



10º Simposio de Ensino de Graduação

TERATOGENIA: O EFEITO DO ÁLCOOL NO DESENVOLVIMENTO EMBRIONÁRIO.

Autor(es)

ERICA DE PAULA GAVA

Co-Autor(es)

CARLOS HENRIQUE DA CRUZ MARTINS
TACILA LEANDRO MOLINA

Orientador(es)

MARGARETE DE FÁTIMA COSTA

1. Introdução

O termo teratogenicidade provém do grego teratos, que significa monstro. O sentido original da palavra refere-se a malformações anatómicas macroscópicas, embora atualmente tenha se expandido sua definição para englobar anomalias mais sutis como atraso intrauterino e distúrbios bioquímicos e psicomotores (Lima, 2001). Teratologia é um termo da ciência médica preocupado com o estudo da contribuição ambiental ao desenvolvimento pré-natal alterado. (Smithells, 1980 apud Schüler-Faccini et al, 2002). O fato de agentes ambientais, nomeadamente fármacos, infecções maternas, e agentes químicos ou físicos poderem causar danos ao embrião ou feto em desenvolvimento é um problema reconhecido principalmente a partir do século 20, como por exemplo, a talidomida, o ácido retinóico, a vitamina A, o álcool, radiação, infecções, metal pesado e drogas (Shepard, 1995, Schüler-Faccini et al, 2002). A ação de um agente teratogênico sobre o embrião ou feto em desenvolvimento depende de diversos fatores, destacando-se: (1) estágio de desenvolvimento do conceito, (2) relação entre dose e efeito, (3) genótipo materno-fetal, e (4) mecanismo patogênico específico de cada agente (Wilson, 1977 apud Schüler-Faccini et al, 2002). A talidomida foi sintetizada no ano de 1954 na Alemanha Ocidental pela German Company Chemie Grünenthal. Os primeiros ensaios clínicos testaram os efeitos espasmolíticos, anestésicos locais e anticonvulsivantes da molécula. (Lenz, 1988; Saldanha, 1994 apud Vianna, <http://gravidez-segura.org/2010>). No período compreendido entre 1962 e 1965, a talidomida foi banida de quase todo o mundo, exceto no EUA aonde não foi aprovada pelo Food and Drug Administration (FDA). Contendo mais de 40 nomes comerciais e alcançando níveis de vendas extraordinários. A talidomida começou a ser comercializada no Brasil em março de 1958, tendo sido relatados os primeiros casos de malformações a partir de 1960. (Miller & Strland, 1999; Oliveira et al, 1999). A vitamina A é essencial à preservação e ao funcionamento normal dos tecidos, assim como ao crescimento e desenvolvimento, durante as primeiras semanas de gestação é teratogênica em humanos (Chagas et al., 2003). Um dos estudos científicos mais antigos que documentou os efeitos adversos do álcool no prognóstico da gravidez foi publicado em 1899 pelo médico inglês Dr. Willian Sullivan (Sullivan, 1899 apud Silva, 2006). Pouca atenção foi dispensada aos efeitos do hábito de beber pela gestante até 1973, quando Jones e Smith descreveram um padrão definido de malformações nos filhos de alcoólatras (ABEL e SOKOL, 1989 apud SILVA, 2006).

2. Objetivos

Ampliar o conhecimento sobre o tema. Verificar possíveis problemas com a falta de conhecimento do efeito do álcool no período

gestacional.

3. Desenvolvimento

Levantamento bibliográfico a partir de artigos, livros, em locais (sites) especializados no assunto, como SCIELO, Google Acadêmico e Periódicos Capes.

