenda (MF), mão torta ulnar (MTU) e displasia da ulna.

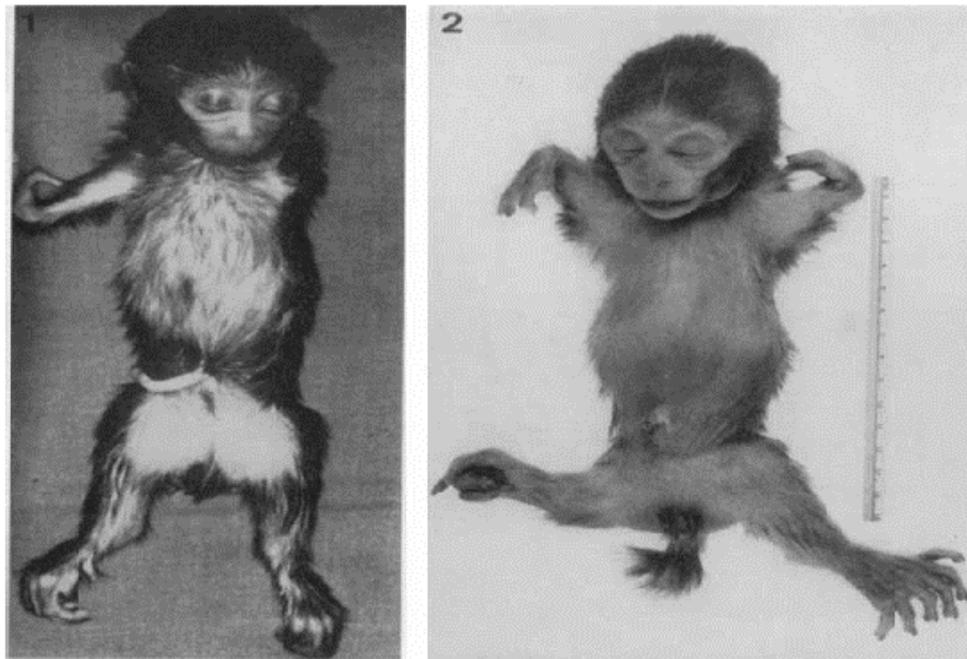
Silva et al. (2016) relataram os dois primeiros casos de polidactilia em *Alouatta guariba clamitans*, o primeiro em um filhote com 16 semanas de idade, apresentando sete dígitos nos pés e outras malformações ósseas, e o segundo em um macho de vida livre recém-nascido com seis dígitos nos dois pés e com o dígito extra fundido ao hálux.

É reportado por Wilson e Gavan (1967) que malformações que incluem a focomelia e amelia (Figura 2) podem estar relacionadas à teratogênese experimental, em poucos casos e muito embora malformações tenham sido produzidas pela talidomida em vários outros animais de laboratório, eram necessárias doses muito maiores e as malformações eram distintamente diferentes das do homem e de outros primatas.

Hendrickx e Binkerd (1993) consideram notáveis os defeitos que as toxinas causam na fase de desenvolvimento embrionário, citando a síndrome da talidomida em oito espécies:

Macaca mulatta, *Macaca radiata*, *Macaca arctoides*, *Macaca fuscata* e *Macaca fascicularis*, *Papio cynocephalus*, *Cercopithecus aethiops* e *Callithrix jacchus*, implicando em amelia, meromelia (ausência de parte de um membro), focomelia, anomalias digitais (trifalangismo, polidactilia, oligodactilia e sindactilia), punho mal rotado e defeitos da cauda.

Figura 2 - Focomelia e amelia em macaco-rhesus (*Macaca mulatta*). Gainesville, Florida, United States of America.



Fonte: Wilson e Gavan (1967).

3.3.3 Fissura congênitas associada a outras malformações

Ferraz et al. (2014) avaliaram dez natimortos que apresentavam malformação craniana, sobretudo fenda palatina. São comuns fissuras de lábio e palato entre os defeitos congênitos, sabe-se que o desenvolvimento da cabeça e da face são etapas complexas do crescimento embrionário, a partir de uma cascata de eventos de transcrição, polaridade celular e interações migratórias de células. A perturbação nesta cascata embrionária que forma as fendas faciais, faz com que o fechamento não seja cumprido (GOLDSCHMIDT et al., 2010).

Estas anomalias podem estar acompanhadas das anomalias ósseas, no homem as associações mais encontradas são a fissura labial e palatina e no caso de PNH e humanos ressalta-se que sua predominância está no sexo masculino (GOLDSCHMIDT et al., 2010). Ferraz et al. (2014) referem o estresse como fator de alteração dos níveis hormonais e outras

moléculas sanguíneas que em fêmeas prenhes, modificam o feto, aliado a condição do útero e embrião e a hipóxia são fatores causam modificações fisiológicas/anatômicas.

3.3.4 Malformações SNC

A forte afinidade entre as células neuronais e gliais pode ser uma justificativa para as inúmeras orientações diferentes que elas podem encontrar durante a migração para o córtex. Assim sendo, as principais malformações corticais nos homens seguem o modelo da unidade radial e padrão das malformações corticais, no limiar das anormalidades causadas por proliferação defeituosa, a lisencefalia, a paquigiria e a polimicrogria destacam-se (RAKIC; SWAAB, 1988).

