

Transtornos do Espectro Alcoólico Fetal: marcos históricos, diagnóstico e avanços científicos

Transtorno - na saúde e na genética, refere-se a uma alteração ou perturbação funcional que afeta o desenvolvimento físico, mental ou emocional de uma pessoa. No caso do TEAF, o termo transtorno é usado para descrever um conjunto de sinais e sintomas variados (um espectro) que surge das alterações provocadas pela exposição alcoólica embrionária.



**Romério de Oliveira Lima Filho¹, Ana Carolina Luchiar²,
Rodrigo Juliani Siqueira Dalmolin³**

¹Biomédico, Mestre em Psicobiologia e Doutorando em Bioinformática. BioME, Instituto Metrópole Digital, Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN)

²Bióloga, Mestre e Doutora em Ciências Biológicas (Zoologia). Departamento de Fisiologia e Comportamento, Centro de Biociências, Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN)

³Biólogo, Mestre e Doutor em Ciências Biológicas (Bioquímica). Departamento de Bioquímica, Centro de Biociências e BioME, Instituto Metrópole Digital, Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN)

Autor para correspondência – rodrigo.dalmolin@imd.ufrn.br

Palavras-chave: etanol, teratogênese, transtornos do neurodesenvolvimento

Teratogênese - é a formação de anomalias congênitas ou malformações estruturais ou funcionais no embrião ou feto, causadas por agentes ambientais (teratogênicos) como medicamentos, álcool, infecções ou radiação durante a gestação.

O Transtorno do Espectro Alcoólico Fetal (TEAF) é o termo utilizado para se referir a todas as alterações que são resultado da exposição alcoólica pré-natal. O consumo de álcool por mulheres grávidas pode trazer aos filhos uma série de problemas físicos, comportamentais e de cognição. Abordamos o histórico das pesquisas sobre o efeito do álcool consumido durante a gestação. Além disso, compartilhamos os avanços científicos na área, desde os trabalhos que apenas sugeriam que o álcool consumido pelas mães poderia trazer consequências para seus filhos até os dias de hoje, com os conhecimentos em ciências ômicas. Alertamos que apenas a abstinência total de álcool durante a gestação pode evitar os seus riscos e efeitos prejudiciais para os filhos.

O álcool e o Transtorno do Espectro Alcoólico Fetal (TEAF)

O etanol (C₂H₅OH), um tipo de álcool, é uma das drogas de abuso mais perigosas do mundo, especialmente por ser amplamente disponível, socialmente aceita, cujo uso é até incentivado em diversas culturas. O álcool (etanol) é uma substância resultante da fermentação de açúcares e está presente em diferentes bebidas, como cervejas, vinhos e destilados. Essas bebidas estão disponíveis no mercado de forma acessível, legalizada e de baixo custo devido à sua alta produção e comercialização. O seu consumo frequente e muitas vezes banalizado pode levar a uma série de consequências graves para a saúde física e/ou mental do indivíduo que o ingere, especialmente durante a gestação.

Quando uma mulher gestante bebe álcool, isso pode trazer consequências tanto para ela, quanto para o bebê que ainda está em desenvolvimento. Isso acontece porque o álcool passa facilmente pela placenta e pode causar uma série de efeitos no bebê, como problemas de desenvolvimento, comportamento, aprendizagem, entre outros. Esses efeitos podem ser dos mais brandos aos mais graves, a depender da frequência

do consumo do álcool pela mãe, o período gestacional em que ela bebeu, a quantidade ingerida da droga, além de fatores internos sobre como o corpo da gestante reage ao consumir álcool.

