

**EXPOSIÇÃO MATERNA AO ÁLCOOL E INCIDÊNCIA
DE SINAIS CARACTERÍSTICOS DA SÍNDROME DO
ÁLCOOL FETAL EM ADOLESCENTES INFRATORES
E EM ESCOLARES DE PORTO ALEGRE**

Wakana Momino

**UFRGS
2005**

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

**EXPOSIÇÃO MATERNA AO ÁLCOOL E INCIDÊNCIA DE SINAIS
CARACTERÍSTICOS DA SÍNDROME DO ÁLCOOL FETAL EM ADOLESCENTES
INFRACTORES E EM ESCOLARES DE PORTO ALEGRE**

WAKANA MOMINO

Tese submetida ao Programa de Pós-
graduação em Genética e Biologia
Molecular da UFRGS como requisito
parcial para a obtenção do grau de
Doutor em Ciências

Orientadora: Profa. Dra. Lavínia Schüler-Faccini

Co-orientador: Prof. Dr. Renato Zamora Flores

Colaboradores: Prof. Dr. Kenneth Lyons Jones

Profa. Dra. Christina Chambers

Porto Alegre

Setembro de 2005

Este trabalho foi realizado na Fundação de Atendimento Sócio-Educativo (FASE), nas Escolas Municipal Carlos Pessoa de BRUM e Estadual Coelho Neto, no Departamento de Pediatria da University of Califórnia San Diego (UCSD) e no Departamento de Genético e Biologia Molecular da UFRGS. Foi subvencionado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e pela coordenação de aperfeiçoamento de pessoal de nível superior (CAPES).

SUMÁRIO

Resumo	
Abstract	
Capítulo 1 – INTRODUÇÃO GERAL	
1.1 O álcool como um teratígeno em humanos.....	
1.2 Síndrome/Efeitos do Álcool Fetal (SAF/ERA).....	
1.3 Estimativa do risco teratogênico associada à exposição intra-uterina ao etanol.....	
1.4 Anomalias cerebrais estruturais.....	
1.5 Desordens neuro-comportamentais e exposição pré-natal ao álcool.....	
1.6 O efeito teratogênico do etanol em animais.....	
Capítulo 2 - PHYSICAL AND MENTAL EFFECTS OF MATERNAL DRINKING DURING PREGNANCY IN A SAMPLE OF STUDENTS IN SOUTH BRAZIL	
Capítulo 3 - MATERNAL DRINKING BEHAVIOR AND FETAL ALCOHOL SYNDROME SIGNS IN ADOLESCENTS WITH CRIMINAL BEHAVIOR IN SOUTH BRAZIL	
Capítulo 4 - PERMANENT IMPAIRMENTS AND SECONDARY DISABILITIES: A REVIEW ON PRENATAL ALCOHOL EXPOSURE AS A RISK FACTOR FOR DYSFUNCTIONAL BEHAVIORS	
Capítulo 5 – DISCUSSÃO GERAL	
Capítulo 6 – CONCLUSÕES GERAIS	
Capítulo 7 – BIBLIOGRAFIA GERAL	
Anexo 1 – Termo de consentimento.....	
Anexo 2 – Protocolo de entrevista.....	
Anexo 3 – Protocolo de exame clínico.....	

- Anexo 4** – Fatores gestacionais e ambientais relacionadas com o consumo materno de álcool.....
- Anexo 5** – Regressão logística múltipla de fatores gestacionais e ambientais relacionadas com o consumo materno de álcool.....
- Anexo 6** – Medidas do exame físico relacionadas com o consumo materno de álcool.....
- Anexo 7** – Regressão logística múltipla de característica materna, qualidade gestacional e fatores ambientais em probandos e controles.....

