



**Centro Universitário de Brasília – UniCEUB**  
**Faculdade de Ciências da Saúde e Educação – FACES**  
**Curso de Biomedicina – Matutino**

MARIANA DO COUTO E SILVA PINHEIRO

**Síndrome Alcoólica Fetal**  
**Causas, diagnósticos e consequências.**

Trabalho de conclusão de curso apresentado no formato de artigo científico ao UniCEUB como requisito parcial para a conclusão do Curso de Bacharelado Biomedicina. Orientador: Prof. Eduardo Cyrino de Oliveira Filho

Brasília  
2015

**Síndrome Alcoólica Fetal: causas, diagnósticos e consequências.**

MARIANA DO COUTO E SILVA PINHEIRO\*

EDUARDO CYRINO DE OLIVEIRA FILHO\*\*

**Resumo**

A síndrome alcoólica fetal (SAF) é a principal causa de transtorno mental no mundo. Visando alertar a população, o presente artigo traz uma revisão da literatura sobre as causas, os diagnósticos e as consequências da SAF. O consumo de álcool durante a gestação traz uma série de complicações para o bebê que podem refletir durante toda a sua vida e na vida de seus familiares. Apesar do efeito teratogênico do álcool ser relatado há muito tempo, a desconsideração e a falta de conhecimento da população em relação aos efeitos nocivos do álcool durante o período pré-natal dificultam no seu diagnóstico. Não existem, hoje, tratamentos e biomarcadores eficazes para a teratogenia do álcool. Assim, é importante que haja um conhecimento mútuo da população e dos profissionais de saúde em relação à SAF para melhorar a sua incidência no mundo.

**Palavras-chave:** Teratogenia. Malformações. Álcool. Gravidez.

**Fetal Alcohol Syndrome: causes, diagnoses and consequences.****Abstract**

The fetal alcohol syndrome (FAS) is the leading cause of mental disorder in the world. Wishing alert the population, this article brings a literature review about the causes, diagnoses and consequences of SAF. The consumption of alcohol during pregnancy brings a number of complications for the baby, which may reflect throughout their life and the lives of their families. Although the teratogenic effect of alcohol has been reported a long time ago, the disconsideration and lack of knowledge from the people, regarding the harmful effects of the alcohol during the prenatal, complicates the diagnostic. Nowadays, there are no treatments and too efficient biomarkers to the teratogenicity of the alcohol. This way, it is important to have a mutual knowledge between the population and the health professionals about the FAS, in order to enhance its incidence in the world.

**Key-words:** Teratogenicity. Malformations. Alcohol. Pregnancy.

\*Graduando do curso de Biomedicina do Centro Universitário de Brasília – UniCEUB.

\*\*Professor Doutor do Centro Universitário de Brasília – UniCEUB

## 1- Introdução

A síndrome alcoólica fetal (SAF) é um tipo de anomalia causada nos fetos após o consumo de álcool pela mãe durante o período pré-natal. Ela é caracterizada por uma tríade sintomática que inclui dismorfismos faciais, prejuízo no desenvolvimento pré e pós-natal e anormalidades no sistema nervoso central (LAMÔNICA *et al.*, 2010). A amplitude da síndrome varia de acordo com vários fatores, entre eles: a quantidade e a frequência de álcool ingerido pela gestante, período da gestação exposto ao álcool, idade materna junto com fatores genéticos, nutricionais e físicos, além do histórico de uso de outras drogas por parte da mãe (GARCIA; ROSSI; GIACHETI, 2007).

Apesar de a SAF ter tido as suas características clássicas descritas e reconhecidas em meados de 1960, na França (MOMINO; SANSEVERINO; SCHULER-FACCINI, 2008), a literatura geral nos mostra que desde os primórdios da civilização havia um conhecimento sobre os riscos de consumir álcool no período da gestação. Porém, devido à desconsideração e à falta de conhecimento sobre a complexidade e a importância dessa afecção, tanto por parte das autoridades governamentais quanto pela população, somado ao aumento do consumo de álcool pelas mulheres ao longo dos séculos, só agora ela vem chamando cada vez mais atenção ao mundo no âmbito acadêmico (LIMA, 2008).

Depois de descobrirem que estão grávidas, é comum que as mulheres reduzam espontaneamente a sua ingestão de álcool. No entanto, na maioria das vezes as mulheres não percebem que estão grávidas até entre 4 e 6 semanas de gestação, e por isso muitas delas acabam bebendo durante esse período todo sem perceberem que estão esperando um filho (BOSCO; DIAZ, 2012). Além disso, muitas mulheres que beberam durante a sua gravidez preferem esconder tal fato dos médicos por motivos de vergonha, culpa ou por subestimarem a ingestão alcoólica, o que acaba dificultando o diagnóstico. Ainda existem aqueles casos onde as mulheres não fazem o pré-natal como deveriam o que agrava ainda mais o risco de gerar um filho com alguma desordem do espectro alcoólico fetal, pois a ida periódica ao obstetra durante o pré-natal pode fornecer um auxílio necessário e informações pertinentes ao que é correto ou não na gestação (LIMA, 2008).

Ao contrário do que muitos acreditam, o álcool tem efeitos nocivos para a vida intrauterina em todas as fases da gestação e na época da concepção. Nas primeiras semanas de gestação os danos pré-natais levam a aberrações cromossômicas, malformações e dismorfismo facial. Ao decorrer da gestação, aumentam a incidência de abortos espontâneos, lesão de tecidos do sistema nervoso e complicações referentes ao parto (LIMA, 2006).

O único diagnóstico do efeito da exposição pré-natal ao álcool que hoje em dia é amplamente aceito apresenta a descrição completa da SAF e apesar de algumas melhorias, os critérios diagnósticos específicos para a síndrome mudaram muito pouco desde que foram descritos pela primeira vez na literatura (WARREN; HEWITT; THOMAS, 2011). Como colocado pelo autor Grinfel (2009, p. 187-188),

o diagnóstico é feito a partir da observação de três características primárias, somando com o conhecimento de exposição alcoólica no período pré-natal, entre elas: A dismorfia facial com variações de traços raciais na face; a deficiência no crescimento pré ou pós-natal, no peso e/ou na altura, no 10º percentil ou menos, referido em qualquer idade e ajustado para sexo, idade gestacional e etnia; e anormalidades no sistema nervoso central.

Tendo em vista uma grande variabilidade de manifestações clínicas que dependem de vários fatores, a SAF acaba tendo um diagnóstico difícil, ocorrendo só depois dos pediatras excluírem o diagnóstico de outras doenças que teriam características semelhantes e, na maioria das vezes, durante a fase escolar, quando as sequelas começam a ficar evidentes e a criança passa a apresentar atrasos no desenvolvimento (NASCIMENTO *et al.*, 2007). Assim, é importante que haja critérios de diagnósticos específicos para a SAF disponíveis e uniformemente aceitos, juntamente com o conhecimento clínico e epidemiológico corretos para diminuir a falha no reconhecimento da afecção e aumentar a sua identificação rotineira e consistentemente (GRINFEL, 2009).

Nesse contexto, o objetivo desse trabalho é apresentar a Síndrome Alcoólica Fetal (SAF), destacando suas causas, diagnósticos e as principais consequências.