4. Resultado e Discussão

Teratologia é o estudo das causas, mecanismos, manifestações e prevenção de defeitos congênitos. Um agente teratogênico é qualquer agente que durante a vida pré-natal produz uma alteração permanente na morfologia e/ou fisiologia. Este o agente pode ser uma substância química, droga, processo infeccioso, exposição ambiental ou condição materna. (Shepard, 1995). Os danos reprodutivos na espécie humana podem ser agrupados em classes principais: (1) morte do conceito, (2) malformações, (3) retardo de crescimento intrauterino, e (4) deficiências funcionais, incluindo-se aqui o retardo mental. Esses danos podem tanto ter uma causa genética como ambiental e, muitas vezes, uma combinação das duas (etiologia multifatorial). (Schüler-Faccini et al, 2002). Em 1956 a talidomida foi introduzida no mercado alemão indicada para o tratamento de diversas condições, tais como irritabilidade, baixa concentração, ansiedade, insônia, enjôos, hipertireoidismo e doenças infecciosas. O grande número de condições que a talidomida podia atuar fez com que esse fármaco fosse considerado uma verdadeira panacéia, inclusive podendo ser adquirido sem a necessidade de prescrição médica (Lenz, 1988; Saldanha, 1994 apud Vianna, <http://gravidez-segura.org/2010>). Entre 1958 e 1962, foi observado, principalmente na Alemanha e Inglaterra, o nascimento de milhares de crianças que apresentavam graves deformidades congênitas, caracterizadas pelo encurtamento dos ossos longos dos membros superiores e/ou inferiores, com ausência total ou parcial das mãos, pés e/ou dos dedos. Cerca de 25% dos casos, verificava-se o acometimento simultâneo e assimétrico dos quatro membros, conformando um quadro que se convencionou denominar de focomelia. Lenz, um médico alemão que vinha acompanhando uma série de casos da nova síndrome, estabeleceu, pela primeira vez, a correlação entre o consumo talidomida por gestantes e o aparecimento das malformações congênitas (Mellin & Katzenstein, 1962b apud Oliveira et al, 1999). Foi assim que o mundo tomou ciência de que uma substância comercializada como completamente inócua... segura... atóxica e totalmente inofensiva (Braithwaite, 1984 apud Oliveira et al, 1999) foi a responsável pelo nascimento de cerca de 10 a 15 mil crianças malformadas, então conhecidas como os bebês da talidomida. Apesar de ter sido retirada do mercado na Alemanha e Inglaterra no final de 1961, continuou sendo vendido em nosso país como uma droga isenta de efeitos colaterais, pelo menos até junho de 1962 (Lenz, 1988 apud Oliveira et al, 1999). De acordo com informações obtidas junto à Associação Brasileira dos Portadores da Síndrome da Talidomida (ABPST), esse medicamento só foi de fato retirado do mercado brasileiro em 1965, ou seja, com pelo menos quatro anos de atraso. A Vitamina A é um álcool (retinol) isoprenóide lipossolúvel e insaturado, encontrado em alimentos de origem animal na forma de ésteres (palmitato). Também está presente em plantas, na forma de carotenóides, precursores de retinol, em especial nos vegetais verdes e folhosos, e vegetais e frutas alaranjadas (Chagas et al., 2003). A administração de doses terapêuticas diárias de vitamina A desencadeia picos de concentração sérica de isotretinoína acima de 200ng/mL e taxas endógenas entre 1 a 4ng/mL. A isotretinoína é o ponto de origem de um quadro característico de abortos espontâneos, de partos prematuros e de má-formações, afetando o sistema nervoso central, o desenvolvimento craniofacial ou o do sistema cardíaco. (OMS, 2001). É geralmente aceito que o retinol e seus metabólitos não têm efeito teratogênico em concentrações séricas fisiológicas, e que o ácido retinóico desempenha um papel essencial na regulação de numerosos aspectos da embriogênese normal. As anormalidades encontradas em crianças foram devidas a níveis significativamente altos de retinol no soro de mães após o consumo excessivo de vitamina A pré-formada (>25.000UI/dia), parece estar associado com maior número de anomalias do aparelho urinário (OMS, 2001). Qualquer efeito teratogênico atribuível a ingestão de vitamina A deve estar diretamente relacionado a oscilações na concentração de retinol sérico materno, como acontece com o consumo de uma cápsula de 200.000UI de vitamina A, desde que a vitamina alcance o embrião ou o feto através do sangue materno. Também foi demonstrado um maior risco de anomalias congênitas nos, conceptos de mulheres que consomem mais de 15.000UI de vitamina A/dia pela alimentação, ou mais de 10.000UI sob a forma de suplementos. (Chagas, 2003; OMS, 2001). O Institute of Medicine (IOM) descreve que o período crítico para o desenvolvimento das anomalias congênitas é o primeiro trimestre de gestação. Diz ainda que os defeitos primários, associados com a ingestão excessiva de vitamina A, são derivados das células da crista neural craniana e que as má-formações observadas são craniofaciais, e anormalidades no sistema nervoso central (exceto defeitos de tubo neural) e no coração. (Saunders et al 2007). O consumo de álcool é um hábito constante na vida de mulheres em idade reprodutiva, isto porque na sociedade moderna as mulheres ocupam de forma progressiva o mercado de trabalho, o que modifica, conseqüentemente, o seu papel social. (Oliveira e Simões, 2007). As gestantes costumam omitir o consumo de álcool durante a consulta médica devido ao estigma social, associado ao conceito de imoralidade, agressividade e comportamento sexual inadequado. Essas mulheres geralmente possuem sentimento de culpa e vergonha, além do medo de perder a guarda dos filhos. (Furtado & Fabbri, 1999). Quando a gestante ingere bebida alcoólica em aproximadamente 40 a 60 minutos, o mesmo teor de álcool do organismo materno é encontrado no sangue fetal. Deste modo, a mãe ingere por via oral a bebida alcoólica e o feto recebe por via endovenosa (via placentária) o mesmo teor alcoólico, ocasionando intoxicação no sangue fetal (Nascimento et al, 2007), pois a exposição fetal é maior, devido ao fato de que o metabolismo e eliminação são mais lentos, fazendo com que o líquido amniótico permaneça impregnado de álcool não modificado em

