****

**Levantamento do potencial efeito teratogênico em humanos de drogas lícitas e ilícitas**

Santo André - SP

2022

**IC - Edital (04/2022)**

**Tema:** Embriologia, malformações congênitas, teratogênese ambiental

**Área de conhecimento do projeto:** Morfologia, Embriologia, Citologia e Biologia Celular

**RESUMO**

A utilização de drogas lícitas e ilícitas, como o álcool e a cocaína, durante a gestação humana pode induzir efeitos nocivos no desenvolvimento embrionário e fetal e pode repercutir permanentemente sobre os indivíduos afetados, sendo por este motivo essas substâncias definidas como teratogênicas. Isso ocorre porque essas substâncias conseguem atravessar a barreira placentária, causando alterações congênitas que variam de acordo com o estágio de desenvolvimento no momento da exposição, dose e tempo de exposição associados ao genótipo do embrião. O período mais sensível à indução de defeitos congênitos é o embrionário, na qual cada um dos três folhetos dá origem a seus próprios tecidos e sistemas orgânicos, podendo cada sistema ter um ou mais estágios de suscetibilidade. Esta é também a fase onde o embrião ganha forma, ou seja, ocorre a modelagem do corpo até que se possa distinguir as características da espécie, no caso, um ser humano. Na fase fetal, a susceptibilidade à teratogênese diminui, mas pode ocorrer a perturbação funcional do feto e, eventualmente, causar a morte do embrião. O consumo de drogas durante a gestação e seus efeitos adversos é um problema de saúde pública e a informação a respeito não é acessível à população leiga. Dito isso, este trabalho objetiva, realizar uma revisão narrativa sobre os efeitos teratogênicos de drogas lícitas e ilícitas em humanos através de um levantamento bibliográfico feito após análise dos textos e ponderação científica, selecionando a ideia principal de cada trabalho pesquisado além de tornar acessível a informação ao público geral.

**Palavras-chave**: teratogênese ambiental, malformações congênitas, drogas, álcool

**INTRODUÇÃO**

Durante muito tempo, acreditou-se que o embrião ou feto estava totalmente protegido de sofrer modificações no seu desenvolvimento por fatores externos pela placenta e que esta era completamente impermeável (Ramos et al, 2008). Atualmente, é certo que o feto humano é muito suscetível a sofrer alterações no seu desenvolvimento, não apenas por alterações internas, mas também por agentes externos. A utilização de drogas lícitas e ilícitas durante a gestação pode induzir efeitos nocivos na formação e desenvolvimento fetal, sendo por este motivo, conhecidas como agentes teratogênicos. Nesse projeto, abordaremos essa questão da teratogênese ambiental. Para tal, é necessária uma rápida descrição do processo de desenvolvimento do embrião.

Para haver a formação de um embrião é necessário que essas células passem por etapas de desenvolvimento, divididas de acordo com o seu grau de formação, podendo ser divididos em fertilização, clivagem, implantação, gastrulação e neurulação. A etapa de fertilização se resume ao encontro dos gametas (Montanari, 2013) na região ampular da tuba uterina (Sadler, 2016). Após esse encontro, há a formação de um zigoto, que se transporta em direção ao útero e sofre o processo de clivagem, que se caracterizam por serem divisões mitóticas sucessivas na qual não há o aumento em seu volume, mas na quantidade de células do embrião (Montanari, 2013). As células provenientes das clivagens, os blastômeros, maximizam seus contatos uns com os outros, formando uma massa compacta de células, que caracteriza o estágio de mórula. Por volta do período em que a mórula entra na cavidade uterina, um fluido começa a penetrar os espaços intercelulares da massa celular interna através da zona pelúcida, formando uma única cavidade, a blastocele. Nesse período, o embrião é denominado blastocisto. Durante a fase de implantação, o blastocisto irá se implantar no endométrio ao longo da parede anterior ou posterior (Sadler, 2016). Nesta etapa, há liberação de hCG por parte do embrião, que mantém a atividade do corpo lúteo e garante o sucesso da fixação do embrião ao endométrio. Após duas semanas, a quantidade desse hormônio é suficiente para marcar positivo um teste de gravidez (Montanari, 2013).

