

Conceição Aparecida de Mattos Segre (coordenadora)

Efeitos do álcool

na gestante, no feto e no recém-nascido

2ª edição



Grupo de Trabalho “Efeitos do Álcool na Gestante,
no Feto e no Recém-nascido”

Efeitos do álcool

na gestante, no feto e no recém-nascido

2ª edição

São Paulo
Sociedade de Pediatria de São Paulo

2017

Sociedade de Pediatria de São Paulo

Rua Maria Figueiredo, 595 - 10º andar, Paraíso, São Paulo - SP

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)

Efeitos do álcool na gestante, no feto e no recém-nascido [livro eletrônico] / Conceição Aparecida de Mattos Segre, coordenador. -- 2. ed. -- São Paulo : Sociedade de Pediatria de São Paulo, 2017.

2 MB ; PDF

Ed. em e-book baseada na ed. impressa de 2010.

ISBN 978-85-62773-03-7

1. Alcoolismo - Prevenção 2. Mulheres grávidas 3. Mulheres grávidas - Alcoolismo 4. Mulheres grávidas - Alcoolismo - Efeitos fisiológicos

I. Segre, Conceição Aparecida de Mattos.

CDD-618

NLM-WQ 200

17-10249

Índices para catálogo sistemático:

1. Gravidez : Efeito de álcool no feto e recém-nascido : Ciências médicas 618

Projeto gráfico/capa: Luce Editora

Ilustração de capa: © Elecstasyy | Depositphotos.com

Revisão: Paloma Ferraz

Arquivo digital

Coordenadora

Conceição Aparecida de Mattos Segre

Doutora em Pediatria pela Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM). Livre-docente em Pediatria Neonatal pela Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM). Membro titular da Academia Brasileira de Pediatria. Membro titular da Academia de Medicina de São Paulo. Coordenadora do Grupo de Trabalho “Efeitos do Álcool na Gestante, no Feto e no Recém-nascido” da Sociedade de Pediatria de São Paulo

Colaboradores

Corintio Mariani Neto

Doutor em Tocoginecologia pela Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Docente do curso de Medicina da Universidade Cidade de São Paulo (UNICID). Diretor técnico do Hospital Maternidade Leonor Mendes de Barros.

Helenilce de Paula Fiod Costa

Mestre em Pediatria pela Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM).

Hermann Grinfeld

Doutor em Neurociências e Comportamento pela Universidade de São Paulo (USP). Mestre em Perinatologia pelo Instituto de Ensino e Pesquisa do Hospital Israelita Albert Einstein.

Lygia Mendes dos Santos Börder

Mestre em Ciências da Saúde pelo Instituto de Assistência Médica do Hospital do Servidor Público do Estado de São Paulo.

Marcia de Freitas

Doutora em Saúde Materno-Infantil pela Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (USP).

Maria dos Anjos Mesquita

Mestre em Ciências da Saúde pelo Instituto de Assistência Médica do Hospital do Servidor Público do Estado de São Paulo.

Mirlene Cecilia Soares Pinho Cernach

Mestre em Histologia pela Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM). Doutora em Pediatria e Ciências Aplicadas à Pediatria pela Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM). Professora Titular da Universidade Metropolitana de Santos (UNIMES).

Todos são membros do Grupo de Trabalho
“Efeitos do Álcool na Gestante, no Feto e no Recém-nascido”
da Sociedade de Pediatria de São Paulo

Apresentação do Dr. Claudio Barsanti

Há cerca de 10 anos, a Sociedade de Pediatria de São de Paulo iniciou uma campanha, liderada pela Professora Dra. Conceição Segre, de prevenção dos efeitos do álcool na gestante, para a proteção do feto e do recém-nascido.

Desde então, por meio dos incansáveis e destacados membros do Grupo de Trabalho “Efeitos do álcool na gestante, no feto e no recém-nascido”, a SPSP tem realizado diversas atividades com o objetivo de levar informações ao público leigo e meio médico sobre os riscos do consumo de álcool durante a gestação e ampliar o diálogo junto ao poder legislativo.

Como resultado desse importante trabalho, muitas conquistas foram possíveis: a realização de diversos cursos, congressos e eventos junto à sociedade civil, bem como a aprovação de uma lei que criou uma campanha permanente de prevenção à Síndrome Alcoólica Fetal, na cidade de São Paulo. Além disso, em maio de 2017, a Sociedade Brasileira de Pediatria se juntou a SPSP nessa campanha, possibilitando uma abrangência nacional e ampliando a discussão do tema com todo o Brasil.

O livro “Efeitos do álcool na gestante, no feto e no recém-nascido”, que ganha agora sua 2ª edição, é outro fruto do esforço para ampliar a discussão entre médicos. Elaborado pelo Grupo de Trabalho “Efeitos do álcool na gestante, no feto e no recém-nascido”, da SPSP, ele tem o intuito de se constituir como um documento de orientação e consulta.

Parabéns aos integrantes do Grupo de Trabalho “Efeitos do álcool na gestante, no feto e no recém-nascido” da SPSP que trouxeram a SAF para a discussão no meio médico e na sociedade em geral, mostrando os riscos e a prevenção necessários a esse grande mal. É imprescindível que essa discussão e trabalho continuem e se ampliem cada vez mais para que possamos diminuir os índices dessa doença silenciosa.

Claudio Barsanti
Presidente da SPSP, 2016-2019

Apresentação

Efeitos do alcoolismo na gestação, no feto e no recém-nascido

Corintio Mariani Neto

Doutor em Tocoginecologia pela Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Docente do curso de Medicina da Universidade Cidade de São Paulo (UNICID). Diretor técnico do Hospital Maternidade Leonor Mendes de Barros. Membro do Grupo de Trabalho “Efeitos do Alcool na Gestante, no Feto e no Recém-nascido” da Sociedade de Pediatria de São Paulo

O consumo de bebidas alcoólicas durante a gestação é uma realidade constatada na prática diária de obstetras e pediatras e confirmada por diversas pesquisas científicas. Devemos envidar todos os esforços no sentido de reduzir, ou melhor, eliminar esse malfadado hábito. Se, por um lado, o pediatra se depara com as terríveis consequências que caracterizam a Síndrome Alcoólica Fetal em todas as suas formas, por outro, compete ao gineco-obstetra contribuir decisivamente para a sua prevenção. Neste sentido, a Professora Conceição Aparecida de Mattos Segre, mais uma vez, mostra a sua dedicação e competência na abordagem de assunto tão palpitante, como coordenadora desta 2ª edição de “Efeitos do álcool na gestante, no feto e no recém-nascido”. Sob sua inspiração, a Sociedade de Pediatria de São Paulo e os pediatras em geral, há longa data, vêm dando mostras da sua grande preocupação em erradicar tamanho mal, muitas vezes desconhecido das grávidas ou mesmo daquelas mulheres que ainda estão planejando uma gestação. É chegada a hora de os tocoginecologistas também arregaçarem as mangas e cerrarem fileiras nessa verdadeira batalha, fazendo a sua parte, isto é, orientando as mulheres desde o planejamento familiar, durante toda a assistência pré-natal e no acompanhamento das mães que amamentam. O riquíssimo material contido nesta obra constitui leitura obrigatória sobre o assunto para todos os profissionais que lidam com a saúde materno-infantil.

Sumário

1. **Efeitos do álcool sobre a gestante** **15**
Hermann Grinfeld e Corintio Mariani Neto
2. **Fatores de risco relacionados aos efeitos do álcool na gestação, no feto e no recém-nascido** **27**
Lygia Mendes dos Santos Börder
3. **Marcadores de consumo de álcool na gestante** **33**
Lygia Mendes dos Santos Börder
4. **Fatores genéticos na Síndrome Alcoólica Fetal** **45**
Mirlene Cecilia Soares Pinho Cernach
5. **Ações do álcool sobre o feto** **53**
Helenilce de Paula Fiod Costa
6. **Manifestações clínicas e critérios diagnósticos do espectro de desordens fetais alcoólicas** **65**
Maria dos Anjos Mesquita
7. **Efeitos do álcool na gestante, no feto e no recém-nascido. Tratamento e prevenção** **95**
Conceição Aparecida de Mattos Segre
8. **Prognóstico e seguimento do recém-nascido com SAF** **103**
Marcia de Freitas

Efeitos do álcool sobre a gestante

Hermann Grinfeld e Corintio Mariani Neto

Há séculos ocorre o consumo de bebidas alcoólicas por homens e mulheres, com relatos históricos amplamente conhecidos. Porém, somente a partir do século XIX é que foram descritas as consequências nefastas do abuso de bebidas por mulheres com uma abordagem mais científica. Pela primeira vez, em 1968, na França, foi descrita e publicada, por Lemoine e outros pesquisadores¹ a mais trágica das consequências do consumo de álcool durante a gravidez, independentemente do tipo e da quantidade: a síndrome alcoólica fetal (SAF), doença que atualmente é objeto de estudo por parte de inúmeros centros mundiais de investigação científica. No ano de 2008 celebraram-se os 40 anos da primeira publicação científica a respeito dessa que é uma das doenças cujo espectro vai se tornando cada vez mais frequente, conforme os dados epidemiológicos recentemente publicados na literatura universal. Grande parte dos casos de retardo mental infantil provêm desse problema.

O consumo abusivo de bebidas alcoólicas é importantíssimo problema de saúde pública, especialmente na sociedade ocidental, pois acarreta altos custos para a sociedade e governos, envolvendo questões nas áreas de Obstetrícia, Pediatria, Psiquiatria, Psicologia e outros profissionais da área de saúde e familiares. Em nosso meio, trabalhos indicam que em 2005 o abuso de álcool nas 108 maiores cidades do país foi de 74,6%, porcentagem maior que em 2001, de 68,7%. Além disso, verificou-se que a prevalência de pacientes entrevistados classificados como dependentes de álcool alcançou 12,3% da mostra, sendo maior para o sexo masculino (19,5%) do que para o feminino (6,9%).² Com esses dados, é altamente relevante a abordagem do alcoolismo feminino, mormente durante a gestação.

Histórico

Desde os tempos bíblicos já se encontravam relatos sobre a maior incidência de abortos, malformações e retardo mental na descendência de mães que faziam consumo habitual de bebidas alcoólicas na gravidez. Na época do Império Romano, relatava-se a incidência aumentada de abortos, natimortos e malformações congênicas em recém-nascidos cujas mães faziam uso excessivo de bebidas alcoólicas na gravidez; portanto, os efeitos teratogênicos do álcool são conhecidos há muitos séculos. Em 1973, Jones et al.³ descreveram um padrão de malformações em fetos de mães alcoolistas e apresentaram critérios diagnósticos. Nesse mesmo ano, Jones e Smith denominaram esse conjunto de anomalias como “Síndrome alcoólica fetal” (SAF)⁴ e, a partir daí, muita atenção tem sido dedicada à SAF, em todo o mundo.

Estudos experimentais

É possível reproduzir o quadro da SAF em animais de laboratório, dentre os quais podemos citar os roedores em geral, como ratos e camundongos. A gravidade e o perfil dos defeitos encontrados na prole de fêmeas de camundongos expostas ao álcool durante a prenhez estão relacionados à dose administrada e ao tempo dessa exposição.⁵

O uso de fêmeas de camundongos permite investigações mais profundas sobre os mecanismos de ação do etanol.⁶ Por exemplo, estudos mostram que as disfunções nos sistemas cerebrais podem mediar alterações de comportamento; igualmente, os camundongos têm sido usados para examinar eventos bioquímicos que justifiquem os defeitos estruturais e morfológicos da teratogenia do álcool.⁶ Tais estudos não poderiam ser realizados na espécie humana, pois seriam extremamente limitados; obviamente, tais análises em animais, mormente em fêmeas de camundongos e em sua prole, objetivam elucidar os fatores etiológicos da embriofetopatia e resultar em intervenções terapêuticas relevantes do ponto de vista clínico, ou pelo menos resultar em estratégias de prevenção.⁷

Os efeitos da exposição ao etanol intraútero em fêmeas de camundongos têm se mostrado com grandes variações, desde grosseiros defeitos morfológicos em um extremo, até disfunções sutis cognitivas e/ou comportamentais, em outro. Vários autores têm demonstrado que o álcool é também um teratógeno com ação no comportamento de camundongos e mais ainda no de ratos. Porém, um incremento significativo na pesquisa experimental em fêmeas de camundongos mostra o envolvimento do álcool em alterações moleculares, bioquímicas e fisiológicas.^{8,9}

As ações teratogênicas têm sido documentadas em estudos com a utilização pré-natal aguda (1 ou 2 dias) e crônica (3 ou mais dias) do etanol.⁹ É importante ressaltar que a administração aguda do álcool deve ser discutida levando-se em conta os três estágios de desenvolvimento embrionário: pré-organogênico (primeiros 6 dias de gestação, de um total de 18 a 20 dias), organogênico (do 7º ao 14º dia) e pós-organogênico (do 15º dia até o nascimento), que por sua vez são períodos de divisão arbitrários; além disso, esses estágios não devem ser igualmente vulneráveis aos efeitos deletérios do etanol.⁹ Portanto, a exposição aguda resulta caracteristicamente no efeito alcoólico fetal, já que ocorre uma expressão parcial da síndrome alcóolica fetal experimental.⁶

A administração crônica de álcool etílico durante a prenhez de fêmeas de camundongos tem sido estudada com mais intensidade nos últimos anos, com as alterações variando desde modificações estruturais até o retardo de crescimento. Com menor frequência, ocorrem as anomalias comportamentais e os efeitos sobre o sistema imunológico. As malformações dos vários órgãos, sistemas e do esqueleto predominam quando a exposição se dá no período organogênico. Porém, o retardo de crescimento está associado à exposição predominante no período pós-organogênico. Existe ainda um número reduzido de estudos em ratas enfocando as consequências neuroanatômicas, neuroquímicas e neuroendócrinas do álcool etílico na prenhez, pois essas são perceptíveis nas alterações funcionais e/ou comportamentais decorrentes.

Padrão de consumo

O consumo de álcool é medido por unidades e uma unidade equivale a 10g de álcool etílico puro, que varia conforme a concentração da bebida. Assim, na cerveja, cuja concentração de álcool é de 5%, 350mL contém 17g de álcool, ou 1,7 unidades; no vinho, cuja concentração é de 12%, 90mL contém 11g de álcool, ou 1,1 unidades; em uma bebida destilada, cuja concentração é de 40%, 50mL contém 20g de álcool, ou 2 unidades.¹⁰

Nos Estados Unidos um *drink* padrão é definido como aquele que contém aproximadamente 14g de álcool puro.¹¹ O *National Institute of Health* americano define a expressão *binge drinking* como um padrão de consumo de álcool segundo o qual a alcoolemia atinge 0,08gr/dL ou mais, correspondendo à ingestão de cinco ou mais *drinks* padrão, em 2 horas, para homens e quatro *drinks* padrão ou mais para mulheres;¹¹ bebedor pesado é o que ingere cinco ou mais *drinks* na mesma ocasião por mais de 5 dias seguidos, nos últimos 30 dias;¹¹ bebedor de risco é aquele que

consome álcool em níveis que aumentam o risco de danos à saúde; esse risco corresponde ao consumo semanal de >210g de álcool puro para o homem e >140g para a mulher;^{12,13} e bebedor de baixo risco é o que ingere não mais de quatro *drinks* em um único dia e no máximo 14 *drinks* por semana, no caso do homem; para a mulher não mais de três *drinks* no dia ou no máximo sete *drinks* por semana.¹¹

Alcoolismo feminino

Se pensarmos que em muitas épocas o consumo de álcool não esteve restrito aos homens e que há quase dois séculos seu abuso já era diagnosticado, chama atenção a quase inexistência de relatos de casos de dependência entre as mulheres. Nesse panorama, não é incongruente que o estudo sistemático da dependência feminina tenha pouco mais de 50 anos e que a busca de abordagens que atendam às necessidades das mulheres tenha uma história de somente 20 anos. Na verdade, atualmente já não existem dúvidas de que por muito tempo a dependência feminina permaneceu como um fenômeno largamente escondido na maioria dos países. Tão escondido que nos anos 80, quando a busca por tratamentos mais eficazes orientou a investigação científica no sentido de delimitar subgrupos e os movimentos feministas americanos passaram a defender a criação de programas terapêuticos mais adequados e sensíveis às prioridades das mulheres, esbarrou-se na extrema escassez de pesquisas que permitissem caracterizá-las enquanto subgrupo.

A prevalência do alcoolismo entre mulheres ainda é significativamente menor que a encontrada entre os homens. Estudos demonstram que, em relação ao uso e dependência, de cada quatro pessoas do sexo masculino que fazem uso de álcool na vida, uma delas torna-se dependente, sendo que a proporção para o sexo feminino é de 10:1.¹⁴ Ainda assim, o consumo abusivo e/ou a dependência do álcool traz, reconhecidamente, inúmeras repercussões negativas sobre a saúde física, psíquica e social da mulher.¹⁵

A biodisponibilidade do álcool na mulher é maior do que no homem em função da sua maior capacidade de absorção, maior proporção de gordura corpórea, menor quantidade de água corpórea e menor atividade da álcool-desidrogenase gástrica, de modo que as mulheres apresentam concentrações sanguíneas maiores de álcool do que os homens depois de ingerir quantidades equivalentes.¹⁶

As mulheres dependentes de substâncias psicoativas apresentam características e necessidades de tratamento diferentes das dos homens. Nesse sentido é que se propõe o desenvolvimento de programas

específicos para mulheres. É consensual que o princípio fundamental para desenvolver e implementar programas só para mulheres, além de atender a essa população específica, é que seja sensível ao gênero, ou seja, utilize-se de estratégias particularmente responsivas às necessidades únicas das mulheres dependentes.¹⁷ Portanto, serviços de atendimento que incluam assistência social, jurídica, atendimento familiar, profissionais que trabalhem questões ligadas à autoestima, imagem corporal, grupos de terapia só de mulheres, onde possam ser discutidas questões afetivas e interpessoais, e não somente aquelas ligadas diretamente à droga, terão uma chance maior de ser bem-sucedidos.

Há muitas e importantes razões para que uma mulher grávida permaneça com o seu vício de alcoolismo durante a gravidez.¹⁷ Estudos recentes salientam que a causa mais comum de alcoolismo materno é depressão desencadeada pela atitude negativa em relação à gravidez. Acompanha o quadro, com relativa frequência, uma carência afetiva global, um baixo padrão socioeconômico e um estado nutricional comprometido. Em nosso meio, é importante salientar que, pelo baixo custo de aquisição, o álcool é a droga mais difundida nas classes sociais menos favorecidas. O relatório do *Committee on Substance Abuse*,¹⁸ publicado em 1995, aponta como fatores que mais contribuem para o uso e abuso do álcool: a influência dos pares na adolescência; a influência da sociedade e da propaganda; a tolerância das facilidades em se adquirir bebidas alcoólicas e a falta de controle sobre o consumo excessivo. Como objeção ao consumo de álcool, os educadores sanitários e assistentes sociais de muitos países estão enfatizando que 30% das mães alcoólatras falecem com idade média de 37 anos, com cirrose hepática. Nos Estados Unidos, atualmente, 7 milhões de crianças por ano, até os sete anos, têm pais alcoólatras.¹⁹

As mulheres alcoolistas têm morbidade 1,5 a 2 vezes maior do que os homens (considerando restrição de atividades anteriormente realizadas, consultas a médicos, número de hospitalizações por problemas relacionados ao álcool e número de dias restritos ao leito). As complicações físicas decorrentes do consumo de álcool (pancreatite, cirrose e neuropatias, entre outras) também aparecem antes e de forma mais grave nas mulheres.

Pesquisa realizada em nosso meio com 1.964 gestantes, identificou os seguintes fatores para consumo de álcool entre essas gestantes: adolescência; baixo nível de escolaridade; baixo nível socioeconômico; coabitação com alcoolistas; hábito de fumar; uso de drogas ilícitas; gestação não planejada e ausência de pré-natal.²⁰ Uma revisão sistemática, que avaliou 14 estudos internacionais, demonstrou que o consumo de álcool pelas gestantes

estava associado ao consumo de álcool pré-gestacional (em quantidade e frequência de ingestão de álcool); abuso e/ou violência.²¹

Prevalência do consumo de álcool na gestação

É muito variável, de país a país. Nos Estados Unidos, 51,5% de mulheres entre 18 e 44 anos (idade reprodutiva) usaram álcool em algum momento da vida, sendo o consumo de álcool relatado em 7,6% das gestantes e 1,4% dessas apresenta o consumo tipo *binge drinking*.²²

Um estudo com 1.018 mulheres na África do Sul mostrou que o risco de consumo de álcool na gestação, na área rural, era de 21,84% entre as gestantes, e na área urbana de 11,2%.²³

Moraes e Reichenheim,²⁴ no Rio de Janeiro em 2007, identificaram que 40,6% das gestantes estudadas ingeriu álcool em algum momento da gestação e 10,1% até o final. Mesquita e Segre,²⁰ em São Paulo, em 2009, em uma população carente, encontraram 33,3% de gestantes consumidoras de álcool em algum momento da gestação e 21,4% consumindo álcool durante toda a fase. Para Souza et al.,²⁵ em 2012, em Minas Gerais, 23,1% das gestantes ingeriam álcool em algum momento da gestação e 6,1% até o final da gestação. Trabalho de Lange et al.,²⁶ em 2017, estudando 31 países da América Latina e do Caribe (Brasil inclusive), encontraram que a prevalência do consumo de álcool durante a gravidez variou de 4,8% (95%CI: 4,2-5,4%) em Cuba a 23,3% (95%CI: 20,1-26,5%) em Granada. No caso específico do Brasil, a prevalência estimada referida pelos autores foi de 15,2% (95% intervalo de confiança), muito inferior àquela encontrada por Mesquita e Segre²⁰ em São Paulo, em 2009.

Efeitos do álcool nas gestantes

A exposição materna ao álcool afeta variáveis hemodinâmicas: o eixo endócrino regulador da resistência vascular, a reatividade vascular sistêmica, a hemodinâmica útero-placentária, a angiogênese e o remodelamento vascular. Essas alterações contribuem para a patogênese da SAF.²⁷

Gestantes usuárias de álcool tendem a rejeitar cuidados pré-natais;²⁸ há maior incidência de sintomas depressivos e de violência doméstica.²⁹

Wolfe et al.³⁰ e Kahila et al.³¹ referem aumento da mortalidade materna enquanto aumento de abortamento e natimortalidade são relatados por Chiodo et al.³² e O'Leary.³³ Li et al.,³⁴ estudando as taxas de mortalidade materna de mulheres que tiveram filhos com alterações pré-natais devidas ao álcool, verificaram que essa taxa era 44,8 vezes maior que no grupo controle de mães que não tiveram filhos afetados, com média de perda de

anos de expectativa de vida de 31,3 anos. As principais causas de morte foram: câncer, lesões decorrentes do uso de álcool e acidentes.

Contudo, a consequência mais grave e dramática segue sendo a ocorrência da SAF.²³

Tratamento

Considerando os problemas físicos, mentais e comportamentais relacionados à exposição fetal ao álcool, as orientações clínicas pré-natais sugerem uma breve avaliação do consumo de álcool durante a gravidez para detectar o consumo de álcool e ajustar intervenções, se necessário. Ainda que qualquer uso de álcool deva ser considerado arriscado durante a gravidez, identificar as mulheres com transtornos de uso de álcool é importante, porque elas podem precisar de uma intervenção mais específica do que um simples conselho para se abster.³⁵

De modo geral as gestantes alcoolistas são encaminhadas para serviços de reabilitação. Contudo, recentemente um programa de intervenções curtas vem sendo utilizado com resultados animadores. São entrevistas de aconselhamento com duração de 5 a 15 minutos, realizadas por profissionais treinados (intervenções motivacionais curtas).³⁶

Um projeto conhecido como CHOICES (*Changing High-risk alcohol use and Increasing Contraception Effectiveness Study*), baseado no emprego das intervenções motivacionais curtas, tem sido utilizado em comunidades com altos índices de gestantes alcoolistas e os resultados têm sido animadores.^{37,38}

Considerações finais

Algumas perguntas e dúvidas ainda permanecem:^{4,6}

1. A ingestão ocasional do etanol durante a gravidez em comparação com a ingestão frequente altera o fenótipo?

Parece evidente que há uma estreita relação entre a quantidade de álcool ingerida e o aparecimento de sinais e sintomas mais ou menos exuberantes, ou seja: quanto mais álcool a grávida consome, maior a possibilidade de surgir o quadro completo da SAF, com as alterações mais evidentes do dismorfismo facial.

Ocorre que até o momento não se tem ideia da quantidade assim chamada segura que a grávida poderia consumir. Por isso, a recomendação é consumo zero de bebida alcoólica na gravidez ou para mulheres que queiram engravidar.

2. Como drogas comumente associadas com cafeína, nicotina, opiáceos, cocaína, benzo-diazepínicos e outras alteram ou potencializam os efeitos do etanol?

Esta é uma questão em aberto, que deverá ser solucionada com as pesquisas que estão sendo elaboradas atualmente nos centros de pesquisas mais avançados.

3. Quais métodos pré-natais podem detectar ou mesmo prevenir o aparecimento das malformações?

Não há, até onde se sabe, um marcador pré-natal para a doença, de modo que não é possível fazer a detecção precoce intraútero das anormalidades nos fetos.

4. De que forma o alcoolismo paterno interfere no aparecimento da síndrome?

Esta é uma especulação não comprovada e deve ser abordada de forma mais científica, a fim de que se obtenham dados objetivos na resposta dessa questão.

É consenso generalizado que o alcoolismo é um problema social grave e somente uma ação multidisciplinar criteriosa e abrangente poderia promover programas de abstinência do álcool em mulheres gestantes. A sociedade civil, em conjunto com programas de prevenção governamentais, poderia agir no sentido de promover menor incidência da síndrome, com resultados sociais mais favoráveis. Obstetras e pediatras, por outro lado, podem e devem atuar, educando e esclarecendo a clientela alvo, no sentido de diminuir drasticamente o aparecimento de um ônus social tão funesto como é aquele devido ao consumo de álcool durante a gestação.

