

ANÁLISE DO CONHECIMENTO DE ESTUDANTES DE ENSINO SUPERIOR A RESPEITO DA SÍNDROME RETINÓIDE FETAL

AUTORES

ELIAS, Murillo A. S.

VILLAR, Vitória B.

Discente da União das Faculdades dos Grandes Lagos - UNILAGO

FAVARO, Paula C. F.

Docente da União das Faculdades dos Grandes Lagos - UNILAGO

RESUMO

Síndrome Retinóide Fetal é um padrão característico de defeitos de nascimento mental e físico que resulta do uso materno de retinóides durante a gravidez. O retinóide mais conhecido é a Isotretinoína, utilizada para tratar a acne cística grave. Há um risco estimado de 20% – 35% para defeitos congênitos em conceptos expostos à droga no útero, incluindo as malformações craniais, cardiovasculares, neurológicas e tímica. O objetivo do trabalho proposto é avaliar o conhecimento dos alunos de nível superior sobre os possíveis problemas do uso da Isotretinoína durante a gestação, principalmente sobre a Síndrome Retinóide Fetal. Os alunos das outras áreas relataram não conhecer (93%) a Síndrome Retinóide Fetal, enquanto os estudantes da área da saúde afirmam conhecer (14%; $p=0,16$). É essencial uma maior disseminação de informações a respeito do uso da Isotretinoína e os malefícios que podem causar ao feto, tanto que 98,5 % dos entrevistados afirmaram ser necessário um maior número de campanhas de conscientização sobre o assunto. É de extrema importância a identificação de doenças evitáveis, medidas de prevenção e educação da população.

PALAVRAS - CHAVE

Síndrome Retinóide Fetal, Teratogenicidade, Isotretinoína, Vitamina A, Gestação.

1. INTRODUÇÃO

A teratogenicidade é definida como o processo pelo qual ocorrem anormalidades estruturais ou funcionais durante o desenvolvimento embrionário, e isso pode ocorrer devido à vários fatores, como a exposição a agentes ambientais, doenças durante a gestação; dentre elas rubéola ou sífilis, o uso de substâncias tóxicas ou mutações genéticas. No entanto, uma das formas mais importantes que deve ser citada é através da ingestão de medicamentos contra indicados durante a gestação, sendo a isotretinoína e o ácido valproíco os principais. (SUÁREZ, CRUZ, 2013)

No início do período embrionário, após três semanas da fecundação, qualquer agente teratogênico já é capaz de danificar células suficientes para causar a morte do embrião. Entre a terceira e a nona semana o embrião é extremamente suscetível a teratogenicidade e o pico máximo dessa sensibilidade ocorre entre as quartas e quintas semanas de gestação. (SUÁREZ, CRUZ, 2013)

A vitamina A e seus derivados, chamados retinóides, são necessários para processos vitais do desenvolvimento. São compostos essenciais para a morfogênese adequada do cérebro, estruturas do crânio, coração, membros e esqueleto axial, através de mecanismos de regulamentação local. Contudo, o excesso ou déficit dietético dessa vitamina, é teratogênico durante o período gestacional. Há um aumento do risco de hidrocefalia, microftalmia e vários outros defeitos congênitos. (TRONCOSO, ROJAS et. al, 2008); (PACHAJOA, ORDOÑEZ, 2012); (ALVES, NOGUEIRA et. al, 2005)

Os retinóides contribuem para a expressão de genes *HOX* nos estágios iniciais do desenvolvimento embrionário humano, particularmente na quarta semana. Os genes *HOX* regulam o desenvolvimento do corpo-planta dentro do embrião. Há 38 genes *Hox* humanos. Perturbações nos níveis de ácido retinol, levam ao defeito do gene *Hox*, que assim interrompe o controle genético da forma do corpo (padronização axial) em um embrião em desenvolvimento (TANTIBANCHACHAI, 2014).

De acordo com a nomenclatura, a Isotretinoína é denominada como ácido 13-cis-retinóico e possui estrutura química semelhante à vitamina A, por ser derivada da mesma. É geralmente administrada ao longo de um curso de 20 semanas, com uma dosagem de 0,5 – 1 mg/kg/dia (CAJUEIRO, LIMA et. al, 2014); (BISET, LELUBRE et. al, 2018).