A primeira categoria de malformações são os casos em que o número de colunas ontogenéticas no córtex é diminuído, enquanto o número de neurônios dentro de cada coluna ontogenética permanece relativamente normal. A segunda são malformações nas quais o número de colunas ontogenéticas no córtex permanece normal enquanto o número de neurônios dentro de cada coluna é diminuído. O quadro se agrava, pois muitas malformações são um misto de ambos (RAKIC; SWAAB, 1988).

Alghamdi et al. (2017) analisaram tais consequências em um feto cujo sistema nervoso central estava acometido, olhos grandes, fenda palatina, lábio leporino, língua saliente, pescoço atrofiado e sem cérebro, coluna vertebral aberta sem arcos posteriores, a pele não recobria o crânio aberto e coluna vertebral, também estavam associadas malformações na implantação dos membros superiores, parede abdominal aberta com projeção de vísceras, quatro dígitos na mão direita, ambas as mãos e pés muito grandes.

Dentro desse contexto, os PNH também são um modelo para avaliação de defeitos no tubo neural, explicando as incidências de anomalias em humanos. Na necropsia de um natimorto cinomolgo (*Macaca fascicularis*) cativo, pode se encontrar craniosquise e onfalocele com ausência de crânio acima dos olhos e hemisférios cerebrais, medula espinhal apenas coberta por meninges, olhos grandes e palato intacto. A artrogripose para o mesmo animal - limitação congênita das articulações foi descrita como dedos dobrados sobre as palmas das mãos e flexões em cotovelos, pulsos, quadril, joelhos, tornozelos e dedos. Os autores também registraram oito vértebras torácicas com uma hemivértebra no nível T5–6 e somente nove pares de costelas. Alargamento anormal dos corpos vertebrais com angulação das paredes laterais e ausência dos arcos neurais foi observado nas áreas cervical e torácica (MOORE et al., 2011).

Outra malformação rara, espinha bífida oculta, foi identificada por Marques et al. (2012) localizada no fechamento dos arcos e na formação dos processos da coluna vertebral T2, T3 e T4, conformidade produziu em T2 e T3 uma fenda no plano medial entre os arcos vertebrais e consequente do processo espinhoso.

Outro achado é a hidrocefalia tardia entre cinco meses e cinco anos em macaco-rhesus (*Macaca mulatta*) por Champoux et al. (2000), clinicamente o animal apresentava os sinais de orientação diminuídos, elevação da tensão muscular, respostas mais lentas a estímulos de reflexo e de autocorreção.

3.3.5 Outras malformações

Outras malformações em PNH como as encontradas por Harris et al. (1979) que foi a atresia anal e a fístula retovaginal em *Sairniri sciureus* na cidade de Leticia, Colômbia, sugerindo ser hereditária em várias espécies de PNH. Durante a necropsia se identificou cauda pequena e torta, trato gastrointestinal comprometido, distendido e hiperêmico (sobretudo cólon) que pressionava o diafragma bilateralmente, gerando atelectasia importante. Os achados radiográficos do trabalho supracitado revelam 13 costelas do lado esquerdo e 14 do lado direito.

Igualmente, a atresia anal é debatida por Werts et al. (2019) como herança genética, ressaltando assim como Harris et al. (2019) o distendimento intestinal e um cólon que terminava “em saco” anterior 7mm da região onde deveria se situar o ânus. Portanto, um exame físico criterioso e acurado deve ser considerado para a realidade de grandes cativeiros, sobretudo para identifica-los e impedir que se reproduzam.

Em PNH com malformações em órgãos destaca-se a ausência de órgãos ou estruturas tais como rins, ureteres e bexiga. Stills Júnior e Bullock (1981) chamam a atenção para uma malformação arteriovenosa congênita, uma derivação, em macacos *S. sciureus* na qual outra artéria, posicionada corretamente para a artéria renal direita, surgiu proximal à artéria renal esquerda. Vários pequenos ramos abasteciam a musculatura circundante e a glândula adrenal antes que a artéria terminasse por fusão com a veia cava.

Pesquisa abrangente sobre anomalias congênicas em babuínos (*Papio spp.*) identificou como maior incidência: cegueiras, hidrocefalia, hipoplasia hematopoiética, hipospádia, aneurisma da aorta, criptorquidia e *pectus excavatum*, o percentualmente maior incidência de anomalias congênicas primeiramente no sistema nervoso, seguido do urogenital, músculo-esquelético e cardiovascular; com menor grau de incidência no sistema hematopoiético-

linfático, digestivo, tegumentar, respiratório e sentidos especiais. Neste bojo, os órgãos mais comuns afetados foram: cérebro, osso, coração, testículo, rim, pênis, aorta e músculo esquelético. Apesar de semelhante aos seres humanos, anomalias no sistema urogenital ainda são menos comuns em humanos do que em babuínos (FOX et al., 2011).

Lopes et al. (2017) ao estudarem a espécie de *Saimiri vanzolinii* descreveram agenesia ovariana como fator que leva a decréscimo na taxa de crescimento populacional da espécie, neste caso específico no ovário do lado direito se verificou que a estrutura não era um ovário, mas sim uma mucosa dobrada semelhante ao que descrevem como células epiteliais colunares. Na fêmea o oviduto esquerdo era menos 100 mm em comparação ao direito, o ligamento largo esquerdo era menor que o direito.