Referências

1. Lemoine P, Harrouseau JP, Borteyru G, Menuet JC. Les enfants de parent alcooliques. Anomalies observées a propos de 127 cas. *Quest Méd.* 1968;25:477-82.
2. CEBRID [homepage on the Internet]. VI levantamento nacional sobre o consumo de drogas psicotrópicas [cited 2014 Sep 3]. Disponível em: www.cebrid.epm.br.
3. Jones KL, Smith DW, Ulleland CN, Streissguth P. Pattern of malformation in offspring of chronic alcoholic mothers. *Lancet.* 1973;1(7815):1267-71.
4. Jones KL, Smith DW. Recognition of the fetal alcohol syndrome in early

- infancy. *Lancet*. 1973;302(7836):999-1001.
5. Becker HC, Randall CL, Salo AL, Saulnier JL, Weathersby RT. Animal research. *Alcohol Health Res World*. 1994;18(1):10-6.
 6. Becker HC, Diaz-Granados J, Randall CL. Teratogenic actions of ethanol in the mouse: a minireview. *Pharmacol Biochem Behav*. 1996;55(4):501-3.
 7. Grinfeld H, Goldenberg S, Chadi G, Segre CA. Effects of ethanol on offspring of C57BL/6J mice alcoholized during gestation. *Acta Cirurg Bras*. 1999; 14(3):265-81.
 8. Goodlett CR, Horn KH. Mechanisms of alcohol-induced damage to the developing nervous system. *Alcohol Res Health*. 2001;25(3):175-84.
 9. Randall CL. Alcohol and pregnancy: highlights from three decades of research. *J Stud Alcohol*. 2001;62(5):554-61.
 10. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. Projeto diretrizes. Abuso e dependência de álcool; 2001.
 11. National Institute of Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA) [homepage on the Internet]. Overview of alcohol consumption [cited 2014 Sep 3]. Disponível em: www.niaaa.nih.gov/alcohol-health.
 12. Rosta J. Hazardous alcohol use among hospital doctors in Germany. *Alcohol Alcohol*. 2008;43(2):198-203.
 13. Michaud P, Dewost AV, Fouilland P. Boire moins c'est mieux. *Presse Med*. 2006;35(5 Pt 2):831-9.
 14. Carlini EA, Galduroz JCF, Noto AR, Fonseca AM, Carlini CM, Oliveira LG, et al. II Levantamento domiciliar sobre uso de drogas psicotrópicas no Brasil – 2005. São Paulo: CEBRID (Centro Brasileiro de Drogas psicotrópicas). UNIFESP (Universidade Federal de São Paulo); 2005.
 15. Brasiliano S, Hochgraf PB. Drogadicção feminina: a experiência de um percurso. In: Silveira DX, Moreira F, editores. *Drogas, dependência e sociedade*. São Paulo: Atheneu; 2005. p. 289-95.
 16. Frezza M, di Padova C, Pozzato G, Terpin M, Baraona E, Lieber CS. High blood alcohol levels in women. The role of decreased gastric alcohol dehydrogenase activity and first-pass metabolism. *N Engl J Med*. 1990;322(2):95-9.
 17. Brasiliano S. Comorbidade entre dependência de substâncias psicoativas e transtornos alimentares: perfil e evolução de mulheres em um tratamento específico para dependência química [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2005.
 18. Committee on Substance Abuse. Alcohol use and abuse: a paediatric concern. *Pediatrics*. 1995;95(3):439-42.
 19. American Academy of Pediatrics: Committee on Substance Abuse. Alcohol and abuse: a pediatric concern. *Pediatrics*. 2001;108(1):185-9.

20. Mesquita MA, Segre CA. Frequência dos efeitos do álcool no feto e padrão de consumo de bebidas alcoólicas pelas gestantes de maternidade pública da cidade de São Paulo. *Rev Bras Crescimento Desenvolv Hum.* 2009;19(1):63-77.
21. Skagerström J, Chang G, Nilsen P. Predictors of drinking during pregnancy: a systematic review. *J Womens Health (Larchmt).* 2011;20(6):901-13.
22. Centers for Disease Control and Prevention. Alcohol use and binge drinking among women of childbearing age – United States, 2006-2010. *MMWR.* 2012;61(28):534-8.
23. Morojele NK, London L, Olorunju SA, Matjila MJ, Davids AS, Rendall-Mkosi KM. Predictors of risk of alcohol-exposed pregnancies among women in an urban and a rural area of South Africa. *Soc Sci Med.* 2010;70(4):534-42.
24. Moraes CL, Reichenheim ME. Rastreamento de uso de álcool por gestantes de serviços públicos de saúde do Rio de Janeiro. *Rev Saúde Pública.* 2007;41(5):695-703.
25. Souza LH, Santos MC, Oliveira LC. Padrão do consumo de álcool em gestantes atendidas em um hospital público universitário e fatores de risco associados. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2012;34(7):296-303.
26. Lange S, Probst C, Heer N, Roerecke M, Rehm J, Monteiro MG, et al. Actual and predicted prevalence of alcohol consumption during pregnancy in Latin America and the Caribbean: systematic literature review and meta-analysis. *Rev Panam Salud Publica.* 2017;41:e89.
27. Ramadoss J, Magness RR. Vascular effects of maternal alcohol consumption. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2012;303(4):H414-21.
28. Roberts SC, Pies C. Complex calculations: how drug use during pregnancy becomes a barrier to prenatal care. *Matern Child Health J.* 2011;15(3):333-41.
29. Manzolli P, Nunes MA, Schmidt MI, Pinheiro AP, Soares RM, Giacomello A, et al. Violence and depressive symptoms during pregnancy: a primary care study in Brazil. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2010;45(10):983-8.
30. Wolfe EL, Davis T, Guydish J, Delucchi KL. Mortality risk associated with perinatal drug and alcohol use in California. *J Perinatol.* 2005;25(2):93-100.
31. Kahila H, Gissler M, Sarkola T, Autti-Rämö I, Halmesmäki E. Maternal welfare, morbidity and mortality 6-15 years after a pregnancy complicated by alcohol and substance abuse: a register-based case-control follow-up study of 524 women. *Drug Alcohol Depend.* 2010;111(3):215-21.
32. Chiodo LM, Bailey BA, Sokol RJ, Janisse J, Delaney-Black V, Hannigan JH. Recognized spontaneous abortion in mid-pregnancy and patterns of pregnancy alcohol use. *Alcohol.* 2012;46(3):261-7.
33. O'Leary CM, Jacoby PJ, Bartu A, D'Antoine H, Bower C. Maternal alcohol use and sudden infant death syndrome and infant mortality excluding SIDS.

- Pediatrics. 2013;131(3):e770-8.
34. Li Q, Fisher WW, Peng CZ, Williams AD, Burd L. Fetal alcohol spectrum disorders: a population based study of premature mortality rates in the mothers. *Matern Child Health J.* 2012;16(6):1332-7.
 35. López MB, Lichtenberger A, Conde K, Cremonte M. Propriedades psicométricas de instrumentos de triagem de consumo de álcool durante gestação na Argentina. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2017;39(7):322-9.
 36. Floyd RL, Sobell M, Velasquez MM, Ingersoll K, Nettleman M, Sobell L, et al. Preventing Alcohol-Exposed Pregnancies: A Randomized Controlled Trial. *Am J Prev Med.* 2007; 32(1):1-10.
 37. Hanson JD, Pourier S. The Oglala Sioux tribe CHOICES program: modifying an existing alcohol-exposed pregnancy intervention for use in an American Indian community. *Int J Environ Res Public Health.* 2016;13(1):1.
 38. Hanson JD, Ingersoll K, Pourier S. Development and implementation of CHOICES group to reduce drinking, improve contraception, and prevent alcohol-exposed pregnancies in American Indian women. *J Subst Abuse Treat.* 2015; 59: 45-51.

Fatores de risco relacionados aos efeitos do álcool na gestação, no feto e no recém-nascido

Lygia Mendes dos Santos Börder

A expressão “fatores de risco” envolve condições e/ou variáveis que possibilitam a ocorrência de resultados negativos para a saúde, bem-estar e desempenho social.¹ A identificação de fatores de risco favorece o estabelecimento de um diagnóstico precoce e, conseqüentemente, de intervenções também precoces, dirigidas a diminuir aquelas condições lesivas à saúde.

Em relação aos efeitos do álcool sobre o feto, a identificação de fatores de risco é de suma importância. Embora não haja estudos em larga escala sobre tais fatores, pelo fato de serem interrelacionados e possivelmente diferentes segundo as populações, torna-se difícil dispor de dados acurados a respeito.²

Importantes diferenças têm sido encontradas entre mães alcoolistas cujos filhos apresentavam sinais de terem sofrido os efeitos do álcool na vida intrauterina e mães controles, segundo vários trabalhos.^{2,3} Encontram-se inúmeros fatores que podem interferir na exposição pré-natal ao álcool³⁻¹¹ e que Montag et al.¹² listaram de forma didática, a saber:

1. Fatores demográficos e estilo de vida:

- idade materna acima de 30 anos;
- baixa renda e baixo nível socioeconômico;
- baixa escolaridade;
- mãe solteira, ausência de companheiro fixo;
- estar desempregada;
- baixo peso e altura maternas (IMC baixo), indicando desnutrição;
- pouca religiosidade;
- cor da pele “não branca”;
- residência em área rural.

2. Saúde mental e fatores psicológicos:

- problemas de saúde mental;
- ter sofrido abuso sexual no passado e sofrer violência doméstica no presente;
- depressão;
- estresse;
- deficiência cognitiva;
- traumas.

3. Padrões de consumo de álcool:

- padrão de uso frequente do álcool anterior à gestação atual;
- antecedentes familiares de dependência do álcool;
- conviver com parceiro alcoolista durante a gestação;
- beber ao longo de todos os trimestres da gestação;
- história de *binge drinking*: o consumo de um volume excessivo de álcool num curto espaço de tempo, prática conhecida na literatura internacional como *binge drinking* ou “beber abusivamente, embebedar-se”. A quantidade que define o “beber abusivamente” foi estabelecida, por vários estudos, como sendo cinco doses para homens e quatro doses para mulheres, em uma só ocasião.¹³

4. Uso de outras drogas:

- hábito de fumar;
- uso de drogas ilegais.

5. Gestação:

- maior número de gestações e maior paridade, abortos prévios;
- baixa frequência e início tardio do pré-natal;
- filho anterior afetado.

6. Fatores paternos:

- baixo apoio paterno;
- consumo elevado de álcool;
- idade paterna avançada.

Atualmente, outro aspecto que vem sendo analisado diz respeito ao envolvimento genético enquanto fator de risco. Modelos animais e estudos moleculares epidemiológicos, em diferentes populações, apontam para o fato de que enzimas envolvidas no metabolismo do álcool (ou

suas variantes) possam determinar os picos de alcoolemia materna e consequente exposição do feto ao álcool.¹⁴

Cabem, finalmente, algumas considerações relativas ao uso do álcool por adolescentes. A adolescência é considerada a transição da infância para a maturidade e é caracterizada pelo aumento de responsabilidades e pela cobrança de comportamentos semelhantes aos adultos.¹⁵

O cérebro dos adolescentes, por ainda estar em formação, está mais susceptível a agentes externos como o álcool, assim como a fatores psicossociais. É também nessa fase da vida que o jovem começa a participar e integrar-se em grupos, onde encontra afinidades e, muitas vezes, o beber, por exemplo, faz parte daquele grupo. Por outro lado, as relações familiares constituem um dos fatores mais relevantes, pois quando a família tem uma atitude positiva em relação ao uso de drogas, incluindo o álcool, reforça a iniciação dos jovens.¹⁶

O álcool é a substância psicotrópica mais utilizada pelos jovens.¹⁰ Quanto mais precocemente o indivíduo começar a beber, mais problemas futuros com o álcool ele apresentará. Vale lembrar que o consumo de bebidas alcoólicas é legalmente proibido para menores de 18 anos no Brasil.

Beber abusivamente é o tipo de ingestão de álcool que ocorre com mais frequência entre jovens.¹⁷ Vários estudos internacionais mostram que esse tipo de consumo está altamente relacionado a uma série de problemas de saúde e sociais como: envolvimento em acidentes automobilísticos, brigas ou outras formas de violência e práticas sexuais de risco.

No caso das adolescentes gestantes, embora o fator de risco a ser considerado seja a idade materna mais avançada,¹² a gravidez muito provavelmente já ocorreu sem o planejamento desejado, mas nem por isso os objetivos de futuro dessa mãe estarão perdidos. É necessário que ela complete seus estudos, tenha autoestima e satisfação com a vida, não buscando nas drogas, incluindo-se o álcool, uma fuga para sua condição de mãe adolescente.¹⁸

No entanto, ao invés de se trabalhar com fatores de risco, principalmente, quando se lida com adolescentes, melhor seria trabalhar com fatores de proteção, dando ênfase a elementos positivos, por meio de ações e programas que promovam o bem-estar, fortalecendo suas habilidades pessoais e sociais.¹

Referências

1. Jessor R, Van Den Boss J, Vanderryn J, Costa FM, Turbin S. Protective factors in adolescent problem behavior: moderator effects and developmental

- change. *Dev Psychol.* 1995;31(6):923-33.
2. Chudley AE, Conry J, Cook JL, Looock C, Rosales T, LeBlanc N. Fetal alcohol spectrum disorder: Canadian guidelines for diagnosis. *CMAJ.* 2005;172(5Suppl):S1-21.
 3. Leonardson GR, Loudenburg R. Risk factors for alcohol use during pregnancy in a multistate area. *Neurotoxicol Teratol.* 2003;25(6):651-8.
 4. May PA, Gossage JP, Brooke LE, Snell CL, Marais AS, Hendricks LS, et al. Maternal risk factors for fetal alcohol syndrome in the Western cape province of South Africa: a population-based study. *Am J Public Health.* 2005;95(7):1190-9.
 5. May PA, Gossage JP, Marais AS, Hendricks LS, Snell CL, Tabachnick BG, et al. Maternal risk factors for fetal alcohol syndrome and partial fetal alcohol syndrome in South Africa: a third study. *Alcohol Clin Exp Res.* 2008;32(5):738-53.
 6. Freire TM, Machado JC, Melo EV, Melo DG. Efeitos do consumo de bebida alcoólica sobre o feto. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2005;27(7):376-81.
 7. Moraes CL, Reichenheim ME. Screening for alcohol use by pregnant women of public health care in Rio de Janeiro, Brazil. *Rev Saúde Pública.* 2007;41(5):695-703.
 8. McDonald SW, Hicks M, Rasmussen C, Nagulesapillai T, Cook J, Tough SC. Characteristics of women who consume alcohol before and after pregnancy recognition in a Canadian sample: a prospective cohort study. *Alcohol Clin Exp Res.* 2014;38(12):3008-16.
 9. Esper LH, Furtado EF. Identifying maternal risk factors associated with Fetal Alcohol Spectrum Disorders: a systematic review. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2014;23(10):877-89.
 10. Lepper LE, Lluca A, Mayer A, Patel N, Salas J, Xaverius PK, et al. Socioeconomic status, alcohol use, and pregnancy intention in a national sample of women. *Prev Sci.* 2016;17(1):24-31.
 11. Lee SH, Shin SJ, Won SD, Kim EJ, Oh DY. Alcohol Use during Pregnancy and Related Risk Factors in Korea. *Psychiatry Investig.* 2010;7(2):86-92.
 12. Montag AC. Fetal alcohol-spectrum disorders: identifying at-risk mothers. *Int J Womens Health.* 2016;(8):311-23.
 13. Robert D, Brewer RD, Swahn MH. Binge drinking and violence. *JAMA.* 2005;294(5):616-8.
 14. Gemma S, Vichi S, Testai E. Metabolic and genetic factors contributing to alcohol induced effects and fetal alcohol syndrome. *Neurosci Biobehav Rev.* 2007;31(2):221-9.
 15. Fishman R. *Alcoolismo. Coleção: Tudo sobre drogas.* São Paulo: Nova Cultural; 1988.

16. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. Principles of neural science. 4th ed. New York: McGraw-Hill; 2000.
17. Galduróz JC, Carlini EA. Use of alcohol among the inhabitants of the 107 largest cities in Brazil-2001. *Braz J Med Biol Res.* 2007;40(3):367-75.
18. Maggs JL, Schulenberg J. Trajectories of alcohol use during the transition to adulthood. *Alcohol Res Health.* 2004/2005;28(4):195-201.

Marcadores de consumo de álcool na gestante

Lygia Mendes dos Santos Börder

O consumo de álcool na gravidez é muito difícil de ser avaliado, seja pela omissão ou negação da informação, além de não ser abordado como rotina durante as consultas de pré-natal.

Estudos americanos e europeus indicam que a frequência do uso de bebidas alcoólicas durante a gravidez pode variar entre 8,5 e 47,3%, sendo essa variação dependente do instrumento utilizado para identificação do consumo alcoólico e do período da gravidez que foi investigado.^{1,2} No Brasil, foram realizados alguns estudos que estimam a frequência de consumo de álcool em torno de 10 a 40% nas gestantes.³⁻⁸

Atualmente, ainda não existe nenhum marcador laboratorial definitivo que possa detectar o consumo de álcool durante a gestação. Foi tentado o emprego de testes de laboratório, que seriam marcadores indiretos, quais sejam a glutamiltransferase, a aspartato-aminotransferase, a alanino-aminotransferase, a gama GT, o volume corpuscular médio, que efetivamente traduzem o comprometimento hepático, mas são inespecíficos, embora haja correlação entre o consumo de álcool e a anormalidade nos testes.⁹ Há ainda alguns marcadores de exposição, como o acetaldeído, a transferrina deficiente em carboidratos, contudo somente podem ser valorizados se estiverem em níveis muito elevados. A alcoolemia, embora sendo um marcador de exposição, não avalia a exposição em longo prazo.¹⁰

De alguns anos para cá, derivados do metabolismo não oxidativo do álcool, os etil-ésteres de ácidos graxos (FAEEs, na sigla em inglês), o etil-glucoronídeo (EtG), o etil-sulfato (EtS) e o fosfatidil-etanol (PEth, na sigla em inglês), quando pesquisados em saliva e cabelo de gestantes, têm se mostrado marcadores promissores.¹¹

Recentemente, há estudos indicando um possível marcador transcutâneo sensível ao álcool que pode se tornar um valioso método para monitorizar abstinência. Ainda há que ser lembrado um aspecto particular do alcoolismo, qual seja a predisposição genética, de modo que atuais estudos de associação pangênômica (GWAS, na sigla em inglês) têm proposto vários *loci* para a dependência de álcool.⁹

Em um estudo recente, feito na Rússia, as concentrações de eletrólitos no sangue materno e cordão umbilical foram alteradas quando ocorreu consumo excessivo de álcool. No primeiro trimestre de gestação detectaram-se alterações nos níveis de cálcio e sódio e, no terceiro trimestre, de cobalto e manganês. Essas alterações podem contribuir para o desenvolvimento da SAF.¹²

Até o momento, as ferramentas mais utilizadas no pré-natal para a detecção de exposição fetal ao álcool têm sido os questionários aplicados a gestantes, em geral no pré-natal, embora também eles tenham uma eficácia duvidosa, pois as mulheres tendem a omitir a ingestão de álcool.¹³

Os questionários avaliam o consumo de álcool segundo os pontos que somam e os mais comumente usados são conhecidos por suas siglas em inglês: AUDIT (*Alcohol Use Disorders Identification Test*); AUDIT - C (*Alcohol Use Disorders Identification Test – Consumption*); CAGE (*Cut down, Annoyed, Guilty, Eye-opener*); T-ACE (*Tolerance, Annoyed, Cut down, Eye-opener*); TWEAK(C) (*Tolerance, Worry, Eye-opener, Cut down-K*); CRAFFT (*Car, Relax, Alone, Forget, Family, Trouble*); RAPS-QF (*Rapid Alcohol Problems Screen – Quantity Frequency*).

É recomendável analisar a confiabilidade e a validade internas desses instrumentos de triagem para o consumo de álcool. Assim, López et al.,¹⁴ em 2017, realizaram um estudo com um total de 641 puérperas, que foram entrevistadas pessoalmente durante as 48 horas após o parto, em maternidade de cidade de médio porte, no interior da Argentina. As curvas *receiver operating characteristic* (ROC), a sensibilidade e a especificidade de cada instrumento foram analisadas utilizando diferentes pontos de corte. Resultados: todos os instrumentos mostraram áreas sob as curvas ROC acima de 0,80. Foram encontradas áreas maiores para o TWEAK e para o AUDIT. O TWEAK, o T-ACE e o AUDIT-C apresentaram maior sensibilidade, enquanto o AUDIT e o RAPS-QF apresentaram maior especificidade. A confiabilidade (consistência interna) foi baixa para todos os instrumentos, melhorando quando foram utilizados pontos de corte ótimos, especialmente para o AUDIT, o AUDIT-C e o RAPS-QF. Apesar de haver diferenças em outros contextos culturais, os estudos concluíram

que o T-ACE e o TWEAK são os melhores instrumentos para avaliar mulheres grávidas. Em contrapartida, esses resultados evidenciaram baixa confiabilidade desses instrumentos e o melhor desempenho foi do AUDIT nessa população.

Questionário AUDIT

É um teste para identificação dos distúrbios devidos ao álcool em adultos. Esse questionário foi desenvolvido pela Organização Mundial de Saúde (OMS), consta de 10 perguntas e classifica a entrevistada em uma entre quatro zonas de risco – de acordo com o *escore*.

Seguem-se as perguntas do AUDIT e os respectivos pontos:

1. Com que frequência consome bebidas que contenham álcool? 0 = nunca; 1 = uma vez por mês ou menos; 2 = duas a quatro vezes por mês; 3 = duas a três vezes por semanas; 4 = quatro ou mais vezes por semana.
2. Quando bebe, quantas bebidas contendo álcool consome num dia normal? 0 = uma ou duas; 1 = três ou quatro; 2 = cinco ou seis; 3 = de sete a nove; 4 = dez ou mais.
3. Com que frequência consome seis bebidas ou mais numa única ocasião? 0 = nunca; 1 = menos de uma vez por mês; 2 = pelo menos uma vez por mês; 3 = pelo menos uma vez por semana; 4 = diariamente ou quase diariamente.
4. Nos últimos 12 meses, com que frequência percebeu que não conseguia parar de beber depois de começar? 0 = nunca; 1 = menos de uma vez por mês; 2 = pelo menos uma vez por mês; 3 = pelo menos uma vez por semana; 4 = diariamente ou quase diariamente.
5. Nos últimos 12 meses, com que frequência não conseguiu cumprir as tarefas, que habitualmente lhe exigem, como consequência de ter bebido? 0 = nunca; 1 = menos de uma vez por mês; 2 = pelo menos uma vez por mês; 3 = pelo menos uma vez por semana; 4 = diariamente ou quase diariamente.
6. Nos últimos 12 meses, com que frequência precisou beber logo de manhã para “curar” uma ressaca? 0 = nunca; 1 = menos de uma vez por mês; 2 = pelo menos uma vez por mês; 3 = pelo menos uma vez por semana; 4 = diariamente ou quase diariamente.
7. Nos últimos 12 meses, com que frequência teve sentimentos de culpa ou de remorso por ter bebido? 0 = nunca; 1 = menos de uma vez por mês; 2 = pelo menos uma vez por mês; 3 = pelo menos uma vez por semana; 4 = diariamente ou quase diariamente.

8. Nos últimos 12 meses, com que frequência não se lembrou do que aconteceu na noite anterior por ter bebido? 0 = nunca; 1 = menos de uma vez por mês; 2 = pelo menos uma vez por mês; 3 = pelo menos uma vez por semana; 4 = diariamente ou quase diariamente.
9. Já, alguma vez, ficou ferida ou ficou alguém ferido por você ter bebido? 0 = não; 1 = sim, mas não nos últimos 12 meses; 2 = sim, aconteceu nos últimos 12 meses.
10. Já, alguma vez, um familiar, amigo, médico ou profissional de saúde manifestou preocupação pelo seu consumo de álcool ou sugeriu que deixasse de beber? 0 = não; 1 = sim, mas não nos últimos 12 meses; 2 = sim, aconteceu nos últimos 12 meses.

Pontuação: até 7 pontos – indica baixo risco ou abstinência; de 8 a 15 pontos – uso de risco; de 16 a 19 pontos – sugere uso nocivo; 20 ou + pontos – provável dependência.

Dos quatro questionários, o AUDIT é o que mais frequentemente diagnostica o uso do álcool na gestação, pois consegue rastrear todos os níveis de consumo. A probabilidade de detectar consumo de álcool no ano anterior à pesquisa é de 87% para homens e 94% para mulheres.⁵ Contudo, apresenta algumas desvantagens, tais como ser muito longo e requerer muito tempo do profissional de saúde.

Questionário AUDIT-C

Forma abreviada do questionário AUDIT. Consta apenas dos primeiros três itens do questionário AUDIT relativos ao consumo.

Questionário CAGE

CAGE é um acrônimo para: C - *Cut down* = cortar; A - *Annoyed by criticism* = aborrecida pelas críticas; G - *Guilty* = culpada; E - *Eye-opener* = abrir os olhos - necessidade de ingerir uma bebida alcoólica como primeira coisa a fazer de manhã para se sentir bem.

Seguem-se as perguntas relativas a cada letra do acrônimo.

- C. Alguma vez a senhora sentiu que deveria diminuir a quantidade de bebida alcoólica ou parar de beber?
- A. As pessoas a aborrecem porque criticam o seu modo de tomar bebida alcoólica?
- G. A senhora se sente chateada consigo mesma pela maneira como costuma tomar bebida alcoólica?
- E. Costuma tomar bebidas alcoólicas pela manhã para diminuir o nervosismo ou ressaca?

Resultado: duas ou mais respostas afirmativas sugerem uma indicação positiva de dependência de álcool.

Podem-se apontar as seguintes vantagens: o fato de ser curto, de fácil utilização, mesmo em serviços de emergência. Apresenta a desvantagem de requerer interpretação dos resultados, além de que a probabilidade de detectar consumo de álcool no ano anterior à pesquisa é de 30% para homens e 34% para mulheres.¹⁵

Questionário T-ACE

É o acrônimo obtido das palavras inglesas: *Tolerance* (tolerância), *Annoyed* (aborrecida), *Cut down* (cortar) e *Eye-opener* (abrir os olhos), ou seja:

- levantar informações sobre a tolerância (*Tolerance – T*);
- investigar a existência de aborrecimento com relação às críticas de familiares e terceiros sobre o modo de beber da gestante (*Annoyed – A*);
- avaliar a percepção da necessidade de redução do consumo (*Cut down – C*);
- conseguir informações sobre a persistência do consumo e dependência, por meio de forte desejo e compulsão para beber logo de manhã (*Eye-opener – E*).

A estrutura e a pontuação podem ser vistas no Quadro 3.1.

Quadro 3.1

Estrutura e pontuação do T-ACE

T – Qual a quantidade que você precisa beber para se sentir desinibida ou mais alegre?

Não bebo – 0 ponto

Até duas doses – 1 ponto

Três ou mais doses – 2 pontos

A – Alguém tem lhe incomodado por criticar o seu modo de beber?

Não – 0 ponto

Sim – 1 ponto

C – Você tem percebido que deve diminuir o seu consumo de bebida?

Não – 0 ponto

Sim – 1 ponto

E – Você costuma tomar alguma bebida logo pela manhã para manter-se bem ou para livrar-se do mal-estar que está sentindo?

Não – 0 ponto

Sim – 1 ponto

Cada uma das quatro questões possui uma pontuação que varia de zero a dois pontos para a primeira questão, e de zero a um ponto da segunda à quarta questão.

Resultado: dois pontos ou mais indicam alta propensão para um consumo alcoólico de risco durante a gestação.

O T-ACE foi estudado em nosso meio por Fabbri et al.,¹⁷ que encontraram 22,1% de casos positivos, semelhante à taxa de 20,7% encontrada por Freire et al. em Ribeirão Preto⁴ e de 24,1% por Moraes e Reichenheim, na cidade do Rio de Janeiro.⁵ Na cidade de São Paulo, estudo de Mesquita e Segre estudaram 1.964 gestantes de uma instituição que atende população carente e identificou por questionário direto 33,3% de gestantes que ingeriram álcool durante a gestação, sendo que 21,4% consumiram até o final da gestação. No questionário T-ACE a percentagem de puérperas consumidoras apresentou-se discretamente menor (2%) que a positividade de um questionário direto.¹⁸

O questionário T-ACE apresenta algumas vantagens: foi o primeiro questionário de rastreio de consumo de álcool validado para uso na prática obstétrica e ginecológica, sendo usado rotineiramente em vários serviços, demonstrando eficiência na detecção de gestantes que consomem álcool;^{16,17,19} é um teste rápido para triagem, pode ser aplicado ao redor de 2 minutos de conversação. Entretanto, também há desvantagens, pois quando usado isoladamente pode não identificar problemas de abuso de álcool.²⁰

Questionário TWEAK(C)

TWEAK também é um acrônimo para *Tolerance* (T) - tolerância, para indicar o número de *drinks* para ficar embriagada; *Worry* (W) - aborrecida sobre o fato de beber; *Eye-opener* (E), abrir os olhos indicando necessidade de ingerir álcool logo pela manhã; *Amnesia* (A), para esquecimento de acontecimentos da noite anterior; e *Cut down* (K/C), ou percepção de que precisa cortar a bebida.²¹

Pontuação: T (Tolerância) – 3 ou mais doses = 2 pontos; W (Aborrecimento) – Sim = 2 pontos; E (Abrir os olhos) – Sim = 1 ponto; A (Amnésia) = 1 ponto; K/C (Cortar) = 1 ponto.