## **2- Metodologia**

Para a consecução do objetivo traçado foi realizada uma revisão da literatura no formato narrativa, que segundo Rother (2007) é aquela apropriada para descrever e discutir o desenvolvimento de um determinado assunto, sob o ponto de vista teórico ou contextual, de forma ampla, não específica.

Desse modo, para buscar os artigos utilizados na revisão foram consultadas as bases de dados Scientific Electronic Library Online (SciELO), Electronic Journals Service (EBSCO), Biblioteca Regional de Medicina (BIREME), Public Medline (PubMed) e Science Direct, utilizando os descritores: síndrome alcoólica fetal, gravidez, álcool, bem como os mesmos no idioma inglês, cruzando gravidez com álcool, tendo como período de busca os últimos 10

anos, ou seja, entre 2004 e 2014. Artigos clássicos (mais antigos) ajudaram na composição do texto.

### **3- Desenvolvimento**

#### **3.1- Etiopatogenia**

O álcool parece ter várias ações diferentes as quais induzem danos ao desenvolvimento embrionário e fetal e que, dependendo do tempo e a fase de exposição, contribui para a variabilidade dos resultados observados em todo espectro alcoólico fetal (WARREN; HEWITT; THOMAS, 2011). Do estômago materno, o álcool passa facilmente para a corrente sanguínea, e como ele é solúvel em água e relativamente solúvel em solventes não polares, ele pode atravessar membranas celulares e se difundir em todos os líquidos e tecidos do organismo (RIBEIRO; GONZALEZ, 1995). Estudos feitos com ratas prenhas através da inibição do metabolismo do álcool e o conseqüente aumento da exposição fetal sugeriram que é o álcool, e não seus metabólitos, que causa a embriotoxicidade (SHANKAR; RONIS; BADGER, 2007).

O útero materno, apesar de protegido, não é imune às influências do ambiente externo (NASCIMENTO *et al.*, 2007). Estudos demonstram que a placenta é totalmente permeável ao álcool e que cerca de uma hora depois do consumo, os níveis de etanol no líquido amniótico e no sangue fetal são equivalentes aos do sangue da grávida (GRINFEL, 2009), porém, devido ao peso fetal ser muito inferior ao peso da mãe, a concentração de álcool no sangue (alcoolemia) do feto acaba sendo muito maior do que no sangue materno, representando um alto risco para a saúde daquele feto (LIMA, 2006). O primeiro efeito do álcool no cordão umbilical e na placenta é a vasoconstrição, o que pode gerar uma maior exposição fetal devido à diminuição do fluxo sanguíneo (GRINFEL, 2009). Além disso, a eliminação do álcool pelo feto parece ser duas vezes mais lenta que a eliminação materna e as suas enzimas ainda são imaturas e estão presentes em níveis muito mais baixos (CUNHA; TORRES, 1988; RIBEIRO; GONZALES, 1995).

No organismo, o etanol é quebrado principalmente pelo fígado através da enzima álcool desidrogenase (ADH), transformando-o em acetaldeído (SHANKAR; RONIS; BADGER, 2007) que depois é oxidado para acetato e posteriormente a  $C_2O$  e  $H_2O$ . Porém, à medida que os níveis séricos de álcool se elevam, outras duas enzimas também entram em ação: a catalase (CAT) e o MEOS (Microsomal Ethanol Oxidizing, em português: oxidação

microssomal do etanol). O que torna o fígado o principal alvo da toxicidade do álcool e o faz ter um papel importante no estresse oxidativo e na patogênese de doenças relacionadas ao álcool. (CUNHA; TORRES, 1988; OJEDA *et al*, 2009). A metabolização do álcool leva a um aumento na relação NADH/NAD e NADPH/NADP e conseqüentemente, a um aumento da capacidade redutora hepática. Isso implica a uma diminuição da atividade do ciclo de Krebs, redução na oxidação de ácidos graxos e aumento da produção de lactato, em outras palavras, o metabolismo do álcool causa hipertrigliceridemia, acidose metabólica, hiperuricemia e hipoglicemia (CUNHA; TORRES, 1998).

Recentemente foi descoberto que é o cérebro o órgão mais vulnerável ao efeito teratogênico do álcool, o que pode acarretar em danos e malformações permanentes (MOMINO; SANSEVERINO; SCHULER-FACCINI, 2008) das quais as mais comuns são as alterações estruturais nos lóbulos frontal e parietal, no cerebelo, gânglios basais e no corpo caloso, levando a alterações nas funções cognitivas e motoras, nas habilidades de aprendizagem, linguagem e outras disfunções neurológicas (GARCIA; ROSSI; GIACHETI, 2007). No mundo, a principal causa de retardo mental é devido à exposição alcoólica materna durante o período pré-natal, no qual o efeito mais prejudicial é a indução da neuroapoptose no cérebro em desenvolvimento. O cerebelo é uma das áreas do cérebro mais vulneráveis ao etanol e essa vulnerabilidade vai diminuindo ao longo do tempo, de acordo com a maturação neuronal. A sua exposição causa a perda de ambas as células cerebelares de Purkinje e células granulosas (LUO, 2012). Foi relatado que as espinhas dendríticas foram significativamente alongadas nas células cerebelares de Purkinje de ratos que foram expostos ao etanol durante 5 meses. E ainda que a exposição pré-natal possa causar uma predominância de espinhas dendríticas longas, finas e emaranhadas, com diminuição da quantidade de espinhas normais (CUI *et al.*, 2010). Estudos experimentais demonstraram que o acetaldeído também pode afetar as células astrogliais do sistema nervoso do feto, inibindo o crescimento e a migração neuronal, o que resulta em microcefalia, além de causar morte por necrose ou apoptose, potencializada pelo estresse oxidativo (GRINFEL, 2009).

O álcool também interage com alguns receptores, incluindo o de N-metil-D-aspartato (NMDA), que normalmente é ativado pelo neurotransmissor glutamato. Esse receptor de NMDA tem um papel importante na plasticidade neuronal durante o desenvolvimento e na aprendizagem. Porém, se ele se tornar hiperativo, ele pode levar a célula a um processo de excitotoxicidade, onde há um aumento no cálcio intracelular que leva a célula a morte (IDRUS; THOMAS, 2011). O álcool atua bloqueando os receptores de NMDA, e o corpo,

como resposta ao bloqueio, aumenta a atividade desses receptores para compensar, no entanto, quando o álcool é eliminado, essa compensação pode resultar em uma hiperativação e uma consequente excitotoxicidade (WARREN; HEWITT; THOMAS, 2011). Os sistemas serotoninérgicos na fase do desenvolvimento também são afetados pelo álcool através da redução dos números de 5 hidroxitriptamina (5HT) neuronal e dos níveis de serotonina, que além de agir como um neurotransmissor, promove o crescimento neuronal, a diferenciação, a migração e a formação de sinapses. (IDRUS; THOMAS, 2011; VALENZUELA; PUGLIA; ZUCCA, 2011).

O álcool também altera o sistema de adesão celular L1. A molécula de adesão celular L1 desse sistema (L1CAM) orienta o crescimento de células e assegura a formação de tecidos funcionais ao ajudar as células a se ligarem umas com as outras ou com outras moléculas grandes fora da célula. (WARREN; HEWITT; THOMAS, 2011).