Aximoff e Vaz (2016) observaram em habitat natural em região ao sudoeste do Estado do Rio de Janeiro a variação de coloração dos pelos, *Alouatta guariba*, normalmente caracterizados pelo dicromatismo sexual, no entanto uma das fêmeas ostentava coloração anormal, amarelada. Já no Estado de Minas Gerais, Vale et al. (2018) identificaram em *Callithrix penicillata* em fragmentos florestais de Minas Gerais, o total de três saguis adultos leucísticos, cauda, pelagem do rosto, escápulas e patas com pelos embranquecidos. As suposições em ambos os trabalhos quanto a este fenômeno são pouco explicativas, porém os pesquisadores acreditam se tratar do endogamismo de ambas espécies como elemento casuístico para anormalidades em relação à coloração.

4 MÉTODO

A presente monografia apresenta o resultado de revisão bibliográfica realizada a cerca da teratologia e teratogênese, envolvendo fatores ambientais e genéticos, e de malformações de ocorrência em primatas não humanos, onde foram analisados trabalhos referentes aos assuntos. Nesse trabalho descrevem-se ainda três casos de malformações em primatas não humanos, ocorrendo em dois neonatos e em um animal adulto, respectivamente.

4.1 Relato de casos

4.1.1 Caso clínico 1

4.1.1.1 Identificação e exame anatomopatológico

Foi recebido no dia 21 de agosto de 2018 para necropsia, no CENP, localizado na cidade de Ananindeua/PA, um neonato de primata não humano rejeitado ao nascer, híbrido (*Callithrix jacchus* e *Callithrix penicillata*), apresentando múltiplas malformações congênitas e hérnia umbilical protusa, sem sexo definido.

O animal foi eutanasiado no dia 21 de agosto de 2018, com a supra dose anestésica intracardíaca de Zoletil. Após o óbito, o corpo foi acondicionado em freezer. No dia 06 de setembro de 2018, o PNH passou por uma minuciosa avaliação anatomopatológica. No exame externo apresentava comprimento padrão de 4,7 cm e comprimento total 16,5 cm. Ademais, foi possível constatar a presença de inúmeras patologias que contribuíram para a decisão de eutanásia (Figura 3).

Figura 3 - Filhote híbrido apresentando múltiplas malformações de membros e presença de hérnia. Ananindeua, PA, 2019.



Fonte: Arquivo do Laboratório de Patologia Animal do CENP.

O PNH apresentava hérnia abdominal com a fenda se estendendo desde o umbigo até a base da genitália, permitindo a projeção do peritônio. O braço direito com subdesenvolvimento do segmento radio-ulnar e contratura na porção do carpo e metacarpos, com presença de apenas três dedos. O braço esquerdo também subdesenvolvimento no segmento radio-ulnar e contratura na porção do carpo e metacarpos, e formação de apenas dois dedos. A perna esquerda sem desenvolvimento, apresentando apenas pequeno apêndice. Já o membro direito com evidentes alterações no metatarso e metacarpo e uma divisão ambígua dessa região que no geral mostrou apenas dois dedos.

4.1.2 Caso clínico 2

4.1.2.1 Identificação e exame anatomopatológico

No dia 21 de agosto de 2018, um corpo de neonato de primata não humano, híbrido (*Callithrix jacchus* e *Callithrix penicillata*) que foi eutanasiado (1,0 mL de Zoletil via Intraperitoneal), devido apresentar múltiplas malformações congênicas que impossibilitavam a sobrevivência do mesmo.

No exame macroscópico foi aferida as medidas, constatando-se que o filhote tinha 5 cm de comprimento padrão e 16 cm no comprimento total até a cauda. Durante o exame externo verificou-se a ausência completa das pernas e do braço esquerdo, já o braço direito apresentava apenas um resquício do úmero (Figura 4).

Figura 4 - Filhote híbrido apresentando múltiplas e graves malformações de membros. Ananindeua, PA, 2019.



Fonte: Arquivo do Laboratório de Patologia Animal do CENP.

4.1.3 Caso clínico 3

Refere-se a um animal da espécie *Saimiri sciureus*, adulto, macho. No exame necroscópico foi observado o pulmão direito com parênquima expandido (enfisematoso). O lobo cranial pequeno. Já o pulmão esquerdo apresentava o lobo cranial igualmente pequeno, assim como o lobo diafragmático pequeno e o lobo cardíaco estava ausente (Figura 5).

Figura 5 - Pulmão de *Saimiri sciureus*, lado esquerdo apresentando ausência do lobo cardíaco e subdesenvolvimento do lobo apical e diafragmático. Ananindeua, PA, 2019.



Fonte: Arquivo do Laboratório de Patologia Animal do CENP.

4.2 Discussão

Tanto Rawlins et al. (1983) como Goldschmidt et al. (2010) confirmam que a consanguinidade não é uma explicação sempre consistente acerca das desordens genéticas. Ambos autores corroboram heterogeneidade genética é capaz de suprimir o aumento da incidência de anomalias congênitas, como ausência de membros, fissura labial ou palatina, malformações vertebrais, dentre outros.