A gastrulação envolve movimentos celulares que estabelecem as três camadas germinativas (ectoderma, mesoderma, endoderma), formadas a partir do epiblasto, sendo por este motivo o embrião na terceira semana um disco tridérmico (ou trilaminar). As células pré-notocordais que invaginam na região da fosseta primitiva se deslocam para a região cefálica até alcançarem a placa precordal. Elas se intercalam no endoderma como a placa notocordal (Montanari, 2013). Com a continuação do desenvolvimento, a placa se desprende do endoderma e forma um tubo sólido, a notocorda. Essa estrutura determina um eixo na linha média, que funcionará como a base do esqueleto axial. A neurulação é o processo pelo qual a placa neural forma o tubo neural (Sadler, 2016). Este, por sua vez, originará o sistema nervoso central: encéfalo e a medula espinhal (Montanari, 2013). Após a formação do tubo neural e o fechamento dos neuróporos, a neurulação então, se completa, e o sistema nervoso central passa a ser representado por uma estrutura tubular fechada com uma porção caudal estreita, a medula espinal, e uma porção cefálica muito mais larga, caracterizada por várias dilatações, as vesículas cefálicas (Sadler, 2016).

Durante o período embrionário, que se estende da terceira à oitava semana do desenvolvimento, cada um dos três folhetos embrionários – ectoderma, mesoderma e endoderma – dá origem a seus próprios tecidos e sistemas orgânicos.

O mesoderma dá origem ao sistema cardiovascular, sistema urogenital (com exceção da bexiga), baço e o córtex suprarrenal, mesênquima da cabeça a partir dos somitômeros, e se organizam em somitos nos segmentos occipital e caudal e originam os tecidos de sustentação do corpo (Sadler, 2016). O sistema cardiovascular começa a se formar em torno da terceira semana e, mesmo em formação, permite a circulação sanguínea entre o embrião e os anexos, suprindo a necessidade de nutrientes e oxigênio e promovendo a eliminação de catabólitos. Na formação do sistema urinário, o mesoderma intermediário origina acúmulos segmentados e formam os túbulos nefrogênicos. As células germinativas também já são possíveis de serem observadas a partir da quarta semana no endoderma caudal do saco vitelino e na quinta semana, após migrarem, já se encontram nas cristas gonadais no mesoderma intermediário. Enquanto as genitálias externas masculina e feminina são indiferenciadas até o terceiro mês. O sistema muscular e esquelético (os primeiros ossos, o restante surge após o terceiro mês) começam a surgir com células completando espaços entre regiões importantes, como do sistema nervoso (Montanari, 2013).

O folheto embrionário ectodérmico dá origem ao sistema nervoso central, sistema nervoso periférico, epitélio sensorial da orelha, do nariz e dos olhos, pele, incluindo pêlos, cabelo, unhas, glândulas hipófise, mamárias e sudoríparas, bem como o esmalte dos dentes (Sadler, 2016). O sistema nervoso começa a se desenvolver melhor e partes já formadas também são diferenciadas nesse mesmo período de semanas. Para o sistema tegumentar, a ectoderma dará origem ao revestimento epitelial externo (Montanari, 2013).

Já o folheto endodérmico forma o revestimento epitelial do sistema digestório, do sistema respiratório e da bexiga urinária. Também forma o parênquima da tireoide, as paratireoides, o fígado, o pâncreas e o revestimento epitelial da cavidade do tímpano e da tuba auditiva (Sadler, 2016). A partir da quarta semana, o sistema respiratório começa a se originar e, aos dois meses, o feto começa a executar movimentos respiratórios. Períodos de respiração rápida são alternados com paradas da respiração para estimular o desenvolvimento dos pulmões. Quando o embrião fecha-se em disco, há formação de um intestino primitivo, esta que será responsável por originar posteriormente outras estruturas, além das cavidades bucal e anal, começando, desta forma, a formação de um sistema digestório (Montanari, 2013).

