

## Análise do conhecimento de estudantes de ensino superior a respeito da Síndrome Retinóide Fetal.

Knowledge analysis of the College students regarding Fetal Retinoid Syndrome

Murilo A. S. Elias<sup>1</sup>, Vitória B. Villar<sup>1</sup>, Carlos H. L. Imperador<sup>1,2</sup>, Paula C. F. Fávaro<sup>1</sup>

<sup>1</sup> UNILAGO, Faculdade de Medicina - UNILAGO, União das Faculdades dos Grandes Lagos, SJRP, SP

<sup>2</sup> CEPAM - Centro de Pesquisa Avançada em Medicina da UNILAGO, Faculdade de Medicina - UNILAGO, União das Faculdades dos Grandes Lagos, SJRP, SP

[Autor correspondente: PCFF: paulacuri.bio@gmail.com]

### 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. A isotretinoína, empregada no tratamento da acne cística grave, é o fármaco mais conhecido da classe dos retinóides. A exposição do conceito intrauterino ao fármaco, pode gerar defeitos congênitos em uma taxa de 20 à 35%, entre eles estão inclusos, malformações cranianas, cardiovasculares, neurológicas e tímicas. O objetivo do trabalho é avaliar o conhecimento dos alunos de nível superior sobre os possíveis riscos do uso da isotretinoína durante a gestação, principalmente sobre a Síndrome Retinóide Fetal. A avaliação foi realizada pela coleta de dados dos alunos participantes com a utilização de um questionário, e a análise estatística dos dados coletados. Os alunos participantes foram divididos entre suas áreas de estudo, sendo elas, áreas da saúde, áreas de humanidades e áreas de exatas. Entre os alunos pertencentes as áreas de humanidades e exatas, a maioria (93%) relatou não conhecer a Síndrome Retinóide Fetal, e entre os alunos das áreas de saúde (14%;  $p=0,16$ ) relatam ter conhecimento sobre a síndrome. 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 que a identificação de doenças evitáveis seja realizada, com a tomada de medidas de prevenção e a disseminação de informação à população.

**Palavras-chave:** Síndrome Retinóide Fetal, Teratogenicidade, Isotretinoína, Vitamina A, Gestação

### ABSTRACT

Fetal Retinoid Syndrome is a characteristic pattern of mental and physical birth defects that is resulted from maternal use of retinoids during pregnancy. Isotretinoin, used to treat severe cystic acne, is the most best known drug in the retinoid class. Exposure of the intrauterine concept to the drug can cause birth defects at rates of 20 to 35%, including cranial, cardiovascular, neurological and thymic malformations. The objective of this work was to evaluate the knowledge of students from college education about the possible risks of using isotretinoin during pregnancy, mainly about Fetal Retinoid Syndrome. The study were performed by collecting data from participating students using a questionnaire and the statistical analysis of the data. The participating students were divided between their areas of study such as in health humanities and exact areas. Among students belonging to the

humanities and exact areas, the majority (93%) reported not knowing the Fetal Retinoid Syndrome, and among students in the health areas (14%;  $p = 0.16$ ) report having knowledge about the syndrome. The wide dissemination of information regarding the use of isotretinoin and its deleterious effect that can cause to the fetus is essential; 98.5% of the interviewees stated that a greater number of awareness campaigns with this issue is necessary. It is extremely important that the identification of preventable diseases is carried out, with the adoption of preventive actions and the dissemination of information to the population.

**Keywords:** Fetal Retinoid Syndrome, Teratogenicity, Isotretinoin, Vitamin A, Pregnancy

## 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 administração de medicamentos contra indicados durante a gestação, sendo a isotretinoína e o ácido valproico os principais <sup>(1)</sup>.

No início do período embrionário, após três semanas de 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 <sup>(1)</sup>.

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 demais defeitos congênitos <sup>(2-4)</sup>.

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, e foram descritos 38 genes Hox nos 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) de um embrião em desenvolvimento <sup>(5)</sup>.

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 <sup>(6-8)</sup>.

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 antiacne mais rentável, mas tem sido catalogado como um medicamento teratogênico. Este fármaco interage com as células por meio de dois receptores, retinóicos e esteroides, promovendo a diferenciação celular, o que inibe a função e o tamanho das glândulas sebáceas e atenua o processo inflamatório da pele. A administração da isotretinoína é frequentemente associada com efeitos adversos irritativos nas membranas mucosas do estômago e intestino, desencadeia o ressecamento da pele devido à redução da secreção das glândulas sebáceas. Além disso, pode causar alterações em enzimas hepáticas e lipídicas, levando a hepatotoxicidade, distúrbios lipídicos e psiquiátricos <sup>(3,7,8)</sup>.