Como verificado no caso clínico 1, as hérnias perineais e abdominais são pouco descritas na literatura para primatas não humanos, ao contrário das hérnias umbilical e inguino-escrotal (SOUZA NETO et al., 2018). Souza Neto et al. (2018) classifica as hérnias

em congênita e adquirida, referenciando sobretudo as hérnias diafragmáticas congênitas (HDC), a falha na junção das pregas pleuroperitoneais durante o desenvolvimento fetal. Os autores descreveram na espécie *S. sciureus* que o diafragma se encontra em forma de cúpula, convexo para a direção do abdômen e côncavo para a direção do tórax, e sua região central apresenta tecido conjuntivo fibroso, o tendão central, com o forame da veia cava, constituindo-se a região mais frágil do diafragma. Tal região é frágil e as hérnias geralmente são provenientes de lesões. Complicações extremas da HDC levam a projeção do estômago, duodeno, jejuno, ceco e colón para o hemitórax, como verificado por Stills Júnior e Bullock (1981), um diafragma hiperplásico causaria tal condição.

Considerando outra categoria de hérnias, as ventrais, destacam-se as epigástricas, umbilicais, inguinais e femorais, de frequência elevada e repercussões clínicas. As convenções internacionais não diferenciam hérnias primárias de suas recidivas, entretanto o conteúdo herniado varia amplamente em termos de volume (MELO, 2013). No animal estudado a herniação era extensa e incompatível com a vida, já que o peritônio se encontrava exteriorizado.

Neste estudo a focomelia foi identificada, com graus de hemimelia como defeito predominante, estas alterações em membros são diferentes das descritas por Wilson e Gavan (1967) que afirmam que os dígitos no membro anterior tendiam a ser reduzidos e os no membro posterior a serem aumentados em número, nestes casos correntemente o polegar é parecido com outros dígitos em posição com três falanges, com a presença ou não de metatarso rudimentar. A tendência ao trifalangismo nos dígitos dos membros posteriores poderá alcançar um grau extremo em alguns animais, como cinco dedos trifalângicos.

As alterações encontradas nos casos clínicos um e dois estão de acordo com as malformações congênitas de membros em macaco japonês (*Macaca fuscata*) que foram descritas por Yoshihiro et al. (1979), no qual os autores categorizaram as anomalias em três tipos, de acordo com a classificação e terminologia usada pelo homem, isto é, deformidades de ausência, deformidades de duplicação e deformidades de contratura. As deformidades de ausência são as mais frequentes (mais de 97% de todos os tipos de malformação); em particular, a mão dividida (pé) ocorre a uma taxa alta, considera-se a possibilidade de alguns fatores genéticos ser a causa das malformações: anormalidades cromossômicas de número e forma, herança autossômica dominante e recessiva simples e herança ligada ao sexo.

Alghamdi et al. (2017) detalha estruturas afetadas na ocasião de focomelia: *palmaris longus* com extremidade proximal anormalmente fundida com o flexor carpo, ulnar, flexor digitorum superficialis foi reduzido em tamanho, dígito 5 e 2 vestigiais, ausência de flexor

radial do carpo, o flexor longo do polegar e o pronador quadrado, pronador redondo com fibras que se estendiam anormalmente para unirem-se a fásia no nível da mão.

Vale ressaltar que as anomalias costumam ser coexistentes e segundo Mano et al. (2018), unindo-se anomalia cardíaca, vertebral, renal, atresia anal, hipospádia e fissura labiopalatina. A aplasia radial, com membros torácicos encurtados e contraídos distalmente em macacos apresenta-se simultaneamente a cauda dobrada em vários pontos, ausência de polegares e dobras e eventual escoliose (SCHULER et al., 2007), o que pôde ser observado no caso clínico dois também.

Um dos objetivos do presente manuscrito é descrever a qualidade de vida dos PNH perante as malformações, sobre isto Turner et al. (2008) sugerem que a maioria dos macacos com deficiências congênitas em membros, caso não natimortos, desenvolvem modos individuais de locomoção e comportamentos diferenciados que permitem suas sobrevivências. Porém, o autor supracitado resalta que estudos sobre os efeitos de inabilidades físicas em termos de focomelia são ausentes.

No presente estudo se identificou o lobo cranial pequeno, pulmão esquerdo apresentando o lobo cranial igualmente pequeno e ausência do lobo cardíaco e o lobo diafragmático pequeno no caso clínico. Sabe-se que o quadro de hipoplasia pulmonar (redução do volume pulmonar) é preocupante, pois os movimentos pulmonares fetais são essenciais para o crescimento pulmonar normal. Quanto ao desenvolvimento histológico dos pulmões descrevem-se três etapas: o estágio pseudo-glandular (de 5 a 17 semanas de gestação), o estágio canalicular (16 a 25 semanas), os terminais brônquicos dão origem a bronquíolos respiratórios e a sessão terminal (24 semanas após o nascimento) (GRAHAM, 2007), portanto infere-se que houve alteração em uma destas três etapas do desenvolvimento pulmonar, que resultaram no seu desenvolvimento anormal.