Resumo e Abstract

RESUMO

A Síndrome do Álcool Fetal (SAF) se refere a um conjunto de malformações que podem estar presentes em crianças, filhas de mães que consumiram bebida alcoólica durante a gestação. Esta síndrome apresenta um conjunto distinto de anomalias onde as mais freqüentes são fissura palpebral estreita, lábio superior fino, filtro liso, restrição de crescimento e anomalias do sistema nervoso central. A exposição pré-natal ao álcool pode trazer sérias conseqüências que permanecem a vida toda. Sua incidência, nos Estados Unidos, chega a 1 em cada 100 nascimentos, mas esta estimativa varia de país para país devido a diferenças culturais, genéticas e do método de avaliação. O cérebro é o órgão mais vulnerável do corpo aos efeitos da exposição pré-natal ao álcool. O dano causado ao sistema nervoso central por tal exposição resulta em danos neurológicos permanentes, incluindo anomalias de comportamento e atraso de desenvolvimento. A redução no intelecto é a manifestação comportamental mais comum observada do dano causado ao sistema nervoso central. Apesar disto, o déficit de comportamento social está se tornando uma seqüela frequentemente encontrada em indivíduos expostos. Recentemente, vários estudos têm sugerido que crianças com SAF apresentam dificuldades emocionais e comportamentais que podem levar a uma série de problemas secundários. Este estudo tem como objetivo avaliar o consumo de álcool materno durante a gestação e verificar a presença de sinais relacionados à SAF em adolescente e jovem adultos, de escolas públicas, e comparar com uma amostra de indivíduos institucionalizados. Também, analisar fatores de risco ambiental que possam estar relacionados com o comportamento anti-social observado nestes adolescentes. Cento e quarenta e cinco estudantes (controles) e 262 adolescentes da Fundação de Atendimento Sócio-Educativo - FASE (probandos) foram avaliados em relação a características maternas, história familiar, consumo materno de álcool durante a gestação, exame físico e teste de QI. Quase 40% dos controles e 49% dos probandos tiveram exposição pré-natal ao álcool. Todas as análises estatísticas foram feitas comparando as variáveis previamente citadas com a quantidade de ingesta materna de álcool durante a gestação: nenhuma, esporádica e muita. Entre os estudantes, não encontramos diferenças significantes nas características gestacionais e de ambiente familiar quando comparadas entre os padrões de consumo materno de álcool. No que diz respeito aos sinais físicos da SAF, as

seguintes medidas foram estatisticamente diferentes: perímetro cefálico e fissura palpebral. Em relação aos adolescentes institucionalizados, diferenças foram encontradas entre as características de ambiente familiar: não amamentar é mais comum entre as mulheres que bebem, bem como ter um membro da família condenado ou preso. A violência doméstica, criminalidade familiar, abuso infantil e alcoolismo familiar são as quatro variáveis que predizem o uso de álcool durante a gestação. Quando comparamos ambos os grupos juntos como uma única amostra constatou-se que algumas características do ambiente familiar eram muito importantes, como criminalidade familiar e abuso infantil; as medidas antropométricas não foram diferir entre expostos e não expostos, exceto pelo perímetro cefálico. Estas particularidades do ambiente familiar estão influenciando o comportamento anti-social de modo a tornar os efeitos do consumo materno de álcool menos evidente entre os caracteres físicos. Mesmo assim, todos os indivíduos com sinais de SAF mostraram características similares: crescimento e desenvolvimento pobre, algumas dismorfias faciais e baixo escore no teste de QI.

ABSTRACT

Fetal Alcohol Syndrome (FAS) refers to a cluster of malformations that can be seen in infants born from mothers that consumed alcohol during pregnancy. It displays a distinctive set of facial anomalies where the most common characteristics are short palpebral fissure, thin upper lip and smooth philtrum, growth restriction, and neurodevelopmental abnormalities. Prenatal alcohol exposure can have serious and permanent adverse effects that constitute a *continuum* of the Fetal Alcohol Syndrome called as Fetal Alcohol Spectrum Disorder – FASD. The incidence of FAS in USA is nearly 1 in 100 births but it varies in other countries due to differences in culture, habits, genetics and different methods of evaluation. The brain is the organ in the body most vulnerable to the effects of prenatal alcohol exposure. Central nervous system's damage from such exposure results in permanent impairments including neurological abnormalities, behavioral dysfunctions, and developmental delays. The reduction in intellectual functions is the most common observed behavioral manifestation of the injury on the central nervous system caused by the alcohol. In spite of that, deficits in social behavior are becoming a very frequent finding among exposed children. More recently, several studies have suggested that children with FAS have behavioral and emotional difficulties that can lead to a variety of serious secondary problems. This study aimed to evaluate the use of alcohol during pregnancy and presence of FAS signs among adolescents and young adults from public schools and compare to a sample of institutionalized teenagers. Also analyze other environmental risk factors that could be related to the criminal behavior seen in these teenagers. One hundred and forty five students (controls) and 262 institutionalized males in Socio-Educative Foundation - FASE (probands) were evaluated regarding maternal characteristics, familiar history, and maternal use of alcohol during pregnancy, physical exam, and IQ test. Almost 35% of the controls and 39% of the probands had prenatal alcohol exposition. All the statistic analyses were done comparing previously mentioned variables to the amount of maternal alcohol use during pregnancy: none, some, and much. Among the students we did not find significant differences on pregnancy conditions and familiar environment when compared to the pattern of maternal alcohol intake. Regarding to physical signs of FAS the following measurements were statistically different: head circumference and