Isotretinoína é um retinóide derivado da vitamina A, aprovado em 1982 pela Food and Drug Administration (FDA) nos Estados Unidos, para o tratamento de nódulo cístico e acne refratária. É o tratamento anti acne mais rentável, mas tem sido catalogado como um medicamento teratogênico. Este fármaco interage com as células por meio de dois receptores, retinoicos e esteroides, promovendo a diferenciação celular, o que inibe a função e o tamanho das glândulas sebáceas e atenua o processo inflamatório da pele. Os efeitos colaterais frequentes são membrana mucosa, ressecamento da pele, hepatotoxicidade, distúrbios lipídicos e distúrbios psiquiátricos (PACHAJOA, ORDOÑEZ, 2012); (BISET, LELUBRE et. al, 2018); (CAJUEIRO, LIMA et. al, 2014).

Síndrome Retinóide Fetal é um padrão característico de defeitos de nascimento mental e físico que resulta do uso materno de retinóides, durante a gravidez. O retinóide mais conhecido é Isotretinoína, utilizada para tratar a acne cística grave. As estruturas do corpo mais frequentemente afetados em lactentes com síndrome de retinóide fetal são o cérebro, o coração, e estruturas crânio especialmente as orelhas e palato (NORD, 2013).

A Síndrome Retinóide Fetal afeta meninos e meninas em números iguais. A incidência exata da síndrome é desconhecida porque muitos casos muitas vezes não são reconhecidos; a desordem é

subdiagnosticada, tornando difícil determinar a verdadeira frequência da desordem na população em geral (NORD, 2013).

Há um risco estimado de 20% – 35% para defeitos congênitos em conceptos expostos à droga no útero, incluindo as malformações craniais, cardiovasculares, neurológicas e tímicas. Existe também um aumento do risco em 40% de abortos e natimortos em gestações expostas no primeiro trimestre a este medicamento (PACHAJOA, ORDOÑEZ, 2012; CHOI, KOREN et. al, 2013).

Cerca de 35% das crianças expostas no período gestacional nascem com malformações faciais (microtia ou anotia, estenose do canal auditivo externo, paralisia facial, micrognatia, baixa ponte nasal, hipertelorismo, palato aguçado); tímicas (ectopia, hipoplasia); cardíacas (defeito de septo ventricular, malformações conotruncais, hipoplasia do ventrículo direito); sistema nervoso central (hidrocefalia, microcefalia, hipoplasia cerebelar, retardo mental, espinha bífida, agenesia cerebelar, anomalias do trato corticoespinhal e holoprosencefalia) (TRONCOSO, ROJAS, 2008).

Anomalias adicionais que podem ocorrer em alguns casos incluem sindactilia, malformações esqueléticas que afetam as pernas, e/ou baixo tônus muscular (hipotonia). Além disso, malformações como fissura palatina, defeitos dos canais auditivos, defeitos do arco aórtico, anormalidades na retina ou anormalidades do nervo óptico, e deficiência funcional, são frequentes (LEE, KIM et. al, 2009); (NORD,2013).

Até 60% dos bebês nascidos sem malformações brutas podem apresentar resultados ruins em testes neuropsicológicos, e podem ter outros problemas como retardo mental (até 30%), 3 deficiências de aprendizagem e outras disfunções comportamentais (BROWNE, MASON et. al, 2014).

Apesar de reconhecer a sua familiaridade com os riscos de Isotretinoína para o feto, 7% – 59% das mulheres que tomam a droga não usam qualquer forma de contracepção, e 80% das mulheres não usam dois métodos de controle de natalidade, como é recomendado (CHOI, KOREN et. al, 2013).