Falcão et al. (2018) em estudo com saguis, verificaram pulmões em formato semicônico, com superfície e ápice oblíquos, superfície lateral, medial, superfície diafragmática e bordas dorsal, ventral e basal normais. O hilo pulmonar é identificado na superfície do mediastino, este acessa a raiz pulmonar (brônquios, vasos sanguíneos e linfáticos e nervos). Anatomicamente, as fissuras pulmonares são descritas como fissura interlobar craniana no pulmão direito, separando os lóbulos médio e craniano. As interlobares caudais dividem o lobo caudal do craniano-médio e a fissura parasagital que separa os lóbulos caudal-acessório, em contraste ao descrito no caso clínico três, no qual o pulmão esquerdo só possui uma fissura oblíqua.

Desta forma, frisam-se os achados em relação a focomelia e amelia, conforme a literatura pode estar associada a anomalia cardíaca, renal, atresia anal e fissura labiopalatina. Poucos estudos captados pela revisão, trouxeram o impacto da ausência ou subdesenvolvimento de membros em PNH na natureza e na sobrevivência dos mesmos. A falha na junção das pregas da região abdominal durante o desenvolvimento fetal também provocou herniação em um dos casos estudados, indicando uma condição incompatível com a sobrevivência, a projeção de vísceras.

7 CONCLUSÃO

Conclui-se segundo a literatura consultada que vários fatores podem ocasionar malformações congênitas, dentre eles estão: radiações, vírus, administrações de determinadas drogas durante o período gestacional que são importantes na teratogênese em animais. Diante dos resultados apresentados, cruzamentos e geração de animais híbridos, podem favorecer mutações e promover malformações e, nos relatos de casos, o sistema esquelético foi o mais acometido pelas anomalias congênitas, gerando a incompatibilidade com a vida pois os PNH são dependentes dos membros para diversas atividades do seu dia a dia, como a locomoção e apreensão de alimentos.

REFERÊNCIAS

- ACOSTA, I. C. L. et al. Teratogenese associada a cetoconazol em gatos. **Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP**, v. 9, n. 2, p. 49, 2011. Disponível em: <https://www.revistamvez-crmvsp.com.br/index.php/recmvz/article/view/450>. Acesso em: 11 nov. 2019.
- ADAM, M. P; POLIFKA, J. E.; FRIEDMAN, J. M. Envolving knowledge of theratogenenicity of medications in human pregnancy. **Amer Jour of Med Gen Part C (Seminars Medical Genetics)**, v. 182, p. 157-175, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30313>. Acesso em: 11 nov. 2019.
- ALGHAMDI, M. A. et al. A detailed musculoskeletal study of a fetus with anencephaly and spina bifida (craniorachischisis), and comparison with other cases of human congenital malformations. **Journal of anatomy**, v. 230, n. 6, p. 842-858, 2017.
- ALMEIDA, R. J. **Estudo dos efeitos biológicos da radiação, com ênfase nos raios x**, 2007. Disponível em http://www.conter.gov.br/uploads/trabalhos/dr_ronaldo_radiologia.pdf. Acesso em: 05 de Out 2019.
- ANDRADE, A. *et al.* **Biologia, manejo e medicina de primatas não-humanos na pesquisa biomédica** [online]. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUS, 2010. 472 p.
- ANDREW, G.; HENDRICKX, P.; BINKERD, E. Nonhuman primates and teratological research. **Journal of Medical Primatology**, v. 19, n. 2, p. 81-108, 1990.
- BASU, T. K. Avitaminosis and congenital malformations. **Int J Vit Nut Res**, v. 24, p. 9-14, 1983.
- BROWN C. C., BAKER D. C.; BARKER I. K. Alimentary system. In: Maxie M.G. (Ed). **Jubb, Kennedy and Palmer's Pathology of Domestic Animals**. v. 2. 5th edn. London: Saunders Elsevier, 2007, p.1-297.
- CABRAL-OLIVEIRA, F. C. et al. Defeitos Congênitos. **Gazeta Médica da Bahia**, v. 77, p. 32-39, 2007. Disponível em: <http://www.gmbahia.ufba.br/index.php/gmbahia/article/viewFile/281/272>. Acesso em: 11 nov. 2019.
- CALONE, A. et al. Malformações congênitas: aspectos maternos e perinatais. **Revista da AMRIGS**, v. 3, n. 53, p. 226-230, 2009.
- CHAMPOUX, M.; NORCROSS, J.; SUOMI, S. J. Rhesus monkeys with late-onset hydrocephalus differ from non-impaired animals during neonatal neurobehavioral assessments: Six-year retrospective analysis. **Comparative Medicine**, v. 50, n. 2, p. 218-224, 2000.
- COSTA, C. M. S. Perfil das malformações congênitas em uma amostra de nascimentos no município do Rio de Janeiro, 1999-2001. 2005. 61 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública) - Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2005.

COSTA F. A. Z. et al. Síndrome da Rubéola Congênita: revisão de literatura. **Rev Med Saude**, v. 1, n. 2, p. 46-57, 2013. Disponível em: <https://portalrevistas.ucb.br/index.php/rmsbr/article/view/3895>. Acesso em: 11 nov. 2019.

COYLE, I.; WAYNER, M. J.; SINGER, G. Behavioral Teratogenesis: a critical evaluation. **Pharmacol. Biochem. Behav.**, v. 4, n. 2, p. 191-200, 1976. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(76\)90014-9](https://doi.org/10.1016/0091-3057(76)90014-9). Acesso em: 11 nov. 2019.