Em poucas palavras, relatamos acima os primeiros estágios do desenvolvimento humano. Abordaremos agora os fatores que podem alterar o embrião. Os fatores que determinam a capacidade de um agente provocar alterações congênitas foram definidos como teratogênicos (Sadler, 2016). Um agente teratogênico é definido como qualquer substância, organismo, agente físico ou estado de deficiência que, estando presente durante a vida embrionária ou fetal, produz uma alteração na estrutura ou função da descendência (Schuler-Faccini et al, 2002). Estima-se que cerca de 15% de todas as gestações terminem em aborto e que 3% de todos os recém-nascidos vivos apresentem algum defeito congênito (Silva et al., 2021), sendo os teratogênicos responsáveis por 7% a 10% dos defeitos congênitos observados (Moore e Persaud, 2016). Infelizmente, cerca de 50% das causas de malformações congênitas observadas são de etiologia desconhecida.

A suscetibilidade à teratogênese depende do genótipo do embrião e do modo pelo qual essa composição genética interage com o ambiente, variando com o estágio do desenvolvimento no momento da exposição, dose e tempo de exposição (Sadler, 2016), sendo que alguns estágios do desenvolvimento embrionário são mais vulneráveis a perturbações que outros. Cada tecido, órgão e sistema de um embrião têm um período crítico no qual seu desenvolvimento pode ser prejudicado, e o tipo de defeito congênito produzido depende do momento de ação do teratógeno (Moore e Persaud, 2016).

O período mais sensível à indução de defeitos congênitos é entre a terceira e a oitava semana de gestação, o período da embriogênese (Sadler, 2016), quando a divisão, a diferenciação celular e a morfogênese estão em seu ponto máximo (Moore e Persaud, 2016), podendo cada sistema ter um ou mais estágios de suscetibilidade (Sadler, 2016). Entre a oitava e a trigésima oitava semana pode ocorrer a perturbação funcional do feto e, caso o contato seja nas primeiras semanas, pode causar a morte do embrião. É importante ressaltar que os efeitos nem sempre apresentam uma mesma causa durante o período crítico ou quando este evento ocorreu, mas é possível afirmar que o teratógeno pode prejudicar o desenvolvimento antes do final do período mais crítico.

Quanto aos fármacos, a teratogenicidade varia consideravelmente. Alguns causam comprometimento grave do desenvolvimento se administrados durante o período de organogênese da quarta à oitava semana, e quanto maior a exposição durante a gravidez, mais intenso será o efeito fenotípico (Moore e Persaud, 2016). Para determinar o nível de teratogenicidade acerca de cada químico utilizado como medicamento, o FDA (Food and Drug Administration) é o órgão norte-americano responsável por coletar as informações e os classificar em categorias, de modo a endossar ou proibir seu uso em humanos (Silva et al., 2021). No Brasil, posição equivalente é conferido à Anvisa (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), Apesar de os fármacos serem responsáveis por menos de 2% dos defeitos congênitos, e apenas alguns considerados como agentes teratogênicos humanos, é importante que as mulheres evitem o uso de medicações durante o primeiro trimestre, a não ser que seja realmente necessário (Moore e Persaud, 2016).

Outros dois agentes teratogênicos importantes devem ser considerados quando se aconselha mulheres sobre o comportamento saudável antes e durante a gravidez, o álcool e o tabaco (Silva et al., 2021), que são drogas lícitas e socialmente aceitas.No caso do álcool, não existe uma quantidade segura durante a gravidez (Moore e Persaud, 2016), pois os danos para o feto diferem de acordo com o período gestacional e a quantidade consumida, estando ligado ao desenvolvimento de anomalias físicas e dimorfismo, aborto e diminuição do crescimento fetal, especialmente do perímetro cefálico e cérebro. Já o tabaco, quando usado durante a gravidez, prejudica a saúde do recém-nascido, e está associado a anomalias congênitas, afetando a produção do leite materno e também responsável por causar outros problemas tanto para a mãe quanto para o embrião (Silva et al., 2021).