Prevenção a exposição fetal à Isotretinoína é a conscientização da mulher sobre os riscos; excluir a gravidez durante o tratamento; a utilização de duas formas de contracepção em paralelo durante o tratamento e evitando a gravidez até que a droga tenha sido eliminada do corpo. (CHOI, KOREN et. al, 2013)

Considerando que a eliminação de isotretinoína tem uma grande variabilidade (de 5,3 horas a 7 dias); 1 mês pode não permitir a eliminação adequada da droga em todas as mulheres. Existem relatórios de malformações fetais induzidas por uso de isotretinoína, apesar de parar o tratamento 1 mês antes gravidez. Uma janela de 3 meses é considerado mais seguro. (PATRAQUIM, SILVA et. al, 2016)

Embora estes princípios tenham sido incorporados em todos os programas regulatórios destinados a prevenir o risco fetal, estudos repetidos têm mostrado falhas em cada etapa. (CHOI, KOREN et. al, 2013)

Anomalias neonatais podem levar a sérias deficiências ao longo da vida de uma pessoa. Algumas dessas anomalias resultam de negligência parental, especialmente as mães se elas intencionalmente ou involuntariamente usam algumas drogas teratogênicas antes ou mesmo durante a gravidez. (FARHIDNIA, MEMARIAN, 2016)

Devido a importância da identificação de doenças evitáveis medidas de prevenção e educativas devem ser estabelecidas. Sobretudo, porque a informação auxilia a sociedade a tomar decisões conscientes sobre o desenvolvimento da saúde e apoio a projetos para a comunidade, tornando-os mais eficientes.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

O estudo foi realizado de modo prospectivo com a elaboração de um questionário pelos pesquisadores, como método, que previu avaliar o conhecimento do estudante de nível superior sobre a doença, Síndrome Retinóide Fetal. O método visou recolher dados através de entrevistas, com perguntas fechadas com 200 alunos de cursos da área da saúde, humanas, exatas e medicina, nos intervalos entre as aulas, no período noturno e diurno na União das Faculdade dos Grande Lagos (UNILAGO) em São José do Rio Preto, SP. Os itens elaborados para compor o estudo foram autoexplicativos, sendo apresentados em forma de interrogativas e afirmações.

Foram obtidos dos entrevistados dados com respeito a idade, estado civil, renda familiar e curso. O questionário foi respondido, sem qualquer interferência do investigador principal e também sem a identificação dos participantes. Qualquer voluntário que estivesse regularmente matriculado na UNILAGO, que se dispôs a preencher o questionário citado e que autorizou a utilização de seus dados através da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, foi incluído na amostra.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram entrevistados 200 alunos, do sexo feminino, do ensino superior, sendo 100 de cursos da área da saúde e 100 de outras áreas. Em relação aos cursos da área da saúde a média etária dos entrevistados foi de 22,24 anos (Gráfico 1). Já a média etária dos entrevistados das outras áreas foi de 21,26 anos (Gráfico 1).

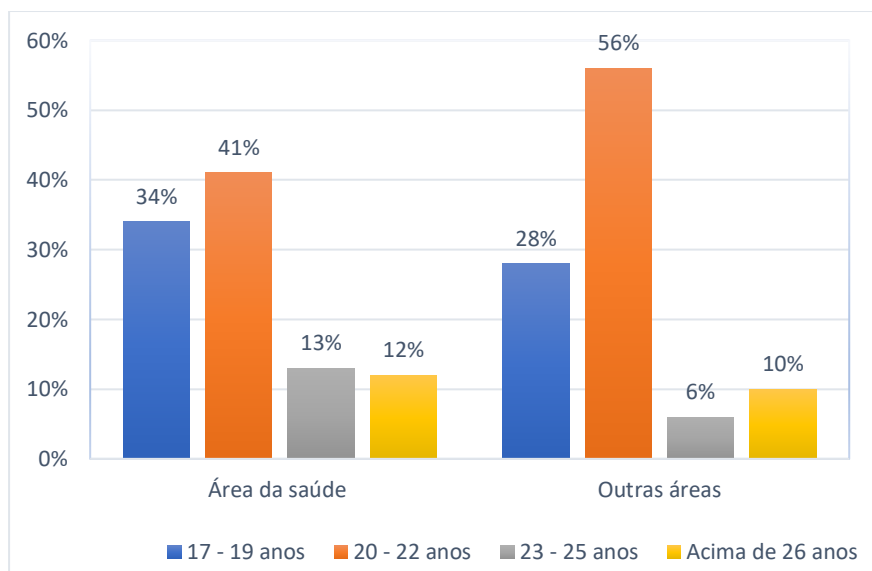


Gráfico 1. Comparação das idades entre os estudantes de ensino superior da área da saúde e outras áreas.