Do total de 7 pontos, 2 indicam paciente de risco para consumo abusivo de álcool.

Usando 2 como ponto de corte para alto risco para beber e 1 ponto para risco moderado, o TWEAK demonstrou melhor sensibilidade e especificidade para alto risco do que para risco moderado.^{21,22} Sarkar et al. compararam o TWEAK e o T-ACE e verificaram que ambos tiveram

desempenho semelhante para identificar mulheres de risco para beber e não houve diferença estatisticamente significativa entre as performances dos dois testes.²⁰

Morais et al.²³ compararam os testes CAGE, T-ACE e TWEAK quanto à prevalência de suspeição de uso inadequado de álcool. O TWEAK identificou prevalência de 26,1%, o T-ACE de 21,9% e o CAGE de 7,3% quando consideravam casos positivos aqueles que apresentavam duas ou mais respostas positivas e prevalência de 20,3% quando apresentavam uma ou mais respostas positivas.

Questionário CRAFFT

CRAFFT é mais um acrônimo de palavras da língua inglesa,²⁴ que pode ser traduzido da seguinte forma:

- C. Você já esteve em um carro dirigido por alguém (inclusive você) que estivesse bêbado?
- R. Você usa álcool ou drogas para relaxar (*relax*) ou se sentir melhor consigo mesma?
- A. Você usa álcool ou drogas quando está sozinho (*alone*)?
- F. Você esquece (*forget*) coisas que fez enquanto estava sob efeito de álcool ou drogas?
- F. Seus familiares (*family*) ou amigos já lhe advertiram que deveria diminuir ou parar de beber?
- T. Você já teve problemas (*trouble*) enquanto sob os efeitos de álcool ou drogas?

Sua interpretação é a seguinte: dois pontos ou mais – indica consumo abusivo de álcool; um ponto – indica necessidade de prevenção em gestantes com essa pontuação.

Chang et al. compararam os questionários T-ACE e CRAFFT, concluindo que o CRAFFT, quando usado como teste de triagem obteve melhores resultados na identificação de usuárias de álcool do que o T-ACE relativo aos últimos seis meses. Contudo, o T-ACE mostrou-se mais acurado na identificação de transtornos provocados pelo uso crônico da droga.^{24,25}

Questionários RAPS e RAPS-Q

RAPS e RAPS-QF correspondem às siglas em inglês para *rapid alcohol problem screen* e *rapid alcohol problem screen-quantity frequency* ou triagem rápida para problemas com o álcool e triagem rápida para problemas com o álcool em quantidade e frequência, respectivamente²⁶ e contempla os seguintes itens:

1. Durante o último ano você se sentiu culpado ou teve remorso depois de beber?
2. Durante o último ano um amigo ou algum parente avisou-o sobre coisas que você falou ou fez enquanto estava bebendo e que você não consegue lembrar?
3. Durante o último ano, por causa da bebida, você deixou de fazer alguma coisa que era esperada que você fizesse?
4. Algumas vezes você bebe pela manhã logo que acorda?

No caso do RAPS-QF há duas questões adicionais:

5. Durante o último ano você ingeriu cinco ou mais *drinks* pelo menos uma só vez?
6. Durante o último ano você bebeu pelo menos uma vez ao mês?

Uma resposta positiva para qualquer dos itens, ou ambos, para quantidade e frequência é considerada positiva para abuso ou dependência de álcool.

Apresenta como desvantagem o fato de ter desempenho melhor entre homens do que entre mulheres. Outra questão é que seu emprego tem sido estudado em departamentos de emergência.

Pode-se concluir que um conjunto de dados deve ser analisado para uma avaliação objetiva da exposição materna ao álcool, tendo em vista a importância de um diagnóstico precoce do recém-nascido exposto ao álcool, para que intervenções possam ser feitas o mais precocemente possível.

A identificação de gestantes usuárias de álcool e drogas deve ser feita de maneira ética, a fim de contribuir para a obtenção de um resultado saudável para a própria gestante e seu filho, segundo publicação da Organização Mundial da Saúde que salienta princípios e recomendações a respeito.²⁷ Entre os princípios pode-se elencar:

- priorizar a prevenção;
- assegurar à usuária acesso ao tratamento e à prevenção;
- informar sobre riscos para si mesma, para o feto e para o recém-nascido;
- prover cuidados compreensivos;
- salvaguardar a gestante contra discriminação e estigmatização.

Quanto às responsabilidades pode-se salientar, entre outras:

- a equipe de saúde deve perguntar a todas as gestantes sobre o uso de álcool e outras drogas (presente e passado), tão logo quanto possível e a cada visita pré-natal;

- a equipe de saúde deve, na primeira oportunidade, aconselhar a gestante dependente de álcool ou outras drogas a cessar o hábito e oferecer serviços de desintoxicação sob supervisão médica;
- pelo fato de que a eficácia dos tratamentos para dependência do álcool não tem segurança garantida, uma análise individual deve ser conduzida caso a caso;
- mulheres em aleitamento materno devem ser aconselhadas e apoiadas para cessar o hábito.

Referências

1. DeVido J, Bogunovic O, Weiss RD. Alcohol use disorders in pregnancy. *Harv Rev Psychiatry*. 2015;23(2):112-21.
2. Chang G. Screening for alcohol and drug use during pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2014;41(2):205-12.
3. Kaup ZO, Merighi MA, Tsunehiro MA. Avaliação do consumo de bebida alcoólica durante a gravidez. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2001;23(9):575-80.
4. Freire TM, Machado JC, Melo EV, Melo DG. Efeitos do consumo de bebida alcoólica sobre o feto. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2005;27(7):376-81.
5. Moraes CL, Reichenheim ME. Screening for alcohol use by pregnant women of public health care in Rio de Janeiro, Brazil. *Rev Saúde Pública*. 2007;41(5):695-703.
6. Gouvea PB, Souza SN, Haddad MC, Mello DF. Avaliação do consumo de álcool entre gestantes cadastradas no SISPRENATAL em Londrina/ PR. *Cogitare Enferm*. 2010;15(4):624-30.
7. Souza LH, Santos MC, Oliveira LC. Padrão do consumo de álcool em gestantes atendidas em um hospital público universitário e fatores de risco associados. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2012;34(7):296-303.
8. Costa DO, Neto PF, Ferreira LN, Coqueiro RS, Casotti CA. Consumo de álcool e tabaco por gestantes assistidas na estratégia de saúde da família. *Revista Eletrônica Gestão & Saúde*. 2014;5(3):934-48.
9. Topic A, Djukic M. Diagnostic characteristics and application of alcohol biomarkers. *Clin Lab*. 2013;59(3-4):233-45. Review.
10. Elliot L, Coleman K, Suebwongpat A, Norris S. Fetal alcohol spectrum disorders (FASD). Systematic reviews of prevention, diagnosis and management. *HSAC Report*. 2008;1(9):1-533. Review.
11. Joya X, Friguls B, Ortigosa S, Papaseit E, Martínez SE, Manich A, et al. Determination of maternal-fetal biomarkers of prenatal exposure to ethanol: a review. *J Pharm Biomed Anal*. 2012;69:209-22.
12. Shalyn AV, Berezkina ES, Kijawa EV, Alidzhanova IE, Grabeklis AR, Tinkov

- AA. The effect of alcohol consumption on maternal and cord blood electrolyte and trace element levels. *Acta Sci Pol Technol. Aliment.* 2016;15(4):439- 45.
13. Manich A, Velasco M, Joya X, García-Lara NR, Pichini S, Vall O, et al. Validez del cuestionario de consumo materno de alcohol para detectar la exposición prenatal. *An Pediatr (Barc).* 2012;76(6):324-8.
 14. López MB, Lichtenberger A, Conde A, Cremonte M. Propriedades psicométricas de instrumentos de triagem de consumo de álcool durante gestação na Argentina. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2017;39(7):322-9.
 15. Rubinsky AD, Kivlahan DR, Volk RJ, Maynard C, Bradley KA. Estimating risk of alcohol dependence using alcohol screening scores. *Drug Alcohol Depend.* 2010;108(1-2):29-36.
 16. Sokol RJ, Martier SS, Ager JW. The T-ACE questions: practical prenatal detection of risk–drinking. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;160(4):863-8.
 17. Fabbri CE, Furtado EF, Laprega MR. Consumo de álcool na gestação: desempenho da versão brasileira do questionário T-ACE. *Rev Saúde Pública.* 2007;41(6):979-84.
 18. Mesquita MA, Segre CA. Frequência dos efeitos do álcool no feto e padrão de consumo de bebidas alcoólicas pelas gestantes de maternidade pública da cidade de São Paulo. *Rev Bras Crescimento Desenvolv Hum.* 2009;19(1):63-77.
 19. Jones KL, Bailey BA, Sokol RJ. Alcohol Use in Pregnancy: insights in screening and intervention for the clinician. *Clin Obstet Gynecol.* 2013;56(1):114-23.
 20. Sarkar M, Einarson T, Koren G. Comparing the effectiveness of TWEAK and T-ACE in determining problem drinkers in pregnancy. *Alcohol Alcohol.* 2010;45(4):356-60.
 21. Chan AW, Pristach EA, Welte JW, Russell M. Use of the TWEAK test in screening for alcoholism/heavy drinking in three populations. *Alcohol Clin Exp Res.* 1993;17(6):1188-92.
 22. Dawson DA, Das A, Faden VB, Bhaskar B, Krulewicz CJ, Wesley B. Screening for high- and moderate-risk drinking during pregnancy: a comparison of several TWEAK-based screeners. *Alcohol Clin Exp Res.* 2001;25(9):1342-9.
 23. Moraes CL, Viellas EF, Reichenheim ME. Assessing alcohol misuse during pregnancy: evaluating psychometric properties of the CAGE, T-ACE and TWEAK in a Brazilian setting. *J Stud Alcohol.* 2005;66(2):165-73.
 24. Knight JR, Sherritt L, Harris SK, Gates EC, Chang G. Validity of brief alcohol screening tests among adolescents: a comparison of the AUDIT, POSIT, CAGE, and CRAFFT. *Alcohol Clin Exp Res.* 2003;27(1):67-73.
 25. Chang G, Orav EJ, Jones JA, Buynitsky T, Gonzalez S, Wilkins-Haug L. Self-reported alcohol and drug use in pregnant young women: a pilot study of associated factors and identification. *J Addict Med.* 2011;5(3):221-6.

26. Brousse G, Arnaud B, Geneste J, Pereira B, De Chazeron I, Teissedre F. How CAGE, RAPS4-QF, and AUDIT can help practitioners for patients admitted with acute alcohol intoxication in emergency departments? *Front Psychiatry*. 2014;5:72.
27. World Health Organization. *Guidelines for the management of substance use and substance use disorders in pregnancy*. Geneva: WHO Press; 2014.

Fatores genéticos na Síndrome Alcoólica Fetal

Mirlene Cecilia Soares Pinho Cernach

Os efeitos de um teratígeno sobre o feto dependem do tipo de agente, da dose e do período do desenvolvimento embrionário e fetal, sendo ainda influenciado por fatores maternos, fetais e características próprias da gestação.

No caso da Síndrome Alcoólica Fetal (SAF), sabe-se atualmente que as constituições genéticas da mãe e do feto, além dos fatores epigenéticos, podem influenciar esse efeito. No entanto, esses mecanismos ainda não são completamente entendidos.¹

A importância dos fatores genéticos é sugerida em alguns estudos realizados em gestações gemelares, relatando significativa discordância das manifestações do fenótipo em gêmeos dizigóticos e concordância nos monozigóticos.²⁻⁴ Além disso, a grande variabilidade dos efeitos tóxicos do etanol e suas manifestações clínicas evidenciam diferenças na sua toxicocinética, devido a fatores ambientais, e ampla influência da constituição genética.^{4,5}

O metabolismo do álcool pode ser afetado pelos polimorfismos genéticos das enzimas envolvidas. Polimorfismos são variações na sequência do DNA em determinadas localizações do cromossomo (*loci*), encontradas em uma frequência superior a 1% na população.⁶

Foram descritos polimorfismos, principalmente, na enzima álcool desidrogenase (ADH).⁷ Mas as variações genéticas foram também relatadas na enzima CYP2E1, além da interferência do etanol nos mecanismos moleculares de controle do desenvolvimento. Essas variações apresentam influência na atividade dessas enzimas e conseqüentemente na velocidade de metabolização do etanol.

ADH

ADH é a principal enzima envolvida na biotransformação do álcool ingerido com grande especificidade ao substrato, com CYP2E1 e catalase exercendo papéis menores. O acetaldeído é subsequentemente convertido a acetato, via aldeído desidrogenase (ALDH). Estudos mostram que a inibição de ADH, mas não de ALDH, aumenta a teratogenicidade do etanol, sugerindo que a depuração e eliminação de álcool, por si só, são críticas no efeito teratogênico.^{8,9} Por outro lado, estudos em animais mostram que a administração de acetaldeído é teratogênica, sugerindo o papel desse metabólito na SAF.

ADH constitui uma proteína localizada no citosol, parte aquosa do citoplasma celular, e é codificada por uma família de sete genes localizados no cromossomo 4: ADH1 a ADH7.⁴ São organizadas em cinco principais classes,¹⁰ caracterizadas pela associação em dímeros de oito diferentes tipos de subunidades distribuídas segundo o Quadro 4.1.

Quadro 4.1				
Polimorfismos dos genes da ADH				
Classe (proteína)	Genes	Alteração do nucleotídeo	Efeito	Frequência do alelo
Classe I				
ADH1A	ADH1A*1		Tipo suave	
ADH1B	ADH1B*1 ADH1B*2 ADH1B*3	46G>A 369C>T	Tipo suave	95% dos caucasianos 20% de asiáticos 90% de asiáticos 24% de africanos
ADH1C	ADH1C*1 ADH1C*2	271C>T 349G>A		90% de asiáticos 50% de caucasianos
Classe II				
ADH4	ADH4	192T>A 159G>A 75S>C		
Classe III				
ADH5				
Classe IV				
ADH7	ADH7			
Classe V				
ADH6	ADH6			

Fonte: Extraído e modificado de Gemma S et al.⁴

A prevalência das formas variantes das enzimas apresenta-se em frequências diversas nas diferentes populações, explicando as diferenças de resposta ao álcool em relação à origem étnica do indivíduo.¹¹

Cada uma das classes de ADH apresenta velocidade de metabolização do álcool diferente, 50% das quais pode ser geneticamente determinada. O polimorfismo no alelo de ADH1B tem sido postulado como um dos maiores determinantes para essa variabilidade.¹²

ADH1A mostra alta afinidade para o etanol com baixa velocidade de metabolização. ADH1B apresenta alelos polimórficos funcionalmente relevantes, pois, embora difiram em somente um aminoácido substituído, mostram afinidade da enzima pelo etanol e sua velocidade de metabolização alterada.⁴ Por exemplo, alguns estudos relatam que o alelo ADH1B*2 é significativamente mais frequente em mães de indivíduos não afetados pelo álcool na gestação, sugerindo um efeito protetor. Esses dados levam a crer que a variante mais ativa garantiria proteção através da elevação rápida dos níveis de acetaldeído, que por ser extremamente tóxico, reduziria o consumo de álcool materno. No entanto, não pode ser excluída a possibilidade de que outros genes ainda desconhecidos podem interagir com ADH e influenciar esse efeito.^{1,13-16} ADH1C*2 parece estar associado com risco aumentado para SAF e fendas faciais.¹⁷ ADH4 tem relativamente alta afinidade para o etanol, enquanto ADH5 não participa da oxidação do etanol no fígado devido a sua muito baixa afinidade.

Outros relatos referem efeito teratogênico do etanol devido à interferência com outros mecanismos moleculares determinantes do desenvolvimento. ADH é também responsável pela conversão de retinol em retinaldeído, uma etapa importante na formação do ácido retinoico, um elemento importante na ativação das vias moleculares que coordenam o desenvolvimento do segmento cefálico do embrião.¹ Foi proposto que a competição entre etanol e retinol pela ADH poderia reduzir os níveis de ácido retinoico, resultando em defeitos congênitos.^{1,18,19} Essa hipótese é comprovada pelas semelhanças fenotípicas entre SAF e deficiência de vitamina A na gestação, em relação às alterações craniofaciais.

CYP2E1

O CYP2E1 é um membro do sistema de oxidase de função mista do citocromo P450, envolvido no metabolismo de xenobióticos (subfamília de CYP2E). O metabolismo catalisado com CYP2E1 converte etanol em acetaldeído, que é oxidado com a liberação de radicais livres derivados de oxigênio como subproduto.²⁰ O CYP2E1 hepático mostra uma afinidade

muito menor para o etanol do que para o ADH, sendo responsável por cerca de 10% da oxidação do etanol ao acetaldeído, após ingestão de doses moderadas de álcool. Em níveis elevados de álcool, ou para a ingestão por um longo prazo, ADH encontra-se saturada e CYP2E1 torna-se relevante no processo de metabolização, com liberação de grande quantidade de radicais livres.²¹ Após o consumo crônico de álcool, a enzima CYP2E1 aumenta a taxa de depuração de etanol e contribui para a tolerância metabólica observada nos alcoólatras.²²

É codificada por um único gene, localizado no cromossomo 10. É expressado em inúmeros tecidos, incluindo fígado, pulmão, placenta, pele e cérebro. CYP2E1 é considerada a principal enzima envolvida com o metabolismo do álcool na placenta e, portanto, com grande influência na manifestação da SAF. Os polimorfismos associados a esse gene estão sendo estudados.⁴

Mecanismos epigenéticos na SAF

Epigenética consiste em um conjunto de mecanismos que implicam em uma mudança da expressão gênica sem alterações na sequência de DNA. Contribui para o desenvolvimento de células e tecidos, auxiliando significativamente na manutenção de uma função específica.²³ Assim, os mecanismos epigenéticos, regulados dinamicamente, diferem ao longo da vida e entre várias populações celulares, contribuindo para o desenvolvimento de circuitos neuronais e da função cerebral.²⁴

Existem dois tipos principais de mecanismos epigenéticos: a metilação do DNA, que regula a expressão gênica atuando diretamente na molécula do DNA, “ligando” ou “desligando” a expressão gênica. E o segundo mecanismo, que afeta a cromatina, ou seja, a forma como a molécula de DNA é empacotada (o complexo que a molécula de DNA forma com algumas proteínas, principalmente as histonas).^{24,25}

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.

A metilação consiste na adição de um radical metil (CH₃) no carbono 5 da base nitrogenada citosina que é seguida por uma base guanina. Após a adição do radical metil, a base nitrogenada metilada passa a se chamar 5-metil-citosina. Essa adição é feita por enzimas DNA-metil-transferases (DNMTs). Uma dessas modificações, a acetilação de histonas, consiste na adição de um radical acetil (COCH₃) nos resíduos de lisina das histonas e

ocorre por meio de enzimas chamadas Histona Acetil-Transferases (HATs). A acetilação das histonas resulta na descompactação da cromatina, o que permite a expressão gênica. As enzimas Histonas Desacetilases (HDACs) retiram o radical acetil, promovendo a compactação da cromatina e inibindo a transcrição.

Recentemente foi demonstrado que a exposição pré e pós-natal ao álcool causa um aumento significativo na atividade da enzima DNA metil-transferase, sem afetar a atividade de acetilação e deacetilação das histonas.^{26,27} Essas alterações epigenéticas causam impacto no desenvolvimento e função cerebral, podendo perdurar por muito tempo depois que o sinal ambiental cessou.²⁸⁻³⁰

Um estudo recente relatou que o consumo crônico de álcool pelos homens produziu uma hipometilação em regiões do DNA do esperma. A transmissão dessas alterações epigenéticas na fertilização pode alterar a expressão de genes críticos para o desenvolvimento normal, talvez aumentando o risco de SAF.^{30,31}

Enfim, acredita-se que os mecanismos epigenéticos tenham uma ação importante no desenvolvimento pré-natal e, principalmente, no desenvolvimento do sistema nervoso. No entanto, todos os mecanismos envolvidos, principalmente no desenvolvimento das funções cerebrais como a memória, ainda não são conhecidos. Esse conhecimento poderia contribuir de maneira importante para o tratamento da SAF.

Referências

1. Eberhart JK, Parnell SE. The genetics of fetal alcohol spectrum disorders. *Alcohol Clin Exp Res.* 2016;40(6):1154-65.
2. Christoffel KK, Salafsky I. Fetal alcohol syndrome in dizygotic twins. *J Pediatr.* 1975;87(6 Pt 1):963-7.
3. Streissguth AP, Dehaene P. Fetal alcohol syndrome in twins of alcoholic mothers: concordance of diagnosis and IQ. *Am J Med Genet.* 1993;47(6): 857-61.
4. Gemma S, Vichi S, Testai E. Metabolic and genetic factors contributing to alcohol induced effects and fetal alcohol syndrome. *Neurosci Biobehav Rev.* 2007;31(2):221-9.
5. Cogswell ME, Weisberg P, Spong C. Cigarette smoking, alcohol use and adverse pregnancy outcomes: implications for micronutrient supplementation. *J Nutr.* 2003;133 (5 Suppl 2):1722S-31S.
6. Balasubramanian SP, Cox A, Brown NJ, Reed MW. Candidate gene polymorphisms in solid cancers. *Eur J Surg Oncol.* 2004;30(6):593-601.

7. Ukita K, Fukui Y, Shiota K. Effects of prenatal alcohol exposure in mice: influence of an ADH inhibitor and a chronic inhalation study. *Reprod Toxicol.* 1993;7(3):273-81.
8. Webster WS, Walsh DA, McEwen SE, Lipson AH. Some teratogenic properties of ethanol and acetaldehyde in C57BL/6J mice: implications for the study of the fetal alcohol syndrome. *Teratology.* 1983;27(2):231-43.
9. Reimers MJ, Flockton AR, Tanguay RL. Ethanol- and acetaldehyde- mediated developmental toxicity in zebrafish. *Neurotoxicol Teratol.* 2004; 26(6):769-81.
10. Jörnvall H. Nomenclature of alcohol dehydrogenases. *Alcohol Alcohol.* 1995;30(2):153-61.
11. Foroud T, Li TK. Genetics of alcoholism: a review of recent studies in human and animal models. *Am J Addict.* 1999;8(4):261-78.
12. Arfsten DP, Silbergeld EK, Loffredo CA. Fetal ADH2*3, maternal alcohol consumption, and fetal growth. *Int J Toxicol.* 2004;23(1):47-54.
13. Warren KR, Li TK. Genetic polymorphisms: impact on the risk of fetal alcohol spectrum disorders. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2005;73(4): 195-203.
14. Das UG, Cronk CE, Martier SS, Simpson PM, McCarver DG. Alcohol dehydrogenase 2*3 affects alterations in offspring facial morphology associated with maternal ethanol intake in pregnancy. *Alcohol Clin Exp Res.* 2004;28(10):1598-606.
15. Jacobson SW, Carr LG, Croxford J, Sokol RJ, Li TK, Jacobson JL. Protective effects of the alcohol dehydrogenase-ADH1B allele in children exposed to alcohol during pregnancy. *J Pediatr.* 2006;148(1):30-7.
16. McCarver DG, Thomasson HR, Martier SS, Sokol RJ, Li T. Alcohol dehydrogenase-2*3 allele protects against alcohol-related birth defects among African Americans. *J Pharmacol Exp Ther.* 1997;283(3):1095-101.
17. Eriksson CJ, Fukunaga T, Sarkola T, Chen WJ, Chen CC, et al. Functional relevance of human ADH poly- morphism. *Alcohol Clin Exp Res.* 2001;25(5 Suppl ISBRA):157S-63S.
18. Duester G. A hypothetical mechanism for fetal alcohol syndrome involving ethanol inhibition of retinoic acid synthesis at the alcohol dehydrogenase step. *Alcohol Clin Exp Res.* 1991;15(3):568-72.
19. Pullarkat RK. Hypothesis: prenatal ethanol-induced birth defects and retinoic acid. *Alcohol Clin Exp Res.* 1991;15(3):565-7.
20. Cederbaum AI, Wu D, Mari M, Bai J. CYP2E1-dependent toxicity and oxidative stress in HepG2 cells. *Free Radic Biol Med.* 2001;31(12):1539-43.
21. Howard LA, Ahluwalia JS, Lin SK, Sellers EM, Tyndale RF. CYP2E1*1D regulatory polymorphism: association with alcohol and nicotine dependence.

- Pharmacogenetics. 2003;13(6):321-8.
22. Riley EP, Infante MA, Warren KR. Fetal alcohol spectrum disorders: an overview. *Neuropsychol Rev.* 2011;21(2):73-80.
 23. Lieber CS. Alcohol: its metabolism and interaction with nutrients. *Ann Rev Nutr.* 2000;20:395-430.
 24. Basavarajappa BS, Subbanna S. Epigenetic mechanisms in developmental alcohol-induced neurobehavioral deficits. *Brain Sci.* 2016;6(2). pii: E12.
 25. Warren KR, Hewitt BG, Thomas JD. Fetal alcohol spectrum: research challenges and opportunities. *Alcohol Res Health.* 2011;34(1):4-14. Review.
 26. Ponomarev I. Epigenetic control of gene expression in the alcoholic brain. *Alcohol Res.* 2013;35(1):69-76.
 27. Perkins A, Lehmann C, Lawrence RC, Kelly SJ. Alcohol exposure during development: impact on the epigenome. *Int J Dev Neurosci.* 2013;31(6):391-7.
 28. Nestler EJ. Epigenetic mechanisms of drug addiction. *Neuropharmacology.* 2014;76 Pt B:259-68.
 29. Ungerer M, Knezovich J, Ramsay M. In utero alcohol exposure, epigenetic changes, and their consequences. *Alcohol Res.* 2013;35(1):37-46.
 30. Ouko LA, Shantikumar K, Knezovich J, Haycock P, Schnugh DJ, Ramsay M. Effect of alcohol consumption on CpG methylation in the differentially methylated regions of H19 and IG-DMR in male gametes - implications for fetal alcohol spectrum disorders. *Alcohol Clin Exp Res.* 2009;33(9):1615-27.
 31. Gupta KK, Gupta VK, Shirasaka T. An update on fetal alcohol syndrome - pathogenesis, risks, and treatment. *Alcohol Clin Exp Res.* 2016;40(8):1594-602.

Ações do álcool sobre o feto

Helenilce de Paula Fiod Costa

Atualmente admite-se que o álcool (etanol) constitui a principal causa de retardo mental e de anomalias congênitas não hereditárias nos Estados Unidos da América do Norte^{1,2} e que entre 5 e 10% dos fetos expostos ao álcool durante a vida intrauterina apresentarão anormalidades no desenvolvimento relacionadas ao álcool. No Canadá, relatos do *Maternal and Child Health* referem que aproximadamente 14% das gestantes ingeriram álcool na gestação e os distúrbios dos efeitos do álcool no feto estavam presentes em 10 crianças por 1.000 nascidos vivos.³

De todas as substâncias de abuso (incluindo cocaína, heroína e maconha), o álcool é a droga que produz os efeitos neurocomportamentais mais graves no feto, sendo também o agente teratogênico fetal mais comum, tendo-se tornado um problema de saúde pública.^{4,5}

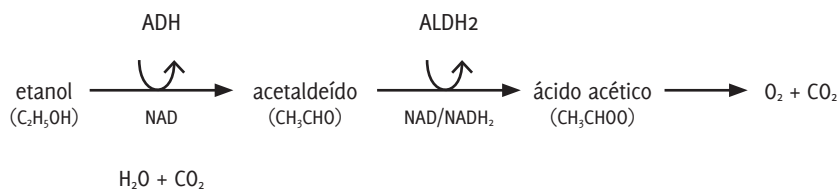
O álcool presente nas bebidas alcoólicas é o etílico e sua concentração varia de acordo com os diferentes tipos de bebidas. Ele é absorvido inicialmente pela mucosa oral e, a seguir, pelo estômago (20%) e intestino delgado (80%), atingindo a corrente sanguínea em 50 a 60 minutos. Na presença de alimentos no estômago, a absorção é mais lenta. O fígado é o principal responsável por sua metabolização e eliminação, sendo apenas 2 a 5% excretado na urina, suor e respiração.