Experimentos em animais e casos relatados em humanos mostraram que existem diferenças genéticas em resposta ao teratógeno, na qual o embrião pode ou não ser afetado, o que significa que o genótipo do embrião determina se o agente teratogênico prejudicará seu desenvolvimento (Moore e Persaud, 2016).

O consumo de drogas durante a gestação é um problema de saúde pública, apresentando riscos tanto para a saúde materna, quanto para a fetal. Os efeitos são responsáveis por acarretar problemas durante o desenvolvimento de extrema gravidade, podendo repercutir permanentemente sobre os indivíduos afetados (Dias et al., 2013).

Os efeitos teratogênicos do álcool, por exemplo, se dão através da exposição intra-útero. Ele consegue atravessar a barreira placentária (Dias et al., 2013), devido ao metabolismo e a eliminação lenta do álcool (Kassada et al., 2013), o líquido amniótico fica saturado de etanol e acetaldeído, causando danos na organogênese (Dias et al., 2013). A exposição a concentrações de álcool semelhantes à do sangue materno faz com que o ambiente se torne inóspito para o feto e favoreça a incidência da Síndrome Alcoólica Fetal (Kassada et al., 2013) ou estar presentes inclusive na ausência da síndrome, ou seja, pode ocorrer uma redução significativa no crescimento, sem apresentar outros sintomas (Dias et al., 2013).

No caso da utilização de drogas ilícitas, como a cocaína, os efeitos que agridem o concepto ocorrem porque a substância consegue atravessar a barreira placentária, seus metabólitos podem alteração o padrão de diferenciação e morfogênese dos tecidos além de diminuir o fluxo sanguíneo para o útero, placenta e feto (Ferreira e Miranda, 2016), podendo ocasionar a teratogenia por involução de estruturas, geralmente no terceiro trimestre, quando os vasos fetais estão mais suscetíveis a contração, estando relacionado a problemas especialmente no sistema nervoso (Bastos e Bornia, 2009). Além de também poder causar abortamento espontâneo e complicações no parto, representando riscos significativos à saúde materna e danos severos à saúde neonatal, infantil e adulta desses conceptos (Ferreira e Miranda, 2016).

Dessa forma, este trabalho visa, por meio da revisão de literatura, apresentar os efeitos nocivos de drogas lícitas e ilícitas na formação e desenvolvimento fetal. As informações sobre a teratogenicidade ambiental existem na literatura técnica especializada. No entanto, o levantamento dos dados obtidos não foram fáceis de serem encontrados e muito menos acessíveis ao público geral. Com linguagem muito técnica e de difícil compreensão do público leigo. Nesse sentido, além da revisão bibliográfica e atualização sobre o tema, nos propomos a buscar essas informações e sistematizá-las de uma forma de fácil entendimento para a população geral e que possa servir como um guia para prevenção de malformações induzidas por drogas.

**Objetivos**

**Objetivos gerais**

O objetivo deste estudo é realizar uma revisão narrativa sobre os efeitos teratogênicos de drogas lícitas e ilícitas em humanos.

**Objetivos específicos**

- Analisar os potenciais efeitos teratogênicos do drogas sociais (álcool e tabaco)

- Avaliar os potenciais efeitos teratogênicos do drogas ilícitas (maconha, cocaína, LSD)

- Avaliar os potenciais efeitos teratogênicos de medicamentos (antidepressivos e analgésicos)

- Produzir uma mídia que divulgue de forma rápida e concisa informações sobre os efeitos teratogênicos estudados.

**Material e métodos**

O levantamento bibliográfico configurou-se nas bases de dados do PubMed, LILACS, Scopus, Web of Science e SciELO. Os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) foram teratogênese, malformações congênitas, defeitos congênitos, drogas, álcool, maconha, cocaína, antidepressivos (palavras chaves em português e em inglês). Utilizaram-se também os operadores booleanos (AND, OR e NOT). Após análise dos textos e ponderação científica, corroborando com a definição do objetivo, avaliaram-se publicações pelo menos nos últimos dez anos; selecionando a ideia principal de cada trabalho pesquisado e agrupando os mesmos por semelhanças de informações dos autores estabelecidos. Posteriormente, foi desenvolvido o texto final.