Dentre os alunos da área da saúde apenas 4% possuem filhos contra 96% que relataram não ter. Em relação as demais áreas, 10% possuem filhos enquanto 90% não. (Gráfico 2)

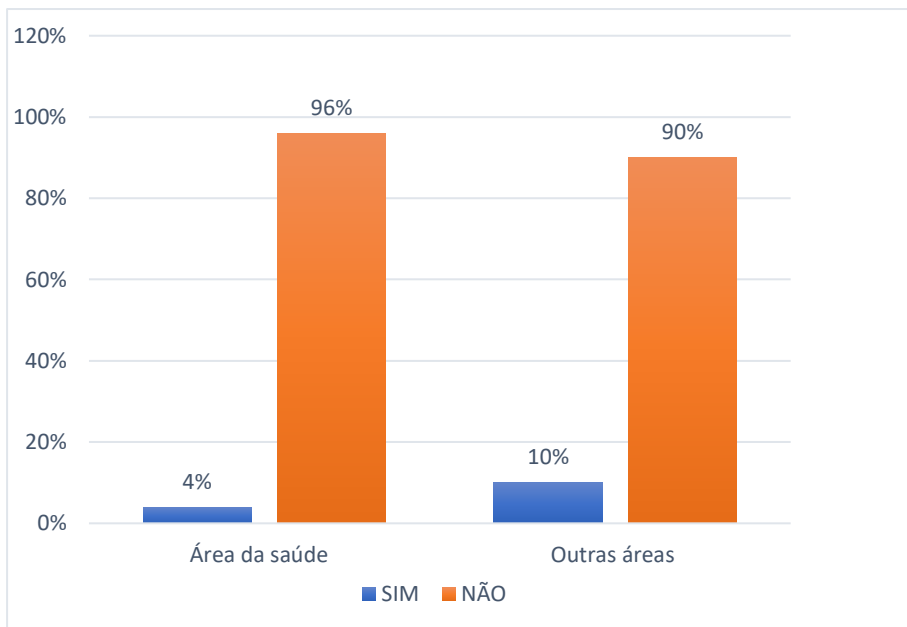


Gráfico 2. Comparação das respostas sobre ter filhos entre os estudantes de ensino superior da área da saúde e outras áreas.

Foi investigado o uso do medicamento Isotretinoína entre os estudantes, na área da saúde, 12% responderam que já fizeram uso do medicamento, enquanto que 88% relatam nunca terem utilizado, já nos outros cursos, 5% responderam que já ingeriram, enquanto que 95% relatam nunca terem feito uso. (Gráfico 3).