palpebral fissure length. In relation to the institutionalized males, a statistic difference was found among environmental traits: do not breastfeed is more common among mothers with alcohol exposure as well as to have a member of the family been condemned or in jail. Domestic violence, familiar criminality, child abuse, and alcoholism among family are the four variables that predicted use of alcohol during gestation. When we compared both groups together as a unique sample we found that there are important environmental traits like familiar criminality and child abuse; the anthropometric measures did not differ between the exposed and the no exposed groups, except for head circumference. These environmental traits are influencing the antisocial behavior in a way that the effects of maternal use of alcohol are less evident among the physical features. Even though, all individuals with FAS signs showed similar characteristics: poor growth and or development, some facial dismorphology and low IQ score.

Capítulo 1

Introdução geral

1.1 O álcool como um teratígeno em humanos

O etanol é reconhecidamente o teratígeno mais utilizado em nível mundial, sendo capaz de causar abortamentos, aumentar a taxa de natimortalidade e de disfunções no sistema nervoso central. A exposição pré-natal ao álcool é responsável pelo maior número de defeitos congênitos que poderiam ser evitados (American Academy of Pediatrics, 2000). Tal exposição pode levar a vários efeitos estruturais e/ou funcionais, onde o padrão e a severidade destes dependem da dose, período e duração da exposição. Mais ainda, a vulnerabilidade ao álcool varia com os tipos de células e tecidos, bem como com o estágio de desenvolvimento fetal. Numerosos processos parecem contribuir para a teratogenicidade do álcool e seus metabólitos, especialmente no que diz respeito ao desenvolvimento do sistema nervoso central.

O etanol se distribui livremente no tecido fetal, onde suas concentrações séricas se aproximam daquelas da circulação materna pelo fato das enzimas hepáticas fetais estarem em baixos níveis. Acredita-se que a constrição da artéria umbilical ocasione hipóxia fetal ou efeito isquêmico e a interferência na circulação placentária e fetal leve a retardo de crescimento intra-uterino (Fisher & Karl, 1991). A diminuição na passagem placentária de nutrientes para o feto, organogênese anormal do tecido muscular e alteração do metabolismo hormonal são outros possíveis fatores influentes (Hoyseth & Jones, 1989). A embriotoxicidade pode também resultar da inibição da divisão celular, da síntese de RNA e de proteínas e/ou pela interferência nos processos de migração, diferenciação e sinaptogênese de células neurais (Charness e cols., 1989). Outros mecanismos que potencialmente resultam em morte celular por necrose ou apoptose, são o aumento do estresse oxidativo, a interferência na atividade dos fatores de crescimento, a mudanças na regulação da atividade gênica, etc (Goodlett e Horn, 2001).

É importante ressaltar que certas estruturas do cérebro não terminam o seu desenvolvimento após o término da organogênese e só amadurecem completamente após a infância. Assim, os efeitos teratogênicos do álcool podem agir em qualquer etapa da gestação e início do período pós-natal.

Análises populacionais calculam que 2 a 5% das mulheres norte-americanas abusam do álcool. Em um estudo envolvendo 5.983 grávidas nos Estados Unidos, observou-se que

14,6% destas consumiam álcool e 2,1% fizeram uso deste durante a gestação (Ebrahim e cols., 1998). Em um estudo mais recente, o CDC (center for Disease Control) analisou dados de 2002 de mulheres com idade entre 18 e 44 anos e concluiu que 10% das grávidas consumiram alguma quantidade de álcool durante a gestação e 4% delas consumiram de modo mais freqüente e/ou abusivo durante toda a gestação (MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2004).