Os sintomas da criança que foi exposta ao álcool em seu período fetal são variados. As consequências mais leves incluem problemas de coordenação motora e equilíbrio e atrasos no desenvolvimento em alguns marcos como conseguir sentar, engatinhar, andar. Podem ocorrer também impulsividade, dificuldade de atenção e concentração, hiperatividade e problemas de memória e aprendizagem. Alguns problemas mais graves podem chegar a afetar o corpo da criança e ela pode ter baixa altura e peso, problemas no coração, nos ossos e deformidades nas articulações. Outras características comuns e visíveis são: a criança ter o lábio superior fino, olhos que parecem mais fechados, ou “puxados” por ter a abertura dos olhos menor que o normal, a mandíbula não tão bem desenvolvida e o *filtrum* liso (parte do rosto entre a base do nariz e o lábio superior da boca).

É importante lembrar que nem toda criança vai apresentar, obrigatoriamente, todos esses quadros. Os efeitos são diversos e apenas os casos mais graves apresentam as alterações na estrutura do rosto (como os olhos fechados e a mandíbula subdesenvolvida). Muitas crianças podem apresentar somen-

te as dificuldades de aprendizagem e comportamento, por exemplo. Devido a essa variabilidade de sintomas consequentes da exposição pré-natal ao álcool, este conjunto de diagnósticos foi reunido no termo guarda-chuva Transtorno do Espectro Alcoólico Fetal (TEAF).

Estima-se que a cada 1000 habitantes no mundo, 7 pessoas se enquadram no TEAF. Além disso, a estimativa atual é que 1 a cada 13 mulheres que consumiram álcool durante a gestação deram à luz a uma criança com TEAF. Os casos mais graves, aqueles em que obrigatoriamente há os problemas estruturais na face e os déficits de crescimento e aprendizagem, são denominados Síndrome Alcoólica Fetal (SAF). O diagnóstico da SAF é realizado por um médico pediatra ou geneticista em consulta com a família e pode ser facilmente confirmado, especialmente se houver a confirmação e livre declaração de consumo de álcool pela mãe durante o período da gestação ou conhecimento do histórico de transtorno por uso de álcool pela mãe. No entanto, a grande maioria dos casos de TEAF não apresentam todos esses requisitos e isso pode levar a dificuldades na hora de diagnosticar. O álcool consumido na gestação traz problemas para a criança que são parecidos com os sintomas de outros transtornos de desenvolvimento, como o Transtorno do Espectro Autista (TEA) e o Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH). Dessa forma, muitos casos de TEAF podem não ser notificados por falta de um diagnóstico exato para a confirmação do transtorno.

Ainda não se sabe todos os detalhes de como o álcool afeta o bebê e traz as consequências e os danos mencionados. No entanto, sabemos que quando a mãe bebe álcool, ele é rapidamente absorvido pelo estômago e intestino e acaba caindo em sua corrente sanguínea. Uma vez no sangue da mãe, as moléculas de álcool circulam no seu corpo, atravessam a placenta facilmente e chegam ao embrião. A concentração que chega no embrião, normalmente próxima à

que circula na mãe, afeta todos os seus tecidos, podendo matar neurônios e outras células cerebrais, afetar o material genético da célula, o DNA e outras moléculas como RNAs e proteínas, prejudicando o funcionamento normal de células e tecidos. Um outro grande problema é que o fígado do embrião/feto não está maduro ainda, então ele não consegue metabolizar o álcool de forma eficiente, ou seja, não consegue convertê-lo em substâncias menos nocivas para o organismo. Isso faz com que o álcool fique presente por ainda mais tempo no corpo do bebê, causando os danos que levam ao TEAF.

Mesmo baixas concentrações de álcool bebido pela mãe já podem ser suficientes para causar esses problemas. Portanto, nenhuma dose de álcool é segura durante a gestação e somente a abstinência total da droga durante a gravidez garante a prevenção de todos os riscos e efeitos do álcool no período pré-natal. Descobrir o diagnóstico de forma precoce é importante, pois existem abordagens terapêuticas que podem trazer benefícios para a criança e para a família – como adaptações escolares para melhora do processo de aprendizagem, terapias focadas na redução de comportamentos disruptivos, terapia ocupacional, fisioterapias ou até medicações que possam ser usadas para tratar condições coexistentes, como hiperatividade, ansiedade ou depressão, que podem acompanhar o quadro clínico do transtorno.