Síndrome Retinóide Fetal (SRF) é a nomenclatura dada ao padrão característico de defeitos de nascimento, mentais e físicos, que resulta do uso materno de retinóides durante a gestação. O uso mais frequente dos retinóides é para tratar a acne cística grave, e o fármaco mais utilizado é a isotretinoína. A utilização desse fármaco, pode levar a quadros de SRF afetando principalmente, o sistema nervoso central com hidrocefalia e microcefalia; afeta também o sistema cardíaco com malformações anatômicas do coração e transposição de vasos, e ainda pode levar a anormalidades craniofaciais, como microtia, estenose do canal auditivo e lábio leporino <sup>(9)</sup>.

A SRF não apresenta distinção estatística entre as populações afetadas quando distinguidas entre

gênero, porém, a sua exata incidência ainda é desconhecida. Há uma dificuldade em diagnosticar a desordem levando a uma elevada subnotificação, dificultando a análise da verdadeira frequência da desordem na população <sup>(9)</sup>.

Estima-se um risco de 20-30% para defeitos congênitos em conceptos expostos ao fármaco no útero, incluindo as malformações craniais, cardiovasculares, neurológicas e tímicas. Existe também um aumento do risco de 40% de abortos e natimortos em gestações expostas no primeiro trimestre a este medicamento <sup>(3,10)</sup>.

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 conotrunciais, hipoplasia do ventrículo direito); sistema nervoso central (hidrocefalia, microcefalia, hipoplasia cerebelar, retardo mental, espinha bífida, agenesia cerebelar, anomalias do trato corticoespinal e holoprosencefalia) <sup>(2)</sup>.

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 <sup>(10,11)</sup>.

Até 60% dos lactentes nascidos sem malformações brutas podem futuramente apresentar resultados ruins em testes neuropsicológicos, tendo problemas como retardo mental (até 30%), dificuldades de aprendizado e disfunções comportamentais<sup>(12,13)</sup>.

Apesar de reconhecer a sua familiaridade com os riscos de isotretinoína para o feto, 7% – 59% das mulheres que utilizam o fármaco não usam qualquer forma de contracepção, e 80% das mulheres não usam dois métodos de controle de natalidade, como é recomendado<sup>(10)</sup>.

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 o fármaco tenha sido eliminada do corpo<sup>(10)</sup>.

A meia vida da isotretinoína varia entre 7-32 horas com uma média de meia vida de 20 horas, e seus metabólitos podem variar entre 17-50 horas com média de 25 horas. Contudo, devido a grande variabilidade e a análise de alguns casos, é sugerido um período de até 2 meses nos quais, aconselha-se a contracepção<sup>(14,15)</sup>.

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<sup>(10)</sup>.

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 utilizam alguns fármacos teratogênicos antes ou mesmo durante a gravidez<sup>(16)</sup>.

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. O objetivo do trabalho foi apontar a deficiência em relação ao conhecimento da Síndrome Retinóide Fetal, nos estudantes de ensino superior, e assim, demonstrando uma área onde há a necessidade de mais políticas de conscientização.

## MATERIAL 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, incluindo medicina, humanas e exatas nos intervalos entre as aulas, no período noturno e diurno da União das Faculdades dos Grandes Lagos (UNILAGO) em São José do Rio Preto, SP, entre 2018 e 2019. O questionário apresentou como principais questionamentos, o conhecimento de base dos entrevistados a respeito da Síndrome Retinóide Fetal, e sua relação com a aplicação do fármaco

Isotretinoína, incluindo os conhecimentos sobre a utilização e os efeitos do fármaco.

Foram inclusos nessa análise os dados de 200 alunos, do sexo feminino, regularmente matriculados na UNILAGO e que se dispuseram a preencher o questionário e autorizar a utilização de seus dados através da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Além disso, foram obtidos, de forma anônima e sem intervenção do aplicador, os dados com respeito a idade, estado civil, renda familiar e curso de cada entrevistado. Esses questionários foram posteriormente analisados estatisticamente com o

método do qui-quadrado, utilizando o software GraphPad Prism™.