No Brasil, os estudos epidemiológicos sobre o consumo de álcool na gestação são escassos. Em uma amostra de puérperas, Montoya (1991) constatou que 32,8% das mulheres haviam consumido bebidas alcoólicas em algum momento da gestação. Na amostra de pacientes que consultam o Sistema de Informações sobre Agentes Teratogênicos (SIAT) de Porto Alegre-RS, em torno de 30% das gestantes referem o consumo de álcool, em quantidade não especificada, durante a gravidez (Schüler e cols., 1993).

A extensão e a natureza dos riscos em relação ao consumo de álcool durante a gestação ainda não estão completamente esclarecidos, não sendo possível estabelecer uma dosagem segura. Estudos epidemiológicos têm encontrado associações estatisticamente significativas entre níveis relativamente baixos de consumo alcoólico pelas gestantes e efeitos adversos na prole (Lazzaroni e cols., 1993; Moore e cols., 1997).

Evidências de estudos em animais e observações em humanos confirmam que mudanças comportamentais podem ocorrer mesmo com baixas doses de consumo materno de álcool (Mukherjee e cols., 2005). Alguns autores evidenciam que uma exposição única ou intermitente que resulte em altos níveis séricos de álcool na gestante (“porre”) é suficiente para produzir efeitos comportamentais e cognitivos na prole exposta (Ebrahim e cols., 1999). Outros acreditam que episódios de “porre” podem produzir efeitos mais severos na prole do que a exposição crônica moderada, pois o álcool em altas doses induz apoptose no córtex cerebral em desenvolvimento (Cheema e cols., 2000; Riley e cols., 2001).

1.2 Síndrome/Efeitos do Álcool Fetal (SAF/ERA)

A relação entre exposição pré-natal ao álcool, dismorfias faciais e danos cerebrais foi inicialmente feita na França pelo pediatra Paul Lemoine (Lemoine e cols., 1968). Jones & Smith (1973) introduziram o termo **síndrome do álcool fetal (SAF)** para descrever o conjunto de características associadas ao alcoolismo materno: dismorfias faciais, retardo de crescimento pré e pós-natal e anomalias do sistema nervoso. A Síndrome do Álcool Fetal pode ser completa, quando apresentar todas estas características, ou parcial, quando apresentar as alterações faciais e retardo de crescimento ou disfunções cerebrais (Quadro 1).

Mais tarde, foi também reconhecida uma categoria dos assim chamados **efeitos relacionados ao álcool (ERA)**, que estão presentes em indivíduos que não apresentam todas as características necessárias para serem considerados portadores de SAF, porém possuem malformações e/ou desordens neuro-psico-motoras associadas ao consumo materno moderado de álcool (Quadro 2) (O'Malley e cols., 2000).

A incidência da SAF é estimada entre 2,8 a 4,6 casos em cada 1.000 nascimentos nos Estados Unidos (Sampson, 1997). Lupton e cols., (2004) afirmam que nascem entre 6 e 22 crianças com SAF e mais 87 a 103 com alguma deficiência resultante da exposição materna ao álcool por dia. A frequência de SAF em filhos de mulheres alcoolistas é ainda objeto de investigação, variando entre 6% e 33%, sendo as diferenças genéticas um dos fatores desta variabilidade do risco (Day & Richardson, 1991). A SAF é reconhecida como a principal causa de retardo mental em países desenvolvidos e é responsável por 5% ou mais da totalidade de anomalias congênitas (Clarren & Smith, 1978).

Apesar de a organogênese ocorrer em um período específico da gestação, o desenvolvimento e maturação do cérebro continua por toda a gestação até o início da vida pós-natal. Desta forma, a teratogenicidade do álcool pode causar danos de diversas naturezas, sem um padrão único entre os expostos e por um período bastante prolongado de tempo. Outra questão importante é o fato de que o padrão de dismorfias faciais desta anomalia ocorre de forma variável e ainda pode amenizar-se com o passar dos anos. Como provavelmente existe um período crítico para a indução destas alterações craniofaciais, nem todos os indivíduos

expostos irão apresentar a mesma expressão típica da síndrome (Astley e cols., 1999). Assim, um novo termo designando anomalias cognitivas e de comportamento, em indivíduos com exposição pré-natal ao álcool, tem sido amplamente utilizado entre os pesquisadores: Fetal Alcohol Spectrum Disorder – FASD (Mukherjee e cols., 2005).