### **3.2- Genética e epigenética**

Várias linhas de estudos abordam o polimorfismo de genes envolvidos no metabolismo do álcool como um fator de suscetibilidade ou proteção genética contra efeitos tóxicos na exposição alcoólica durante o período pré-natal (KOBOR; WEINBERG, 2011). Na literatura, há relatos de pares de gêmeos com discordância no diagnóstico da SAF. Essa discordância ocorre mais em pares de gêmeos dizigóticos do que em gêmeos homozigóticos, o que suporta a hipótese da vulnerabilidade genética à exposição alcoólica (NUÑEZ; ROUSSOTTE; SOWELL, 2011). Cepas de ratos com diferentes atividades da enzima ADH demonstram que as linhagens que têm mais atividade enzimática são menos suscetíveis a uma dosagem de etanol do que as que apresentam menos atividade (CUNHA; TORRES, 1988). Os humanos têm sete classes distintas de ADH (I a VII), variando na eficiência da quebra e oxidação do álcool, sendo a ADH1, isoenzima pertencente à classe I, a mais eficiente, podendo contribuir para 75 a 90 % do metabolismo do álcool (HURLEY; EDENBERG, 2012; SHANKAR; RONIS; BADGER, 2007).

O gene ADH1B é foco de pesquisas que mostram que tanto as mães como as crianças que portam suas variantes, ADH1B2 ou ADH1B3, promovem proteção contra os efeitos da exposição alcoólica, pois elas diminuem o risco do espectro alcoólico fetal e diminuem o déficit no desenvolvimento neurológico associado com o espectro alcoólico fetal, respectivamente. Isso acontece porque essas variantes atuam com mais eficiência na oxidação do etanol para o acetaldeído (KOBOR; WEINBERG, 2011; WARREN; HEWITT;

THOMAS, 2011). Outros estudos abordam o polimorfismo do gene ADH2 e mostram que pessoas com o alelo ADH2\*2 têm taxas maiores de depuração de álcool do que as que possuem ADH2\*1, pois ele codifica as isoenzimas que contêm a subunidade  $\beta 2$  que tem uma oxidação *in vitro* 40 vezes mais rápida do que as isoenzimas que tem a subunidade  $\beta 1$ , codificadas pelo ADH2\*1. Ou seja, as mães que portarem o alelo ADH2\*2 têm uma menor chance de terem filhos portadores com o espectro alcoólico fetal do que as mães que não possuem esse alelo (SHANKAR; RONIS; BADGER, 2007).

A exposição pré-natal ao álcool pode ser nociva também através de mecanismos epigenéticos, ou seja, ela pode alterar a expressão de certos genes sem alterar a sequência de DNA. É o caso da metilação do DNA e alterações na forma em que o DNA é empacotado na cromatina (WARREN; HEWITT; THOMAS, 2011). Novas evidências sugerem que algumas mudanças epigenéticas em certos locais (*loci*) no genoma dependem em parte de sinais ambientais, como por exemplo, o álcool que pode interferir no genoma por meios epigenéticos. Além disso, essas alterações epigenéticas podem perdurar por muito tempo depois que o sinal ambiental passou (KOBOR; WEINBERG, 2011). Um estudo recente ligou homens que possuem um consumo crônico de álcool a uma hipometilação do DNA do esperma, sugerindo que os genes de homens alcoólicos que são transferidos na fertilização podem desenvolver na prole desordens que são relacionadas ao álcool (STARKMAN; SAKHARKAR; PANDEY, 2012). E, ainda, como o período intrauterino e neonatal é de intensa replicação de DNA e de proliferação celular, a vulnerabilidade às alterações no metabolismo da metionina e na metilação de proteínas e de DNA é muito maior (PARKINGTON *et al.*, 2010).

O álcool no período embrionário interfere no ciclo metionina- homocisteína em vários pontos, desregulando as enzimas requeridas para o metabolismo da metionina. A metionina, um aminoácido essencial, tem um papel importante na função celular normal e é um precursor do composto S adenosilmetionina (SAM), o qual ajuda na realização de varias reações, incluindo a doação de grupos de metil para a realização da metilação do DNA e das histonas (KOBOR; WEINBERG, 2011). A exposição excessiva ao álcool também interfere no metabolismo do folato e reduz a sua biodisponibilidade no organismo. O folato fornece grupos de metil para formação da SAM, e na via folato-dependente, a enzima metionina-sintetase (MS), que funciona adequadamente com a vitamina B12, transfere o grupo metil para a homocisteína (UNGERER; KNEZOVICH; RAMSAY, 2013). Um consumo diário de 24 g de álcool em 2 semanas leva a diminuição dos níveis de folato e vitamina B12 e a um



aumento na homocisteína. Esse aumento da homocisteína pode levar a um comprometimento da função vasodilatadora endotélio- dependente e a uma diminuição do fluxo de sangue no tecido (PARKINGTON *et al.*, 2010 ).

### **3.3- Síndrome Alcoólica Fetal**

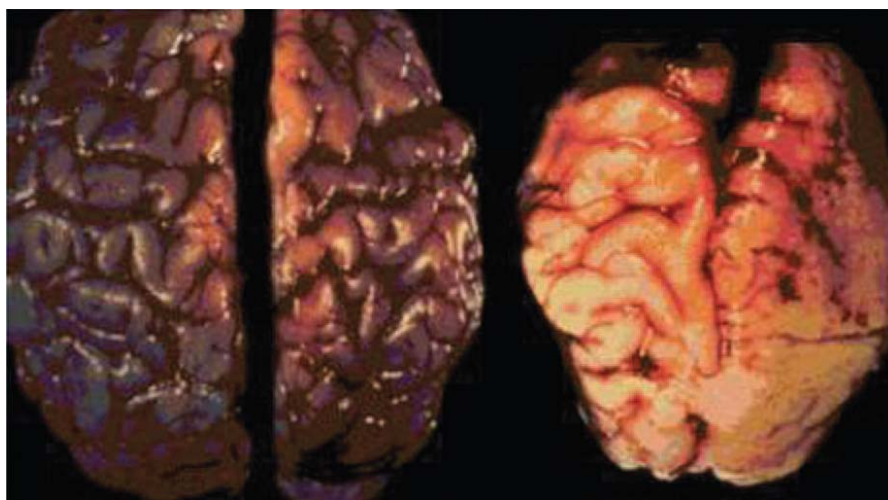
Os índices da prevalência de SAF no mundo variam entre 1 e 3 casos de SAF para cada 1000 nascidos vivos em várias populações. Em algumas populações mais vulneráveis, os índices chegam a 89,2: 1000 nascidos vivos. (UNGERER; KNEZOVICH; RAMSAY, 2013). Já a prevalência do consumo de álcool na gravidez apresenta diferenças entre os estudos e os países, provavelmente derivadas de culturas, respostas e viés de amostragem. No entanto, apesar dessas diferenças, os estudos mostram que em países desenvolvidos o número de mulheres que continuam bebendo durante a gravidez ainda é alto (HUTCHINSON *et al.*, 2013). No Brasil, não há dados confiáveis em relação às estatísticas da SAF e muitos pediatras não estão atentos para o problema, atrapalhando no diagnóstico que normalmente já tem uma taxa de confirmação tardia, ocorrendo só depois da exclusão do diagnóstico de outras doenças que teriam características semelhantes (NASCIMENTO *et al.*, 2007). Além disso, ele é fundamentado basicamente nas características do fenótipo da doença somado ao neurodesenvolvimento da criança e ao histórico de consumo alcoólico da mãe durante o pré-natal (GARCIA; ROSSI; GIACHETI, 2007).