É necessário assinalar que a biodisponibilidade do álcool na mulher é maior do que no homem, em função de sua maior capacidade de absorção, maior proporção de gordura corpórea (+11%), menor quantidade de água corpórea (-20%) e menor atividade da enzima álcool-desidrogenase gástrica, tendo como consequência, maior concentração de álcool no sangue para a mesma quantidade de bebida alcoólica ingerida por um homem.^{4,5}

A metabolização do álcool é influenciada por fatores genéticos, ambientais, idade (jovens desenvolvem respostas adaptativas mais rápidas) e gênero.

Uma vez ingerido, o álcool é inicialmente metabolizado pela enzima álcool-desidrogenase (ADH) e sequencialmente por outras enzimas, até sua transformação final em água e dióxido de carbono (Figura 5.1).^{4,5}

Figura 5.1
Metabolismo do álcool⁴



ADH - álcool desidrogenase; ALDH - aldeído desidrogenase; NAD - nicotinamida adenina dinucleotídeo; NADH - nicotinamida adenina dinucleotídeo reduzido.

Múltiplos fatores podem ser responsáveis pelos efeitos do álcool no feto: dose-dependência, modo de exposição (se sob forma de ingestão aguda –“bebedeira”- ou de forma crônica), época da gestação, características de nutrição e saúde maternas, reação sinérgica com outras drogas e/ou fumo e alterações genéticas.^{6,7}

May et al.,^{8,9} comparando gestantes consumidoras de álcool a gestantes não consumidoras, verificaram que o consumo de álcool no primeiro trimestre de gestação implica em risco 12 vezes maior de acometimento fetal; se a gestante continuar a ingerir bebidas alcoólicas no primeiro e no segundo trimestres, o risco se eleva a 61 vezes; e se o consumo ocorrer durante toda a gestação, o risco é 65 vezes maior.

No entanto, nem todas as crianças que estiveram expostas ao álcool no útero são igualmente afetadas por ele. Enquanto algumas crianças têm grandes deficiências, outras são poupadas. Esta vulnerabilidade desigual é provavelmente decorrente das diferenças na genética materna e fetal. Alguns fetos parecem ter certos genótipos que os tornam mais propensos à Síndrome dos Defeitos do Álcool no Feto (FASD). Assim, essas parecem desempenhar um papel importante na determinação da vulnerabilidade da lesão neuronal mais grave e teratogênese induzida pelo álcool.¹⁰⁻¹³

Biomarcadores como a dosagem da enzima gama glutamil-transferase

(Gama GT), que é responsável pelo metabolismo extracelular do glutation, podem ser úteis, pois níveis elevados da gama GT durante a gestação indicam mecanismos de proteção do organismo ao estresse oxidativo e geração de radicais livres provocados pelo uso crônico do álcool.^{14,15}

Atualmente, a transferrina deficiente em carboidrato (TDC) é o biomarcador mais específico para identificação do etilismo crônico, apresentando sensibilidade semelhante a da enzima gama GT. Um dos efeitos tóxicos do álcool sobre o metabolismo hepático é a redução da eficiência do processo de glicosilação, resultando em níveis elevados de transferrina deficiente em carboidrato.

Uma equação matemática que utiliza os resultados dos dois biomarcadores citados foi desenvolvida e permite a detecção de etilistas crônicos com alta sensibilidade (89% para homens e 96% para mulheres) e especificidade (98% para homens e 97% para mulheres).

Infelizmente o consumo agudo de álcool não aumenta os níveis séricos de TDC e esses normalizam em cerca de três semanas de abstinência de álcool.¹⁵

A dosagem da etilglucoronide, que é um metabólito específico da enzima etil-hidrolase, foi medida em fluidos corporais (mecônio) e cabelo de recém-nascido (RN), mostrando boa correlação com o uso materno crônico de álcool.¹⁶

Contudo, a quantidade de álcool lesiva ao desenvolvimento embriológico/fetal não é conhecida! Não existe um nível seguro abaixo do qual não ocorrem os efeitos do álcool no feto.

Ações do álcool no feto

O álcool exerce no feto inúmeras ações deletérias, praticamente atingindo todos os seus órgãos por ação direta, alterando a função, multiplicação e migração celular, e também por uma ação indireta, que decorre de suas ações sobre a gestante, interferindo no seu apetite levando-a à má nutrição, provocando vasoconstrição placentária, tendo como consequência a dificuldade na passagem de nutrientes e oxigênio para o feto. Esses efeitos resultam em restrição do crescimento fetal e ocorrência de malformações congênitas fetais.^{4,10}

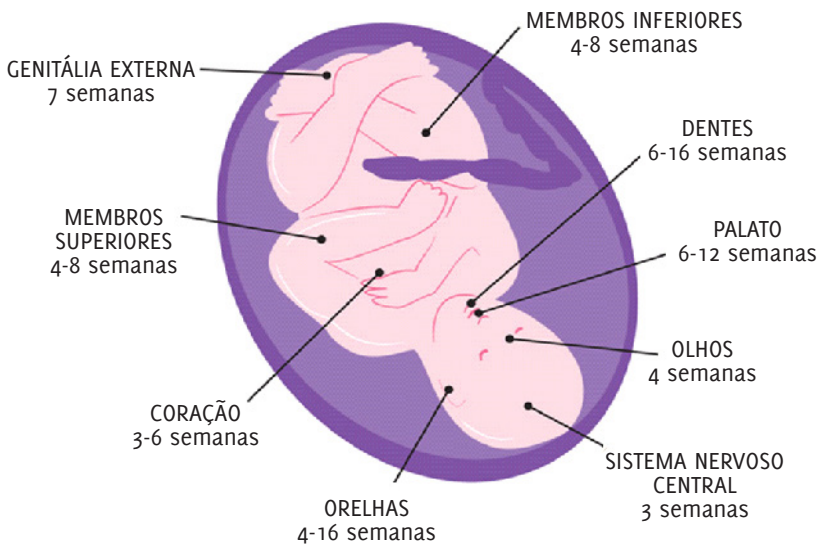
Por outro lado, um fator importante é que o tempo de exposição do feto ao álcool varia muito. Uma a duas horas depois de ingerido pela gestante, ele é encontrado no sangue fetal em níveis semelhantes aos maternos, contudo sua eliminação é lenta, devido a reduzida capacidade metabólica do feto, além de que o líquido amniótico se torna reservatório de etanol

e do acetaldeído. A eliminação do álcool da circulação fetal depende da capacidade metabólica materna, que pode variar de gestante para gestante. Essa é uma explicação possível para o fato de que quantidades semelhantes de álcool consumido durante a gestação resultam em grande variação dos fenótipos encontrados.^{4,10}

Efeitos do etanol na organogênese

Na Figura 5.2 podem ser vistos esquematicamente os períodos de desenvolvimento fetal evidenciando que, desde muito precocemente, o álcool pode atingir os mais diferentes órgãos desse feto em desenvolvimento.^{17,18}

Figura 5.2
Períodos de desenvolvimento fetal¹⁷

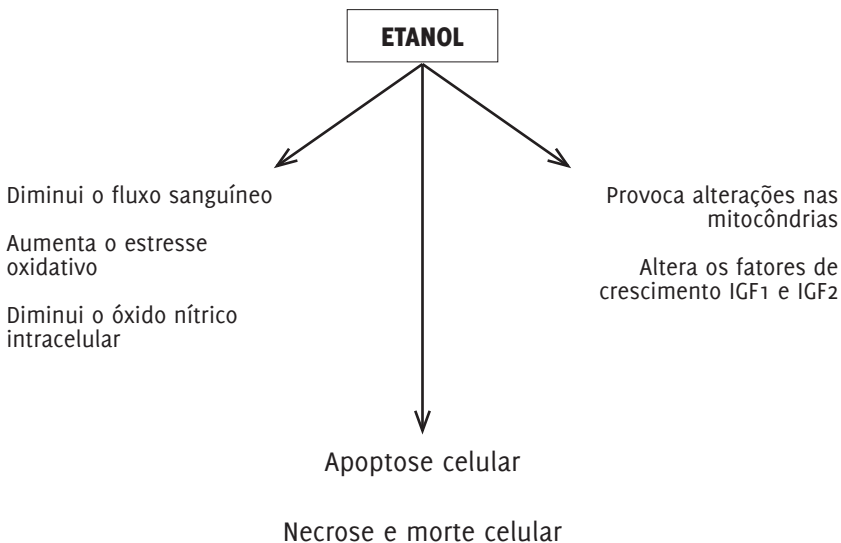


Durante o período embrionário (da nidação até a 8ª semana de idade gestacional), o álcool atua provocando alteração de divisão, proliferação, migração e diferenciação celular que se traduzem pelo aparecimento de malformações grosseiras. Durante o período fetal (da 9ª até a 14ª semana de idade gestacional) sua ação provoca alterações no sistema nervoso central.

São vários os possíveis mecanismos de ação do álcool no sistema nervoso central (Figura 5.3).

Figura 5.3

Mecanismos de ação do álcool no sistema nervoso central¹⁹

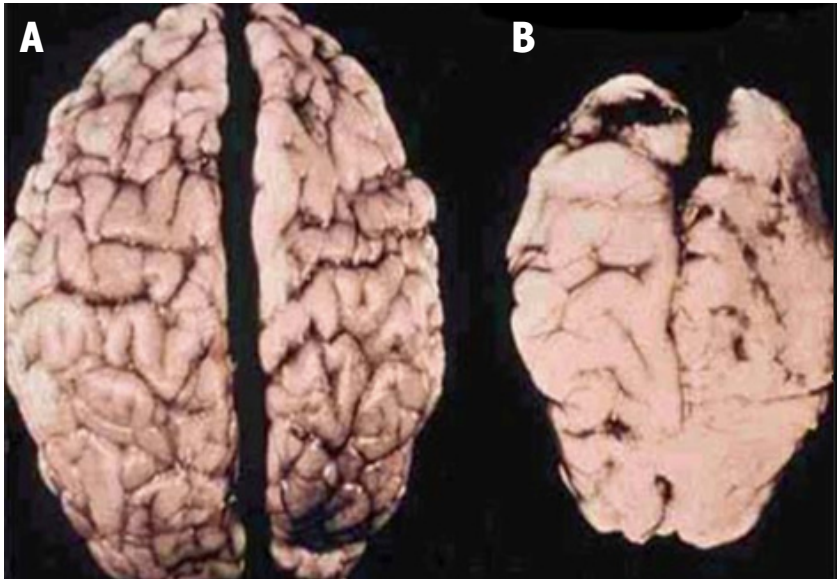


O dano que o álcool pode causar no cérebro em desenvolvimento pode ter vários caminhos, mas talvez o mais importante seja a morte neuronal. A perda neuronal costuma ser restrita a certas regiões do cérebro, como os gânglios da base, mas pode ocorrer em outras regiões ou simplesmente não existir.^{19,20}

A presença, gravidade e localização da perda neuronal varia entre as crianças expostas aos efeitos do álcool na vida fetal.

O álcool estimula a produção de peptídeos opioides endógenos e a atividade dos receptores do ácido gama-aminobutírico (GABA) e este interage com muitos sistemas de neurotransmissores promovendo aumento da glicina, acetilcolina, dopamina e da atividade da serotonina e dos opioides e inibe a atividade de transmissão do glutamato sobre os neurônios terminais, provocando a apoptose de milhões de células nervosas no cérebro em desenvolvimento, como também a proliferação inapropriada e perda de astrócitos tróficos (células que orientam a migração dos neurônios), interrompendo ou alterando sua migração, de modo que esses não estarão nos seus lugares apropriados na fase precoce do desenvolvimento. Essas alterações se traduzem clinicamente como microencefalia e microcefalia (Figura 5.4).²⁰

Figura 5.4
Alterações cerebrais



A = cérebro normal. B = cérebro de criança afetada pelo álcool²⁷

No entanto, a principal alteração neuronal parece ser a genética. Estudos em ratas mostraram que o gene óxido nítrico sintase neuronal (nNOS) é crítico no desenvolvimento do cérebro e proteção contra o dano provocado pelo álcool. Dentro do neurônio a nNOS cataliza a produção de óxido nítrico (NO), o qual é uma molécula gasosa com a função de neurotransmissão, regulação do tônus vascular, da neurogênese e da sinaptogênese e de proteger os neurônios em desenvolvimento da morte induzida pelo álcool.²¹⁻²⁶

Agentes que ativam ou mimetizam a ação do nNOS como o N metil d-aspartato (NMDA) protegem o cérebro do dano enquanto agentes inibidores da produção de NO pioram as perdas celulares induzidas pelo álcool. Segundo Bonthius et al., em 2015,²⁷ esse provocou a diminuição das células de Purkinge e das células granulares cerebrais em ambos os genótipos de camundongos estudados, mas ainda maior nos tipos que tinham a mutação nNOS. Aqueles que não apresentavam a mutação quando expostos a quantidades semelhantes de álcool não mostraram alterações. A mutação do gene nNOS em fetos de camundongos,

secundária a exposição ao álcool, pioraram os problemas de aprendizagem, as alterações de comportamento e de desenvolvimento.²⁷

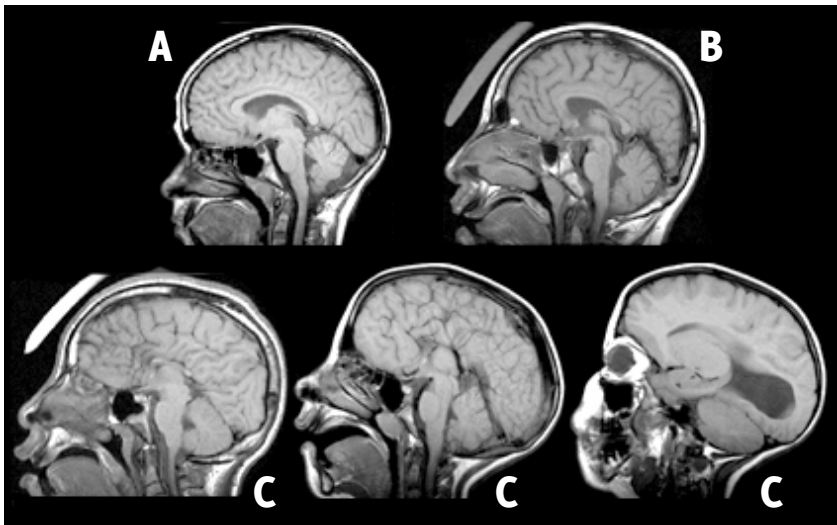
Estudos em gêmeos humanos mostraram também que, quando ocorria a mutação homozigótica do gene nNOS, os efeitos do álcool estavam mais presentes nos fetos.²⁸

Os principais locais onde ocorrem as lesões são: cerebelo, corpo caloso, gânglios da base, córtex, hipotálamo, tálamo, hipocampo e área septal, sendo que as primeiras cinco semanas constituem o período de maior risco.^{29,30}

As lesões no corpo caloso, responsável pela conexão entre os hemisférios cerebrais, podem ir de hipotrofia à agenesia e são responsáveis por comprometimento de funções motoras, da atenção, do aprendizado verbal e de funções executivas. No cerebelo provocam diminuição do tamanho e peso, alterações da coordenação, equilíbrio e cognição; e nos gânglios da base são responsáveis por alterações de funções motoras e cognitivas (Figura 5.5).^{26,29}

Grinfeld, em 2004,³¹ verificou menor número de neurônios dopaminérgicos da substância negra do cérebro em camundongos adultos que receberam grandes quantidades de álcool.

Figura 5.5
Anormalidades do corpo caloso



A = Lesões do corpo caloso: normal. B = Hipoplasia. C = Agenesia²⁷

Fonte: Mattson et al.²⁶

Os efeitos do álcool no feto ainda incluem elevada resposta ao estresse e diminuição na resposta imune, incluindo baixa proliferação das células T e da atividade citolítica das células *Natural Killer* (NK), diminuição da resposta à interleucina 6 e do número de células β no baço, medula óssea e fígado com aumento da incidência de infecções bacterianas nos recém-nascidos.^{32,33}

Estudos demonstraram que o polimorfismo das enzimas desidrogenase e aldeído desidrogenase nos genes maternos e seus alelos está correlacionado com a maior incidência de efeitos do álcool na gestante e no feto.²⁰

O álcool também inibe a enzima retinol-desidrogenase diminuindo a produção de ácido retinoico, que é essencial para a formação de novos tecidos/orgãos e padrões cranio-faciais, levando às alterações cranio-faciais presentes na síndrome alcoólica fetal (SAF).^{34,35}

Admite-se até o momento que as maiores diferenças genéticas parecem ser as fetais. Alguns fetos expressam variações de genes específicos que os fazem mais vulneráveis a agentes químicos e farmacológicos.²⁷

Estudos mostraram que o álcool atua sobre peptídeos opioides nas terminações nervosas do trato gastrintestinal fetal, diminuindo a motilidade intestinal, podendo ocasionar uma pseudo-oclusão no intestino.³⁶ Altera o transporte de glicose para as células, por diminuição de seus transportadores e, como consequência, ocasiona a deficiência de crescimento fetal e lesão no SNC. Bloqueia ainda a ação dos fatores de crescimento (IGF1 e IGF2), levando a divisão celular alterada e, conseqüentemente, ao crescimento intrauterino restrito.^{14,15,36}

A ingestão de álcool durante a gestação pode provocar a ocorrência de defeitos cardíacos no feto. Estudo de Daft et al.³⁷ demonstrou que em ratos com 9 dias de gestação, após 12h de administração intraperitoneal de etanol, ocorria diminuição do tamanho e alteração do contorno do tubo cardíaco; posteriormente, com 12 dias de gestação, verificava-se diminuição dos coxins endocárdicos atrioventriculares e comunicação interventricular; no 18º dia de gestação era encontrada dupla via de saída do VD, interrupção do arco aórtico, arco aórtico à D e anel vascular. Esses defeitos são comparáveis aos descritos na SAF.

Burd et al.,³⁸ em estudo de revisão sistemática, elencaram 29 estudos relativos à prevalência de defeitos cardíacos congênitos em crianças que sofreram os efeitos do álcool na vida intrauterina. A proporção da presença de vários defeitos congênitos (comunicação interatrial, comunicação interventricular e vários outros) variou de 33 a 100%.

Um estudo de Randall e Saulnier,³⁹ que perfundia veias umbilicais de

fetos humanos com etanol, mostrou aumento do nível das prostaglandinas e diminuição nas prostaciclina, resultando em um desequilíbrio de funções, com consequente alteração da circulação placentária /umbilical/ e propensão à asfixia intraútero.

Estudos recentes em ratos indicam que a exposição ao álcool durante o período fetal aumenta a suscetibilidade para o desenvolvimento de tumores produtores de prolactina (prolactinomas) na mama e tecido prostático na vida adulta.⁴⁰

Os resultados desses estudos mostraram que a exposição fetal ao álcool aumentou a proliferação de células da glândula pituitária, o peso da pituitária, da prolactina plasmática e da prolactina ligada à proteína e ao RNA mensageiro (mRNA), da ação mitogênica estrógeno induzida, reduziu a expressão do receptor D_2 da dopamina (D_2R) e aumentou a metilação do gene promotor do D_2R , induzindo mudanças na expressão deste. Mostraram ainda níveis elevados de genes pituitários de metilação do DNA (DNMT₁, DNMT_{3b}, Me CP₂).⁴¹

Esses dados sugerem que a exposição fetal ao álcool expõe a pituitária ao aumento da suscetibilidade para desenvolver prolactinomas, principalmente por estimulação da metilação do gene D_2R e supressão na síntese e controle do D_2R pelas células produtoras de prolactina pituitária. Concluíram que o sistema imune neuro endócrino alterado pelo álcool estaria criticamente envolvido no aparecimento de tumores na vida adulta em fetos expostos.^{42,43}

Mudanças epigenéticas estão sendo consideradas como mecanismos potenciais para muitos efeitos tóxicos a longo prazo quando os indivíduos são expostos ao álcool durante a vida fetal.⁴⁴

O abuso de álcool durante a gravidez geralmente induz problemas neuropsicológicos nos descendentes, incluindo transtornos de atenção, aprendizagem, delinquência, má adaptação à vida em sociedade e problemas de comportamento, todos os quais fazem parte ou são componentes do FASD.

Referências

1. American Academy of Pediatrics. Committee on Substance Abuse and Committee on Children with Disabilities. Fetal alcohol syndrome and alcohol-related neurodevelopmental disorders. *Pediatrics*. 2000;106(2):358-61.
2. Mattson SN, Riley EP. The quest for a neurobehavioral profile of heavy prenatal alcohol exposure. *Alcohol Res Health*. 2011;34(1):51-5.
3. Carson G, Cox LV, Crane J, Croteau P, Graves L, Kluka S, et al. Alcohol

- use and pregnancy consensus clinical guidelines. *J Obstet Gynaecol Can.* 2010;32(8 Suppl 3):S1-31.
4. Vieira JM. *Metabolismo do etanol* [tese]. Portugal (Porto): Universidade Fernando Pessoa. Faculdade de Ciências da Saúde; 2012 [cited 2014 Oct 29]. Disponível em: bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/.../Joana%20Vieira.pdf.
 5. Thackray H, Tiffit C. Fetal alcohol syndrome. *Pediatr Rev.* 2001;22(2):47-55. Review.
 6. Riley EP, Guerri C, Calhoun F, Charness ME, Foroud TM, Li TK, et al. Prenatal alcohol exposure: advancing knowledge through international collaborations. *Alcohol Clin Exp Res.* 2003;27(1):118-35.
 7. May PA, Tabachnick BG, Gossage JP, Kalberg WO, Marais AS, Robinson LK, et al. Maternal risk factors predicting child physical characteristics and dysmorphology in fetal alcohol syndrome and partial fetal alcohol syndrome. *Drug Alcohol Depend.* 2011;119(1-2):18-27.
 8. May PA, Gossage JP. Maternal risk factors for fetal alcohol spectrum disorders: not as simple as it might seem. *Alcohol Res Health.* 2011;34(1):15-26.
 9. May PA, Blankenship J, Marais AS, Gossage JP, Kalberg WO, Joubert B, et al. Maternal alcohol consumption producing fetal alcohol spectrum disorders (FASD): quantity, frequency, and timing of drinking. *Drug Alcohol Depend.* 2013;133(2):502-12.
 10. Roman PM. Biological features of women's alcohol use: a review. *Public Health Rep.* 1988;103(6):628-37.
 11. Christoffel KK, Salafsky I. Fetal alcohol syndrome in dizygotic twins. *J Pediatr.* 1975;87(6 Pt1):963-7.
 12. Bonthius DJ, West JR. Alcohol-induced neuronal loss in developing rats: Increased brain damage with binge exposure. *Alcohol Clin Exp Res.* 1990;14(1):107-18.
 13. Bonthius DJ, McKim RA, Koele L, Harb H, Hutton-Kehrberg A, Mahoney J, et al. Severe alcohol-induced neuronal deficits in the hippocampus and neocortex of neonatal mice genetically deficient for neuronal nitric oxide synthase (nNOS). *J Comp Neurol.* 2006;499(2):290-305.
 14. Bearer CF. Markers to detect drinking during pregnancy. *Alcohol Res Health.* 2001;25(3):210-8. Review.
 15. Niemelä O, Niemelä S, Ritvanen A, Gissler M, Bloigu A, Väärasmäki M, et al. Assays of gamma-glutamyl transferase and carbohydrate-deficient transferrin combination from maternal serum improve the detection of prenatal alcohol exposure. *Alcohol Clin Exp Res.* 2016;40(11): 2385-93.
 16. Joya X, Marchei E, Salat-Batlle J, García-Algar O, Calvaresi V, Pacifici R, et al. Fetal exposure to ethanol: relationship between ethyl glucuronide in maternal

- hair during pregnancy and ethyl glucuronide in neonatal meconium. *Clin Chem Lab Med*. 2016;54(3):427-35.
17. Drugs.ie [homepage on the Internet]. Drugs and pregnancy [cited 2014 Oct 30]. Disponível em: www.drugs.ie/Drugs Info>About drugs.
 18. Burd L, Blair J, Dropps K. Prenatal alcohol exposure, blood alcohol concentrations and alcohol elimination rates for the mother, fetus and newborn. *J Perinatol*. 2012;32(9):652-9.
 19. Goodlett CR, Horn KH. Mechanisms of alcohol-induced damage to the developing nervous system. *Alcohol Res Health*. 2001;25(3):175-84.
 20. Connor JP, Haber PS, Hall WD. Alcohol use disorders. *Lancet*. 2016;387(10022):988-98.
 21. Bonthius DJ, Bonthius NE, Li S, Karacay B. The protective effect of neuronal nitric oxide synthase (nNOS) against alcohol toxicity depends upon the NO-cGMP-PKG pathway and NF-kappaB. *Neurotoxicology*. 2008;29(6):1080-91.
 22. Bonthius DJ, Luong T, Bonthius NE, Karacay B. Nitric oxide utilizes NF-kB to signal its neuroprotective effect against alcohol toxicity. *Neuropharmacology*. 2009;56(3):716-31.
 23. Karacay B, Bonthius NE, Plume J, Bonthius DJ. Genetic absence of nNOS worsens fetal alcohol effects in mice. I: behavioral deficits. *Alcohol Clin Exp Res*. 2015;39(2):212-20.
 24. Karacay B, Mahoney J, Plume J, Bonthius DJ. Genetic absence of nNOS worsens fetal alcohol effects in mice. II: microencephaly and neuronal losses. *Alcohol Clin Exp Res*. 2015;39(2):221-31.
 25. Charriaut-Marlangue C, Bonnin P, Pham H, Loron G, Leger P-L, Gressens P, et al. Nitric oxide signaling in the brain: a new target for inhaled nitric oxide. *Ann Neurol*. 2013;73(4):442-8.
 26. Mattson SN, Riley EP, Jernigan TL, Garcia A, Kaneko WM, Ehlers CL, et al. A decrease in the size of the basal ganglia following prenatal alcohol exposure: a preliminary report. *Neurotoxicol Teratol*. 1994;16(3):283-9.
 27. Bonthius DJ, Winters Z, Karacay B, Bousquet SL, Bonthius D. Importance of genetics in fetal alcohol effects: null mutation of the nNOS gene worsens alcohol-induced cerebellar neuronal losses and behavioral deficits. *Neurotoxicology*. 2015;46:60-72.
 28. Licon HK, Karacay B, Mahoney J, McDonald E, Luang T, Bonthius DJ. A single exposure to alcohol during brain development induces microencephaly and neuronal losses in genetically susceptible mice, but not in wild typemice. *Neurotoxicology*. 2009;30(3):459-70.
 29. De la Monte SM, Krill JJ. Human alcohol-related neuropathology. *Acta Neuropathologica*. 2014;127(1):71-90.