DEZEN, S. et al. Bovine viral diarrhoea virus (BVDV) infection profile in a high production dairy herd with vaccination program against BVDV. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 33, n. 2, p. 141-147, 2013. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-736X2013000200002>. Acesso em: 11 nov. 2019.

DICKE, J. M. Teratology: principles and practice. **Med Clin North Am**, v. 73, n. 3, p. 567-582, 1989. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0025-7125\(16\)30658-7](https://doi.org/10.1016/S0025-7125(16)30658-7). Acesso em: 11 nov. 2019.

FALCÃO, B. M. R. et al. Lobation and bronchopulmonary segmentation of *Callithrix jacchus* (Linnaeus, 1758). **Biota Neotropica**, v. 18, n. 2, e20170451, 2018. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/1676-0611-bn-2017-0451>. Acesso em: 11 nov. 2019.

FERRAZ, M. C. et al. Fetal malformation in a marmoset (*Callithrix jacchus*): case report. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 66, n. 5, p. 1401-1405, 2014. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/1678-7317>. Acesso em: 11 nov. 2019.

FLORES, E. F. et al. A infecção pelo vírus da Diarréia Viral Bovina (BVDV) no Brasil: histórico, situação atual e perspectivas. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 25, n. 3, p. 125-134, 2005. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-736X2005000300002>. Acesso em: 11 nov. 2019.

FORNAZARI, G. A.; PACHALY, J. R.; MONTIANI-FERREIRA, F. O uso da talidomida em seres humanos e animais—passado, presente e futuro. **Arquivos de Ciências Veterinárias e Zoologia da UNIPAR**, v. 18, n. 1, p. 49-58, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.25110/arqvet.v18i1.2015.5369>. Acesso em: 11 nov. 2019.

FOX, B. et al. Congenital anomalies in the baboon (*Papio spp.*). **Journal of medical primatology**, v. 40, n. 5, p. 357-363, 2011.

FRANÇA BISNETO, E. N. Congenital deformities of the upper limbs: part I: failure of formation. **Revista brasileira de ortopedia**, v. 47, n. 5, p. 545-552, 2012. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-36162012000500002>. Acesso em: 11 nov. 2019.

FREY, L; HAUSER, W. A. Epidemiology of neural tube defects. **Epilepsia**, v. 3, p. 4 -13, 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.44.s9.4.x>. Acesso em: 11 nov. 2019.

GERALDO NETO, S. A. et al. **Abortos e malformações em caprinos associados à ingestão de *Aspidosperma pyricollum* (Aponaceae)**. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE BUIATRIA, 4, 2001, Campo Grande. Anais. Campo Grande: Editora Oeste, p. 184, 2001.

GOLDSCHMIDT, B. et al. Cleft lip and palate associated with other malformations in a neotropical primate (*Saimiri ustus*). **Journal of the American Association for Laboratory Animal Science**, v. 49, n. 3, p. 357-360, 2010. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2877310/pdf/jaalas2010000357.pdf>. Acesso em: 11 nov. 2019.

GRAHAM, J. M. Lung Hypoplasia. In: GRAHAM, J. M. Smiths Recognizable Patterns of Human Deformation. Elsevier Health Sciences, 2007. p. 99.

GRIFFITHS, A. J. F. et al. **Introdução à genética**. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.

GROEN, R. S.; BAE, J. Y.; LIM, K. J. Fear of the unknown: ionizing radiation exposure during pregnancy. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 206, n. 6, p. 456-462, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2011.12.001>. Acesso em: 11 nov. 2019.

GRUNERT, E.; BIRGEL, E. H. **Obstetrícia veterinária**. 3. ed. Porto Alegre (RS): Sulina, 1989. pp.139-259.

HAFEZ, E. S. E.; HAFEZ, B. **Reprodução animal**. 7 ed. Manole: São Paulo, 2004. 513 p.

HAGERMAN, D.; VILLEE, C. A. Transport functions of the placenta. **Physiol. Rev.**, v. 40, n. 2, p. 313-330, 1960. Disponível em: <https://doi.org/10.1152/physrev.1960.40.2.313>. Acesso em: 11 nov. 2019.

HARRIS, R. L.; BOND, M. G.; BULLOCK, B. C. Atresia ani and multiple vertebral anomalies in a squirrel monkey (*Saimiri sciureus*). **Veterinary pathology**, v. 16, n. 6, p. 730-733, 1979.

HENDRICKX, A. G.; BINKERD, P. E. **Congenital malformations in nonhuman primates**. In: Nonhuman Primates I. Springer, Berlin, Heidelberg, 1993. p. 170-180.

ITO, M. et al. Relation of the congenital limb-malformation in the Japanese monkeys and organochlorin pesticides. **Primate Research**, v. 4, n. 2, p. 103-113, 1988. Disponível em: <https://doi.org/10.2354/psj.4.103>. Acesso em: 11 nov. 2019.

JENSEN, R.; SWIFT, B. L. **Disease of sheep**. 2ed. Philadelphia: Lea e Febiger, 1982.

JEROME, C. P. Congenital malformations and twinning in a breeding colony of Old World monkeys. **Lab Anim Sci.**, v. 37, n. 5, p. 624-30, 1987.