As crianças com SAF têm uma deficiência de crescimento pré e/ou pós-natal. Essa deficiência, na altura e/ou no peso da criança, tem que estar no 10 ° percentil ou menos, de acordo com a curva de Lubchenco, usada pelos neonatologistas (ZEFERINO *et al.*, 2003; GRINFEL, 2009) Os bebês normalmente são curtos no comprimento, têm um peso leve e uma circunferência da cabeça inferior ao normal (BLACKBURN; CARPENTER; EGERTON, 2010). O crescimento lento da circunferência da cabeça é indicativo do crescimento lento do cérebro, uma característica de SAF moderada a severa. O pequeno tamanho do cérebro pode ser confirmado em uma autópsia (AASE, 1994) como mostrado na figura 1.

Além disso, as crianças também possuem anormalidades no sistema nervoso central (SNC), que incluem anormalidades estruturais, neurológicas, comportamentais ou a combinação delas (WARREN; HEWITT; THOMAS, 2011). As anormalidades estruturais estão presentes no córtex cerebral, corpo caloso, no tamanho do cérebro, e no cerebelo (NUÑEZ; ROUSSOTTE; SOWELL, 2011). O etanol afeta o cerebelo em desenvolvimento que é o centro da coordenação motora do SNC e está envolvido no processo cognitivo e na

discriminação sensorial (LUO, 2012). Os lobos parietais estão geralmente associados ao funcionamento visuo-espacial e à atenção e os lobos temporais com a formação de memória, processamento auditivo e a compreensão da linguagem (NUÑEZ; ROUSSOTTE; SOWELL, 2011).

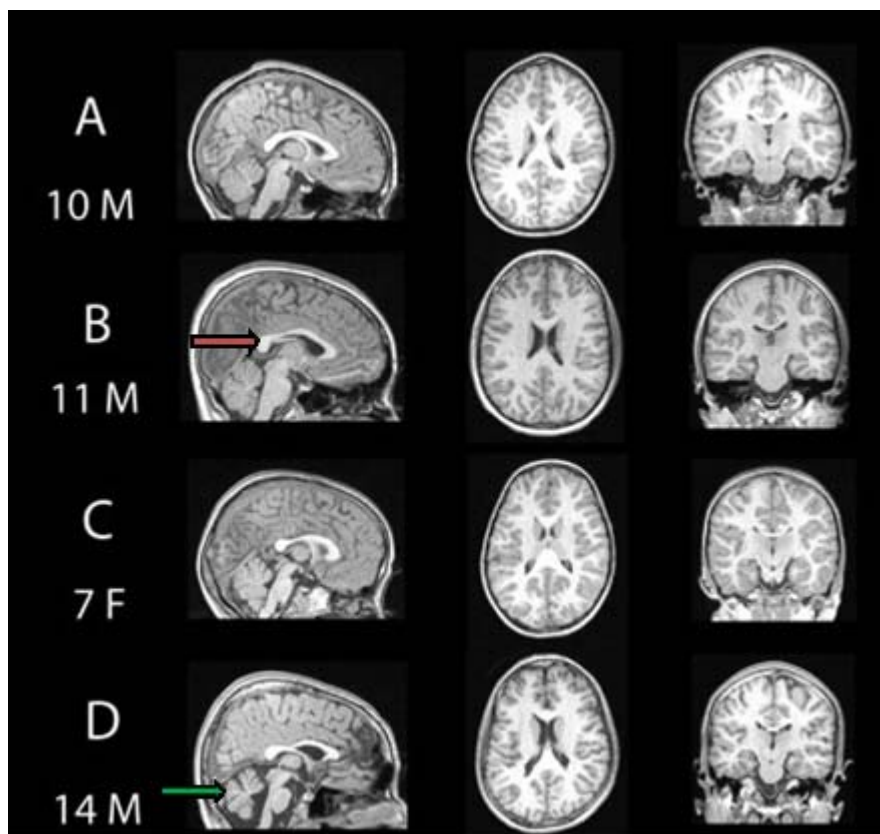
**Figura 1:** Imagem do cérebro de um bebê sem exposição ao álcool (à esquerda), e de um bebê exposto (à direita).



Fonte: AHMED- LANDERYOU (2012).

As figuras a seguir mostram a ressonância magnética de anormalidades da estrutura cerebral relacionadas ao álcool. A figura 2 mostra a ressonância magnética da estrutura cerebral de quatro crianças, sendo uma normal, uma com SAF parcial e duas diagnosticadas com SAF. Na imagem podemos observar mudanças nas estruturas cerebrais dos indivíduos expostos ao álcool, incluindo em áreas como o corpo caloso em B (seta vermelha), e no cerebelo, em D (seta verde).

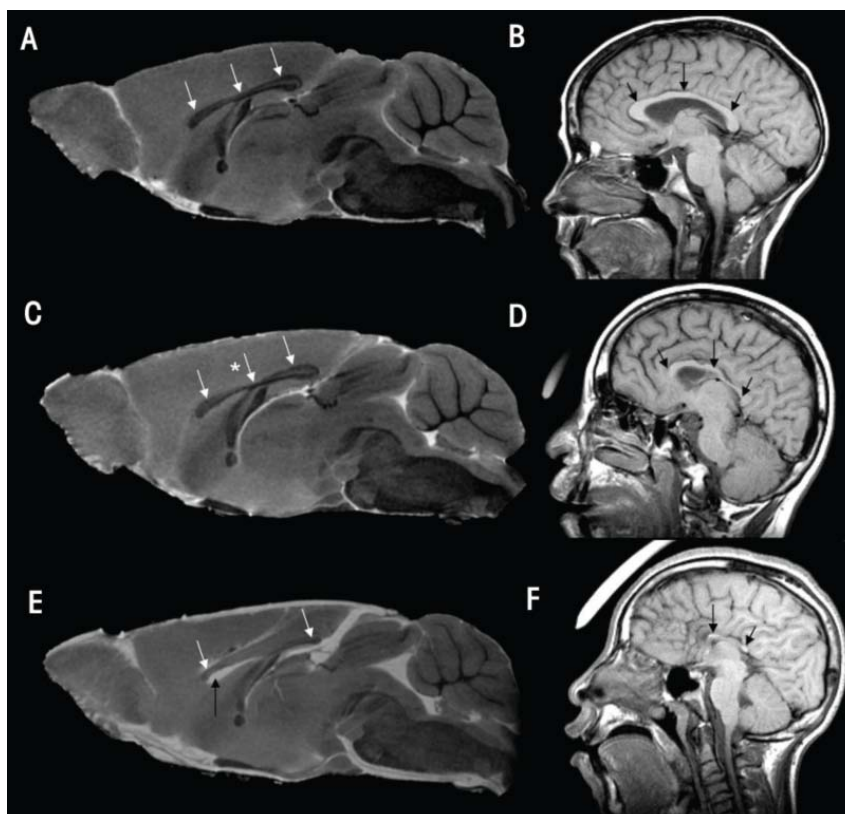
**Figura 2.** Ressonância magnética da estrutura cerebral de 4 crianças. **A:** Criança não exposta ao álcool, 10 anos de idade do sexo masculino. **B:** Criança de 11 anos, do sexo masculino, com síndrome alcoólica fetal parcial e alteração no corpo caloso (seta vermelha). **C:** Sexo feminino, 7 anos de idade, com síndrome alcoólica fetal. **D:** Sexo masculino, 14 anos de idade com síndrome alcoólica fetal com alterações no cerebelo (seta verde).