30. Nash R, Krishnamoorthy M, Jenkins A, Csete M. Human embryonic stem cell model of ethanol-mediated early developmental toxicity. *Exp Neurol.* 2012;234(1):127-35.
31. Grinfeld H. What effects can be expected of prenatal ethanol exposure in pregnant mice and their offspring. *Einstein (São Paulo).* 2004;2(3):187-92.
32. Brocardo PS, Gil-Mohapel J, Christie BR. The role of oxidative stress in fetal alcohol spectrum disorders. *Brain Res Rev.* 2011;67(1-2):209-25.
33. Moscatello KM, Biber KL, Jennings SR, Chervenak R, Wolcott RM. Effects of in utero alcohol exposure on B cell development in neonatal spleen and bone marrow. *Cell Immunol.* 1999;191(2):124-30.
34. Deltour L, Ang HL, Duester G. Ethanol inhibition of retinoic acid synthesis as a potential mechanism for fetal alcohol syndrome. *FASEB J.* 1996;10(9):1050-7.
35. Yelin R, Schyr RB, Kot H, Zins S, Frumkin A, Pillemer G, et al. Ethanol exposure affects gene expression in the embryonic organizer and reduces retinoic acid levels. *Dev Biol.* 2005;279(1):193-204.
36. Chaudhuri JD. Alcohol and the developing fetus - a review. *Med Sci Monit.* 2000; 6(5):1031-41.
37. Burd L, Deal E, Rios R, Adickes E, Wynne J, Klug MG. Congenital heart defects and fetal alcohol spectrum disorders. *Congenit Heart Dis.* 2007;2(4):250-5.
38. Daft PA, Johnston MC, Sulik KK. Abnormal heart and great vessel development following acute ethanol exposure in mice. *Teratology.* 1986;33(1):93-104.
39. Randall CL, Saulnier JL. Effect of ethanol on prostacyclin, thromboxane, and prostaglandin E production in human umbilical veins. *Alcohol Clin Exp Res.* 1995;19(3):741-6.
40. Polanco TA, Crismale-Gann C, Reuhl KR, Sarkar DK, Cohick WS. Fetal alcohol exposure increases mammary tumor susceptibility and alters tumor phenotype in rats. *Alcohol Clin Exp Res* 2010;34(11):1879-87.
41. Gangisetty O, Wynne O, Jabbar S, Nasello C, Sarkar DK. Fetal alcohol exposure reduces dopamine receptor d2 and increases pituitary weight and prolactin production via epigenetic mechanisms. *PLoS One.* 2015;10(10):e0140699.
42. Sarkar DK. Fetal alcohol exposure increases susceptibility to carcinogenesis and promotes tumor progression in prostate gland. *Adv Exp Med Biol.* 2015; 815:389-402.
43. Sengupta A, Sarkar DK. Roles of dopamine 2 receptor isoforms and g proteins in ethanol regulated prolactin synthesis and lactotropic cell proliferation. *PLoS One.* 2012;7(9):e45593.
44. Ungerer M, Knezovich J, Ramsay M. In utero alcohol exposure, epigenetic changes, and their consequences. *Alcohol Res.* 2013;35(1):37-46.

Manifestações clínicas e critérios diagnósticos do espectro de desordens fetais alcoólicas

Maria dos Anjos Mesquita

Lemoine, Harousseau e Borteyru,¹ em 1968, na França, delimitaram e publicaram os efeitos potenciais da exposição fetal ao álcool, vistos em 127 crianças nascidas de mães alcoólatras. Porém, o termo síndrome alcoólica fetal (SAF) (*fetal alcohol syndrome* - FAS) foi estabelecido por Jones e Smith,² em 1973, nos Estados Unidos da América. Esses autores identificaram um padrão comum de *déficits* de crescimento e de características dismórficas de filhos de três gestantes consumidoras de álcool e propuseram os critérios diagnósticos da síndrome.

Os achados clínicos do espectro de desordens fetais alcoólicas (*fetal alcohol spectrum disorders* – FASD), embora muito variáveis,³⁻⁵ resultam da exposição do embrião e do feto ao álcool durante períodos críticos do seu desenvolvimento.^{3,4,6-9} Essa exposição pode levar a efeitos devastadores sobre o conceito,¹⁰ dependendo da alcoolemia materna, manifestando-se por alterações físicas, mentais, comportamentais e de aprendizado.^{10,11}

As lesões provocadas pela exposição intrauterina ao álcool tornaram-se um problema de saúde pública mundial,^{6,10,12-14} uma vez que são permanentes na criança e, conseqüentemente, na sua família e em toda a sociedade.^{3,4,15,16}

O FASD é a principal causa evitável de deficiências de desenvolvimento no mundo.^{7,13,17,18} Engloba os defeitos congênitos relacionados ao álcool (*alcohol-related birth defects* - ARBD), as desordens de neurodesenvolvimento relacionadas ao álcool (*alcohol-related neurodevelopmental disorders* - ARND), a síndrome alcoólica fetal parcial (*partial fetal alcohol syndrome* – PFAS), a síndrome alcoólica fetal (SAF) (*fetal alcohol syndrome* - FAS)^{3,4,10,11,17,19} e o transtorno neurocomportamental associado à exposição pré-natal ao álcool (*neurobehavioral disorder associated with prenatal alcohol exposure* - ND-PAE).¹⁷

O quadro mais grave e completo é representado pela SAF.^{10,20,21} Assim, o termo FASD é amplo e não representa um diagnóstico clínico, mas um grupo de diagnósticos.^{10,11}

Nem todos os filhos de gestantes consumidoras de álcool durante a gravidez serão afetados pelos seus efeitos deletérios, desconhecendo-se o nível seguro de consumo de álcool durante a gestação.²² Estudo de Kuehn et al.²³ mostrou que 80% dos filhos de gestantes consumidoras de quatro ou mais doses de álcool/dia tiveram uma ou mais anormalidades associadas à exposição intrauterina ao álcool.

A exposição pré-natal ao álcool, mesmo que não leve a sinais clínicos de FASD na criança, aumenta o risco de prematuridade, neomortalidade, de índices de Apgar menor que sete no 5º minuto de vida, de maiores cuidados especiais na unidade neonatal e de maior permanência hospitalar em relação às crianças de mães não usuárias de álcool.⁵ O risco de mortalidade infantil também aumenta nessas crianças.²⁴

Manifestações clínicas

As características do FASD abrangem a restrição de crescimento, dismorfias faciais e a disfunção do sistema nervoso central (SNC). Apresentam-se com intensidade variável e nem sempre são concomitantes nas doenças englobadas por esse espectro.^{6,10}

A restrição de crescimento manifesta-se no peso e/ou no comprimento, na vida pré e/ou natal.⁶⁻⁸ Estudo de Chasnoff et al.²⁵ mostrou que crianças com SAF têm peso e comprimento significativamente menores do que as com PFAS ou com ARND.

A saúde materna, a nutrição pré-natal e a função placentária são importantes determinantes da variação no crescimento pré-natal e podem modificar os efeitos do álcool no concepto. Os *déficits* de crescimento são encontrados mais comumente após o nascimento, provavelmente porque a hiperatividade diminuiu a massa celular e aumenta as taxas metabólicas.⁸

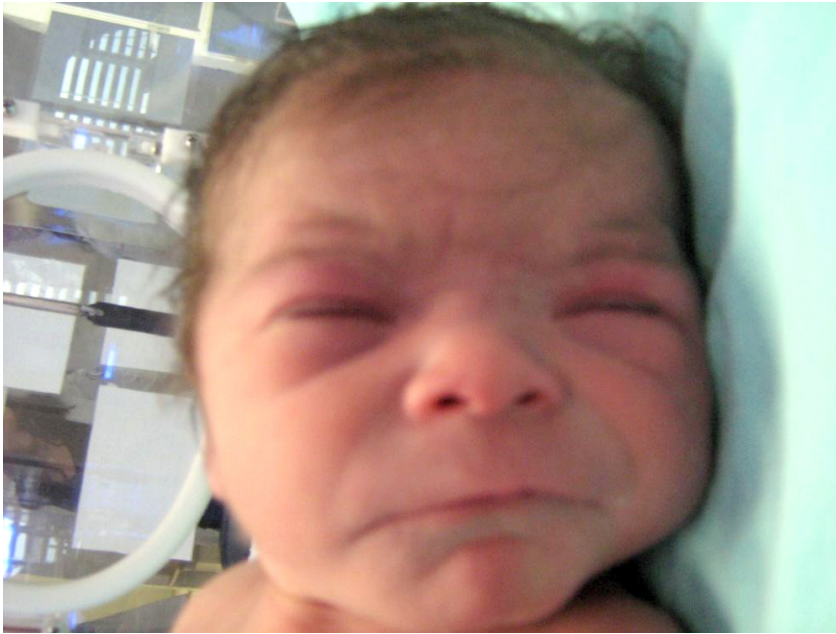
As dismorfias faciais típicas são a fissura palpebral pequena, o filtro nasal liso e a borda vermelha do lábio superior fina.^{6,7,15,26} Essas dismorfias são mais proeminentes na SAF⁷ e podem ser vistas na Figura 6.1.

O comprimento da fissura palpebral corresponde à distância entre o canto interno e o canto externo do olho, sendo medido com uma pequena régua de plástico.¹⁷

Às malformações faciais já descritas podem associar-se a fronte estreita,^{7,15} hipoplasia hemifacial,^{7,8,15} hipotelorismo, hipertelorismo, hipoplasia maxilar e mandibular,^{7,15} prognatismo, ptose palpebral, prega

Figura 6.1

Recém-nascido com filtro nasal liso, lábio superior fino e fenda palpebral menor que o 10º percentil para a idade, filho de gestante usuária de álcool durante a gravidez



Fonte: arquivo da autora.

epicanthal, nariz pequeno e antevertido, ponte nasal larga e rebaixada,^{7,8,15} palato em ogiva, aplasia de úvula, hipoplasia de esmalte, dentes pequenos, mal oclusões dentárias, fenda labial e/ou palatina, micrognatia^{7,15} e orelhas em abano, mal posicionadas e malformadas.^{7,8,15}

A ptose das pálpebras associa-se à presença de *déficits* cognitivos.⁸

As dobras epicanáticas ou as pregas epicantais, representam a redundância da pele em torno dos cantos internos dos olhos. Podem cobrir o canto interno e sempre devem ser puxadas para a visualização precisa do canto interno ao se medirem as fissuras palpebrais. Na infância, associa-se a ponte nasal baixa e, muitas vezes, desaparece com o passar da idade.⁸

A hipoplasia hemifacial é subjetiva e dependente da idade. A variação familiar e étnica é significativa, o que torna sua avaliação muito difícil. Medidas do tragomaxilar e dos arcos tragomandibulares e o cálculo de sua relação são a melhor tentativa de quantificar o grau de hipoplasia da

hemiface. No entanto, a variação desses índices, com o avançar da idade, devido ao crescimento assíncrono da hemiface, que ocorre na infância, e da mandíbula, na adolescência, faz a avaliação objetiva dessa característica ser muito difícil.⁸

A exposição pré-natal ao álcool pode causar alterações no cérebro em desenvolvimento¹⁶ em todas as suas fases de neurogênese e mielinização,¹⁰ podendo interromper a sua maturação²⁷ e levar à microcefalia.^{6,7}

A microcefalia é definida como uma cabeça anormalmente pequena, geralmente abaixo do terceiro percentil, para uma determinada população, baseada em gráficos apropriados para a idade e sexo.¹¹

Habitualmente o dano cerebral é generalizado e não específico, com aumento do aparecimento das anormalidades funcionais com o desenvolvimento. Apesar dessa variação de efeitos, alterações funcionais relacionadas ao corpo caloso, cerebelo e gânglios basais são consistentemente observadas.¹⁹ Os córtices parietal,¹⁵ occipital e temporal²⁸ têm sido constantemente apontados como anormais em crianças e adolescentes expostos ao álcool durante a gestação, com diminuição dos seus volumes.^{27,28}

Os efeitos mais graves da exposição pré-natal ao álcool são no cérebro em desenvolvimento e nos efeitos cognitivos e comportamentais deles resultantes.^{10,28,29} Os *déficits* neurocomportamentais resultantes dessa exposição são amplos e potencialmente devastadores.¹⁶ As disfunções do SNC abrangem tremores, convulsões, hiperatividade, dificuldades motoras finas e grosseiras, *déficits* de atenção, dificuldades de aprendizado, retardo mental, atraso de desenvolvimento e deficiência intelectual.^{6,7}

Na ampla abrangência do FASD, a dismorfia facial muitas vezes está ausente, o que tem pouca importância quando comparado com o impacto que a exposição pré-natal ao álcool pode provocar na função cerebral.^{10,15} No entanto, é importante salientar que o fenótipo facial, uma alteração da linha média, é o marcador mais sensível e específico para o dano cerebral relacionado ao álcool.¹⁵

Estudos neurocomportamentais e análises antropométricas de imagens em três dimensões (3D) da face indicam que existe uma correlação entre a quantidade de álcool consumido durante a gravidez e os resultados neurocomportamentais e do fenótipo facial dos indivíduos acometidos intraútero.³⁰

A exposição pré-natal ao álcool parece ter efeitos primários sobre o crescimento do cérebro, que se reflete em menores larguras da frente e das dimensões da órbita, levando a redução global no tamanho da cabeça e da

face. Os *déficits* no comprimento da orelha e da mandíbula podem indicar uma supressão da migração da crista neural para os arcos branquiais e outros tecidos da face em desenvolvimento. A taxa de crescimento da circunferência occipito-frontal e da largura facial (largura bizigomática) diminuem com a idade enquanto que outros parâmetros de crescimento são comparáveis aos indivíduos não expostos ao álcool na vida intrauterina. Dessa forma, as características faciais associadas à exposição intrauterina ao álcool resultam do componente neural e da microsomia primária.³⁰

Os menores tamanhos cerebrais associaram-se às maiores alterações dismórficas da fissura palpebral, do filtro nasal e da borda vermelha do lábio superior.²⁷ Em alguns casos, as grandes anormalidades estruturais cerebrais correlacionam-se com graves dismorfias faciais e estas estão associadas com os maiores problemas de desenvolvimento.¹⁰ A menor largura e do comprimento da face, a menor dimensão da fissura palpebral e o menor comprimento da orelha podem ser indicativos de maior comprometimento cognitivo e preditores consistentes de SAF e de PFAS.³⁰ Quanto maior o volume da substância branca cerebral, melhor será a função cognitiva dos indivíduos com FASD.³¹

As implicações mais nocivas, incapacitantes e permanentes da exposição pré-natal ao álcool são o comprometimento do desenvolvimento e das funções cerebrais. As crianças com exposição pré-natal ao álcool têm mais dificuldades cognitivas, comportamentais e sociais do que as que não foram expostas, sendo os principais problemas para as suas vidas e a de seus familiares.^{8,10,16} Crianças com PFAS e ARND têm todos os domínios do desenvolvimento neurológico testados semelhantes e significativamente melhores que as com SAF, segundo Chasnoff et al.²⁵ Ainda que seja de baixa incidência, os filhos de gestantes usuárias de álcool têm maior risco de paralisia cerebral, tanto pré quanto pós-natal.²⁹

A criança pode ter alterações estruturais do SNC, compatíveis com a SAF, sem qualquer *déficit* funcional detectável. Pode, ainda, ter retardo mental, de graus variáveis, e não ter malformações cerebrais associadas.^{3-7,19}

Assim, embora o FASD seja a principal e a única causa evitável de retardo mental,^{7,13,17,27} nem todos os indivíduos com esse quadro o têm.⁷ Na verdade, o quociente de inteligência (QI) desses pacientes pode variar de 29-140.⁷ Mas, quanto maior o nível de exposição pré-natal ao álcool, menor será o tamanho cerebral e o QI.^{27,28,29} O filtro liso³⁰ e a fissura palpebral pequena associam-se com os *escores* mais baixos do QI,^{8,30} o que destaca a sua especificidade como um marcador de impacto da ação do álcool no conceito.⁸ Crianças com SAF apresentam o nível de QI e de

memória de linguagem mais prejudicados do que crianças com ARND e a habilidade de comunicação é menor do que nas crianças com PFAS.²⁵ Além da diminuição do QI, as pessoas expostas durante o pré-natal ao álcool podem ter *déficits* na execução de funções, problemas de linguagem, de atenção e de memória.¹⁶

As alterações estruturais e displásicas congênitas presentes no FASD também podem envolver o coração (defeito do septo atrial e ventricular, alterações dos grandes vasos, defeito no tronco cone), o esqueleto (sinostose radioulnar, alterações vertebrais, escoliose, *pectus carinatum/excavatum*, falanges distais pequenas,^{6,7,11} unhas hipoplásicas, clinodactilia, camptodactilia, contraturas articulares), os rins (aplasia/hipoplasia/dislplasia renal, duplicação ureteral), os olhos (estrabismo, ptose, anomalias vasculares da retina, hipoplasia do nervo óptico, erros de refração), as orelhas (agenesia do conduto auditivo, *déficits* da audição neurosensorial) e as pregas palmares (em “taco de hockey”).^{6-8,11} Pode ocorrer hipertricrose.⁸

O estrabismo, característica frequente dos transtornos neurológicos, também está presente nos casos de FASD, mas não é uma característica altamente específica. Diminuição da acuidade visual devido ao comprometimento do córtex visual e diminuição do tamanho do nervo óptico, bem como os erros de refração ou hipotonia do músculo extraocular, podem levar ao estrabismo esse pacientes.⁸

A limitação da pronação-supinação dos cotovelos pode ocorrer na SAF, como resultado da sinostose radioulnar ou do deslocamento da cabeça do rádio.⁸

As limitações das articulações podem ocorrer em qualquer articulação, como nas interfalângicas, causando dificuldades na extensão total dos dedos. As contraturas associam-se a pregas ausentes ou fracas.⁸

Algumas comorbidades são mais prevalentes em indivíduos com FASD do que na população em geral.¹⁴ As cinco condições comórbidas encontradas com maior prevalência no estudo de Popova et al.¹⁴ foram a alteração funcional do sistema nervoso periférico e dos sentidos especiais, transtorno de conduta, transtorno da linguagem receptiva, otite média serosa crônica e distúrbio expressivo da linguagem.

Síndrome de abstinência neonatal ao álcool

A retirada abrupta do RN de um ambiente uterino alterado pelo álcool pode levar à síndrome de abstinência.^{6,32}

As manifestações clínicas da abstinência ao álcool geralmente se manifestam nos primeiros dois dias de vida,^{6,32} embora possa ser mais

tardia, pois o metabolismo neonatal é mais lento que dos adultos.³² Os sintomas são inespecíficos e incluem irritabilidade, hiperexcitabilidade, hipersensibilidade, hipotonia, tremores, excessiva tensão muscular com opistótomos, alteração do padrão do sono, estado de alerta frequente, sudorese, taquipneia e apneia, recusa alimentar e dificuldade de vínculo.^{6,32}

Efeitos do álcool na amamentação

Por redução da quantidade de leite, sem alteração da qualidade,^{33,34} as crianças amamentadas ao seio materno consomem, em média, menos 20% de leite durante as 3-4 horas que se seguem à ingestão materna de bebidas alcoólicas,^{33,35} o que contribui para a restrição do crescimento extrauterino.

Menos de 2% do álcool consumido pela mulher que amamenta é transferido para o seu leite, embora não seja nele armazenado. Essa passagem não ocorre logo após a ingestão da bebida, mas a quantidade de álcool encontrada no leite correlaciona-se, constantemente, com a alcoolemia materna. O nível máximo de álcool no sangue materno e no seu leite ocorre, aproximadamente, meia a uma hora após a sua ingestão, com queda posterior. A duração dos picos da alcoolemia e o ritmo da eliminação do álcool no sangue e no leite são individuais.^{33,36} Assim, após algumas horas do consumo de álcool, as mulheres não devem amamentar.³⁷

As crianças têm diminuição da duração do sono de movimentação dos olhos (*rapid eye movement* - REM) durante três horas e meia, após o consumo de leite de mães que ingeriram álcool.^{36,37}

O desenvolvimento dos movimentos grosseiros é alterado nas crianças submetidas regularmente ao álcool do leite materno, principalmente se isso ocorreu no primeiro ano de vida e se as mães beberam mais que um drinque por dia. O mesmo ocorre com o desenvolvimento mental, o qual pode ser afetado.³⁵

Critérios diagnósticos

As características das malformações, menores e maiores, são úteis na identificação e delimitação de condições genéticas, assim como em condições causadas pela exposição pré-natal a medicamentos, produtos químicos e agentes ambientais. As características físicas são primordiais para o diagnóstico da síndrome alcoólica fetal.⁸

As síndromes podem ser definidas como padrões de grandes e pequenas malformações, nas quais vários defeitos específicos são observados de forma repetida.⁸ Esses padrões de malformações são indicativos de uma etiologia própria, mesmo quando, individualmente, nenhuma delas levaria

a um diagnóstico específico.⁸

Sendo uma doença dismorfológica, a avaliação das características dismórficas da SAF deve ser cuidadosa. A maioria delas é algo subjetiva, principalmente para não especialistas, o que limita o diagnóstico. Um bom método para melhorar o reconhecimento do dismorfismo é o de ter imagens com casos positivos claros para a comparação dessas características.⁸

O padrão de características físicas é considerado suficientemente específico para o diagnóstico de SAF, mesmo na ausência da confirmação da exposição pré-natal ao álcool. Isso é importante porque a avaliação da exposição pré-natal ao álcool é, muitas vezes, difícil. As mães podem não admitir o consumo de álcool na gestação e, em outras situações, é impossível conhecer esse dado, uma vez que muitas dessas crianças são colocadas em orfanatos ou são adotadas sem informações confiáveis sobre essa exposição.⁸

Desde a primeira descrição da SAF por Jones e Smith,² a terminologia utilizada, as orientações e as recomendações para o diagnóstico mudaram várias vezes. Embora os critérios para diagnósticos de FASD tenham sido descritos detalhadamente, o diagnóstico de FASD pode ser difícil^{3,19} e continua desafiador,^{14,30} especialmente para o ARND.¹⁴

Estudos indicam que o desenvolvimento de perfis faciais, a partir de imagens em 3D, podem melhorar a resolução de diagnóstico do FASD e melhorar a compreensão da relação entre face e os *déficits* neuropsicológicos que nele ocorrem.³⁰

Os critérios diagnósticos para a caracterização das crianças expostas ao álcool intraútero foram inicialmente descritos pelo *Institute of Medicine of the National Academy of Sciences* (IOM), em Washington, em 1996.⁸ Este descreveu cinco categorias diagnósticas para a SAF e efeitos alcoólicos fetais¹⁵ e apresentou os termos ARBD e ARND.^{6,38} Por serem muito vagos, os critérios do IOM⁴ (Quadro 6.1) apresentaram muitos problemas, pois não tinham qualquer definição sobre o grau de restrição de crescimento, as características exatas do dismorfismo facial e sobre as alterações comportamentais e as cognitivas.^{4,8,13} As ARBD e as ARND também não foram detalhadas.⁴

No entanto, o IOM estabeleceu a necessidade de colaboração multidisciplinar no diagnóstico dentro do FASD. Abordagem de equipes, incluindo dismorfologistas, neuropsicologistas e entrevistadores especializados na avaliação do consumo de álcool e de outras exposições pré-natais, é necessária para se fazer o diagnóstico.⁸

Quadro 6.1

Critérios diagnósticos do *Institute of Medicine* para a síndrome alcoólica fetal e efeitos relacionados ao álcool (1996)

Categoria 1 SAF com exposição materna ao álcool confirmada	Os pacientes dessa categoria apresentam a clássica tríade de restrição de crescimento, dismorfias faciais características e anormalidades no neurodesenvolvimento. São definidos como tendo a SAF completa.
Categoria 2 SAF sem a confirmação de exposição materna ao álcool	Se a tríade descrita na categoria 1 está presente, o diagnóstico de SAF é possível, mesmo sem a confirmação de exposição materna ao álcool.
Categoria 3 SAF parcial com exposição materna ao álcool confirmada	Os pacientes podem apresentar apenas algumas das características faciais associadas à restrição do crescimento, anormalidades do neurodesenvolvimento e/ou do comportamento cognitivo.
Categoria 4 SAF com exposição materna ao álcool confirmada e defeitos de nascimento relacionados ao álcool	Os pacientes dessa categoria têm algumas anomalias congênitas resultantes da toxicidade do álcool.
Categoria 5 SAF com exposição materna ao álcool confirmada e distúrbios de neurodesenvolvimento relacionados ao álcool	Os pacientes dessa categoria têm evidências de anormalidades de neurodesenvolvimento do SNC e/ou um complexo padrão anormal do comportamento cognitivo, mas não necessariamente têm qualquer alteração física.

SAF – síndrome alcoólica fetal

Fonte: Hoyme HE et al.⁴

Astley e Clarren,³⁹ em 2000, publicaram uma série de critérios diagnósticos para a SAF e efeitos alcoólicos fetais comumente referidos como critérios de Washington. Os critérios de Washington ou o *4-Digit Diagnostic Code* (Quadro 6.2) refletem a magnitude da expressão ou da gravidade das quatro características-chaves da SAF: restrição do crescimento, fenótipo facial da SAF, alteração ou disfunção do SNC e exposição intraútero ao álcool. O grau de expressão de cada uma das características presentes é independentemente classificado na escala

de um a quatro de *Likert*, sendo que um representa a total ausência da característica e quatro a sua extrema expressividade. Assim, 256 combinações são possíveis,³⁹ tornando difícil a sua aplicabilidade.