## RESULTADOS

Foram entrevistados 200 alunos, do sexo feminino, do ensino superior, sendo 100 de cursos da área da saúde e 100 de outras áreas. O gráfico 1 apresenta a comparação das idades entre os estudantes de ensino superior entre as áreas da saúde e das demais áreas. Em relação aos cursos da área da saúde a média etária dos entrevistados foi de 22,24 anos. Já a média etária dos entrevistados das outras áreas foi de 21,26 anos

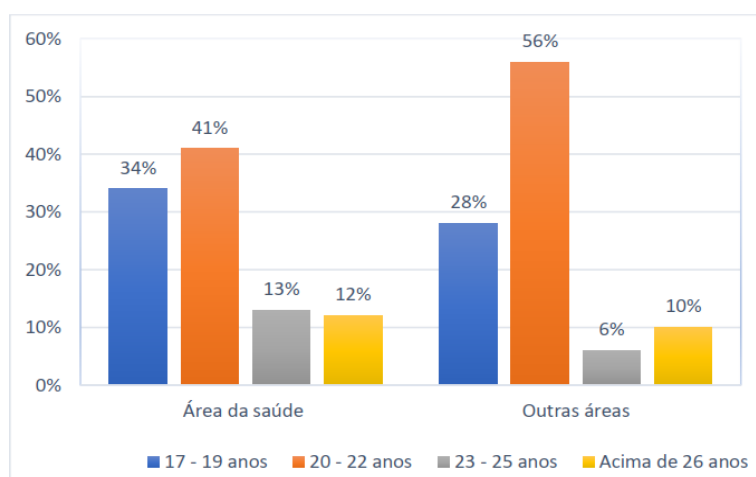


Figura 1. Comparação das idades entre os estudantes de ensino superior da área da saúde e outras áreas.

O gráfico 2, demonstra a comparação entre os estudantes da área da saúde e das demais áreas, quanto a presença ou não de filhos. 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% relatam não ter.

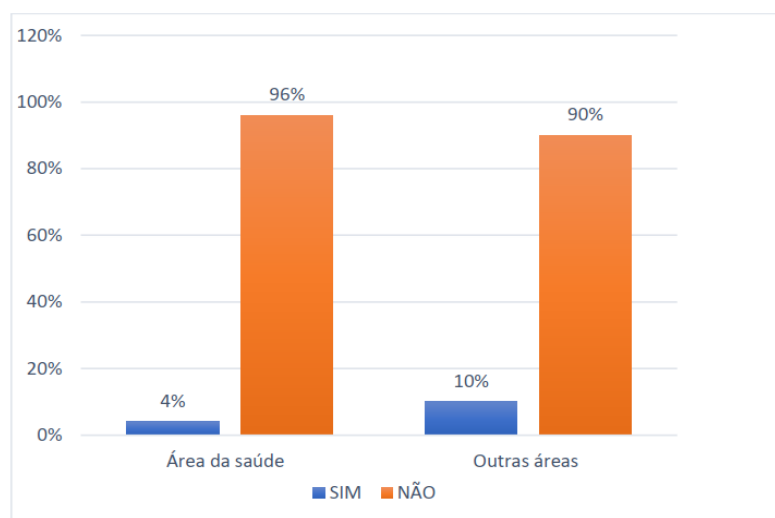


Figura 2. Comparação das respostas sobre ter filhos entre os estudantes de ensino superior da área da saúde e outras áreas.

O gráfico 3, demonstra um comparativo entre a utilização do fármaco Isotretinoína entre os estudantes da área da saúde e das demais áreas de conhecimento. 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.

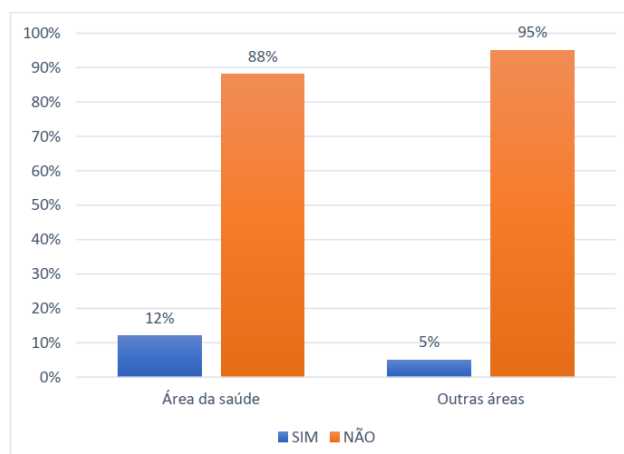


Figura 3. Comparação do uso do medicamento Isotretinoína entre os estudantes de ensino superior da área da saúde e outras áreas.