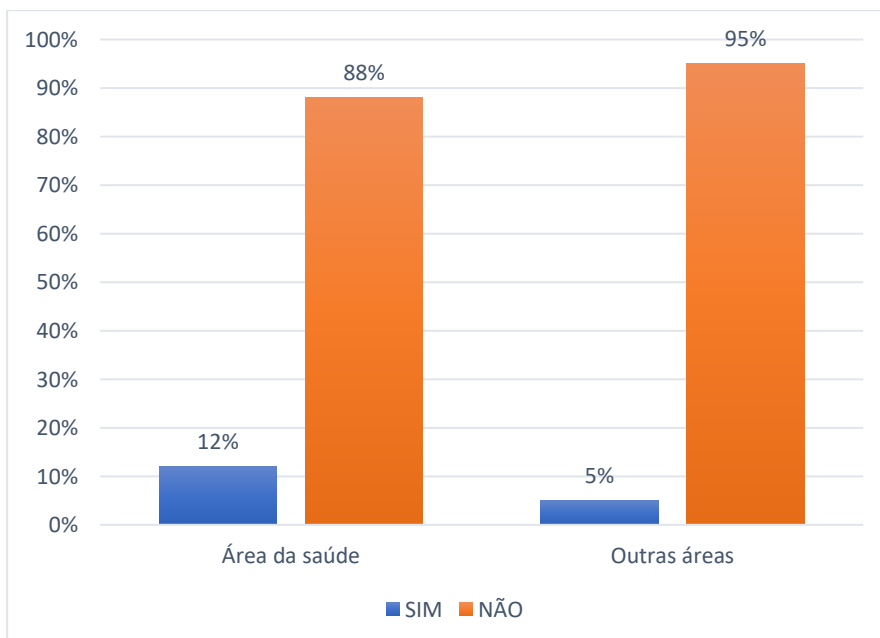


Gráfico 3. Comparação do uso do medicamento Isotretinoína entre os estudantes de ensino superior da área da saúde e outras áreas.

Em relação aos alunos das outras áreas, 77% trabalham e estudam ao mesmo tempo, enquanto 38% da área da saúde relatam esta mesma situação. Na área da saúde 62% apenas estudam e nos demais cursos 23%. (Gráfico 4).

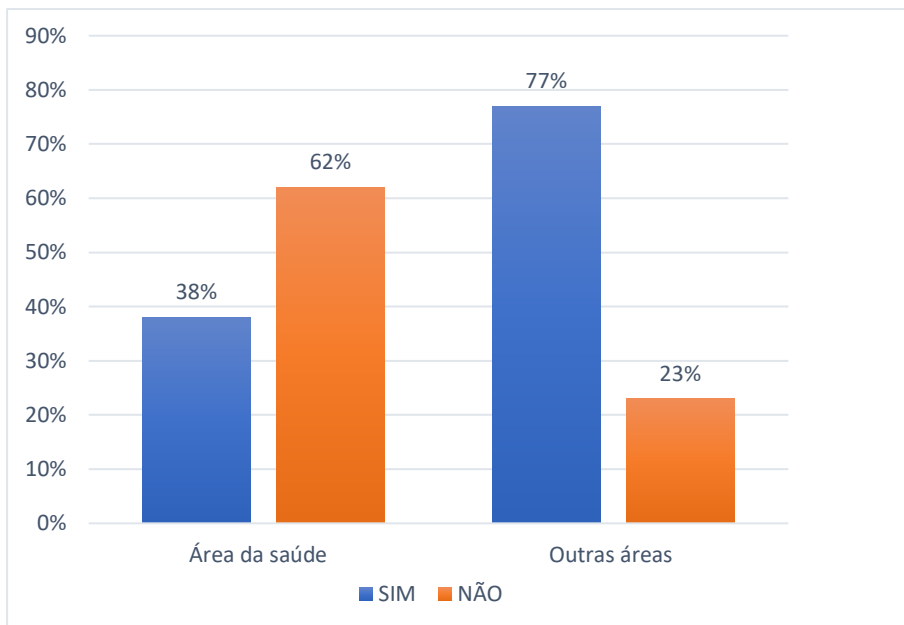


Gráfico 4. Comparação das respostas sobre trabalhar além de estudar entre os estudantes de ensino superior da área da saúde e outras áreas.

Em relação a necessidade de um maior número de campanhas de conscientização a respeito da síndrome, 97% dos alunos da área da saúde e 100% dos alunos das demais áreas se posicionaram a favor, enquanto apenas 3% dos alunos da área da saúde afirmaram não ser necessário tais campanhas. (Gráfico 5).