Resumimos, aqui, os principais eventos-chave sobre a pesquisa e o conhecimento a respeito do TEAF organizados em uma linha do tempo, identificando os avanços científicos na área. A linha inicia-se com os primeiros relatos associando mulheres que ingeriam álcool durante a gravidez e o nascimento de crianças com problemas de desenvolvimento, passando por trabalhos descritivos dos diferentes sintomas físicos e comportamentais do TEAF, pesquisa com modelos animais, até os conhecimentos atuais em pesquisas genéticas.

Linha do tempo sobre o TEAF

Ano	Evento
1857 →	O psiquiatra francês Bénédict Augustin Morel mostrou que os vícios dos pais, como o alcoolismo, poderiam ser hereditários e levar a problemas físicos, mentais e comportamentais nas gerações futuras. Mencionou que o alcoolismo poderia estar relacionado a problemas de saúde em crianças.
1894 →	Norman Kerr publicou sobre os efeitos negativos do álcool no organismo humano e levantou preocupações sobre a possibilidade de danos ao bebê se a mãe tivesse bebido durante a gestação.
1895 →	George Edward Shuttleworth relatou que filhos de mães que faziam o uso de álcool tinham maior probabilidade de apresentar atrasos mentais e comportamentais, sugerindo uma correlação entre alcoolismo materno e deficiência intelectual.
1899 →	William C. Sullivan estudou 600 mulheres alcoolistas e observou que a taxa de mortalidade infantil era significativamente maior entre os filhos de mães que se enquadram no transtorno relacionado ao uso de álcool.
1900 →	Maurice Nicloux demonstrou que o álcool atinge alguns líquidos corporais como o leite materno e atravessa a barreira placentária, o que implica que o feto poderia sofrer efeitos diretos da ingestão alcoólica materna.
1904 - 1917 →	John William Ballantyne, médico obstetra escocês, relatou que o consumo de álcool materno causa risco aumentado de abortos espontâneos, partos prematuros e anomalias congênitas (dismorfias estruturais). Também afirmou que o álcool representa perigo em todas as fases da gestação, além de sugerir que nenhum nível de exposição é seguro e defender a abstinência total durante a gravidez.
1968 →	Paul Lemoine descreveu padrões faciais e déficits cognitivos em crianças cujas mães consumiram álcool durante a gravidez.
1973 →	Kenneth L. Jones e David W. Smith descreveram o padrão de anomalias congênitas em crianças cujas mães haviam consumido álcool durante a gravidez.
1990's →	Surgem os primeiros estudos sugerindo que problemas comportamentais e cognitivos podem ocorrer mesmo na ausência das dismorfias faciais clássicas da SAF.
1993 →	O Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos da América, em colaboração com organizações privadas, promoveu a Semana de Conscientização sobre Defeitos Congênitos Relacionados ao Álcool e Outras Drogas (9 a 15 de maio de 1993).
1996 →	O Instituto de Medicina nos Estados Unidos publicou um sistema de classificação para os distúrbios fetais relacionados ao álcool, incluindo SAF completo, SAF parcial, Defeitos Congênitos Relacionados ao Álcool (DCRA) e Transtorno do Neurodesenvolvimento Relacionado ao Álcool (TNRA).
1999 →	O dia 09/09 foi escolhido como o Dia Mundial de Prevenção da Síndrome Alcoólica Fetal (SAF) e a data serve como lembrete global sobre a importância da mulher não consumir álcool durante os nove meses de gravidez.