Fonte: NUÑEZ; ROUSSOTTE; SOWELL (2011).

A figura 3 mostra a estrutura cerebral de camundongos (lado esquerdo) e crianças (lado direito) que foram expostos ao álcool. A morfologia normal do corpo caloso é observada no camundongo controle em A (estrutura escura indicada pelas setas brancas), e no indivíduo em B (estrutura cinza indicada pelas setas pretas). Na estrutura em C, subsequente a um camundongo exposto ao álcool no dia 7 da gestação, é aparente um afinamento moderado no meio do corpo caloso (seta com uma estrela). Já a estrutura mostrada em E pertence a um camundongo mais severamente afetado pela exposição alcoólica, onde o meio do corpo caloso é quase completamente ausente e o espaço ventricular aparece expandido (seta preta). Nos pacientes com SAF (D e F), os efeitos são similares.

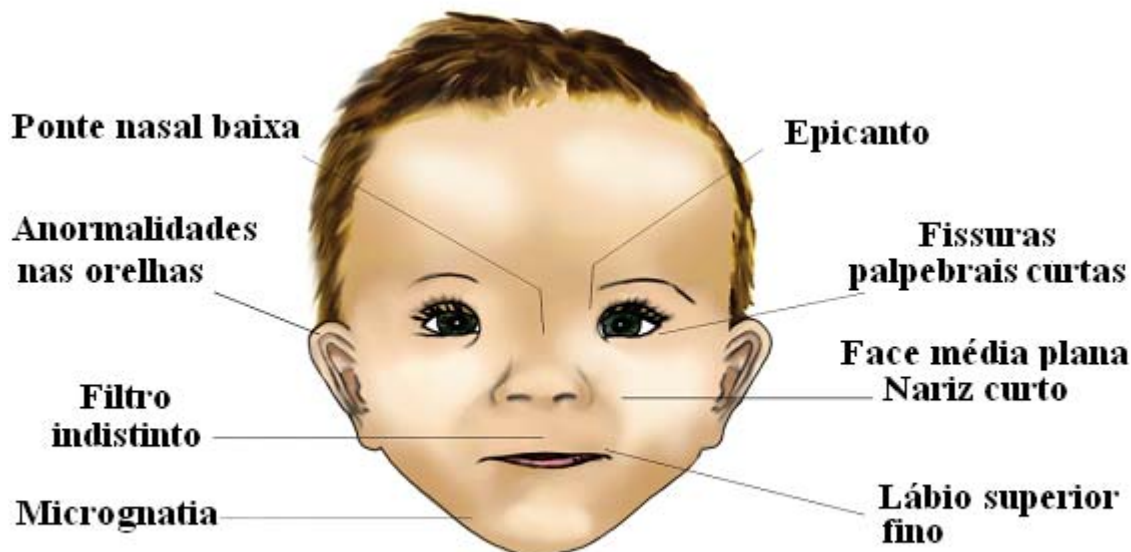
**Figura 3:** Ressonância magnética da posição sagital mediana de camundongos adolescentes com exposição alcoólica pré-natal e de indivíduos com síndrome alcoólica fetal, comparando a dismorfologia causada no corpo caloso. **A:** Camundongo com morfologia normal do corpo caloso (setas brancas). **B:** Criança com morfologia normal do corpo caloso (setas pretas). **C:** Afinamento do corpo caloso (seta com estrela) em camundongo exposto. **D:** Disgenesia do corpo caloso (setas pretas) em criança exposta. **E:** Meio do corpo caloso quase ausente e espaço ventricular expandido (seta preta) em camundongo exposto. **F:** Meio do corpo caloso quase ausente em criança exposta.



Fonte: O' LEARY-MOORE *et al.* (2011).

Outra característica presente na síndrome é o dismorfismo facial que apresenta alguns sinais principais como mostrado na figura 4, apresentada abaixo. Dentre eles estão a hemiface achatada, circunferência pequena da cabeça, fissuras palpebrais curtas, ptose, narinas antevertidas, filtro nasal apagado, lábio superior fino, nariz curto, ponte nasal baixa e micrognatia. É preciso ter pelo menos três alterações faciais para se enquadrar no diagnóstico da SAF (THOMAS; WARREN; HEWITT, 2010; RIBEIRO; GONZALEZ, 1995).

**Figura 4.** Características faciais associadas à exposição alcoólica fetal.



Adaptado de: WARREN; HEWITT; THOMAS (2011).

Porém, muitos indivíduos que foram expostos ao álcool não se encaixam no diagnóstico da síndrome por não possuírem uma dismorfia facial que é requerida para o critério da doença (NUÑEZ; ROUSSOTTE; SOWELL, 2011). Esses indivíduos se enquadram no chamado Desordens do Espectro Alcoólico Fetal (DEAF), um termo desenvolvido para nomear um leque de desordens causadas pelo álcool no período pré-natal que vão desde a descrição completa da SAF a condições que afetam o neurodesenvolvimento sem abranger todas as características. (BLACKBURN; WHITEHURST, 2010). Esses casos em que a criança tem um fenótipo menos severo que a SAF apresentam um diagnóstico mais difícil pelo fato de apresentarem sintomas mais sutis (HOYME *et al.*, 2005).

Todas as principais linhas de diagnósticos usadas definem as subcategorias das DEAF a partir dos três parâmetros que identificam a SAF: o crescimento, as dismorfologias faciais e alterações no SNC. No entanto, apenas as alterações faciais estão mais especificamente relacionadas à exposição ao álcool. O retardo no crescimento e as alterações no SNC não são marcadores sensíveis dessa exposição, além de não estarem associados com todas as categorias das DEAF (THORNE; COGGINS, 2008). Um protocolo de critérios de diagnóstico amplamente utilizado, relatado em 1996 e mais tarde revisado, foi recomendado pelo Instituto de Medicina (em inglês: Institute Of Medicine [IOM]) dos EUA. Nele entram seis categorias que diagnosticam os efeitos do álcool sobre o feto no período pré-natal: a

SAF, a SAF sem a confirmação materna da exposição ao álcool, a SAF parcial, a SAF parcial sem a confirmação materna da exposição ao álcool, a desordem congênita relacionada ao álcool (DCRA) e a desordem do neurodesenvolvimento relacionada ao álcool (WARREN; HEWITT; THOMAS, 2011; GRINFEL, 2009).