acetaldeído. Essa situação é ocasionada pela ausência de enzimas em quantidade necessária para degradação destas substâncias (Teoh et al, 1994 apud Fiorentin e Vargas, 2006). O fígado do feto produz menos enzima que decompõem o álcool, na mãe a metabolização do álcool ocorre em 15 minutos, no feto demora mais de duas horas (Silva, 2006). Acredita-se que o álcool possa levar à falta de oxigênio para o feto e retardo de crescimento intrauterino por provocar estreitamento (constricção) dos vasos sanguíneos. O acetaldeído, que é um subproduto altamente tóxico do etanol, pode ter também um efeito direto no desenvolvimento do embrião, apesar de não haver uma explicação para o seu mecanismo de ação. De qualquer forma, o efeito danoso final da exposição ao etanol ou seus subprodutos é a interferência na proliferação normal das células, podendo provocar morte celular, interferir nas funções celulares, causar migração celular anormal e desorganização da estrutura do tecido celular, interferir com a produção de neurotransmissores e causar a formação anormal de sinapses nervosas. (Goodlett et al, 2005). O uso materno de álcool durante a gestação também pode levar a um aumento no risco de abortamentos, taxa de mortalidade fetal e deslocamento imaturo da placenta. (Parks et al, 1996 apud Silva, 2006, Schüler-Faccini & Peres <http://gravidez-segura.org/2010>). A Síndrome do Álcool Fetal (SAF) é reconhecida desde 1968, e as pesquisas sobre a teratogênese do álcool têm demonstrado que o cérebro é o órgão do corpo mais vulnerável aos efeitos da exposição pré-natal ao álcool (Momino et al, 2008). No Brasil, as primeiras referências à SAF foram feitas em meados da década de 1980, despertando a atenção para a importância e gravidade do problema. (Lima 1985 apud, Nascimento et al, 2007). A SAF é caracterizada clinicamente em sua forma clássica por três grupos de sintomas: Atraso do desenvolvimento pré e/ou pós-natal (baixo peso, baixa estatura ou circunferência craniana menor que o percentual 10 para a idade gestacional), retardo de crescimento intrauterino e anomalias articulares; Comprometimento do sistema nervoso central (SNC), defeitos neurológicos e retardo mental de grau variável atraso no desenvolvimento intelectual, principalmente distúrbios de aprendizagem e do comportamento; déficit da memória e da atenção; hiperatividade; impulsividade e agressividade, retardo da maturação psicomotora; Dismorfias craniofaciais: microcefalia (circunferência craniana pequena); microftalmia, micrognatia (área maxilar achatada); lábio superior fino; base nasal alargada; nariz curto; malformações cardíacas (nos septos atrial e ventricular). (Nascimento et al., 2007; Silva, 2006; Souza et al.,1996 e Schüler-Faccini & Peres <http://gravidez-segura.org/2010>). A importância da SAF decorre do fato de ela causar danos irreversíveis ao cérebro, porém, ser totalmente previsível se a gestante se abster de usar bebida alcoólica durante o período gestacional. Atualmente, ainda não é conhecido um nível seguro de consumo de bebida alcoólica durante a gravidez. Por esta razão, gestantes devem ser alertadas para a completa abstenção do álcool (Nascimento et al, 2007). Estima-se que a cada ano, quinze mil bebês no mundo nascem com essa síndrome (SILVA, 2006).