- 2002 → O primeiro uso documentado do termo “Transtorno do Espectro Alcoólico Fetal” com a publicação de Greenbaum R. e Koren G. na revista *Paediatrics & Child Health*.
- 2004 → Publicação do documento “Síndrome Alcoólica Fetal: Diretrizes para Encaminhamento e Diagnóstico”, do Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos da América, com os critérios clínicos mais sistematizados e sugestão de espectro de manifestações.
- 2010’s → O conceito de problemas cognitivos e de aprendizado associados ao TEAF é reforçado, com foco em dificuldades de memória, controle inibitório e tomada de decisão.
- 2014 → O Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5) incluiu “Transtornos do Neurodesenvolvimento Associados à Exposição Pré-Natal ao Álcool” como categoria, reforçando a necessidade de diagnóstico clínico preciso.
- 2016 → Diretrizes internacionais são publicadas para padronizar o diagnóstico do TEAF em diferentes países.
- 2010’s - 2020’s → As décadas marcaram o início da consolidação das **ciências ômicas** aplicadas ao estudo dos Transtornos do Espectro Alcoólico Fetal (TEAF), por exemplo, estudo de metilômica como marcador biológico para TEAF.

Ciências “ômicas” - Conjunto de áreas da biologia que buscam entender a totalidade de moléculas de um organismo. Em vez de analisar uma única parte, elas oferecem uma visão ampla e integrada.

O diagnóstico hoje

Atualmente, ainda não temos uma ferramenta diagnóstica precisa e específica para o TEAF – como existe para a identificação de outras condições como fenilcetonúria, fibrose cística, hipotireoidismo, síndromes genéticas e diversas outras. Muitos desses diagnósticos podem ser confirmados através de testes como o teste do pezinho, cariótipo ou similares. Para o TEAF, o diagnóstico acontece de forma clínica a partir de uma conversa detalhada durante a consulta pediátrica/genética. O diagnóstico do TEAF é um processo médico complexo, que exige equipe multidisciplinar contendo médico pediatra ou geneticista clínico, além de outros profissionais como psiquiatras, fonoaudiólogos, terapeutas ocupacionais, fisioterapeutas, entre outros. É importante destacar a relevância dos três seguintes pontos para o diagnóstico do TEAF: i) confirmação da exposição pré-natal ao álcool; ii) avaliações das características físicas e iii) avaliações neuropsicológicas. Estes pontos são essenciais para um diagnóstico mais preciso e que possibilite intervenções precoces. Pesquisas científicas recentes apontam que a avaliação do perfil de metilação amplo (ou seja, de todo o genoma) pode conseguir

identificar crianças que foram expostas ao álcool no período pré-natal, mas o teste ainda não está disponível na prática clínica.

Quanto à confirmação da exposição alcoólica embrionária, pode ser feita mediante livre declaração da gestante ou por teste de detecção de teor de álcool em amostras de sangue, urina, unhas ou cabelo colhidas na gestação. Após investigação sobre intoxicação por álcool, as características estruturais do indivíduo afetado devem ser analisadas. Medidas de altura, peso e/ou perímetro da circunferência da cabeça abaixo do normal são indicadores dos diagnósticos relacionados à exposição alcoólica. Para uma avaliação facial que pode confirmar um caso típico para o TEAF, são necessárias duas ou mais das características faciais clássicas citadas anteriormente. Por fim, na avaliação neuropsicológica, a criança pode apresentar apenas deficiência cognitiva ou pode ter deficiência comportamental sem déficit cognitivo, como dificuldades de interação social, déficits de comunicação social ou problemas para ajustar o seu comportamento em um ambiente social. Os fatores avaliados são habilidade intelectual global, aprendizagem e memória, atenção, humor, autorregulação, controle de impulsos e habilidades adaptativas.

E onde entra a genética?

Embora o TEAF seja um transtorno de origem ambiental, causado pela exposição ao álcool no período pré-natal, a genética tem um papel importante na forma como o álcool afeta cada indivíduo. Não somente a quantidade e frequência de consumo alcoólico pela mãe influenciam no desenvolvimento do transtorno, mas também o próprio DNA do bebê indica sua vulnerabilidade a reagir a essa exposição. Além disso, o álcool atua como um agente modificador no funcionamento dos genes, podendo deixar marcas e consequências duradouras. O consumo de bebidas alcoólicas pela gestante pode influenciar no desenvolvimento do embrião ao alterar a expressão de genes essenciais para a formação de órgãos, tecidos e sistemas, como os próprios danos ao cérebro e ao sistema nervoso.