De acordo com esse protocolo, para se enquadrar no diagnóstico da SAF, a criança precisa possuir mais de duas das características de dismorfismo facial citadas a seguir: fissuras palpebrais pequenas, lábio superior vermelho e fino e filtro nasal plano (GRINFEL, 2009). A criança também precisa ter um retardo evidente de crescimento pré e/ou pós-natal baseado no peso ou altura, menor que o 10º percentil corrigido para normas faciais, e a evidência de crescimento deficiente do cérebro ou morfogênese anormal, incluindo um ou mais dos pontos seguintes: estruturas cerebrais anormais e circunferência da cabeça menor que o 10º percentil (HOYME *et al.*, 2005).

### **3.4- Biomarcadores**

Devido à variedade clínica da doença, o diagnóstico é desafiador e, muitas vezes, necessita de alguns parâmetros adicionais na identificação de indivíduos com a síndrome. É o caso de biomarcadores. Embora a maior parte do álcool ingerida seja transformada em dióxido de carbono e água, que são substâncias comuns no nosso corpo e, portanto, não são eficazes como marcadores, alguns metabólitos persistem em vários tecidos durante dias, semanas ou meses, o que proporciona o monitoramento da exposição ao álcool (WARREN; HEWITT; THOMAS, 2011). Os biomarcadores para a detecção do uso de álcool durante ou posteriormente a gestação ainda são limitados e os seus estudos ainda enfrentam muitos desafios, devido à proporção baixa de mulheres que bebem durante a gestação em relação à população geral. Porém, seu uso pode ajudar na avaliação da exposição do feto ao álcool e na avaliação da existência de patologias no feto induzidas por álcool (BAKHIREVA; SAVAGE, 2011; SHIPTON *et al.*, 2013).

Os biomarcadores séricos mais estabelecidos que indicam patologias induzidas por álcool são a  $\gamma$ -glutamilttransferase (GGT), volume corpuscular médio (VCM) e a transferrina deficiente em carboidrato (TDC) (BAKHIREVA; SAVAGE, 2011). O VCM é uma medida de volume médio das células vermelhas do sangue, que aumenta durante vários meses com o consumo crônico de álcool e continua alto depois que a pessoa para de beber. Seus níveis podem ser alterados por causa de outros tóxicos, por isso é considerado um marcador inespecífico (PETERSON, 2004/2005; CASSINI; LINDEN, 2011). O GGT é uma

glicoproteína encontrada nos hepatócitos. Seu nível elevado indica doença no fígado e um consumo crônico de álcool (CASSINI; LINDEN, 2011), além disso, ele é relatado como um melhor marcador de consumo abusivo em grávidas do que o VCM devido ao aumento fisiológico do VCM a partir da metade da gestação (BAKHIREVA; SAVAGE, 2011). O TDC é utilizado como um marcador de consumo crônico de álcool por ser sustentado em um consumo moderado a alto e seus níveis se normalizam de duas a quatro semanas após a abstinência (SHIPTON *et al.*, 2013). Ele é uma versão da glicoproteína transferrina que, quando afetada pelo álcool, têm suas moléculas de ácido siálico afetadas de modo em que estas perdem sua capacidade de se prender à transferrina, tornando-as deficientes em carboidratos de ácido siálico (PETERSON, 2004/2005).

Outros biomarcadores promissores que avaliam a exposição alcoólica são o etil glucoronídeo (EtG), etil sulfato (EtS), fosfatidil etanol e os etil ésteres de ácidos graxos (EEAG). O EtG por sua vez é um marcador de consumo agudo de álcool, pois fica presente no sangue em até 24h após o consumo e na urina em até 5 dias (BAKHIREVA; SAVAGE, 2011; SHIPTON *et al.*, 2013). Ele é um metabólito do etanol produzido por vias não oxidativas e em baixas concentrações no fígado. As matrizes biológicas mais utilizadas para a sua detecção são o cabelo da mãe e o mecônio do bebê (CASSINI; LINDEN, 2011). O EtS tem um período de detecção na urina de até 30 horas a ingestão alcoólica e combinando com o EtG pode melhorar a validade de cada biomarcador individualmente. Porém, a validade do EtS, em mulheres grávidas é desconhecida e seu período de detecção curto limita o exame (BAKHIREVA; SAVAGE, 2011). Os EEAG também são formados por vias não oxidativas do metabolismo do etanol e persistem no corpo após o consumo de álcool, se acumulando no cabelo da mãe, do recém-nascido e também no mecônio (THOMAS; WARREN; HEWITT, 2010). Quando encontrado no mecônio, os EEAG têm sido relacionados com atrasos mentais e psicomotores nas crianças (BAKHIREVA; SAVAGE, 2011).

A maioria dos biomarcadores utilizam amostras biológicas como sangue materno, soro, urina ou o mecônio. Mas, recentemente, os pesquisadores também começaram a utilizar outras amostras mais fáceis e relativamente seguras de coletar, como o cabelo da mãe e do recém-nascido, unhas, tecidos do cordão umbilical, placenta e outros. A desvantagem é que essas amostras têm uma preparação e uma extração do biomarcador mais difíceis. Devido à utilização de equipamentos com especificidade e sensibilidade boas, os métodos de detecção do álcool a partir de biomarcadores têm um custo, mas as suas contribuições para a avaliação da síndrome e, conseqüentemente, diagnósticos mais precisos com o correto direcionamento

dos casos, acabam tendo um benefício sobreposto a esse custo (CASSINI; LINDEN, 2011; BAKHIREVA; SAVAGE, 2011). No entanto, o jeito mais viável de averiguar se houve a ingestão alcoólica durante a gestação, tanto por questão de custo quanto pela facilidade do método, é a partir de questionários realizados com as mães durante o pré-natal. Embora esse método não seja 100% confiável, devido ao viés de memória e a outros fatores, seu uso contínuo e refinado fornece informações valiosas sobre os níveis de exposição alcoólica no feto (WARREN; HEWITT; THOMAS, 2011).

### **3.5- Consequências**

A exposição pré-natal ao álcool pode afetar o desenvolvimento cerebral em vários níveis, assim como o desenvolvimento do SNC, o que leva a consequências de longo-prazo em vários domínios de desenvolvimento, impactando no desempenho social e no aprendizado dos indivíduos (OLSWANG; SVENSSON; ASTLEY, 2010). Embora alguns estudos apresentem possíveis correlações entre as alterações faciais e as alterações no SNC (LAMÔNICA *et al.*, 2010) sugerindo que quanto mais grave os distúrbios na linha média do rosto, mais graves as alterações no SNC envolvendo a linha média (GARCIA; ROSSI; GIACHETI, 2007), o perfil do desenvolvimento da criança com SAF ou alguma DEAF é variado, e a severidade da apresentação da síndrome não é diretamente proporcional à gravidade da sua deficiência. Ou seja, cada criança vai ter um conjunto diferente de dificuldades de aprendizado, que depende de qual área do cérebro foi afetada durante a exposição (BLACKBURN; CARPENTER; EGERTON, 2010).

Várias áreas são identificadas na busca do desenvolvimento do perfil neuropsicológico das crianças afetadas pelo álcool no período pré-natal, incluindo déficits de função intelectual, processamento de informação, memória, atenção e de função executiva (KULLY-MARTENS *et al.*, 2012). A tabela 1, a seguir, mostra algumas áreas prejudicadas relacionadas com as sínteses das deficiências observadas em indivíduos expostos.