LEIPOLD, H. W.; DENNIS, S.M.; HUSTON, K. Polydactyly in cattle. **The Cornell veterinarian**. v. 62, n. 2, p. 337-345, 1972. Disponível em: <https://babel.hathitrust.org/cgi/pt?id=uc1.b3779847&view=1up&seq=349>. Acesso em: 11 nov. 2019.

LLOYD, D. C.; DOLPHIN, G. W. Radiation-induced chromosome damage in human lymphocytes. **British Journal of Industrial Medicine**, v. 34, n. 4, p. 261-273, 1977. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1008276/pdf/brjindmed00080-0001.pdf>. Acesso em: 11 nov. 2019.

MACÊDO, J. T. S. A. Linfedema primário e outros defeitos congênitos diagnosticados em bovinos de 1964 a 2010 pelo laboratório de Patologia Veterinária da Universidade Federal de Santa Maria. 2010. 66 f. Tese (Doutorado em Medicina Veterinária) – Centro de Ciências Rurais, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2010.

MANO, H. et al. Congenital limb deficiency in Japan: a cross-sectional nationwide survey on its epidemiology. **BMC musculoskeletal disorders**, v. 19, n. 1, p. 262, 2018.

MARQUES, D. S. M. et al. Espinha bífida oculta em um sagui-de-tufos-pretos (*Callithrix penicillata*). **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 40, n. 4, p. 1-5, 2012. Disponível em: <https://pdfs.semanticscholar.org/13c0/72fd277358f1c5be4747e9b54abd9b20c118.pdf>. Acesso em: 11 nov. 2019.

MELO, R. M. "Hérnias complexas" da parede abdominal. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, v. 40, n. 2, p. 90-91, 2013. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-69912013000200001>. Acesso em: 11 nov. 2019.

MIRANDA, D. F. H. *et al.* Malformações congênitas em neonatos felinos: relato de caso. **PUBVET**, v. 7, n. 4, Ed. 227, Art. 1503, 2013. Disponível em: <http://www.pubvet.com.br/uploads/6b3d7d31f3457323479652928693f2f5.pdf>. Acesso em: 11 nov. 2019.

MOORE, C. M. et al. Craniorachischisis and omphalocele in a stillborn cynomolgus monkey (*Macaca fascicularis*). **American Journal of Medical Genetics Part A**, v. 155, n. 6, p. 1367-1373, 2011.

MOORE, K. L.; PERSAUD, T. N. V. **Embriologia Básica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1988.

MOORE, K. L., PERSAUD, T. V. N. **Embriologia Clínica**. 6º Ed. Rio de Janeiro: Guanabara, Koogan, 2000.

MOYA, F.; SMITH, B. E. Uptake, distribution and placental transport of drugs and anesthetics. **Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists**, v. 26, n. 4, p. 465-476, 1965. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/00000542-196507000-00011>. Acesso em: 11 nov. 2019.

PIMENTEL, L. A. *et al.* *Mimosa tenuiflora* as a cause of malformations in ruminants in the Northeastern Brazilian semiarid rangelands. **Veterinary Pathology**, Washington, v. 44, n. 6, p. 928-931, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1354/vp.44-6-928>. Acesso em: 11 nov. 2019.

POUGET, J.P.; MATHER, S. J. General aspects of cellular response to low dose and high LET radiation. **European Journal of Nuclear Medicine**, v. 28, n. 4, p. 541-561, 2001. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs002590100484>. Acesso em: 11 nov. 2019.

RAKIC, P.; SWAAB, D. F. Defects of neuronal migration and the pathogenesis of cortical malformations. In: **Progress in brain research**. Elsevier, 1988. p. 15-37. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(08\)60494-X](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(08)60494-X). Acesso em: 11 nov. 2019.

RAWLINS, R. G.; KESSLER, M. J. Congenital and hereditary anomalies in the rhesus monkeys (*Macaca mulatta*) of Cayo Santiago. **Teratology**, v. 28, n. 2, p. 169-174, 1983. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/tera.1420280204>. Acesso em: 11 nov. 2019.

RODRIGUES, A. V. P.; TERRENGUI, L. C. S. Uso de medicamentos durante a gravidez. **Rev Enferm UNISA**, v. 7, n. 1, p. 9-14, 2006.

RODRIGUES L. S. et al. Características das crianças nascidas com malformações congênitas no município de São Luís, Maranhão, 2002-2011. **Epidemiol. Serv. Saúde**, v. 23, p. 295-304, 2014. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5123/S1679-49742014000200011>. Acesso em: 11 nov. 2019.

SANTOS, J. A. **Patologia especial dos animais domésticos**. 2. Ed., Rio de Janeiro: Guanabara: Koogan, p. 19-31, 1986.

SANTOS, J. R. S. **Malformações em pequenos ruminantes**. 2012, p. 214-218.

SANTOS, J. R. S. **Malformações em pequenos ruminantes**. 2012. 54 f. Tese (Doutorado em Medicina Veterinária) – Centro de Saúde e Tecnologia Rural, Universidade Federal de Campina Grande, Patos, 2012.

SANTOS, L. M. P.; PEREIRA, M. Z. Efeito da fortificação com ácido fólico na redução dos defeitos do tubo neural. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 23, n. 1, p. 17-24, Jan., 2007. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2007000100003>. Acesso em: 11 nov. 2019.