Algumas dessas alterações podem ser melhor explicadas pela epigenética, ramo da genética que estuda como o ambiente e diferentes exposições podem influenciar na expressão de genes ao silenciá-los e expressá-los sem que haja alteração em sua sequência de DNA. Hoje, há vários estudos que demonstram como o álcool é uma substância que pode modificar a expressão de genes-chave para o desenvolvimento embrionário. A exposição alcoólica funciona como um gatilho ao alterar a forma como o DNA pode ser lido nas células e, por consequência, impactar a formação de tecidos e órgãos. Além dessa investigação epigenética, a busca por padrões de expressão desses genes também é essencial para o entendimento da dinâmica molecular envolvida no TEAF.

As consequências do álcool no DNA, RNA e proteínas do bebê estão sendo investigadas pelas ciências ômicas. As ômicas avaliam essas moléculas de forma global, identificando padrões e marcas genéticas características diante a um diagnóstico. A genômica estuda o conjunto completo de DNA de um organismo, enquanto a **metilômica**, um dos tipos de estudo sobre epigenética, avalia o padrão em que esse DNA se encontra metilado ou não, ou seja, se ele está desligado ou ativo dentro das células. Por outro lado, a transcriptômica investiga o padrão de expressão desses genes a

partir do olhar para a molécula de RNA. Por fim, a proteômica tem como foco o estudo das proteínas de uma célula, tecido ou organismo. Entender essas consequências genéticas pode levar a novas ferramentas diagnósticas e colabora para que, no futuro, possamos ter novas tecnologias e terapias que revertam ou, ao menos, minimizem os danos causados pela exposição ao álcool no período embrionário.

Considerações finais

O consumo de álcool pela humanidade é milenar. Homens e mulheres de diferentes partes do mundo consomem bebidas fermentadas e destiladas desde épocas muito anteriores à língua escrita. No entanto, apesar de muito antigo, o conhecimento sobre as consequências do álcool quando consumido por mulheres grávidas é muito recente. Nas últimas décadas, avançamos muito no conhecimento a respeito do diagnóstico que, hoje, chamamos de Transtorno do Espectro Alcoólico Fetal. A ausência de uma ferramenta diagnóstica precisa e específica para este transtorno pode dificultar o processo. Ainda assim, o esforço diagnóstico precoce é fundamental, pois permite acompanhamento e implementação de abordagens terapêuticas que podem oferecer benefícios significativos para a criança e sua família. No entanto, é crucial enfatizar que somente a abstinência completa de álcool durante a gestação evita os riscos e os seus efeitos prejudiciais, visto que nenhuma dose, mesmo que mínima, é segura em qualquer período gestacional.

Metilômica - o estudo do conjunto completo de modificações químicas chamadas de metilação ou adição de grupos metil que se ligam ao DNA de um organismo, interferindo na sua expressão.

Para saber mais

- HOYME, H. Eugene et al. Updated clinical guidelines for diagnosing fetal alcohol spectrum disorders. *Pediatrics*, v. 138, n. 2, 2016.
- JONES, K. L.; SMITH, D. W. Recognition of the fetal alcohol syndrome in early infancy. *The Lancet*, v. 302, n. 7836, p. 999-1001, 1973.
- LANGE, Shannon et al. Global prevalence of fetal alcohol spectrum disorder among children and youth: a systematic review and meta-analysis. *JAMA pediatrics*, v. 171, n. 10, p. 948-956, 2017.
- VAN DER LAAN, Liselot et al. Discovery of a DNA methylation epismark as a molecular biomarker for fetal alcohol syndrome. *Genetics in Medicine*, p. 101586, 2025.