Quadro 6.2

4-Digit Diagnostic Code

Escala	Restrição de crescimento	Fenótipo facial da SAF	Lesão ou disfunção do SNC	Exposição gestacional ao álcool
1	<i>Nenhum</i> Comprimento e peso maior ou igual ao 10º percentil	<i>Ausente</i> Nenhuma das três características	<i>Pouco provável</i> Nenhuma evidência ou diminuição estrutural, neurológica ou funcional	<i>Nenhum risco</i> Confirmada ausência da exposição da concepção ao nascimento
2	<i>Brando</i> Comprimento e peso abaixo do 10º percentil	<i>Brando</i> Geralmente uma das três características	<i>Possível</i> Evidência de disfunção, mas menos que a escala 3	<i>Desconhecido</i> Exposição não confirmada ou ausente
3	<i>Moderado</i> Comprimento e peso abaixo do 10º percentil	<i>Moderado</i> Geralmente duas das três características	<i>Provável</i> Significante disfunção em três ou mais domínios	<i>Algum risco</i> Exposição confirmada. Nível ou exposição desconhecida ou menor que a escala 4
4	<i>Significante</i> Comprimento e peso abaixo do 3º percentil	<i>Grave</i> Todas as características: • fissura palpebral abaixo de 2 ou + desvios padrão • lábio fino: <i>score</i> 4 ou 5 • filtro liso: <i>score</i> 4 ou 5	<i>Definido</i> Evidência estrutural ou neurológica	<i>Alto risco</i> Exposição confirmada em altos níveis

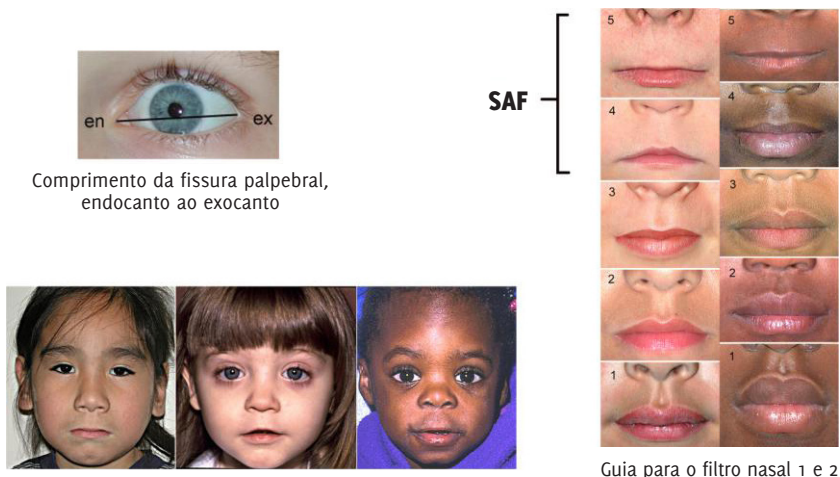
SAF – síndrome alcoólica fetal; SNC – sistema nervoso central

Fonte: Astley SJ et al.³⁹

Pelos critérios de Washington foi definido, de uma forma objetiva, o fenótipo facial da SAF. Os autores criaram um guia ilustrado do lábio superior e do filtro nasal (*University of Washington Lip-Philtrum Guide*) que facilita a avaliação dessas estruturas. Esse guia descreve cinco categorias que variam dos achados normais até as características da SAF clássica. Para o diagnóstico da SAF, o lábio superior fino e o filtro nasal são avaliados separadamente por meio da comparação das faces das crianças do guia. O *escore* 1 é considerado completamente normal e o 5 é o mais indicativo de SAF (Figura 6.2).^{4,15,39}

Figura 6.2

Guia para o filtro nasal da Universidade de Washington (*University of Washington Lip-Philtrum Guide*)



Fonte: Astley Sj et al.³⁹

Cientistas de diversas especialidades, reunidos pelo *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), de 2002 a 2004, determinaram os critérios de diagnóstico da SAF.¹⁹ Eles esboçaram os critérios diagnósticos dessa síndrome e das outras consequências negativas resultantes da exposição pré-natal ao álcool, a sua prevenção e o seguimento das pessoas acometidas.^{3,19} Pelo CDC, o diagnóstico da SAF requer a existência de três achados: as três dismorfias faciais específicas, a restrição de crescimento pré ou pós-natal do peso ou do comprimento e anormalidades do SNC no nível estrutural, neurológico ou funcional (Quadro 6.3).¹⁹

Quadro 6.3

Critérios de diagnóstico da síndrome alcoólica fetal pelo *Centers for Disease Control and Prevention* (2004)

Dismorfias faciais

Baseada nas diferenças raciais, os pacientes exibem as três das seguintes características faciais:

- filtro liso; (University of Washington Lip-Philtrum Guide rank 4 or 5)
- borda vermelha reduzida; (University of Washington Lip-Philtrum Guide rank 4 or 5)
- fissura palpebral pequena (< 10º percentil)

Problemas de crescimento

Comprimento e/ou peso, pré ou pós-natal < 10º percentil, ajustado para a idade, sexo, idade gestacional, raça ou etnicidade

Anormalidades do SNC

Estrutural:

- perímetro cefálico < 10º percentil, ajustado para a idade e sexo
- anormalidades da imagem cerebral

Neurológico:

- problemas neurológicos que não sejam devidos a insulto pós-natal, a febre ou a outros sinais neurológicos suaves que saiam da normalidade

Funcional:

- desempenho substancialmente abaixo do esperado para a idade, escolaridade e circunstâncias, como as evidenciadas por:
 - *déficit* cognitivo ou intelectual, em vários domínios, ou importante retardo do desenvolvimento em crianças pequenas com desempenho abaixo do 3º percentil (dois desvios padrões abaixo da média para os testes padronizados)ou
- *déficit* funcional abaixo do 16º percentil (um desvio padrão abaixo da média para os testes padronizados) em pelo menos três dos seguintes domínios:
 - cognitivo ou significativa discrepância no desenvolvimento
 - *déficit* em executar funções
 - retardo nas funções motoras
 - problemas com atenção ou hiperatividade
 - problemas na destreza social
 - outros, como problemas sensoriais, de linguagem pragmática ou “*déficit*” de memória, dificuldade em responder adequadamente à rotina familiar

SNC – sistema nervoso central

Fonte: *Fetal alcohol syndrome: guidelines for referral and diagnosis*.¹⁹

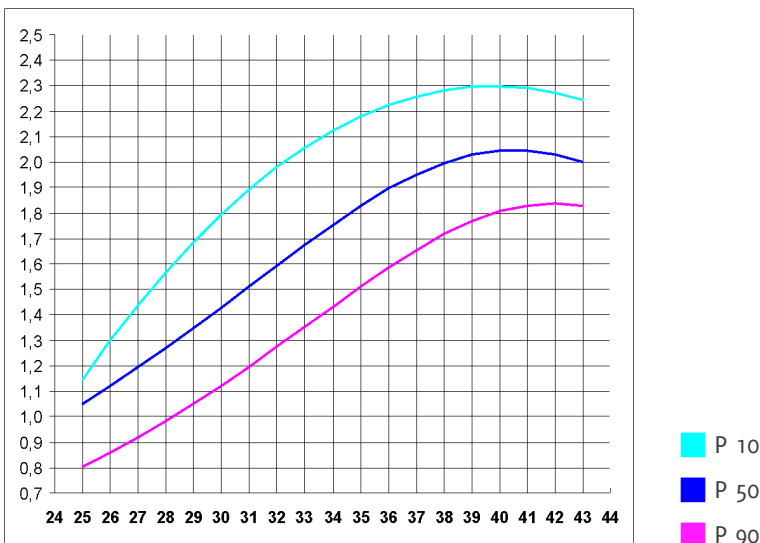
Pelos critérios do CDC de 2004, a falta de confirmação da exposição ao álcool durante a gravidez não deverá impedir o diagnóstico de SAF se todos os outros critérios estiverem presentes. Da mesma maneira, a certeza de que a gestante não consumiu álcool durante a gestação torna o diagnóstico de SAF inapropriado. Somente a exposição pré-natal ao álcool não é suficiente para o diagnóstico da SAF.³

Para as crianças que têm deficiência de crescimento global, ou seja, comprimento e peso abaixo do percentil 10, o perímetro cefálico, para atender aos critérios de anormalidades do SNC, deve ser igual ou inferior ao percentil 3.⁵

Curvas de percentis devem ser consultadas para a avaliação da medida da fissura palpebral. O mesmo pode ser feito para a avaliação do maior diâmetro da borda vermelha do lábio superior se o *University of Washington Lip-Philtrum Guide* não estiver disponível.

Curvas de percentil foram elaboradas a partir das medidas, em centímetros, da fissura palpebral e da maior largura da borda vermelha do lábio superior, nas primeiras 24 a 72 horas de vida, de 1.964 recém-nascidos com idade gestacional de 25 a 43 semanas, em estudo realizado por Mesquita e Segre (Figuras 6.3 e 6.4).⁴⁰

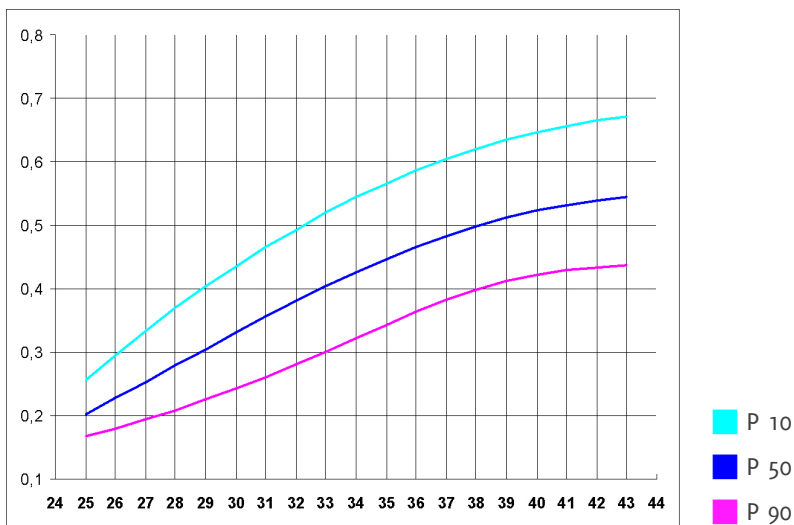
Figura 6.3
Curva de percentil da medida da fissura palpebral



Fonte: Mesquita MA et al.⁴⁰

Figura 6.4

Curva de percentil da medida da borda vermelha do lábio superior



Fonte: Mesquita MA et al.⁴⁰

Segundo Hoyme et al.,⁴ que em 2005 elucidaram os critérios diagnósticos do IOM, para o diagnóstico de ARBD é necessária a presença da exposição pré-natal confirmada ao álcool, no mínimo duas características faciais e um ou mais defeitos estruturais. No entanto, poucos pacientes podem ser diagnosticados com ARBD, pois a maioria das pessoas que tem defeitos congênitos maiores devidos à exposição pré-natal ao álcool, também apresentam *déficits* de crescimento característicos, microcefalia e características faciais que levam ao diagnóstico de SAF.⁸

A presença da exposição intrauterina confirmada ao álcool e pelo menos uma das seguintes alterações: alteração estrutural do SNC (perímetro cefálico $\leq 10^{\circ}$ percentil e/ou imagens anormais do SNC) e/ou anormalidades comportamentais ou cognitivas, que não podem ser explicadas por antecedentes familiares ou ambientais, diagnosticam a ARND, segundo Hoyme et al.,⁴ em publicação de 2005.

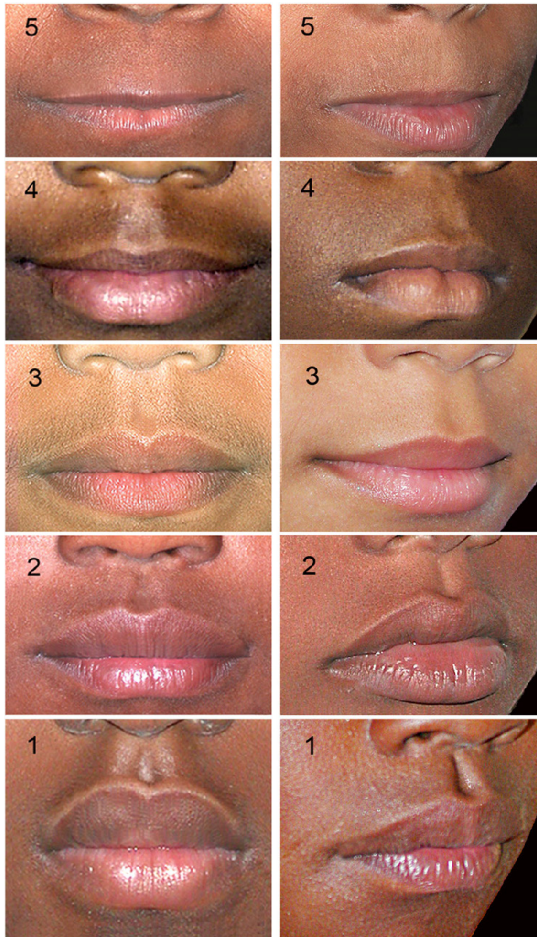
A PFAS requer a presença de duas das três dismorfias faciais e pelo menos uma das outras características da SAF: restrição de crescimento, anomalias estruturais, neurológicas e/ou funcionais do sistema nervoso central não explicáveis por antecedentes familiares ou do meio ambiente, de acordo com publicação de 2012, de O'Leary et al.¹¹

Assim como a SAF, a PFAS pode ser diagnosticada com ou sem a confirmação da exposição pré-natal ao álcool.³⁰

Hoyme et al.¹³ publicaram, em 2010, um novo guia do lábio superior e do filtro nasal onde incorporaram uma visão de 45°, facilitando a avaliação dessas estruturas (Figuras 6.5 e 6.6).

Figura 6.5

Guia de avaliação do lábio superior e do filtro nasal, segundo Hoyme et al. (2010), para a população americana de descendência africana

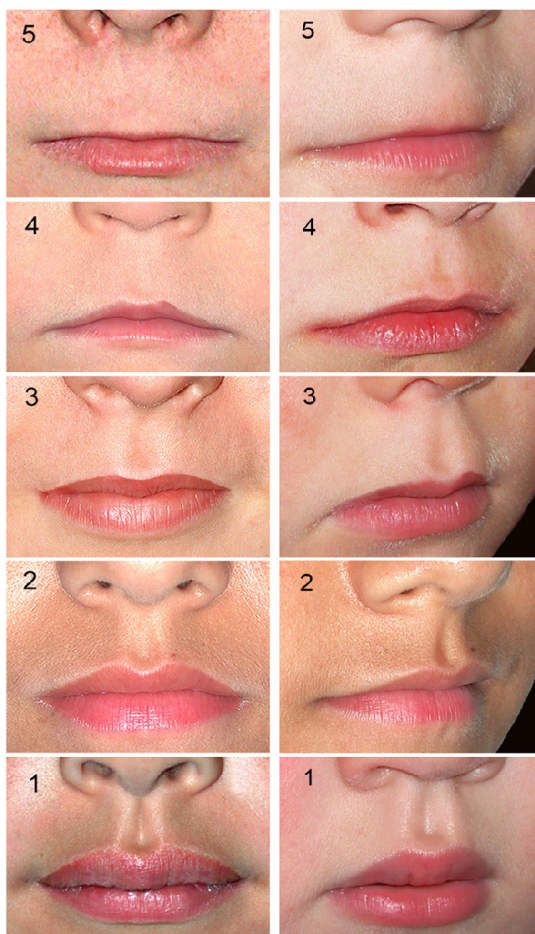


Guia para o filtro nasal

Fonte: Williams JF et al.¹⁷

Figura 6.6

Guia de avaliação do lábio superior e do filtro nasal, segundo Hoyme et al. (2010), para a população americana caucasiana



Guia para o filtro nasal

Fonte: Williams JF et al.¹⁷

O *escore* 4 deve ser dado quando os pilares do filtro nasal estão excessivamente separados, na junção com a porção vermelha do lábio superior, e não alcançam completamente a base do nariz, tornando a área superior lisa com sulco ausente. Um *escore* 5 ocorre quando o sulco é difícil de ser visto entre os pilares e o seu volume total é mínimo ou inexistente.^{13,41}

Para a borda vermelha do lábio superior, a forma do “arco do Cupido” é perdida no *score* 5 e muito subdesenvolvido no 4, tornando-se linear. Normalmente a borda vermelha do lábio superior é muito mais fina nos caucasianos do que nas outras raças. Por outro lado, é maior nas populações de descendência africana do que na maioria dos outros grupos étnicos. Assim, o uso dos guias específicos para cada raça é fundamental e ajudarão no diagnóstico.^{13,41}

A avaliação deve ser feita separadamente para a borda vermelha do lábio superior e para o filtro nasal. Por esse guia, a proeminência dos pilares de filtro nasal e a forma de arco do cupido da borda vermelha do lábio superior são perdidos de 1-5. O *score* 4 e 5 são compatíveis com SAF ou PFAS.^{13,41}

Diretriz alemã para o diagnóstico de SAF foi publicada em 2013 por Landgraf et al.⁴² para o diagnóstico de SAF as quatro características (crescimento, características faciais, comprometimento do SNC e confirmação da exposição intrauterina ao álcool) têm que estar presentes. Em relação ao crescimento, além do comprimento ou peso serem menores ao 10º percentil, o índice de massa corporal (IMC) também tem que ser menor ao 10º percentil. As fissuras palpebrais pequenas são definidas como sendo menores que o 3º percentil e as três características faciais precisam estar presentes.⁴²

Em 2015, Cook et al.⁹ publicaram uma diretriz canadense para o diagnóstico de FASD, que está descrita no Quadro 6.4.

Em 2016, Hoyme et al.¹³ revisaram mais uma vez os critérios da IOM americano, como mostrado no Quadro 6.5. Fizeram uma revisão da literatura e se basearam nos conhecimentos obtidos na avaliação de mais de 10.000 crianças com possível FASD. Nessa nova diretriz não existem grandes diferenças em relação às características faciais. No entanto, deficiências neuropsicológicas são agora necessárias para o diagnóstico de SAF e PFAS e as convulsões não febris foram adicionadas ao envolvimento do SNC. Os *deficits* de crescimento ou microcefalia agora também são necessários para a PFAS, quando a exposição intrauterina ao álcool não tiver sido documentada.

As características neuropsicológicas do FASD requerem uma avaliação profunda por meio de testes neuropsicológicos, que nem sempre são acessíveis. Além disso, até o momento, o padrão neurocomportamental não é específico. A ARND esquematizada pelo IOM, assim como os transtornos neurocomportamentais associados à exposição pré-natal ao álcool (*neurobehavioral disorder associated with prenatal alcohol exposure* - ND-PAE) ainda requerem a confirmação do uso do etanol pela gestante. Assim, na atualidade, as características físicas são os marcadores mais específicos de exposição pré-natal ao álcool, mas são encontradas apenas em alguns pacientes com FASD.⁸

Quadro 6.4

Diretrizes canadenses para o diagnóstico de espectro de desordens fetais alcoólicas, segundo Cook et al.⁹

O diagnóstico de FASD pode ser feito se um indivíduo apresentar qualquer um dos dois conjuntos de critérios abaixo:

1. FASD com características faciais sentinelas

- Apresentação simultânea das três características faciais sentinelas:
 - Fissura palpebral ≥ 2 DP abaixo da média (menor que o 3º percentil);
 - Borda vermelha do lábio superior fina (classificação 4 ou 5 do guia lábio/filtro nasal da Universidade de Washington);
 - Filtro nasal liso (classificação 4 ou 5 do guia lábio/filtro nasal da Universidade de Washington).

E

- Exposição pré-natal ao álcool confirmada ou desconhecida;

E

- Evidência de comprometimento em três ou mais dos domínios de neurodesenvolvimento identificados ou, em lactentes e crianças pequenas, evidência de microcefalia.

O diagnóstico de FASD é feito somente quando há evidências de disfunção cerebral definido por deficiência grave em três ou mais dos seguintes domínios do desenvolvimento neurológico: habilidades motoras, neuroanatomia/neurofisiologia, cognitivo, linguagem, atividades acadêmicas, memória, atenção, função executiva (incluindo controle de impulsos e hiperatividade), comportamento adaptativo, habilidades sociais ou comunicação social.

OU

2. FASD sem características faciais sentinelas

- Evidência de comprometimento em três ou mais dos domínios de neurodesenvolvimento identificados ou, em lactentes e crianças pequenas, evidência de microcefalia.

O diagnóstico de FASD é feito somente quando há evidências de disfunção cerebral definida por deficiência grave em três ou mais dos seguintes domínios do desenvolvimento neurológico: habilidades motoras, neuroanatomia/neurofisiologia, cognitivo, linguagem, atividades acadêmicas, memória, atenção, função executiva (incluindo controle de impulsos e hiperatividade), comportamento adaptativo, habilidades sociais ou comunicação social.

E

- Confirmação da exposição pré-natal ao álcool, com dose estimada em nível conhecido por estar associado aos efeitos do desenvolvimento neurológico.

FASD - fetal alcohol spectrum disorders; DP - desvio padrão

Fonte: Cook JL et al.⁹

Quadro 6.5

Critérios atualizados para o diagnóstico de espectro de desordens fetais alcoólicas, de acordo com Hoyme et al.¹³

I - Síndrome alcoólica fetal (SAF) (*fetal alcohol syndrome - FAS*)

Com ou sem exposição prévia ao álcool documentada

O diagnóstico de SAF requer todas as características descritas de A-D:

A. Padrão característico facial, incluindo duas ou mais das seguintes características:

1. Fissura palpebral pequena (<10º percentil)
2. Borda vermelha do lábio superior fina (classificação 4 ou 5 do guia lábio/filtro nasal de acordo com a raça, se disponível)
3. Filtro nasal liso (classificação 4 ou 5 do guia lábio/filtro nasal de acordo com a raça, se disponível)

B. Deficiência de crescimento pré-natal e/ou pós-natal:

1. Comprimento e/ou peso \leq 10º percentil (de acordo com a curva de crescimento racial ou etnicamente apropriado, se disponível)

C. Déficit de crescimento cerebral, morfogênese anormal ou neurofisiologia anormal, incluindo uma ou mais das seguintes características:

1. Perímetro cefálico \leq 10º percentil
2. Anomalias estruturais do cérebro
3. Convulsões não febris frequentes (outras causas de convulsões foram descartadas)

D. Alterações neurocomportamentais:

1. Para crianças com três ou mais anos de idade (a ou b):

a. com alteração cognitiva:

- Evidência de comprometimento global (capacidade habitual geral \geq 1,5 DP abaixo da média ou QI de desempenho ou QI verbal ou QI espacial \geq 1,5 DP abaixo da média)

OU

Déficit cognitivo em pelo menos um domínio neurocomportamental \geq 1,5 DP abaixo da média (funcionamento executivo, deficiência específica de aprendizagem, comprometimento da memória ou comprometimento visual-espacial)

b. com alteração do comportamento sem alteração cognitiva:

- Evidência de déficit comportamental em pelo menos um domínio \geq 1,5 DP abaixo da média em deficiências de autorregulação (comprometimento do humor ou da regulação comportamental, déficit de atenção ou de controle de impulso)

2. Para crianças com menos de três anos de idade:

- Evidência de atraso no desenvolvimento \geq 1,5 DP abaixo da média

Continua na próxima página.

Quadro 6.5

Critérios atualizados para o diagnóstico de espectro de desordens fetais alcoólicas, de acordo com Hoyme et al.¹³

II -Síndrome alcoólica fetal parcial (*partial fetal alcohol syndrome* – PFAS)

Para crianças com exposição pré-natal documentada, o diagnóstico de PFAS requer as características A e B:

A. Padrão característico facial, incluindo duas ou mais das seguintes características:

1. Fissura palpebral pequena ($\leq 10^{\circ}$ percentil)
2. Borda vermelha do lábio superior fina (classificação 4 ou 5 do guia lábio/filtro nasal de acordo com a raça, se disponível)
3. Filtro nasal liso (classificação 4 ou 5 do guia lábio/filtro nasal de acordo com a raça, se disponível)

B. Alterações neurocomportamentais:

1. Para crianças com três ou mais anos de idade (a ou b):

a. com alteração cognitiva:

- Evidência de comprometimento global (capacidade habitual geral $\geq 1,5$ DP abaixo da média ou QI de desempenho ou QI verbal ou QI espacial $\geq 1,5$ DP abaixo da média)

OU

Déficit cognitivo em pelo menos um domínio neurocomportamental $\geq 1,5$ DP abaixo da média (funcionamento executivo, deficiência específica de aprendizagem, comprometimento da memória ou comprometimento visual-espacial)

b. com alteração do comportamento sem alteração cognitiva:

- Evidência de *déficit* comportamental em pelo menos um domínio $\geq 1,5$ DP abaixo da média em deficiências de autorregulação (comprometimento do humor ou da regulação comportamental, *déficit* de atenção ou de controle de impulso)

2. Para crianças com menos de três anos de idade:

- Evidência de atraso no desenvolvimento $\geq 1,5$ DP abaixo da média

Para crianças sem exposição prévia ao álcool documentada, o diagnóstico de PFAS requer todas as características de A-C:

A. Padrão característico facial, incluindo duas ou mais das seguintes características:

1. Fissura palpebral pequena ($\leq 10^{\circ}$ percentil)
2. Borda vermelha do lábio superior fina (classificação 4 ou 5 do guia lábio/filtro nasal de acordo com a raça, se disponível)

Continua na próxima página.

Quadro 6.5

Critérios atualizados para o diagnóstico de espectro de desordens fetais alcoólicas, de acordo com Hoyme et al.¹³

3. Filtro nasal liso (classificação 4 ou 5 do guia lábio/filtro nasal de acordo com a raça, se disponível)

B. Deficiência de crescimento ou *déficit* de crescimento cerebral, morfogênese anormal ou neurofisiologia anormal:

1. Comprimento e/ou peso $\leq 10^{\circ}$ percentil (de acordo com a curva de crescimento racial ou etnicamente apropriado, se disponível), ou:
2. *Déficit* de crescimento cerebral, morfogênese anormal ou neurofisiologia anormal, incluindo uma ou mais das seguintes características:
 1. Perímetro cefálico $\leq 10^{\circ}$ percentil
 2. Anomalias estruturais do cérebro
 3. Convulsões não febris frequentes (outras causas de convulsões foram descartadas)

C. Alterações neurocomportamentais:

1. Para crianças com três ou mais anos de idade (a ou b):
 - a. *com alteração cognitiva:*
 - Evidência de comprometimento global (capacidade habitual geral $\geq 1,5$ DP abaixo da média ou QI de desempenho ou QI verbal ou QI espacial $\geq 1,5$ DP abaixo da média)

OU

Déficit cognitivo em pelo menos um domínio neurocomportamental $\geq 1,5$ DP abaixo da média (funcionamento executivo, deficiência específica de aprendizagem, comprometimento da memória ou comprometimento visual-espacial)

b. *com alteração do comportamento sem alteração cognitiva:*

- Evidência de *déficit* comportamental em pelo menos um domínio $\geq 1,5$ DP abaixo da média em deficiências de autorregulação (comprometimento do humor ou da regulação comportamental, *déficit* de atenção ou de controle de impulso)

2. Para crianças com menos de três anos de idade:
 - Evidência de atraso no desenvolvimento $\geq 1,5$ DP abaixo da média

III - Desordens de neurodesenvolvimento relacionadas ao álcool (*alcohol-related neurodevelopmental disorders - ARND*)

Requer as características A e B (esse diagnóstico não pode ser feito de forma definitiva em crianças menores de três anos de idade):

A. Exposição pré-natal ao álcool documentada

Continua na próxima página.

Quadro 6.5

Critérios atualizados para o diagnóstico de espectro de desordens fetais alcoólicas, de acordo com Hoyme et al.¹³

B. Alterações neurocomportamentais:

Para crianças com três ou mais anos de idade (a ou b):

a. com alteração cognitiva:

- Evidência de comprometimento global (capacidade habitual geral $\geq 1,5$ DP abaixo da média ou QI de desempenho ou QI verbal ou QI espacial $\geq 1,5$ DP abaixo da média)

OU

Déficit cognitivo em pelo menos dois domínios neurocomportamentais $\geq 1,5$ DP abaixo da média (funcionamento executivo, deficiência específica de aprendizagem, comprometimento da memória ou comprometimento visual-espacial)

b. com alteração do comportamento sem alteração cognitiva:

- Evidência de *déficit* comportamental em pelo menos dois domínios $\geq 1,5$ DP abaixo da média em deficiências de autorregulação (comprometimento do humor ou da regulação comportamental, *déficit* de atenção ou de controle de impulso)

IV. Defeitos congênitos relacionados ao álcool (*alcohol-related birth defects - ARBD*)

Requer características A e B:

A. Exposição pré-natal ao álcool documentada

B. Uma ou mais malformações maiores específicas demonstradas em modelos animais e estudos em humanos como resultado da exposição pré-natal ao álcool:

- Cardíaca: defeitos do septo atrial, vasos aberrantes, defeitos do septo ventricular, defeitos cardíacos conotruncais;
- Esqueleto: sinostose radioulnar, alteração da segmentação vertebral, grandes contracturas articulares, escoliose;
- Renal: rins aplásicos/hipoplásicos/displásicos, rins em “ferradura”, duplicações ureterais;
- Olhos: estrabismo, ptosis, anomalias vasculares da retina, hipoplasia do nervo óptico;
- Orelha: perda auditiva condutora, perda auditiva neurosensorial.