**Tabela 1.** Comprometimento de funções cognitivas, comportamentais, sociais e outras, associado com a exposição alcoólica fetal.

<b>Áreas de deficiência</b>	<b>Comprometimento observado em indivíduos expostos</b>
<b>Prejuízo cognitivo</b>	Aprendizado auditivo prejudicado
	Capacidade intelectual não verbal prejudicada
	QI prejudicado
	Função da memória comprometida: visual, de curto prazo, memória de trabalho, memória explícita, e recuperação.
	Manipulação estratégica de informações para melhorar a recordação comprometida
	Codificação inicial de informações prejudicada
	Déficit da integração visual-motora e déficit visual-perceptual
	Processamento de informação prejudicado
	Compreensão prejudicada
	Raciocínio aritmético e habilidades matemáticas prejudicadas
	Flexibilidade cognitiva prejudicada
	Função executiva prejudicada
	Raciocínio abstrato prejudicado
	Capacidade de planejamento prejudicada
<b>Dificuldades Comportamentais/ emocionais</b>	Concentrar e manter a atenção na presença de distratores
	Desorganização
	Persistência prejudicada
	Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade
	Transtornos de ansiedade
<b>Dificuldades sociais</b>	Imaturidade emocional
	Dificuldade em compreender as consequências sociais do comportamento
	Falta de percepção social
<b>Outras dificuldades</b>	Dificuldades função motora grossa e fina
	Dificuldades de processamento sensorial

Adaptado de: BLACKBURN; CARPENTER; EGERTON (2010).

Na idade escolar as crianças costumam apresentar problemas sociais relacionados por pares. Um déficit frequentemente notado é a dificuldade em usar a linguagem em contextos sociais sofisticados (COGGINS; TIMLER; OLSWANG, 2007). Como os danos cerebrais são irreversíveis, as dificuldades geradas geralmente perduram por toda a vida da criança (BLACKBURN; CARPENTER; EGERTON, 2010). Além disso, as crianças afetadas podem apresentar defeitos congênitos e são mais suscetíveis a anomalias cardíacas, defeitos

urogenitais, anormalidades esqueléticas e a problemas visuais e auditivos. Esse leque de deficiências leva a necessidade contínua de ajuda para a realização de tarefas do dia a dia. Se a criança não recebe o apoio necessário, tanto da família, quanto dos professores, o risco de surgir uma variedade de problemas secundários aumenta, como problemas de saúde mental, problemas com a lei e abandono de escolas, o que poderá transformá-los em adultos desempregados, sem abrigo e usuários de drogas (POPOVA *et al.*, 2011).

#### **4- Considerações finais**

Este artigo evidencia que cada criança afetada com a síndrome alcoólica fetal vai apresentar um leque de dificuldades único e dependente do dano cerebral durante a exposição pré-natal ao álcool, e a genética, epigenética e a qualidade de vida de cada pessoa interferem no modo em como ela é afetada. Os fatores mais evidenciados nas crianças com a síndrome são a confusão cognitiva, a aprendizagem e a memória prejudicada e a dificuldade em entender as consequências de suas ações. Essas dificuldades refletem na vida adulta dessas crianças gerando dificuldades de se manter em empregos, fazer amizade e construir uma família, tornando muitas delas alcoolistas, depressivas e solitárias.

No entanto, a SAF é uma patologia totalmente passível de prevenção. Com o aprimoramento nas áreas de investigação do consumo de álcool pela gestante e na educação, os riscos de o feto desenvolver a síndrome ou alguma DEAF podem diminuir drasticamente. O conhecimento da patologia leva a diagnósticos mais precisos e precoces, o que facilita a intervenção e, conseqüentemente, pode melhorar a qualidade de vida dos indivíduos afetados, potencializando o seu desenvolvimento.

Como não há chances de cura e tratamentos produtivos para a doença, o governo precisa desenvolver políticas públicas eficazes para minimizar o desenvolvimento e a incidência da síndrome na população. É preciso investir em propagandas contra o abuso de álcool, principalmente em mulheres grávidas, investir em pesquisas e biomarcadores, e, principalmente, investir na educação.

#### **5- Referências bibliográficas**

AASE, J. M. Clinical recognition of FAS. Difficulties of detections and diagnosis. **Alcohol Research & Health**, Washington, v.18, n. 1, p. 5-9, s.m. 1994.

AHMED-LANDERYOU, M. J. Fetal central nervous system development and alcohol- the evidence so far. **Fetal and Pediatric Pathology**, London, v.31, n. 6, p. 349-359, dez. 2012.

BAKHIREVA, L. N.; SAVAGE, D. D. Focus on: biomarkers of fetal alcohol exposure and fetal alcohol effects. **Alcohol Research & Health**, Washington, v. 34, n. 1, p. 56-63, s.m. 2011.

BLACKBURN, C.; CARPENTER, B.; EGERTON, J. Shaping the future for children with foetal alcohol spectrum disorders. **Support for Learning**, Malden, v. 25, n. 3, p. 139-145, ago. 2010.

BLACKBURN, C.; WHITEHURST, T. Foetal alcohol spectrum disorders (FASD): raising awareness in early years settings. **British Journal of Special Education**, London, v. 37, n. 3, p. 122-129, set. 2010.

BOSCO, C.; DIAZ, E. Pharmacology and cell metabolism: placental hypoxia and foetal development versus alcohol exposure in pregnancy. **Alcohol and Alcoholism**, Oxford, v. 47, n.2, p. 109-117, mar./abr. 2012.

CASSINI, C.; LINDEN, R. Exposição pré-natal ao etanol: toxicidade, biomarcadores e métodos de detecção. **Revista Psiquiátrica Clínica**, São Paulo, v. 38, n. 3, p. 116-121.s.m. 2011.

COGGINS, T. E.; TIMLER, G. R.; OLSWANG, L. B. A state of double jeopardy: impact of prenatal alcohol exposure and adverse environments on the social communicative abilities of school-age children with fetal alcohol spectrum disorder. **Language, Speech, and Hearing Services in Schools**, Washington, v. 38, n. 2, p. 117-127, apr. 2007

CUI, Z.; *et al.* Prenatal alcohol exposure induces long-term changes in dendritic spines and synapses in the mouse visual cortex. **Alcohol and Alcoholism**, Oxford, v. 45, n. 4, p. 312-319, jun. 2010.

CUNHA, A. S.; TORRES, H. O. G. Álcool e gravidez. In: BEDRAN, J. N. **O uso de drogas na gravidez e lactação**. Rio de Janeiro: Guanabara, 1988. p. 277-289.

GARCIA, R.; ROSSI, N. F.; GIACHETI, C. M. Perfil de habilidades de comunicação de dois irmãos com a síndrome alcoólica fetal. **Revista CEFAC**, São Paulo, v.9, n.4, p. 461-468, out./dez. 2007.

GRINFEL, H. Consumo nocivo de álcool durante a gravidez. In: MALBERGIER, A.; ANDRADE A. G.; SILVEIRA, C. M. **Álcool e suas consequências**: uma abordagem multiconceitual. Barueri, SP: Minha Editora, 2009. P. 179-199.