SANTOS, R. S.; DIAS, I. M. V. Refletindo sobre a malformação congênita. **Rev. bras. enferm.**, Brasília, v. 58, n. 5, p. 592-596, 2005. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-71672005000500017>. Acesso em: 11 nov. 2019.

SCHILD, A. L. Defeitos congênitos. In: RIET-CORREA, F. et al. **Doenças de Ruminantes e Equídeos**. Santa Maria, RS: Gráfica e Editora Palotti, 2007. p. 25-55.

SCHILD, A. L. Defeitos congênitos. In: RIET-CORREA, F. et al. **Doença de ruminantes e equinos**. 2.ed. São Paulo: Varela, 2001, v. 1. p. 19-40.

SCHULER, A. M. et al. Congenital radial and thumb aplasia in a neonatal owl monkey (*Aotus nancymae*). **Journal of the American Association for Laboratory Animal Science**, v. 46, n. 5, p. 72-74, 2007.

SILASI, M. et al. Viral infections during pregnancy. **American journal of reproductive immunology**, v. 73, n. 3, p. 199-213, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/aji.12355>. Acesso em: 11 nov. 2019.

SILVA, M. A. et al. Two cases of polydactyly in wild brown howler monkeys (*Alouatta guariba clamitans*). **Journal of Medical Primatology**, v. 45, n. 1, p. 47-51, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jmp.12205>. Acesso em: 11 nov. 2019.

SINOWATZ, F. Teratology. In: HYTELL. P.; SINOWATZ. F.; VEJLSTEL, D. M. **Essentials of Domestic Animals Embriology**. Philadelphia: WB Saunders Co, p. 338-382, 2010.

SMITH, B. P. **Medicina Interna de Grandes Animais**. 3ª edição, Barueri, SP. Manole, 2006, p. 1465-1469.

SOUZA, A. A. V. **O lábio leporino**. 1905. Trabalho de Dissertação- Escola Médico-Cirúrgica do Porto, Porto, 1905.

SOUZA NETO, J. R. N. et al. Morphological Characterization of Diaphragm in Common Squirrel Monkey (*Saimiri sciureus*). **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 90, n. 1, p. 169-178, 2018. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/0001-3765201820170167>. Acesso em: 11 nov. 2019.

STILLS JÚNIOR, H. F.; BULLOCK, B. C. Congenital defects of squirrel monkeys (*Saimiri sciureus*). **Veterinary pathology**, v. 18, n. 1, p. 29-36, 1981. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/030098588101800104>. Acesso em: 11 nov. 2019.

SUGIYAMA, Y. et al. Congenital malformations in Japanese macaques (*Macaca fuscata*) at Takasakiyama. **Primates**, v. 55, n. 2, p. 303-311, 2014.

SZABO, K. T. **Etiology of congenital malformations**. In: SZABO, K. T. Congenital malformations in laboratory and farm animals. San Diego: Academic Press, 1989c. pt. 1, p. 1-2.

THOMPSON, K. G.; PIRIPI S. A.; DITTMER, K. E. Inherited abnormalities of skeletal development in sheep. **Veterinary Journal**, v. 177, n. 3, p. 324-333, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2007.08.015>. Acesso em: 11 nov. 2019.

TURNER, S. E. et al. Monkeys with disabilities: prevalence and severity of congenital limb malformations in *Macaca fuscata* on Awaji Island. **Primates**, v. 49, n. 3, p. 223-226, 2008.

TZIMAS, G; NAU, H. The role of metabolism and toxicokinetics in retinoid teratogenesis. **Current pharmaceutical design**, v. 7, n. 9, p. 803, 2001. Disponível em: <https://doi.org/10.2174/1381612013397708>. Acesso em: 11 nov. 2019.

VÍTOLO, M. R. **Nutrição: da gestação à adolescência**. Rio de Janeiro: Reichmann & Affonso Editores; 2003.

WERTS, A. D. et al. Atresia Ani with Imperforate Anus in a Common Marmoset (*Callithrix jacchus*). **Comparative medicine**, v. 69, n. 2, p. 151-154, 2019.

WILSON, J. G. **Current Status of Teratology**. Te Handbook of Teratology. Plenum Press: New York, 1977.

WILSON, J. G.; GAVAN, J. A. Congenital malformations in nonhuman primates: spontaneous and experimentally induced. **The Anatomical Record**, v. 158, n. 1, p. 99-109, 1967. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ar.1091580111>. Acesso em: 11 nov. 2019.

WILSON, James G. Mechanisms of teratogenesis. In: **Problems of Birth Defects**. Springer, Dordrecht, 1972. p. 88-90.

YOSHIHIRO, S. et al. Frequency of occurrence, morphology, and causes of congenital malformation of limbs in the Japanese monkey. **Ecotoxicol Environ Saf**, v. 3, n. 4, p. 458-470, 1979. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/0147-6513\(79\)90036-8](https://doi.org/10.1016/0147-6513(79)90036-8). Acesso em: 11 nov. 2019.

ZIEGEL, E.; CRANLEY, M. S. **Enfermagem Obstétrica**. 8° ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, p 21-35, 1985.