DP – desvio padrão; QI – quociente de inteligência

Fonte: Hoyme HE et al.¹³

A ND-PAE manifesta-se por deficiências funcionais de neurocognição, autorregulação e adaptativo. Esse termo tenta capturar os efeitos comportamentais e mentais da exposição intrauterina ao álcool em indivíduos com ou sem distorções físicas associadas a essa droga. Contrasta com o termo ARND que se aplica somente aos pacientes com efeitos neurocomportamentais na ausência de alterações dismórficas.⁴³

Faz-se o diagnóstico de ND-PAE quando a criança apresenta alteração da cognição, prejuízo na autorregulação e duas deficiências de adaptação com história de exposição intraútero ao álcool.⁴³

Biomarcadores

Alguns produtos do metabolismo do álcool etílico podem ser usados como biomarcadores para a confirmação de álcool pela gestante. Os etil ésteres de ácidos graxos, etil oleico e etil linoleico podem ser detectados no sangue, cabelo, urina e meconio e as suas quantidades correlacionam-se com as doses de bebida alcoólica ingeridas pela mãe.^{12,44-46}

Ao longo da vida existem mudanças na apresentação dos critérios diagnósticos da SAF.⁷ A face e alguns *déficits* funcionais mudam com o crescimento na adolescência e na idade adulta. O menor tamanho da frente e das órbitas, características associadas com o menor tamanho cerebral, tornam-se mais acentuadas com a idade. A rotação mandibular contribuirá com uma aparente altura facial maior nos indivíduos afetados com mais idade.³⁰

O diagnóstico de SAF é mais fácil dos dois aos onze anos, uma vez que as distorções faciais tornam-se mais evidentes e a disfunção típica do SNC emerge clinicamente. As alterações faciais vão esmaecendo com o crescimento^{26,30} e as alterações de neurodesenvolvimento, as funções cognitivas e os padrões comportamentais tornando-se mais característicos.⁶ Os aspectos clínicos da SAF, de acordo com a faixa etária do paciente, podem ser vistos no Quadro 6.6.^{6,7}

O espectro de desordens fetais alcoólicas apresenta condições reconhecíveis no exame físico.⁸ O seu diagnóstico deve ser realizado por uma equipe multidisciplinar^{8,9} por meio de uma complexa avaliação física e de desenvolvimento neurológico.⁹ Esforços contínuos são necessários para a diminuição da prevalência desse espectro, provavelmente a causa mais frequente de comprometimento intelectual e comportamental em humanos.⁸

O reconhecimento do FASD é fundamental para melhorar o prognóstico dos indivíduos afetados e de suas famílias, bem como para a realização de um aconselhamento pré-gravídico objetivando a prevenção de novos casos.⁹

Quadro 6.6

Sinais e sintomas da SAF por faixa etária

Recém-nascido

- características faciais
- baixo peso ao nascer
- restrição de crescimento
- microcefalia
- dificuldade para alimentação
- *déficit* no reflexo de sucção
- hipotonia
- tremores
- convulsão
- irritabilidade
- dificuldade para dormir
- dificuldade de vinculação
- susceptibilidade a infecções
- eletroencefalograma alterado

Escolar

- características faciais
- alterações de neurodesenvolvimento do SNC
- *déficit* de atenção
- hiperatividade
- outras anormalidades comportamentais inexplicáveis
- dificuldades de linguagem
- dificuldade de aprendizado
- dificuldade de memória
- pobre controle de impulsos
- restrição de crescimento
- dificuldades sociais

Lactente

- características faciais
- restrição de crescimento
- microcefalia
- alterações de neurodesenvolvimento do SNC
- retardo mental
- retardo na linguagem
- “birras” exageradas
- hiperatividade
- coordenação motora alterada

Adolescente e adulto

- alterações de neurodesenvolvimento do SNC
- outras anormalidades comportamentais inexplicáveis
- dificuldade no raciocínio abstrato
- baixo desempenho escolar
- autoestima baixa
- perda de memória
- impulsividade

SNC – sistema nervoso central

Fonte: Thackray H et al.⁶

Diagnóstico diferencial

Padrões ou combinações de defeitos congênitos, principalmente pequenas anomalias, são as principais ferramentas para o reconhecimento de síndromes específicas. Muitas vezes, esses padrões são específicos o suficiente para emitir um diagnóstico clínico e realizar um teste genético confirmatório apropriado, quando disponível.⁸

Em alguns casos, fenótipos idênticos podem ser o resultado de diferentes etiologias. Existem síndromes causadas por defeitos genéticos e

exposições a outros teratógenos que compartilham algumas características da SAF.^{3,8,19} A avaliação de um geneticista, às vezes com necessidade de testes genéticos, é necessária para a realização do diagnóstico diferencial.⁸

Algumas síndromes apresentam características semelhantes à SAF e dela devem ser diferenciadas (Quadro 6.7).^{3,19}

Quadro 6.7		
Síndromes clínicas que fazem diagnóstico diferencial com a SAF		
Síndrome	Características semelhantes	Características diferentes
Aarskog	Nariz pequeno com narinas antevertidas, filtro longo, maxilar hipoplásico e olhos afastados	Face arredondada, fendas palpebrais inclinadas para baixo e problemas de erupção dentária
Noonan	Ponte nasal baixa, olhos espaçados, epicanto amplo	Fissuras palpebrais inclinadas para baixo, ceratocone, boca larga, lábio superior saliente
Dubowitz	Fissuras palpebrais pequenas, olhos afastados, epicanto amplo	Órbita rasa, ponte nasal perto da frente, ponta nasal larga
Cornélia de Lange	Filtro longo, borda vermelha do lábio fina, anteversão das narinas e ponte nasal deprimida	Sobrancelha espessa única e em toda a largura da frente, cílios longos, boca voltada para baixo, palato alto, membros curtos e baixa estatura
Embriopatia pelo tolueno	Fissura palpebral pequena, borda vermelha do lábio superior fina, filtro nasal liso, hipoplasia da face	Micrognatia, grande fontanela anterior, boca voltada para baixo, diâmetro bifrontal estreito, anormalidades dos cabelos e das orelhas
Williams	Fissura palpebral pequena, nariz antevertido, filtro nasal longo, pregas epicânticas	Boca larga com lábios grossos, íris estrelada, doenças do tecido conjuntivo
Hidantoína fetal	Olhos afastados, ponte nasal deprimida	Nariz pequeno e lábio superior curvo
Fenilcetinúria materna com efeitos fetais	Fenda palpebral pequena, epicanto, filtro longo subdesenvolvido, borda vermelha do lábio superior fina	Nariz pequeno e antevertido, face arredondada, glabella proeminente
Valproico fetal	Olhos afastados, dobras epicânticas, nariz antevertido, filtro longo e fino, borda vermelha do lábio superior fina	Fronte alta, dobra infraorbitária, boca pequena

Fonte: *Fetal alcohol syndrome: guidelines for referral and diagnosis*.¹⁹

Diagnóstico intrauterino

Diferenças significativas do diâmetro orbital médio e biparietal do crânio e da medida fronto-talâmicas do cérebro foram observadas ao ultrassom nos fetos expostos ao álcool. No entanto, a maioria das características da SAF são dismorfias menores. Características envolvendo tecidos moles não podem ser avaliadas minuciosamente no ultrassom pré-natal. Além disso, deficiências cognitivas e comportamentais são frequentemente observadas em crianças com cérebros e com estruturas cranianas e faciais normais.⁸

Portanto, o uso das atuais técnicas de imagem para a identificação de fetos que serão afetados dentro do espectro FASD ainda não é uma ferramenta válida para o diagnóstico pré-natal. Mas a identificação de uma cabeça pequena e/ou uma anomalia comum da FASD, como a agenesia do corpo caloso, deve sempre induzir à pergunta sobre a presença da exposição fetal ao álcool.⁸

Referências

1. Lemoine P, Harouseau H, Borteyru JP, Menuet JC. Children of alcoholic parents observed anomalies: discussion of 127 cases. *Ther Drug Monit.* 2003;25(2):132-6.
2. Jones KL, Smith DW. Recognition of the fetal alcohol syndrome in early infancy. *Lancet.* 1973;2(7836):999-1001.
3. Bertrand J, Floyd RL, Weber MK. Guidelines for identifying and referring persons with fetal alcohol syndrome. *MMWR Recomm Rep.* 2005;54(RR-11):1-12.
4. Hoyme HE, May PA, Kalberg WO, Kodituwakku P, Gossage JP, Trujillo PM, et al. A practical clinical approach to diagnosis of fetal alcohol spectrum disorders: clarification of the 1996 Institute of Medicine criteria. *Pediatrics.* 2005;115(1):39-47.
5. Astley SJ. Profile of the first 1,400 patients receiving diagnostic evaluations for fetal alcohol spectrum disorder at the Washington state fetal alcohol syndrome diagnostic & Prevention network. *Can J Clin Pharmacol.* 2010;17(1):e132-e64.
6. Thackray H, Tiffit C. Fetal alcohol syndrome. *Pediatr Rev.* 2001;22(2):47-55.
7. Characteristics of Fetal Alcohol Spectrum Disorders [homepage on the Internet]. In: *Fetal Alcohol Spectrum Disorders Handbook*. Center for Disabilities Department of Pediatrics. Sanford School of Medicine [cited 2017 Aug 12]. Disponível em: <https://magnoliarecovery.org/articles/FASD/FASDHandbook.pdf>.
8. Del Campo M, Jones KL. A review of the physical features of the fetal alcohol spectrum disorders. *Eur J Med Genet.* 2017;60(1):55-64.

9. Cook JL, Green CR, Lilley CM, Anderson SM, Baldwin ME, Chudley AE, et al. Fetal alcohol spectrum disorder: a guideline for diagnosis across the lifespan. *CMAJ*. 2016;188(3):191-7.
10. Riley EP, Infante MA, Warren KR. Fetal alcohol spectrum disorders: an overview. *Neuropsychol Rev*. 2011;21(2):73-80.
11. O'Leary CM, Peadon E, Breen C, Elliott E [homepage on the Internet]. The effects of alcohol exposure in utero. In: Burns L, Elliott E, Black E, Breen C, editors. *Fetal Alcohol Spectrum Disorders in Australia: An update*. Monograph of the Intergovernmental committee on Drugs Working Party on Fetal Alcohol Spectrum Disorders [cited 2017 Aug 17]. Disponível em: [www.nationaldrugstrategy.gov.au/internet/drugstrategy/publishing.nsf/Content/55FEF3DF7E89405FCA257BB0007DF141/\\$File/FASD-2012-Monograph.pdf](http://www.nationaldrugstrategy.gov.au/internet/drugstrategy/publishing.nsf/Content/55FEF3DF7E89405FCA257BB0007DF141/$File/FASD-2012-Monograph.pdf).
12. Bearer CF [homepage on the Internet]. Markers to detect drinking during pregnancy. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA) [cited 2017 Aug 18]. Disponível em: <http://pubs.niaaa.nih.gov/publications/arh25-3/210-218.htm>.
13. Hoyme HE, Kalberg WO, Elliott AJ, Blankenship J, Buckley D, Marais AS, et al. Updated clinical guidelines for diagnosing fetal alcohol spectrum disorders. *Pediatrics*. 2016;138(2):e20154256.
14. Popova S, Lange S, Shield K, Mihic A, Chudley AE, Mukherjee RA, et al [homepage on the Internet]. Comorbidity of fetal alcohol spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis [cited 2017 Aug 12]. Disponível em: [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01345-8](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01345-8).
15. Chudley AE, Conry J, Cook JL, Looock C, Rosales T, LeBlanc N. Fetal alcohol spectrum disorder: Canadian guidelines for diagnosis. *CMAJ*. 2005;172(5 Suppl):1S-21S.
16. Mattson SN, Crocker N, Nguyen TT. Fetal alcohol spectrum disorders: neuropsychological and behavioral features. *Neuropsychol Rev*. 2011;21(2):81-101.
17. Williams JF, Smith VC, Committee on substance abuse. Fetal alcohol spectrum disorders. *Pediatrics*. 2015;136(5):e1396-1406.
18. Lebel C, Mattson SN, Riley EP, Jones KL, Adnams CM, May PA, et al. A longitudinal study of the long-term consequences of drinking during pregnancy: heavy in utero alcohol exposure disrupts the normal processes of brain development. *J Neurosci*. 2012;32(44):15243-51.
19. Fetal alcohol syndrome: guidelines for referral and diagnosis [homepage on the Internet]. National Center on Birth Defects and Developmental Disabilities, Centers for Control and Prevention, Department of Health and Human Services in coordination with National Task Force on Fetal Alcohol Syndrome

- and Fetal Alcohol Effect [cited 2017 Aug 11]. Disponível em: https://www.cdc.gov/ncbddd/fasd/documents/fas_guidelines_accessible.pdf.
20. Mattson SN, Schoenfeld AM, Riley EP [homepage on the Internet]. Teratogenic effects of alcohol on brain and behavior. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA) [cited 2017 Aug 12]. Disponível em: <https://pubs.niaaa.nih.gov/publications/arh25-3/185-191.htm>.
 21. Grinfeld H, Segre CA, Chadi G, Goldenberg S. O alcoolismo na gravidez e os efeitos na prole. *Rev Paul Pediatr*. 2000;18(1):41-9.
 22. Chaudhuri JD. Alcohol and the developing fetus – a review. *Med Sci Monit*. 2000;6(5):1031-41.
 23. Kuehn D, Aros S, Cassorla F, Avaria M, Unanue N, Henriquez, et al. A Prospective Cohort Study of the Prevalence of Growth, Facial, and Central Nervous System Abnormalities in Children with Heavy Prenatal Alcohol Exposure. *Alcohol Clin Exp Res*. 2012;36(10):1811-9.
 24. Strandberg-Larsen KG, Andersen A, Andersen P, Olsen J. Alcohol drinking pattern during pregnancy and risk of infant mortality. *Epidemiology*. 2009;20(6):884-91.
 25. Chasnoff I, Wells AM, Telford E, Schmidt C, Messer G. Neurodevelopmental functioning in children with FAS, pFAS, and ARND. *J Dev Behav Pediatr*. 2010;31(3):192-201.
 26. Suttie M, Foroud T, Wetherill L, Jacobson JL, Molteno CD, Meintjes EM, et al. Facial dysmorphism across the fetal alcohol spectrum. *Pediatrics*. 2013; 131(3):e779-e88.
 27. Lebel C, Rasmussen C, Wyper K, Walker L, Andrew G, Beaulieu C. Brain diffusion abnormalities in children with fetal alcohol spectrum disorder. *Alcohol Clin Exp Res*. 2008;32:1732-40.
 28. Chen X, Coles CD, Lynch ME, Hu X. Understanding specific effects of prenatal alcohol exposure on brain structure in young adults. *Hum Brain Mapp*. 2012;33(7):1663-76.
 29. O'Leary CM, Watson L, D'Antoine H, Stanley F, Bower C. Heavy maternal alcohol consumption and cerebral palsy in the offspring. *Dev Med Child Neuro*. 2012;54(3):224-30.
 30. Foroud T, Wetherill L, Vinci-Booher S, Moore ES, Ward RE, Hoyme HE, et al. Relation over time between facial measurements and cognitive outcomes in fetal alcohol exposed children. *Alcohol Clin Exp Res*. 2012;36(9):1634-46.
 31. Gautam P, Nuñez SC, Narr KL, Kan EC, Sowell ER. Effects of prenatal alcohol exposure on the development of white matter volume and change in executive function. *Neuroimage Clin*. 2014;4(5):19-27.
 32. Jones MW, Bass WT. Fetal alcohol syndrome. *Neonatal Nets* 2003;22(3):63-70.

33. Mennella JA, Beauchamp GK. The transfer of alcohol to human milk. Effects on flavor and the infant's behavior. *N Engl J Med*. 1991;325(14):981-5.
34. Mennella J. Infant's suckling responses to the flavor of alcohol in mother's milk. *Alcohol Clin Exp Res*. 1997;21(4):581-5.
35. Giglia RC, Binns CW. Alcohol, pregnancy and breastfeeding; a comparison of the 1995 and 2001 National Health Survey data. *Breastfeed Rev*. 2008;16(1):17-24.
36. Mennella J, Gerrish CJ. Effects of exposure to alcohol in mothers's milk on infant sleep. *Pediatrics*. 1998;101(5):1-5.
37. Mennella J [homepage on the Internet]. Alcohol's effect on lactation. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA) [cited 2014 Aug 18]. Disponível em: <https://pubs.niaaa.nih.gov/publications/arh25-3/230-234.htm>.
38. Hannigan JH, Armant DR. Alcohol in pregnancy and neonatal outcome. *Semin Neonatol*. 2000;5(3):243-54.
39. Astley SJ, Clarren SK. Diagnosing the full spectrum of fetal alcohol-exposed individuals: introducing the 4-digit diagnostic code. *Alcohol Alcohol*. 2000;35(4):400-10.
40. Mesquita MA, Segre CA. Medida da fissura palpebral e da borda vermelha do lábio superior de recém-nascidos com idade gestacional de 25 a 43 semanas. *Einstein*. 2011;9(3 Pt 1):283-7.
41. Hoyme HE, Hoyme DB, Elliott AJ, Blankenship J, Kalberg WO, Buckley D, et al. A south African mixed race lip/philtrum guide for diagnosis of fetal alcohol spectrum disorders. *Am J Med Genet A*. 2015;167A:752-5.
42. Landgraf MN, Nothacker M, Heinen F. Diagnosis of fetal alcohol syndrome (FAS): German guideline version 2013. *Eur J Paediatr Neurol*. 2013;17(5):43-6.
43. Hagan Jr JF, Balachova T, Bertrand J, Chasnoff I, Dang E, Fernandez-Baca D, et al. Neurobehavioral disorder associated with prenatal alcohol exposure. *Pediatrics*. 2016;138(4):e20151553.
44. Bearer CF. Meconium as a biological marker of prenatal exposure. *Ambul Pediatr*. 2003;3(1):40-3.
45. Zelnor I, Shor S, Lynn H, Roukema H, Lum L, Eisinga K, et al. Neonatal screening for prenatal alcohol exposure: Assessment of voluntary maternal participation in an open meconium screening program. *Alcohol*. 2012;46(3):269-76.
46. Bearer CF, Salvator AE, Lee S, Buck K, Singer LA. A comparison of FAEE in meconium to maternal self reported drinking in predicting neurodevelopment. *Pediatr Res*. 2001;49:183A.

Efeitos do álcool na gestante, no feto e no recém-nascido: tratamento e prevenção

Conceição Aparecida de Mattos Segre

Tratamento

A exposição ao álcool na vida intrauterina pode levar a consequências devastadoras, indicando a necessidade prementosa de intervenções terapêuticas. O ideal seria que houvesse um tratamento *in útero*, contudo esse tipo de tratamento ainda se acha sob investigação. Agentes antioxidantes, incluindo superóxido desmutase, vitamina C, vitamina E e extratos de chá verde têm sido estudados, bem como agonistas da serotonina, mas nenhuma droga ainda foi aprovada para uso clínico.¹

As lesões provocadas pela exposição do feto ao álcool durante a gestação não têm tratamento, no seu sentido curativo. Até o momento, dispõem-se apenas de medidas de suporte, intervenções que são propostas para as crianças e para suas famílias que podem minimizar os danos causados e ajudam a diminuir os sentimentos de falência e culpa. Em função das desabilidades persistentes, as intervenções que se fazem necessárias devem ser permanentes e durar toda a vida da pessoa atingida.^{1,2}

Ao mesmo tempo em que a criança acometida deve ser objeto de tratamento, sua mãe deve ser encaminhada a serviço de recuperação de drogaditos e seus irmãos devem ser examinados quanto à possibilidade de ocorrência de FASD.¹

As inúmeras alterações, tais como comprometimento cognitivo, comportamental, social e emocional, dificuldades de aprendizado, problemas de memória, atrasos na linguagem, transtornos do *déficit* de atenção e hiperatividade, demandam intervenções precoces, que são uma consequência de um diagnóstico também precoce.^{2,3} Essas intervenções devem se efetivar no âmbito governamental, educacional, parental, das equipes de saúde, abrangendo ainda treinamento dos afetados.^{3,4}

Intervenções pertinentes ao âmbito das autoridades de Saúde: promover o dimensionamento do problema; a educação dos profissionais de saúde; a elaboração de legislação pró-ativa pertinente (intervenções em preços e impostos de bebidas alcoólicas, regulação do *marketing* de bebidas); a divulgação dos efeitos lesivos do álcool nas comunidades e oferecer suporte às famílias de crianças e adolescentes afetados por meio da atuação das equipes de saúde.⁵

Intervenções pertinentes ao âmbito parental: como as crianças afetadas podem representar um desafio constante para seus pais, é necessária uma intervenção terapêutica para promover a interação pais-crianças, com o intuito de diminuir o estresse parental e melhorar os cuidados em relação a elas.⁶ Cuidadores e pais devem, portanto, receber contínuo apoio psicológico. Além disso, é necessário ensinar aos pais como responder às deficiências de seus filhos para fazer com que essas crianças possam desenvolver sua capacidade de autorregulação.⁴

Os pais devem receber também instruções sobre como transmitir a essas crianças o desenvolvimento de habilidades sociais,⁷ uma vez que mostram uma profunda dificuldade em entender regras sociais, a processar informações sociais, têm dificuldade de comunicação e exibem uma conduta francamente antissocial.⁸ O papel dos pais ou cuidadores nesse contexto é muito importante, pois tais habilidades podem ser desenvolvidas por meio de instruções simples sobre as condutas sociais, ensaiando-as em casa com os pais.⁴

Outro aspecto importante a ser levado em conta é que essas crianças apresentam maior risco para acidentes, em função de sua impulsividade, julgamentos inadequados e dificuldade em inibir condutas.⁹ Dessa forma, Coles et al.¹⁰ propuseram a utilização de jogos de computador que poderiam ajudar a contornar esse problema.

Pais biológicos, pais adotivos, famílias estendidas, cuidadores e serviços devem procurar junto às equipes de saúde os conhecimentos que os tornem habilitados a identificar as melhores formas de adaptar o meio ambiente às necessidades da criança, para que mudanças venham a ocorrer nessas crianças, em função de educação e orientação permanentes.

Intervenções pertinentes ao âmbito educacional: na escola, algumas adaptações se fazem necessárias, tais como minimizar as distrações visuais e auditivas; usar materiais facilmente visualizados, claramente organizados e apoio visual para realização de tarefas.⁵

É necessária a implementação de rotinas diárias, a promoção de práticas repetitivas, para que essas crianças possam adquirir habilidades; a

explicação detalhada das relações de causa/efeito; a explicação minuciosa de instruções verbais, passo a passo; o uso de material visual para acompanhar as instruções verbais.

Os professores também necessitam suporte e recursos educacionais, pois o aluno com FASD requer muito de seu tempo e atenção.⁴ Os professores devem ser capacitados em relação à FASD para que possam entender as necessidades e limitações dessas crianças e adolescentes.

Para essa população também são recomendadas intervenções em relação às habilidades acadêmicas como, por exemplo, treinamento para melhorar as habilidades em matemática, linguagem e memória.^{11,12}

Intervenções pertinentes ao âmbito da equipe de saúde: a equipe de saúde (médicos, enfermeiros, psicólogos, fonoaudiólogos, fisioterapeutas, assistentes sociais, terapeutas ocupacionais) precisa ser capacitada para o reconhecimento precoce da FASD e receber orientação adequada para desenvolver o tratamento de suporte em suas respectivas áreas. Técnicas de intervenção incluem sessões recorrentes individualizadas, atividades em pequenos grupos, jogos de realidade virtual, objetivando melhoria das habilidades sociais da criança, seu desempenho em matemática e leitura, além de desenvolver conhecimentos relativos à segurança pessoal, por exemplo, em relação ao fogo.¹

Às equipes de saúde cabe ainda um trabalho multidisciplinar junto às comunidades, para divulgar conhecimentos sobre a FASD, por meio de visitas domiciliares de crianças diagnosticadas com o problema, avaliando a estrutura familiar e encaminhando para tratamento específico as mães (prioritariamente) e familiares de crianças afetadas.

Outros problemas que necessitam intervenção

Não é raro que pais e cuidadores enxerguem a criança ou o adolescente com FASD como resistente ou não cooperativo com o tratamento, contudo, é muito provável que as intervenções que estão sendo empregadas não sejam as mais adequadas, de modo que precisem ser revistas e adaptadas às circunstâncias. Esses indivíduos precisam de intervenções durante toda a vida pelo grave risco que apresentam de drogadição (incluindo, nas mulheres, ingestão de álcool durante futuras gestações, perpetuando o problema), conduta sexual inapropriada e problemas com a lei.⁴

A exposição intrauterina ao álcool, por levar os indivíduos a apresentarem, além das alterações faciais e mentais, problemas cardíacos, esqueléticos, dentários, deficiência sensorial, entre outros, vai exigir vigilância médica e seguimento para essas diferentes ocorrências durante toda a vida.⁴

À sociedade, como um todo (aqui incluídas as universidades e as sociedades de especialidades), caberia envolvimento com afinco no sentido de colaborar com a educação das comunidades quanto aos problemas advindos dos efeitos nocivos do álcool sobre a descendência.

Intervenções farmacológicas: são meramente sintomáticas. Medicamentos estimulantes não mostraram melhora nos resultados, ou até mesmo piora. Como essas crianças com frequência apresentam *déficit* de atenção e hiperatividade, os neurolépticos podem melhorar os resultados.¹³

Inúmeros estudos, ainda em fase experimental, testam outras drogas e procedimentos. Assim, evidências indicam que o lítio é capaz de melhorar a neuroapoptose induzida pelo etanol e inibir a diferenciação neuronal *in vivo* e *in vitro*. Sua administração, contudo, ainda não pode ser recomendada como um tratamento potencial da neurotoxicidade do etanol.¹⁴ Foi evidenciado, em ratas prenhez consumidoras de álcool, que folato, colina e vitamina A – doadores metílicos - podem diminuir os efeitos do álcool e reduzir a gravidade e a prevalência de FASD.¹⁵ Em modelo murino, a exposição ao etanol *in utero* ou durante a lactação, o uso do fenofibrato mostrou melhoras relativas às desordens psicocomportamentais.¹⁶ A administração intravenosa de um complexo de células tronco neurais em ratos sinalizaria um potencial terapêutico em FASD.¹⁷

Pode-se concluir, portanto, que as lesões provocadas no feto *in utero* são para toda a vida e que crianças e adolescentes com FASD necessitam diagnóstico e intervenções precoces. Essas intervenções são, contudo, paliativas, devem ter caráter multidisciplinar e irão se estender por toda a vida do indivíduo afetado.

Prevenção

Os efeitos do álcool sobre o feto e o RN são totalmente preveníveis. Efetivamente, a prevenção é a única maneira que se dispõe para evitar a FASD e somente pode ser atingida por meio da abstinência total de álcool durante a gestação e para mulheres que queiram engravidar.

Não se conhece até o momento nenhum nível de alcoolemia abaixo do qual não ocorram os efeitos do álcool e mesmo para gestantes que bebam moderadamente há riscos de prematuridade, baixo peso ao nascer e asfixia neonatal.^{18,19}

Abstinência total de álcool para mulheres que desejem engravidar, embora seja o ideal, não é, contudo, fácil de se conseguir, pois 50% das gestações não são planejadas; 40% das gestações não são reconhecidas

antes da 5ª semana; 47,3% das mulheres bebem sem saber que estão grávidas e 19,5% bebe, mesmo sabendo estar grávida.^{20,21} Estudo feito em uma população carente da cidade de São Paulo mostrou que 33,3% das gestantes ingeriam álcool em algum momento da gestação e 21,4% o faziam até o final da gestação.²²

Estratégias de prevenção primária: universalmente, programas de prevenção primária são destinados a educar um amplo público-alvo sobre os riscos de beber durante a gravidez, incluindo distribuição de material educativo (cartazes são muito eficientes), campanhas de mídia, em rádio, TV, jornais, internet. O papel do Estado é de capital importância, com medidas que visem aumentar impostos sobre bebidas alcoólicas; controlar os pontos de venda promovendo regulação de sua densidade geográfica; estabelecer limites de horário de vendas e regulamentar a propaganda.²³

Estratégias de prevenção secundária e terciária: estas estratégias são dirigidas a um grupo específico de mulheres, quais sejam a todas as gestantes que abusaram do álcool em uma gestação anterior, dependendo da população envolvida.²⁴ A estratégia pode ser representada por uma intervenção curta, com o estabelecimento de metas, distribuição de material escrito para esclarecimento e ajuda e técnicas para a modificação de comportamento que podem ser aplicadas em qualquer unidade de saúde.²⁵ Já as estratégias de intervenção ampliada são destinadas a mulheres de alto risco, bebedoras contumazes. Nesses casos, as gestantes deverão se submeter a sessões múltiplas, por semanas ou meses, com clínicos, assistentes sociais e especialistas em drogadição.²⁴

Assim, programas no âmbito da Saúde Pública deveriam ser criados para atender às estratégias de prevenção primária, secundária e terciária, a fim de esclarecer e orientar as gestantes sobre os efeitos desastrosos do álcool sobre os fetos, salientando que as consequências são irreversíveis e que não há tratamento possível.