A elevada prevalência da SAF e dos ERA fornece um alto custo sócio-econômico não só pela improdutividade do indivíduo portador, mas também pelas necessidades médicas, serviço judicial, casas de custódia, etc., que alguns destes podem precisar. No Brasil não temos projetos que visam a melhor integração destes indivíduos na sociedade bem como para as mães alcoolistas que podem vir a ter mais filhos com a mesma síndrome. Em países como os EUA, onde estes tipos de programas estão disponíveis, estimativas conservadoras calculam que o custo gerado pela SAF varia de 75 milhões em 1984 a 4 bilhões de dólares por ano em 1998 (Abel & Sokol, 1991; Lupton e cols., 2004).

1.3 Estimativa do risco teratogênico associada à exposição intra-uterina ao etanol

A magnitude do risco teratogênico para uma criança que sofreu uma exposição intra-uterina ao etanol é estimada principalmente pela quantidade materna de ingestão de álcool, período de exposição e diferenças genéticas. Burden e cols. (2005) demonstraram em um grupo de crianças expostas ao álcool que a idade materna avançada pode ser um fator que intensifica os efeitos deletérios desta exposição.

A exposição intra-uterina ao álcool mesmo em baixas dosagens pode ter efeitos deletérios em longo prazo principalmente em relação ao comportamento e às funções cognitivas/ executivas (Conry, 1990; Streissguth e cols., 1990, 1994; Eckardt e cols., 1998; Whaley e cols., 2001; Laegreid e cols., 2005). Sood e cols. (2001) demonstraram em uma avaliação com 501 pares de mães e filhos que crianças expostas ao álcool tinham 3,2 mais vezes chances de apresentar comportamento delinqüente quando comparado aos não expostos. Nesta amostra, 63,8% das mães consumiram baixa quantidade e 13,0%, média ou alta quantidade de álcool durante a gestação. Savage e cols. (2002) evidenciaram que 1-1,5 oz

(0,30 - 0,44dl) por dia são suficientes para causar déficit cognitivo; enquanto Jacobson e cols. (2002) afirmam que doses menores ainda - 0,5 oz (0,15dl) por dia que equivalem a 7 drinques por semana – já causariam efeitos adversos.

Parte da dificuldade em se estimar o risco fetal decorrente do consumo de doses baixas de álcool se deve à qualidade e quantidade de dados disponíveis. De um modo geral, é mais fácil identificar as gestantes alcoolistas crônicas do que as que não consomem álcool rotineiramente. A média de etanol consumido por bebedoras leves muitas vezes não reflete a realidade; por exemplo, o consumo de cinco drinques em diferentes ocasiões é diferente de um único evento onde foram consumidas cinco doses de uma só vez (Abel, 1999).

Outra questão importante se refere às diferenças genéticas que podem levar a resultados diferentes em indivíduos com exposições semelhantes. O impacto da variabilidade genética tem se tornado cada vez mais importante para o risco de apresentar SAF/ERA. O etanol é metabolizado em acetaldeído através de dois sistemas enzimáticos: o sistema microsomal de oxidação do etanol, predominantemente através de citocromo P450 e a álcool desidrogenase. O acetaldeído é então metabolizado em acetato, através da aldeído desidrogenase. Dentre a superfamília do aldeído desidrogenase, a classe I de isoenzimas é a mais importante por apresentar isoformas - ADH1A, ADH1B e ADH1C – cujas constantes cinéticas variam e conseqüentemente o tempo necessário para a metabolização do álcool também (Jornvall & Hoog, 1995).