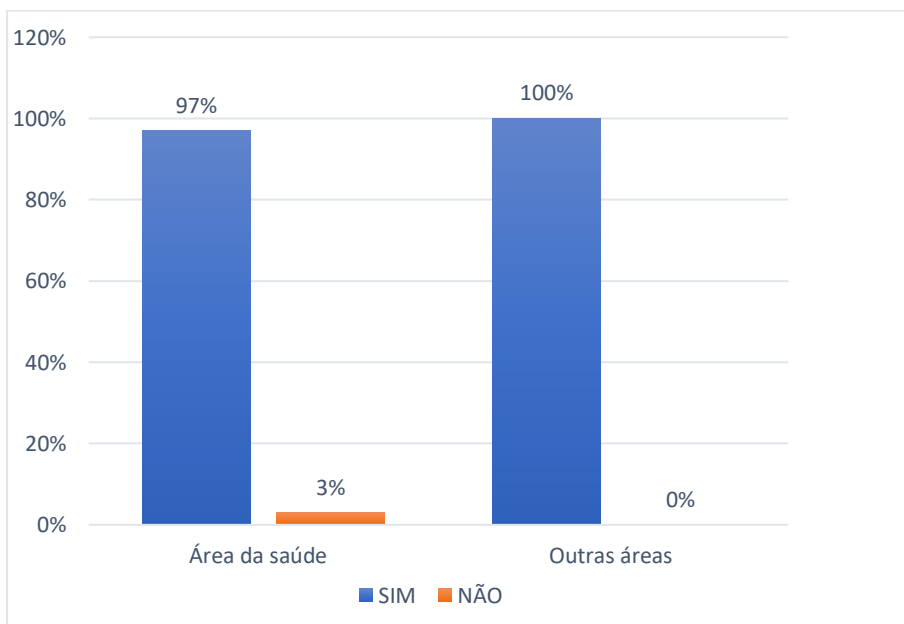


Gráfico 5. Comparação das respostas sobre a necessidade de um maior número de campanhas de conscientização em relação a síndrome entre os estudantes de ensino superior da área da saúde e outras áreas.

Finalmente na Tabela 1 é mostrado que os estudantes de ensino superior, da área da saúde (33%) conhecem o princípio ativo do medicamento Isotretinoína.

Os alunos da área da saúde (22%) afirmam conhecer alguma doença em relação ao uso da Isotretinoína pela mãe, diferindo significativamente dos alunos das outras áreas (96%) que não sabiam de nenhuma doença ($p=0,0004$). De acordo com esse último resultado, os alunos das outras áreas relataram não conhecer (93%) a Síndrome Retinóide Fetal, enquanto os estudantes da área da saúde afirmam conhecer (14%; $p=0,16$).

Tabela 1: Análise comparativa das variáveis em relação aos alunos da área da saúde e outros cursos.

Variáveis		ÁREA DA SAÚDE		OUTROS CURSOS		P	X ²	GL
		n	%	n	%			
1	Sim	33	33%	44	44%	= 0,14	2.112	1
	Não	67	67%	56	56%			
2	Sim	22	22%	4	4%	= 0,0004	12.776	1
	Não	78	78%	96	96%			
3	Sim	14	14%	7	7%	= 0,16	1.915	1
	Não	86	86%	93	93%			

Legenda:

1) Conhece o princípio ativo deste medicamento?

2) Conhece alguma doença que afeta o feto devido a ingestão deste medicamento durante a gestação?

3) Já ouviu falar da Síndrome Retinóide Fetal?

4. DISCUSSÃO

Isotretinoína é um retinóide derivado da vitamina A, aprovado em 1982 pela Food and Drug Administration (FDA) nos Estados Unidos, para o tratamento de nódulo cístico e acne refratária. É o tratamento anti acne mais rentável, mas tem sido catalogado como um medicamento teratogênico. (PACHOJOA, ORDOÑEZ, 2012)

A Isotretinoína utilizada em mulheres de idade fértil é uma questão de saúde pública muito importante devido ao risco de abortos espontâneos e eletivos, e crianças com grandes malformações, que exigirão serviços de saúde contínuos durante toda a vida. É um problema ainda mais importante devido ao fato de que é evitável. (BÉRARD, AZOULAY et. al, 2007)

As malformações observadas incluem microtia/anotia, micrognatia, fissura palatina, defeitos dos canais auditivos, dismorfias faciais, defeitos do coração e do arco aórtico, hipoplasia tímica, microcefalia, hidrocefalia, retina ou anormalidades do nervo óptico, e deficiência funcional. (LEE, KIM et. al, 2009)

Observa-se a importância da identificação do conhecimento prévio da população dos danos que a Isotretinoína pode ocasionar ao feto, evitando o quadro clínico da Síndrome Retinóide Fetal (SRF).