5. Considerações Finais

Apesar da importância do assunto, a falta de divulgação de estudos dificultam a identificação do problema e seu tratamento. No Brasil há poucos estudos significativos com dados relevantes, sendo necessária a utilização de trabalhos de outros países. Falta incentivo a pesquisas perante a universidades e institutos públicos e privados.

Referências Bibliográficas

- CHAGAS, M.H.C. et al. Teratogenia da vitamina A. Rev. Bras. Saúde Materna. Infantil. 2003; 3(3):247-52.
- FIORENTIN, C.F; VARGAS, D. O uso do álcool entre gestantes e os seus conhecimentos sobre os efeitos do álcool no feto. Vol. 2, nº2, art.05, SMAD 2006.
- FURTADO, E.F; FABBRI, C.E. Consumo materno de álcool e outras substâncias psicoativas e seus efeitos sobre o desenvolvimento infantil. Medicina (Ribeirão Preto). 1999;32(Supl 1):53-8.
- GOODLETT, C., HORN, K.; ZHOU, F. Alcohol Teratogenesis: Mechanisms of Damage and Strategies for Intervention Exp Biol Med, 2005 vol. 230 no. 6 394-406.
- MILLER, M.T; STRLAN, K. Teratogen Update: Thalidomide: A Review, With a Focus on Ocular Findings and New Potential Uses. TERATOLOGY 60:306321 (1999).
- MOMINO, W. et al. Comportamento prejudicado e exposição pré-natal ao álcool. J Pediatr (Rio J). 2008;84(4 Supl):S76-79.
- NASCIMENTO, F.A; et al. A enfermeira pediatra cuidando de crianças/adolescentes com Síndrome Alcoólica Fetal (SAF). Esc Anna Nery Rev Enferm 2007 dez; 11 (4): 619 - 24.
- OLIVEIRA, T.R; SIMÕES, S.M.F. Etilismo na gestação: um estudo exploratório. Esc Anna Nery Rev Enferm 2007 dez; 11 (4): 632 - 8.
- SAUNDERS, C. et al. A investigação da cegueira noturna no grupo materno-infantil: uma revisão histórica. Rev. Nutr., Campinas, 20(1):95-105, jan./fev., 2007.
- SCHÜLER-FACCINI, L. et al. Avaliação de teratógenos na população brasileira. Ciência & Saúde Coletiva, 7(1):65-71,2002.
- SCHÜLER-FACCINI, L.; PERES, R.M.; SIAT - Sistema de Informação sobre Agentes Teratogênicos Serviço de Genética Médica HCPA Departamento de Genética UFRGS. Disponível em: Acesso em 18 maio 2012.
- SHEPARD, T. H. Agents That Cause Birth Defects, Younsei Medical Journal, vol 36, nº 5,393-395, 1995.
- SILVA, L. R. Consumo materno de álcool na gestação e seus efeitos sobre o desenvolvimento infantil. Monografia - Centro Universitário Claretiano Biologia, Batatais, 2006.

SOUZA, G.T.; RODRIGUES, M.C.; CIAVAGLIA, M.C. Análise do grau de conhecimento da população sobre a teratogenia do álcool e a conduta de enfermagem. Rev Bras Enferm 1996 abr/jun; 49(2): 287-304.