Tem sido demonstrada a associação da presença do alelo ADH1B*3 como um fator protetor para a vulnerabilidade ao álcool (McCarver e cols., 1997). Das e cols. (2004) demonstraram que as medidas faciais típicas de indivíduos com SAF eram menos freqüentes quando crianças com exposição pré-natal ao álcool e/ou suas mães apresentavam pelo menos um alelo ADH1B*3. O alelo ADH1B*1 tem demonstrado contribuir para a suscetibilidade ao álcool quando comparado com o alelo ADH1B*2, que reduzir o risco de SAF, e o ADH1B*3, que aparentemente protege os indivíduos de apresentarem SAF (Riley e cols., 2003a; Warren & Li, 2005). Resultados desiguais produzidos por uma diferente interação da genética e exposição ao álcool podem estar por trás da variabilidade encontrada nos indivíduos com

SAF/ERA, onde o fenótipo característico desta síndrome nem sempre condiz com o grau de comprometimento intelectual, funcional e comportamental destes.

1.4 Anomalias cerebrais estruturais

Apesar do dano causado no cérebro ser de um modo geral abrangente, existe algumas estruturas que são particularmente suscetíveis a teratogenicidade do álcool. Estudos através de ressonância magnética têm identificado redução e anormalidades no cérebro como um todo, bem como mudanças estruturais em várias regiões específicas, incluindo o cerebelo, os núcleos da base e o corpo caloso (Riley & McGee, 2005).

O cerebelo constitui, juntamente com o cérebro, o sistema nervoso supra-segmentar e suas funções estão relacionadas com o equilíbrio e a coordenação dos movimentos (Riley e cols., 2004). Este é um sistema bastante afetado pela exposição pré-natal ao álcool. Mudanças no cerebelo não são uniformes, mas de um modo geral o vermis anterior encontra-se reduzido nos indivíduos expostos enquanto que o vermis posterior apresenta tamanho normal (Sowell e cols., 1996).

Os núcleos da base participam de várias funções como as relacionadas com o controle das emoções e do comportamento sexual, a motricidade, controle dos movimentos involuntários e automáticos e também a cognitiva. Estes também se encontram reduzidos em indivíduos expostos, mesmo naqueles que não apresentam as dismorfias faciais da SAF (Mattson e cols., 1992).

A mudança mais dramática, entretanto, ocorre no corpo caloso, o feixe de fibras que conecta os dois hemisférios cerebrais que permite a comunicação inter-hemisférios e a coordenação de ações. Diversos estudos mostram que a exposição pré-natal ao álcool influencia o tamanho de algumas regiões e a sua forma, levando a uma diminuição na coordenação e na execução de tarefas visomotoras (Riley e cols., 1995; Bookstein e cols., 2001; Riley e cols., 2004; Roebuck-Spencer e cols., 2004). Em um estudo com gêmeos

dizigóticos, estas anomalias ocorreram de forma mais pronunciada nos indivíduos com os fenótipos mais afetados (Narberhaus e cols., 2004).

1.5 Desordens neuro-comportamentais e exposição pré-natal ao álcool

Um dos tópicos que mais causa preocupação em crianças que foram expostas ao etanol durante a vida embrio-fetal são as conseqüências neuro-comportamentais nestes indivíduos. Steinhausen e cols. (1993) observaram que, enquanto as dismorfias faciais dos portadores de SAF tornam-se menos aparentes com o tempo e os padrões antropométricos tendem a se normalizar em grande proporção dos pacientes, as anomalias comportamentais, as desordens psiquiátricas e a diminuição do intelecto persistem. Spohr e cols. (1993) encontraram resultados semelhantes, sendo a recuperação do peso e altura mais evidente em meninas, demonstrando que neste estudo crianças do sexo masculino foram mais afetadas pela exposição intra-uterina ao álcool.

Outro achado importante foi o de que alterações caracterizadas por déficit intelectual e distúrbios de comportamento ocorrem mesmo em crianças sem todas as características dismórficas de SAF, ou seja, o padrão de dismorfias faciais não poder ser considerado preditivo dos déficits neurocomportamentais que podem ocorrer em indivíduos com exposição pré-natal ao álcool (Streissguth e cols., 1990; Mattson e cols., 1997; Mattson e cols., 1998; Riley e cols., 2003b). Sampson e cols. (1997) descreveram diversas desordens neuro-psicomotoras em crianças expostas no período pré-natal ao etanol que não podem ser explicadas somente por características familiares ou ambientais. Mattson & Riley (2000) demonstraram uma série de desordens neurológicas caracterizadas por padrões complexos de comportamento, ou anomalias cognitivas, quais sejam: dificuldade de aprendizado, déficit no rendimento escolar, controle pobre de impulsos, problemas nas percepções sociais, déficit da linguagem expressiva e receptiva, capacidade pobre para abstração ou metacognição, déficits específicos para cálculos matemáticos ou problemas na memória, atenção ou julgamento.