Os resultados obtidos nesse estudo demonstram que os estudantes do ensino superior, especialmente das outras áreas, têm conhecimento significativo de que fazer uso da Isotretinoína durante a gestação traz prejuízos para o desenvolvimento fetal. Entretanto, com os dados obtidos fica evidente uma diferença no conhecimento sobre a Síndrome Retinóide Fetal entre os entrevistados, sendo maior entre os alunos da

medicina. No entanto, é essencial uma maior disseminação de informações a respeito do uso da Isotretinoína e os malefícios que podem causar ao feto, tanto que 98,5 % dos entrevistados afirmaram ser necessário um maior número de campanhas de conscientização sobre o assunto. É de extrema importância a identificação de doenças evitáveis, medidas de prevenção e educação da população.

5. CONCLUSÃO

Este estudo evidenciou que a grande maioria dos entrevistados tem conhecimento dos prejuízos do uso da Isotretinoína, durante a gestação, ao feto. No entanto, independente do curso, os estudantes não foram aptos a correlacionar o uso da Isotretinoína com o desenvolvimento da Síndrome Retinóide Fetal (SRF).

Sabendo-se disto, fica evidente a necessidade de uma maior propagação de informações sobre os malefícios do uso da Isotretinoína e sobre a SRF especialmente entre os jovens universitários.

Além disso, o diagnóstico precoce também é essencial e permitirá o aconselhamento e tratamento psicológico para a mãe e pode impedir o nascimento de crianças afetadas no futuro.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALVES GF, NOGUEIRA LSC, VARELLA TCN; Dermatology and pregnancy; **An Bras Dermatol**; 80(2):179-86; 2005.

BÉRARD A, AZOULAY L, KOREN G, BLAIS L, PERREAULT S, ORAICHI D; Isotretinoin, pregnancies, abortions and birth defects: a population based perspective; **British Journal Clinical Pharmacology**; 63(2): 196–205; Feb 2007.

BISET N, LELUBRE M, SENTERRE C, AMIGHI K, BUGNON O, SCHNEIDER MP, VRIESE CD; Assessment of medication adherence and responsible use of isotretinoin and contraception through Belgian Community pharmacies by using pharmacy refill data; **Patient Preference and Adherence**; 12:153–161; 2018.

BROWNE H, MASON G, TANG T; Retinoids and pregnancy: an update; **The Obstetrician & Gynaecologist** 2014; 16: 7-1

CAJUEIRO ES, LIMA LBR, PARTATA AK; Isotretinoína e suas Propriedades Farmacológicas; **Revista Científica do ITPAC Araguaína**; v.7, n.1, Pub.4; Jan 2014.

CHOI JS, KOREN G, NULMAN I; Pregnancy and isotretinoin therapy; **Canadian Medical Association**; 185(5); March 2013.

FARHIDNIA N, MEMARIAN A; Congenital anomalies following use of isotretinoin: Emphasis on its legal aspects; **Medico-Legal Journal**; 85(1); 2016.

Fetal Retinoid Syndrome; **National Organization for Rare Disorders (NORD)**; 2013.

LEE SM, KIM HM, LEE JS, YOON CS, PARK MS, PARK KI, NAMGUNG R, LEE C; A Case of Suspected Isotretinoin – Induced malformation in a baby of a mother who became pregnant one month after discontinuation of the drug; **Yonsei Medical Journal**; 50(3): 445–447; Jun 2009.

SUÁREZ YAC, CRUZ MLM; Teratogénesis por retinoides. El caso de México; **Revista Mexicana de Ciências Farmacéuticas**; 44 (1); 2013.

TANTIBANCHACHAI C., "Retinoids As Teratogens". **Embryo Project Encyclopedia** (2014-02-28)

TRONCOSO M, ROJAS C, BRAVO E; Embriopatía por isotretinoína: Um daño evitable; **Rev Méd Chile**; 136: 763-766; 2008.

PACHAJOA H, ORDOÑEZ A; Embriopatía por isotretinoína con microtia- anotia y cardiopatía; **Arch Argent Pediatr**; 110(3): e47-e49; 2012.

PATRAQUIM C, SILVA A, PEREIRA A, ROCHA MG, FERNANDES J, PEREIRA A; Isotretinoin embryopathy: report of one case; **Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine** 2016;5(1):e050108