Por outro lado, cabe também às sociedades de profissionais da saúde das especialidades envolvidas um papel importante na divulgação e orientação sobre os inúmeros problemas causados pela exposição intrauterina ao álcool.

Alguns desafios se apresentam, contudo. Falta uma real percepção da sociedade em geral sobre a gravidade do problema. Existem muitos mitos, como por exemplo “a síndrome alcoólica fetal é muito rara”, ou “minha mãe bebia e não me aconteceu nada”, ou ainda “meu médico disse que beber um pouquinho não faz mal”...

Considerando-se que 80% das crianças cujas mães são bebedoras pesadas apresentam uma ou mais anormalidades associadas ao álcool,²⁶ sem sombra de dúvida, podemos concluir que:

ÁLCOOL + GRAVIDEZ = TOLERÂNCIA ZERO!

Referências

1. Pruett D, Waterman EH, Caughey AB. Fetal alcohol exposure: consequences, diagnosis, and treatment. *Obstet Gynecol Surv.* 2013;68(1):62-9.
2. Segre CA. Tratamento e prevenção. In: Segre CA, Costa HP, Grinfeld H, Börder LM, Freitas M, Mesquita MA, editors. *Efeitos do álcool na gestante, no feto e no recém-nascido.* São Paulo: Sociedade de Pediatria de São Paulo; 2010.p.67-72.
3. Streissguth AP, Bookstein FL, Barr HM, Sampson PD, O'Malley K, Young JK. Risk factors for adverse life outcomes in fetal alcohol syndrome and fetal alcohol effects. *Dev Behav Pediatr.* 2004;25(4):228-38.
4. Paley B, O'Connor MJ. Intervention for individuals with fetal alcohol spectrum disorders: treatment approaches and case management. *Dev Disabil Res Rev.* 2009;15(3):258-67.
5. Giesbrecht N, Sapag JC, Pemjean A, Marquez J, Khenti A, Rehm J, et al. A national alcohol strategy for Chile: rationale, development, content and status of implementation. *Int J Alcohol Drug Res.* 2013;2(2):17-29.
6. Bertrand J. Interventions for children with fetal alcohol spectrum disorders (FASDs): overview of findings for five innovative research projects. *Res Dev Disab.* 2009;30(5):986-1006.
7. Frankel F, Myatt R. *Children's friendship training.* New York: Brunner-Routledge; 2003.
8. McGee CL, Bjorkquist OA, Price JM, Mattson SN, Riley EP. Social information processing skills in children with histories of heavy prenatal alcohol exposure. *J Abnorm Child Psychol.* 2009;37(6):817-30.
9. Sherrard J, Ozanne-Smith J, Staines C. Prevention of unintentional injury to people with intellectual disability: a review of the evidence. *J Intellect Disabil Res.* 2004;48(Pt 7):639-45. Review.
10. Coles CD, Strickland DC, Padgett L, Bellmoff L. Games that "work":

- using computer games to teach alcohol-affected children about fire and street safety. *Res Dev Disabil.* 2007;28(5):518-30.
11. Kable JA, Coles CD, Taddeo E. Socio-cognitive habilitation using the math interactive learning experience program for alcohol-affected children. *Alcohol Clin Exp Res.* 2007;31(8):1425-34.
 12. Loomes C, Rasmussen C, Pei J, Manji S, Andrew G. The effect of rehearsal training on working memory span of children with fetal alcohol spectrum disorder. *Res Dev Disabil.* 2008;29(2):113-24.
 13. Frankel F, Paley B, Marquardt R, O'Connor M. Stimulants, neuroleptics, and children's friendship training for children with fetal alcohol spectrum disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2006;16(6):777-89.
 14. Luo J. Lithium-mediated protection against ethanol neurotoxicity. *Front Neurosci.* 2010;4:41. eCollection 2010.
 15. Ballard MS, Sun M, Ko J. Vitamin A, folate, and choline as a possible preventive intervention to fetal alcohol syndrome. *Med Hypotheses.* 2012;78(4):489-93.
 16. Marche K, Danel T, Bordet R. Fetal alcohol-induced hyperactivity is reversed by treatment with the PPAR α agonist fenofibrate in a rat model. *Psychopharmacology (Berl).* 2011;214(1):285-96.
 17. Shirasaka T, Hashimoto E, Ukai W, Yoshinaga T, Ishii T, Tateno M, et al. Stem cell therapy: social recognition recovery in a FASD model. *Transl Psychiatry.* 2012;13;2:e188.
 18. Meyer-Leu Y, Lemola S, Daepfen JB, Deriaz O, Gerber S. Association of moderate alcohol use and binge drinking during pregnancy with neonatal health. *Alcohol Clin Exp Res.* 2011;35(9):1669-77.
 19. Toutain S, Simmat-Durand L, Crenn-Hébert C, Simonpoli AM, Vellut N, Genest L, et al. Consequences for the newborn of alcohol consumption during pregnancy. *Arch Pediatr.* 2010;17(9):1273-80.
 20. O'Leary-Moore SK, Lipinsky RJ, Hammond P, Budin F, Oguz I, Styner MA, et al. Magnetic resonance imaging-based investigation of exposure. 5th International Conference on Fetal Alcohol Syndrome. February 27-March 2; 2013. Vancouver, BC, Canada.
 21. Halliday J. Asking question about alcohol in pregnancy (AQUA): pregnancy alcohol exposure measured in a longitudinal cohort study in Australia. 5th International Conference on Fetal Alcohol Syndrome. February 27-March 2; 2013. Vancouver, BC, Canada.
 22. Mesquita MA, Segre CA. Frequência dos efeitos do álcool no feto e padrão de consumo de bebidas alcoólicas pelas gestantes de

- maternidade pública da cidade de São Paulo. *Rev Bras Crescimento Desenvolv Hum.* 2009;19(1):63-77.
23. Kelly-Weeder S, Phillips K, Rounseville S. Effectiveness of public health programs for decreasing alcohol consumption. *Patient Intell.* May 12, 2011; 2011(3): 29-38.
 24. Elliot L, Coleman K, Suebwongpat A, Norris S. Fetal alcohol spectrum disorders (FASD). Systematic reviews of prevention, diagnosis and management. *HSAC Report.* 2008;1(9):1-533. Review.
 25. Chang G. Brief interventions for problem drinking and women. *J Subst Abuse Treat.* 2002;23(1):1-7.
 26. Kuehn D, Aros S, Cassorla F, Avaria M, Unanue N, Henriquez C, et al. A prospective cohort study of the prevalence of growth, facial, and central nervous system abnormalities in children with heavy prenatal alcohol exposure. *Alcohol Clin Exp Res.* 2012;36(10):1811.

Prognóstico e seguimento do recém-nascido com SAF

Marcia de Feitas

Uma primeira pergunta que surge é: qual o futuro da criança portadora de espectro de desordens fetais alcoólicas (FASD)? O prognóstico para os indivíduos com FASD é muito variado. Uma série de problemas que se apresenta pode ser elencada da seguinte forma:¹ problemas de saúde mental (95%); confinamento na prisão, em centro de tratamento de drogas ou álcool ou em instituição para doentes mentais (55%); problemas com a lei (60%); comportamento sexual inadequado (52%); incapacidade de viver de forma independente (82%); interrupção da escola e problemas com o emprego (70%); problemas de álcool e drogas (superior a 50% nos indivíduos do sexo masculino e 70% nos indivíduos do sexo feminino). Os distúrbios decorrentes do FASD representam uma série de condições prejudiciais, não apenas ao indivíduo afetado, mas para familiares e toda a sociedade.

Um estudo de metanálise que incluiu 23 artigos, sendo que 16 foram abordados na metanálise, e que utilizou o sistema Achenbach de Avaliações Baseadas Empiricamente (ASEBA) para avaliar o comportamento infantil em crianças com FASD, reforça os problemas comportamentais encontrados nesses indivíduos. Além disso, propõem que a exposição pré-natal ao álcool seja considerada um diagnóstico diferencial em toda a criança com problemas de comportamento.²

Entre os transtornos neuropsicológicos, o transtorno do *déficit* de atenção e hiperatividade (TDAH) pode ocorrer em 50 a 95% dos casos.^{3,4} Mas há diferenças entre a apresentação do TDAH genético e TDAH considerado como comorbidade do FASD: no TDAH genético as maiores dificuldades estão no focar a atenção em tarefas, enquanto no TDAH do FASD as maiores dificuldades estão relacionadas ao processamento visual/espacial, na codificação de informações e na adaptabilidade para completar tarefas.

Estudo multicêntrico realizado pela Iniciativa de Colaboração sobre FASD (CIFASD), em 317 crianças na faixa etária entre 8 e 16 anos, divididas em quatro grupos, assim constituídos: crianças com exposição pré-natal ao álcool com TDAH, crianças com exposição ao álcool no período pré-natal e sem TDAH, crianças com TDAH e crianças controle sem alterações, mostrou que nas crianças expostas ao álcool, na fase do pré-natal, os *déficits* comportamentais adaptativos estavam aumentados em todos os domínios e quando havia associação ao TDAH houve maior alteração para habilidades de comunicação. Chamou a atenção também nesse trabalho o fato de os pais de crianças com exposição pré-natal ao álcool e TDAH apresentarem maiores dificuldades em comunicar suas necessidades, transmitir informações importantes e relatar contas detalhadas de eventos passados quando comparados aos pais das demais crianças controles.⁵

Ainda relacionado aos distúrbios comportamentais, Lange et al.⁶ identificaram que o TDAH é a comorbidade mais comum entre crianças com FASD, da ordem de 52,9%, segundo esses autores. Na sequência: transtorno desafiador de oposição (12,9%), transtorno de conduta (7,0%) e autismo (2,6%). Comparativamente à população geral nos EUA: TDAH tem frequência 15 vezes maior; autismo, duas vezes maior; transtornos de conduta, três vezes maior e cinco vezes maior para transtorno desafiador de oposição.

Quadros depressivos e desordem bipolar não são raros.⁷ Crianças e adolescentes com FASD sentem-se “diferentes” – sentimentos de solidão, dependência e necessidade de vencer as limitações.⁸

Crianças com FASD apresentam maior número de internações hospitalares e maior tempo de internação do que os controles não portadores. Os problemas têm sido os mais variados: otite média, pneumonia, desidratação, anemia, falência de crescimento, abuso sexual, problemas com alimentação, gastroenterite, bronquite, mas o que é mais grave é que frequentemente são negligenciadas. Crises convulsivas podem ser observadas em 3 a 21% de crianças com FASD, o que torna essencial uma avaliação de neuroimagem (muitas dessas convulsões estão relacionadas às diferentes anomalias estruturais decorrentes da doença) e exames de eletrofisiologia, pois muitas dessas crianças podem desenvolver quadros epiléticos de difícil controle à farmacoterapia.^{9,10}

Outros problemas a serem considerados: o consumo de álcool materno acha-se associado a problemas dentários relacionados a alterações dos tecidos moles;¹¹ deficiência auditiva – identificada por

magnetoencefalografia; disfunção vestibular;¹² problemas oculares – deficiência visual, hipoplasia do nervo ótico, alterações de vasos retinianos.¹ Outros defeitos congênitos: 4,6%, segundo O’Leary et al.¹³ Baumann et al.¹⁴ relatam uma frequência de 4,3%. Mesquita e Segre,¹⁵ em estudo feito na cidade de São Paulo, entre 1.964 recém-nascidos de uma população carente, encontraram 76 crianças com FASD (38,7/1.000 nascidos vivos), dos quais 10 com malformações (13,1%).

Carter et al.,¹⁶ estudando o desenvolvimento até os 9 anos de 85 crianças, cujas mães referiam ser consumidoras pesadas de álcool durante a gravidez, verificaram que a restrição de crescimento permanecia e o perímetro cefálico continuava diminuído em relação à idade. Uma coorte de 480 crianças foi seguida até os 19 anos, cujas mães eram alcoolistas leves, moderadas ou pesadas e foi verificado que a exposição pré-natal ao álcool estava associada à redução longitudinal do peso, altura e índice de massa corpórea. Crianças submetidas à exposição leve a moderada apresentavam efeitos mais graves na infância do que mais tardiamente. Naquelas em que a exposição foi pesada, os efeitos eram mais evidentes, da mesma forma que em crianças cujas mães tinham peso pré-gestacional baixo.¹⁷

Estudos canadenses mostraram que adolescentes com FASD apresentam 19 vezes mais probabilidade de serem presos do que adolescentes não portadores de FASD.¹⁸

A mortalidade de crianças com FASD é maior que a da população geral e irmãos de indivíduos com FASD apresentam também maiores taxas de mortalidade infantil.¹⁹ Estudo que envolveu 79.216 mães da Coorte Nacional de Nascimentos da Dinamarca (*Danish National Birth Cohort*) entre 1996 e 2002, analisou 279 óbitos entre as crianças nascidas no período e que faleceram durante o 1º ano de vida. Verificou-se que as crianças nascidas a termo apresentavam um aumento da mortalidade pós-neonatal associada com a ingestão pela mãe de mais de 4 *drinks* por semana ou em tipo *binge drinking* em mais de 3 ocasiões durante a gestação.²⁰

Torna-se evidente que os cuidados com as crianças com FASD envolvem atendimento médico (em várias especialidades, conforme o caso), psicológico, social, ações de prevenção para eles próprios e seus familiares, enfim, a atuação de uma equipe multiprofissional. O atendimento a essas crianças, não aquelas com a SAF completa, mas para indivíduos com dificuldades de aprendizado e/ou comportamentais, sem alterações físicas ou dismórficas e com a exposição pré-natal ao álcool conhecida, precisa ser avaliado para que seus problemas sejam identificados e tratados precocemente. Por outro lado, indivíduos com alterações dismórficas

sugestivas de SAF, mas com exposição pré-natal ao álcool desconhecida, também precisam ser avaliados para que, da mesma forma, seus problemas sejam igualmente identificados e tratados precocemente.

Os especialistas necessitam seguir um plano de tratamento de maneira a maximizar a habilidade de cada criança, minimizando os fatores de risco negativos ao longo da sua vida e estar em permanente contato entre si e os familiares desse paciente. As mães que se sentem culpadas e/ou censuradas devem ser encaminhadas para um serviço onde sejam adequadamente avaliadas e acompanhadas. A terapia familiar e encaminhamento materno para serviços de referência de álcool e drogas são de fundamental importância. Um serviço social deve acompanhar a mãe alcoólatra e o seu filho, fazendo uma cuidadosa avaliação para determinar, em cada caso, se é mais saudável que a criança permaneça no seu ambiente familiar ou receba os cuidados de um serviço de adoção. Na recuperação, devem-se destacar e promover as ações de reinserção familiar, social e ocupacional.²¹

Ensaio piloto em famílias (ou cuidadores primários) de 30 crianças portadoras de FASD ou que foram expostas ao álcool na vida pré-natal, com idades entre 4 e 8 anos, cuja intervenção decorreu por um período de 30 semanas, resultou não apenas em maior controle emocional, comportamental e autoestima da criança, como um maior conhecimento do cuidador sobre FASD, com melhor aprendizado e uso de práticas de apoio e de parentalidade direcionadas às necessidades dessas crianças.²²

Outro estudo que envolveu crianças pré-escolares expostas ao álcool, familiares e a comunidade observou resultados semelhantes ao estudo anterior, com maior apropriação dos pais nos cuidados com seus filhos e melhora no comportamento dos pacientes afetados.²³

O atendimento ambulatorial aos pacientes com FASD deve seguir protocolos semelhantes àqueles destinados a recém-nascido (RN) de risco.²⁴ Assim, a rotina de trabalho deve:

- Avaliar o crescimento: medidas de peso, comprimento e perímetro cefálico constituem a primeira ação a ser praticada independente do motivo da consulta. Essas medidas fornecem um dos mais simples e melhores parâmetros de avaliação do bem-estar da criança.
- Fazer avaliação neuromotora, por meio da observação da atividade espontânea, avaliação do tônus, do padrão postural, dos reflexos primitivos e da motricidade fina.
- Fazer avaliação da audição.
- Fazer avaliação da linguagem.
- Fazer avaliação oftalmológica.

- Fazer avaliação do desenvolvimento por meio de testes específicos: teste de desenvolvimento de Gesell; escala de desenvolvimento de Denver; teste de Bayley e outros (a critério do especialista).
- Avaliar os aspectos comportamentais da criança.
- Promover a estimulação e estabelecer a intervenção adequada ao caso.
- Promover a orientação aos pais.

Faz-se *mister* trabalhar sempre em parceria com a escola, sugerindo estratégias no sentido de uma atuação integrada entre a família e a escola. Podem-se destacar alguns aspectos, segundo Pinho et al.:²¹

- Estabelecer um currículo próprio e funcional.
- Trabalhar com a criança no sentido da promoção cognitiva, procurando estimular capacidades como a atenção, concentração, percepção e memória.
- Trabalhar no sentido da modificação do comportamento desadaptativo e diminuir o comportamento hipercinésico e a impulsividade, promovendo o autocontrole.
- Trabalhar ao nível da aquisição das noções de regras e limites.
- Promover na criança a aquisição de competências sociais de modo a estabelecer relações interpessoais adequadas sem recorrer à agressividade.
- Desenvolver formas adaptativas para lidar com a frustração, aprendendo a aceitar e a lidar com as emoções negativas e simultaneamente desenvolvendo a capacidade para “pensar antes de agir”.
- Promover a autoestima e a capacidade de resolução de problemas.
- Conceber e organizar, dentro do possível, um programa de treino parental, com o objetivo de promover na família competências básicas e noções sobre comportamentos/estilos de vida saudável.
- Potencializar recursos e trabalhar estratégias específicas para lidar com a criança, para além de poder funcionar como suporte social.

Recentemente, Hanlon-Dearman et al.²⁵ têm utilizado serviços de telessaúde para avaliação, diagnóstico e *follow-up* de FASD. As famílias aprovam a utilização dessa tecnologia por permitir que permaneçam nas suas comunidades, mas conectadas com sistemas de suporte.

Todos esses cuidados por parte da equipe de saúde, das escolas e de outras instâncias que se fizerem necessariamente envolvidas, provocando custos diretos e indiretos, tornariam a avaliação dos custos desse atendimento uma consequência imediata, contudo os dados a respeito

são escassos. Popova et al.,²⁶ no Canadá, analisando dados referentes a 2010/11, estimam que, por ano, os custos apenas para o diagnóstico de crianças com FASD possa variar de \$3,110 a \$4,570 de dólares canadenses por pessoa.²⁶ Stade et al.,²⁷ ainda no Canadá, considerando uma prevalência de 9 casos/1.000 nascimentos, com dados referentes a 2007, fazendo uma avaliação de custos totais de pacientes portadores de FASD, do nascimento aos 53 anos de idade, calcularam que são gastos anualmente \$5,3 bilhões de dólares canadenses ou \$21.642 dólares canadenses por pessoa/ano. Harwood,²⁸ nos Estados Unidos, calcula que os custos totais para pacientes com a síndrome completa, com dados de 2003, sejam de US\$6,5 bilhões. Estudo recente na Suécia, visando estimar o custo anual para a sociedade de portadores da síndrome alcoólica fetal (SAF), com ênfase nas incapacidades secundárias consideradas viáveis para serem limitadas por meio de intervenções precoces, mostrou que o custo anual do SAF foi estimado em €76,000 por criança (0-17 anos) e €110,000 por adulto (18-74 anos), correspondendo a €1,6 bilhão por ano na população sueca, usando uma prevalência de FASD de 0,2%.²⁹ Aqui no Brasil, sequer sabemos a prevalência de SAF/FASD.

Referências

1. Freitas M, Mesquita MA. Seguimento das crianças com síndrome alcoólica fetal. In: Segre CA, Costa HP, Grinfeld H, Börder LM, Freitas M, Mesquita MA, editors. Efeitos do álcool na gestante, no feto e no recém-nascido. São Paulo: Sociedade de Pediatria de São Paulo; 2010.p.73-82.
2. Tsang TW, Lucas BR, Heather Olson HC, Pinto RZ, Elliott EJ. Prenatal alcohol exposure, fasd, and child behavior: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2016;137(3):e20152542.
3. Fryer SL, McGee CL, Matt GE, Riley EP, Mattson SN. Evaluation of psychopathological conditions in children with heavy prenatal alcohol exposure. *Pediatrics*. 2007;119(3):e733-41.
4. Mattson SN, Crocker N, Nguyen TT. Fetal alcohol spectrum disorders: neuropsychological and behavioral features. *Neuropsychol Rev*. 2011; 21(2):81-101.
5. Ware AL, Glass L, Crocker N, Deweese BN, Coles CD, Kable JA, et al. Effects of Prenatal alcohol exposure and ADHD on adaptive functioning. *Alcohol Clin Exp Res*. 2014;38(5):1439-47.
6. Lange S, Rehm J, Anagnostou E, Popova S. Prevalence of externalizing disorders and autism spectrum disorder among children with fetal

- alcohol spectrum disorder: systematic review and meta-analysis. *Biochem Cell Biol.* 2017 [Epub ahead of print].
7. Pruett D, Waterman EH, Caughey AB. Fetal alcohol exposure: consequences, diagnosis, and treatment. *Obstet Gynecol Surv.* 2013;68(1):62-91.
 8. Stade B, Beyene J, Buller K, Ross S, Patterson K, Stevens B, et al. Feeling different: the experience of living with fetal alcohol spectrum disorder. *J Popul Ther Clin Pharmacol.* 2011;18(3):e475-85.
 9. Kvigne VL, Leonardson GR, Borzelleca J, Neff-Smith M, Welty TK. Hospitalizations of children who have fetal alcohol syndrome or incomplete fetal alcohol syndrome. *S D Med.* 2009;62(3):97, 99, 101-3.
 10. Nicita F, Verrotti A, Pruna D, Striano P, Capovilla G, Savasta S, et al. Seizures in fetal alcohol spectrum disorders: Evaluation of clinical, electroencephalographic, and neuroradiologic features in a pediatric case series. *Epilepsia.* 2014;55(6):e60-6.
 11. O'Leary CM, Slack-Smith LM. Dental hospital admissions in the children of mothers with an alcohol-related diagnosis: a population-based, data-linkage study. *J Pediatr.* 2013;163(2):515-520.e1.
 12. Stephen JM, Coffman BA, Stone DB, Kodituwakku P. Differences in MEG gamma oscillatory power during performance of a prosaccade task in adolescents with FASD. *Front Hum Neurosci.* 2013;7:900.
 13. O'Leary CM, Nassar N, Kurinczuk JJ, de Klerk N, Geelhoed E, Elliott EJ, et al. Prenatal alcohol exposure and risk of birth defects. *Pediatrics.* 2010;126(4):e843-50.
 14. Baumann P, Schild C, Hume RF, Sokol RJ. Alcohol abuse--a persistent preventable risk for congenital anomalies. *Int J Gynaecol Obstet.* 2006; 95(1):66-72.
 15. Mesquita MA, Segre CA. Frequência dos efeitos do álcool no feto e padrão de consumo de bebidas alcoólicas pelas gestantes de maternidade pública da cidade de São Paulo. *Rev Bras Crescimento Desenvolv Hum.* 2009;19(1):63-77.
 16. Carter RC, Jacobson JL, Molteno CD, Jiang H, Meintjes EM, Jacobson SW, et al. Effects of heavy prenatal alcohol exposure and iron deficiency anemia on child growth and body composition through age 9 years. *Alcohol Clin Exp Res.* 2012;36(11):1973-82.
 17. Carter RC, Jacobson JL, Sokol RJ, Avison MJ, Jacobson SW. Fetal alcohol-related growth restriction from birth through young adulthood and moderating effects of maternal prepregnancy weight. *Alcohol Clin Exp Res.* 2013;37(3):452-62.

18. Popova S, Lange S, Bekmuradov D, Mihic A, Rehm J. Fetal alcohol spectrum disorder prevalence estimates in correctional systems: a systematic literature review. *Can J Public Health*. 2011;102(5):336-40. Review.
19. Burd L, Klug MG, Bueling R, Martsof J, Olson M, Kerbeshian J. Mortality rates in subjects with fetal alcohol spectrum disorders and their siblings. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2008;82(4):217-23.
20. Strandberg-Larsen K, Grønboek M, Andersen AM, Andersen PK, Olsen J. Alcohol drinking pattern during pregnancy and risk of infant mortality. *Epidemiology*. 2009;20(6):884-91.
21. Pinho PJ, Pinto AL, Monteiro V. Síndrome fetal-alcoólico: a perspectiva do psicólogo. *Psicologia, saúde & doenças*. 2006;7(2):271-85.
22. Petrenko CL, Pandolfino ME, Robinson LK. Findings from the families on track intervention pilot trial for children with fetal alcohol spectrum disorders and their families. *Alcohol Clin Exp Res*. 2017;41(7):1340-51.
23. Hanlon-Dearman A, Malik S, Wellwood J, Johnston K, Gammon H, Andrew K, et al. A descriptive study of a community-based home-visiting program with preschool children prenatally exposed to alcohol. *J Popul Ther Clin Pharmacol*. 2017;24(2):e61-e71.
24. Sociedade de Pediatria do Rio de Janeiro (SOPERJ) [homepage on the Internet]. Manual de follow-up do recém-nascido de alto risco [cited 2017 Jun 30]. Disponível em www.sbp.com.br/follow_up/index.html.
25. Hanlon-Dearman A, Edwards C, Schwab D, Millar MC, Longstaffe S. “Giving voice”: Evaluation of an integrated telehealth community care model by parents/guardians of children diagnosed with fetal alcohol spectrum disorder in Manitoba. *Telemed J E Health*. 2014;20(5):478-84.
26. Popova S, Lange S, Burd L, Chudley AE, Clarren SK, Rehm J. Cost of fetal alcohol spectrum disorder diagnosis in Canada. *PLoS One*. 2013;8(4):e60434.
27. Stade B, Ali A, Bennett D, Campbell D, Johnston M, Lens C, et al. The burden of prenatal exposure to alcohol: revised measurement of cost. *Can J Clin Pharmacol*. 2009;16(1):e91-102.
28. Harwood H [homepage on the Internet]. Economic costs of fetal alcohol syndrome. Prepared for the Lewin Group. Bethesda, MD: National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism [cited 2017 Jul 01]. Disponível em www.fasdcenter.samhsa.gov/documents/RickHarwoodPresentation.pdf.
29. Ericson L, Magnusson L, Hovstadius B. Societal costs of fetal alcohol syndrome in Sweden. *Eur J Health Econ*. 2017;18(5):575-85.



CAMPANHA DE PREVENÇÃO

SAF SÍNDROME

ALCOÓLICA

FETAL

CAMPANHA DA SOCIEDADE DE PEDIATRIA DE SÃO PAULO

.....

Nenhuma quantidade de álcool é considerada segura para ingestão durante qualquer trimestre da gravidez.

Diga não à SAF.

Apoie uma gravidez sem álcool.

.....

Participe da campanha, divulgue nas redes sociais.

#gravidezsemalcool

EU APOIO!

www.gravidezsemalcool.org.br

Agência Brasileira do ISBN

ISBN 978-85-62773-04-4



9 788562 773044