HOYME, H. E. *et al.* A practical clinical approach to diagnosis of fetal alcohol spectrum disorders: clarification of the 1996 institute of medicine criteria. **Pediatrics**, Illinois, v. 115, n. 1, p. 39- 47, jan. 2005.

HURLEY, T. D.; EDENBERG, H. J. Genes encoding enzymes involved in ethanol metabolism. **Alcohol Research: Current Reviews**, St. Louis, v. 34, n. 3, p. 339-344, s.m. 2012.

HUTCHINSON, D. *et al.* Alcohol use in pregnancy: prevalence and predictors in the longitudinal study of Australian children. **Drug and Alcohol Review**, Richmond, v. 32, n.5, p. 475-482. Set. 2013.

IDRUS, N. M.; THOMAS, J. D. Fetal alcohol spectrum disorders: experimental treatments and strategies for intervention. **Alcohol Research & Health**, Washington, v. 34, n. 1, p. 76-83, s.m. 2011.

KOBOR, M. S.; WEINBERG, J. Focus on: Epigenetics and fetal alcohol spectrum disorders. **Alcohol Research & Health**, Washington, v. 34, n. 1, p. 29-37, s.m. 2011

KULLY-MARTENS *et al.* Source monitoring in children with and without fetal alcohol spectrum disorders. **Journal of Pediatric Psychology**, Cary, v. 37, n. 7, p. 725-735, aug. 2012.

LAMÔNICA, D. A. C. *et al.* Desordens do espectro alcoólico fetal e habilidades de comunicação: relato de caso familiar. **Revista Sociedade Brasileira de Fonoaudiologia**, Bauru, v. 15, n.1, p. 129-133, jan./mar. 2010.

LIMA, J. M. B. **Álcool e gravidez: síndrome alcoólica fetal – saf - tabaco e outras drogas.** Rio de Janeiro: MEDBOOK, 2008.

LIMA, J. M. B. *et al.* Síndrome alcoólica fetal (SAF): entidade neurológica comum, porém pouco conhecida. **Revista Brasileira de Neurologia e Psiquiatria**, v. 42, n. 3, p. 33-40, s.m. 2006.

LUO, J. Mechanisms of ethanol- induced death of cerebellar granule cells. **Cerebellum**, New York, v.11, n. 1, p. 145-154, mar. 2012

MOMINO, W.; SANSEVERINO, M. T. V.; SCHULER-FACCINI, L. Prenatal alcohol exposure as a risk factor for dysfunctional behaviors: the role of the pediatrician. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v.84, n.4, p. 76-79, jul./ago. 2008.

NASCIMENTO, F. A. *et al.* A Enfermeira pediatra cuidando de crianças/adolescentes com síndrome alcoólica fetal (SAF). **Escola Anna Nery Revista de Enfermagem**, local, v. 11, n. 4, p. 619-624, dez. 2007.

NUÑEZ, S. C.; ROUSSOTE, F.; SOWELL, E. R. Focus on: structural and functional brain abnormalities in fetal alcohol spectrum disorders. **Alcohol Research & Health**, Washington, v.34, n. 1, p. 121-131. S.m. 2011.

OJEDA, M. L. *et al.* Alcohol, gestation and breastfeeding: selenium as an antioxidant therapy. **Alcohol & Alcoholism**, Oxford, v. 44, n. 3, p. 272-277, feb. 2009.

OLSWANG, L. B.; SVENSSON, L.; ASTLEY, S. Observation of classroom social communication: do children with fetal alcohol spectrum disorders spend their time differently than their typically developing peers? **Journal of Speech, Language, and Hearing Research**. V. 53, n. 6, p. 1687-1703, dec. 2010.

O'LEARY-MOORE, S. K. *et al.* Focus on: magnetic resonance- based studies of fetal alcohol spectrum disorders in animal models. **Alcohol Research & Health**, Washington, v. 34, n. 1, p. 99-105. S.m. 2011.

PARKINGTON, H. C.; COLEMAN, H. A.; WINTOUR, E. M.; TARE, M. Prenatal alcohol exposure: implications for cardiovascular function in the fetus and beyond. **Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology**, Oxford, v. 37, n. 2, p. e91-e98, fev. 2010

PETERSON, K. Biomarkers for alcohol use and abuse. **Alcohol Research & Health**, Washington, v. 28, n. 1, p. 30-37, s.m. 2004/2005.

POPOVA, S. *et al.* Policy. What do we know about the economic impact of fetal alcohol spectrum disorder? A systematic literature review. **Alcohol and Alcoholism**, Oxford, v. 46, n. 4, p. 490-497, apr. 2011.

RIBEIRO, E. M.; GONZALEZ, C. H. Síndrome alcoólica fetal: revisão. **Pediatria São Paulo**, São Paulo, v. 17, n.1, p. 47-56, jan./mar. 1995.

ROTHER, E. T. Revisão sistemática x revisão narrativa. **Acta Paulista Enfermagem**, São Paulo, v. 20, n.2, p. vii-viii, abr./jun. 2007.

SHANKAR, K.; RONIS, M. J. J.; BADGER T. M. Effects of pregnancy and nutritional status on alcohol metabolism. **Alcohol Research & Health**, Washington, v. 30, n.1, p. 55-59, mar. 2007.

SHIPTON, D. *et al.* Monitoring population levels of alcohol consumption in pregnant women: a case for using biomarkers. **Substance Use & Misuse**, local, v. 48, n. x, p. 569-573, mes. 2013.

STARKMAN, B. G.; SAKHARKAR, A. J.; PANDEY, S. C. Epigenetics- beyond the genome in alcoholism. **Alcohol Research: Current Reviews**, v. 34, n. 3, p. 293- 305, s.m. 2012.

THOMAS, D. J.; WARREN, K. R.; HEWITT, B. G. Fetal alcohol spectrum disorders: from research to policy. **Alcohol Research & Health**, Washington, v. 33, n. 1-2, p. 118-126. 2010

THORNE, J. C.; COGGINS, T. A diagnostically promising technique for tallying nominal reference errors in the narratives of school- aged children with foetal alcohol spectrum disorders (fasd). **International Journal of Language & Communication Disorders**. Malden, v. 43, n. 5, p. 570-59, sept/ oct. 2008.

UNGERER, M.; KNEZOVICH, J.; RAMSAY, M. In utero alcohol exposure, epigenetics changes, and their consequences. **Alcohol Research: Current Reviews**. Bethesda, v. 35, n. 1, p. 37-46, jan/mar. 2013.

VALENZUELA, C. F.; PUGLIA, M. P.; ZUCCA, S. Focus on: neurotransmitter systems. **Alcohol Research & Health**, Washington, v. 34, n. 1, p. 106-120, s. m. 2011.

WARREN, K. R.; HEWITT, B. G.; THOMAS, J. D. Fetal alcohol spectrum: research challenges and opportunities. **Alcohol Research & Health**, Washington, v. 34, n.1, p. 4-14, s.m. 2011.

ZEFERINO A. M. B., *et al.* Acompanhamento do crescimento. **Jornal de Pediatria**, Porto Alegre, v. 79, supl. 1, p. S23- S32, maio/jun. 2003.