O gráfico 4 apresenta a comparação entre os alunos das áreas da saúde e das demais áreas de conhecimento sobre o aluno trabalhar ou não em simultâneo com o curso superior. 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%

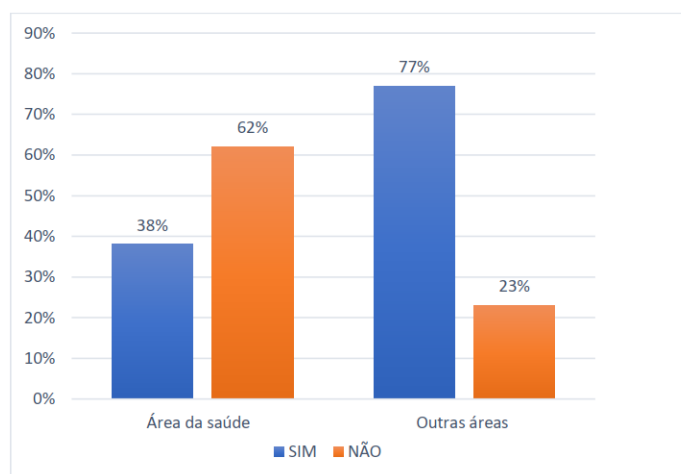


Figura 4. Comparação das respostas sobre trabalhar além de estudar entre os estudantes de ensino superior da área da saúde e outras áreas.

O gráfico 5 apresenta a comparação em relação a opinião dos alunos participantes sobre 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.

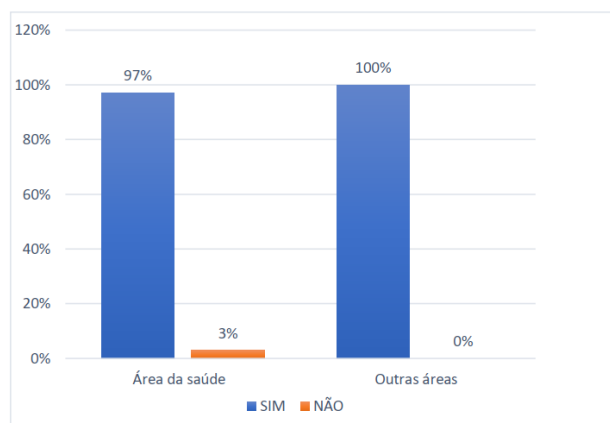


Figura 5. Comparação das respostas sobre a necessidade de um maior número de campanhas de conscientização em relação a síndrome entre a área da saúde e outras áreas

A tabela 1 apresenta a análise estatística realizada nos dados coletados de forma comparativa com os alunos das demais áreas de

conhecimento. Apenas, 33% dos alunos regulamentados nos cursos da saúde afirmaram conhecer o fármaco Isotretinoína e apenas 22%

afirmam conhecer doenças relacionadas ao uso do fármaco durante a gestação. Comparativamente, enquanto 44% dos alunos de outros cursos afirmam conhecer o fármaco,

apenas 4% afirmam conhecer doenças relacionadas ao uso do fármaco durante a gestação.

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 <sup>2</sup>	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%			

- 1) Conhece o princípio ativo desse 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?

## 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. Embora seja o tratamento para acne mais utilizado em casos de complicações e o mais rentável mundialmente, é contra indicado para casos leves, e foi catalogado como um medicamento teratogênico <sup>(3,17)</sup>.

A teratogenicidade desse fármaco é de grande importância na saúde pública, já que grande parte dos usuários são mulheres de idade fértil, e dados demonstraram que a idade média de uso da isotretinoína é de 24 anos. O uso do fármaco durante o período gestacional apresentou um aumento nos riscos de abortos espontâneos e problemas congênitos do feto, incluindo,

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 <sup>(10,11,18)</sup>.

No Brasil, a isotretinoína é indiscriminadamente prescrita para tratamento da acne grave ou moderada, sendo livremente distribuída pelo Sistema Único de Saúde (SUS), e estudos recentes, mostram que o fármaco é o de primeira escolha dentro da rede privada de atendimento do país <sup>(19)</sup>.

Assim, observa-se a importância da identificação do conhecimento prévio da população dos danos que a isotretinoína pode ocasionar caso seja utilizada durante o período



gestacional, e dessa forma, indicar a necessidade da conscientização sobre o uso indiscriminado do fármaco, possivelmente, evitando quadros como a Síndrome Retinóide Fetal.