**Descrição da viabilidade da execução do projeto**

# Por ser uma revisão narrativa, entendemos que o trabalho é plenamente exequível durante o período de pandemia e restrição de acesso a espaços na UFABC. Nós focaremos na leitura e avaliação crítica dos artigos científicos cuja temática é analisar como os efeitos teratogênicos de drogas lícitas e ilícitas podem influenciar no aparecimento de malformações congênitas. Não estamos prevendo atividade laboratorial ligada a esse projeto.

# De forma opcional, se as condições sanitárias assim permitirem, e tão somente nessa situação, como uma forma de complementação a esse trabalho de pesquisa bibliográfica, a discente poderá ser treinada em métodos de cultivo celular e alguns ensaios comuns em engenharia de tecidos, como citotoxicidade *in vitro* por contato e por extrato.

# **Cronograma**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Fase do projeto de pesquisa** | **Bimestres de execução de trabalho** | | | | |
| **1º** | **2º** | **3º** | **4º** | **5º** |
| **Elaboração do pré-projeto** | **XX** |  |  |  |  |
| **Elaboração do projeto final** |  | **XX** |  |  |  |
| **Revisão bibliográfica** | **XX** | **XX** | **XX** | **XX** | **XX** |
| **Discussão de trabalhos e comparação de resultados** | **XX** | **XX** | **XX** | **XX** | **XX** |
| **Redação do relatório** |  |  | **XX** | **XX** | **XX** |
| **Entrega do relatório** |  |  | **XX** |  | **XX** |
| **Participação do congresso de IC/PDPD da UFABC** |  |  |  |  | **XX** |

**Referências:**

Bastos, M.S.; Bornia, E.C.S. Uso de nicotina e/ou cocaína durante a gestação e suas consequências no desenvolvimento fetal e neonatal. V Encontro Internacional de Produção Científica Cesumar, Maringá, 2009. Disponível em: https://www.unicesumar.edu.br/epcc-2009/wp-content/uploads/sites/77/2016/07/marina\_souza\_bastos\_2.pdf

Dias, D.R.; Souza, R.M.P.; Rodrigues, D.P. et al. O consumo de álcool e outras drogas na gestação: revisão integrativa. Revista de enfermagem UFPE online, v. 7, n.12 , p. 7188-7199, 2013.

Ferreira, B.R.M.; Miranda, J.K.S. As complicações causadas pelo consumo de drogas lícitas e ilícitas durante a gestação: um desafio para a equipe de enfermagem. Revista Científica de Enfermagem, v. 6, n. 18, p.36-43, 2016.

Kassada, D.S.; Marcon, S.S.; Pagliarini, M.A. et al. Prevalência do uso de drogas de abuso por gestantes. Acta Paulista de Enfermagem [online], v. 26, n. 5, p. 1982-0194, 2013.

Montanari, T. Embriologia - Texto, atlas e roteiro de aulas práticas. Porto Alegre: Ed. do autor, 2013.

Moore, K.L.; Persaud, T.V.N.; Torchia, M.G. Embriologia Clínica, 10 ed., Rio de Janeiro: Elsevier Editora Ltda., 2016.

Ramos, WLP; Benevento, CE; Malgarin, J; Stefanello, TF; Ramos, ERP. [Análise do Uso de Medicamentos Durante a Gestação em Mães de Pacientes Portadores de Malformações Fetais. Revista Saúde e Pesquisa, v. 1, n. 1, p. 59-64, 2008.](https://periodicos.unicesumar.edu.br/index.php/saudpesq/article/view/709)

Sadler, T.W. Lagman. Embriologia médica, 13 ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.

Schüler-Faccini, L; Sanseverino, M.T.V.; Abeche, A.M.; Vianna, F.S.L.; Sliva, A.A. Avaliação dos teratógenos na população brasileira. Porto Alegre: Ed. do autor, 2002.

Silva, M.E.; Silva, W.M.; Bezerra, J.J. et al. Agentes teratogênicos e desenvolvimento fetal: Uma revisão narrativa. Research Society and Development, v. 10, n. 5, e0210514555, 2021.