Os resultados obtidos nesse estudo, demonstram que os estudantes do ensino superior, especialmente das áreas não relacionadas a saúde, não têm conhecimento sobre os riscos da utilização do fármaco durante a gestação, com apenas 4% dos entrevistados afirmando que conheciam doenças fetais relacionadas ao uso do fármaco. Os entrevistados da área da saúde, demonstraram uma significativa diferença, tanto no conhecimento dos riscos do uso do fármaco, como sobre a Síndrome Retinóide Fetal, quando comparados aos alunos de áreas não relacionadas a saúde.

Entre os entrevistados, 98,5% afirmam ser necessário um maior número de campanhas de conscientização sobre o assunto, já que campanhas como essas podem auxiliar no combate de doenças evitáveis como a Síndrome Retinóide Fetal. Assim, é evidente a necessidade de uma maior disseminação de informações a respeito do uso da isotretinoína e os malefícios que podem ser causados ao feto caso seu uso seja realizado durante a gestação.

## CONCLUSÃO

Esse estudo evidenciou o déficit no conhecimento da população quanto aos prejuízos do uso da isotretinoína, durante a gestação, ao feto. Apresentou ainda que os estudantes, independente do curso, não foram aptos a

correlacionar o uso da isotretinoína com o desenvolvimento da Síndrome Retinóide Fetal.

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.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. SUÁREZ YAC, CRUZ MLM; Teratogénesis por retinoides. El caso de México; **Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas**; 44 (1); 2013.
2. TRONCOSO M, ROJAS C, BRAVO E; Embriopatía por isotretinoína: Um daño evitable; **Rev Méd Chile**; 136: 763-766; 2008.
3. PACHAJOA H, ORDOÑEZ A; Embriopatía por isotretinoína con microtia- anotia y cardiopatía; **Arch Argent Pediatr**; 110(3): e47-e49; 2012.
4. ALVES GF, NOGUEIRA LSC, VARELLA TCN; Dermatology and pregnancy; **An Bras Dermatol**; 80(2):179-86; 2005
5. TANTIBANCHACHAI C., "Retinoids As Teratogens". **Embryo Project Encyclopedia** (2014-02-28)
6. WISHART DS, KNOX C, GUO AC, SHRIVASTAVA S, HASSANALI M, STOTHARD P, CHANG Z, WOOLSEY J. Drugbank: a comprehensive resource for in silico drug discovery and exploration. **Nucleic acids res.** 2006 JAN 1;34 (DATABASE ISSUE): D668-72. 16381955.
7. CAJUEIRO ES, LIMA LBR, PARTATA AK; Isotretinoína e suas Propriedades Farmacológicas;

- Revista Científica do ITPAC Araguaína**; v.7, n.1, Pub.4; Jan 2014.
8. 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.
  9. Fetal Retinoid Syndrome; **National Organization for Rare Disorders** (NORD); 2013
  10. CHOI JS, KOREN G, NULMAN I; Pregnancy and isotretinoin therapy; **Canadian Medical Association**; 185(5); March 2013.
  11. 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.
  12. BROWNE H, MASON G, TANG T; Retinoids and pregnancy: an update; **The Obstetrician & Gynecologist** 2014; 16: 7-1.
  13. ROSA FW. Retinoic acid embryopathy. **New England Journal of Medicine** 1986; 315:262.
  14. 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
  15. LAYTON A. The use of isotretinoin in acne. **Dermato-Endocrinology**. 2009;1(3):162-169.
  16. FARHIDNIA N, MEMARIAN A; Congenital anomalies following use of isotretinoin: Emphasis on its legal aspects; **Medico-Legal Journal**; 85(1); 2016
  17. KHALIL NY, DARWISH IA, AL-QAHTANI AA. Isotretinoin. **Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology**. 2020. 119–57.
  18. HENRY D, DORMUTH C, WINQUIST B, CARNEY G, BUGDEN S, TEARE G, ET AL. Occurrence of pregnancy and pregnancy outcomes during isotretinoin therapy. **Canadian Medical Association Journal**. 2016; 188(10):723–30.
  19. EVARISTO LSBF, BAGATIN E. Use of oral isotretinoin to treat acne in the public system: a hospital-based retrospective cohort. **Sao Paulo Medical Journal**. 2019 Jul;137(4):363–8.