Estes achados estavam presentes tanto entre crianças com SAF quanto com ERA, sendo estas características mais acentuadas no primeiro grupo.

Tanto crianças com SAF quanto crianças com ERA apresentam desenvolvimento intelectual abaixo da média quando comparadas com crianças não expostas. Estas deficiências neurocognitivas variam em grau de acordo com a exposição ao álcool, mas têm seus efeitos, de um modo geral, difundidos em todo o cérebro (Korkman e cols., 2003). Diversos trabalhos têm demonstrado que entre os danos causados pelo álcool no cérebro, as funções relacionadas à memória, ao aprendizado e as funções executoras têm sido as mais afetadas, mesmo em indivíduos que não possuem a síndrome completa (Mattson e cols., 1999; Connor e cols., 2000; Kodituwakku e cols., 2001; Mattson e cols., 2001; Korkman e cols., 2003; Willford e cols., 2004).

Muitos indivíduos com retardo mental apresentam um agravamento no comportamento social com o aumento da idade, a principal causa sendo a disparidade entre a idade cronológica e a mental, que se torna cada vez mais acentuada; porém, os problemas típicos observados em adolescentes com SAF parecem ser diferentes em magnitude e severidade. Estudos recentes mostram que comparações entre crianças com retardo mental por SAF e por síndrome de Down apresentam diferentes comportamentos: em torno de 15 a 32% dos adolescentes com síndrome de Down podem apresentar sérios problemas de conduta comparados aos 62% encontrados entre os pacientes com SAF, sugerindo que deficiência intelectual não é o único responsável pelos distúrbios de comportamento observados na SAF (Streissguth e cols., 1991; Mattson & Riley, 2000).

Apesar da carência de interação social ser observada tanto em indivíduos com exposição pré-natal ao álcool quanto em indivíduos portadores de problemas psiquiátricos, esse déficit é mais acentuado no primeiro grupo e provavelmente é resultado direto da teratogenicidade do álcool do que um efeito secundário mediado pela diminuição intelectual (Whaley e cols., 2001). Resultados similares foram encontrados por Steinhausen e cols. (2002) que compararam indivíduos com SAF, síndrome de Prader-Willi, síndrome do X frágil e esclerose tuberosa quanto ao fenótipo comportamental através do uso de uma lista de características comportamentais – Developmental Behavior Checklist. A amostra de

indivíduos com SAF foi caracterizada por apresentar alta frequência em todos os itens da escala de comportamento disruptivo, não havendo dependência com o grau de inteligência.

A exposição pré-natal ao álcool é também uma possível explicação para as anomalias neuropsicológicas que caracterizam uma grande proporção dos indivíduos com problemas de comportamento sexual como agressividade e parafilias (Williams, 1999). Baumbach (2002) concorda que indivíduos com SAF ou ERA são mais propensos a desenvolver problemas secundários de conduta, onde o mais freqüente está relacionado com comportamento sexual inapropriado (incesto, assédio).

Doenças neuropsiquiátricas têm sido associadas em maior frequência com portadores de SAF/ERA. De fato, mais de 90% dos indivíduos tanto com SAF quanto com ERA apresentam algum tipo de distúrbio, sendo o mais freqüente déficit de atenção e hiperatividade (Streissguth e cols., 1994; Streissguth e cols., 1996). Burd e cols. (2003) encontraram também um aumento na prevalência de problemas mentais em indivíduos com SAF quando comparados com indivíduos com ERA, e destes comparados com não expostos. O distúrbio de déficit de atenção e hiperatividade ocorreu em 73% dos casos com SAF, 72% dos com ERA e em 36,0% dos indivíduos com exposição pré-natal, mas que não se encaixavam em nenhuma das definições anteriores.

Embora a manifestação mais comum das alterações causada pela exposição ao álcool durante o desenvolvimento do sistema nervoso central seja a redução nas habilidades cognitivas, está se tornando cada vez mais aparente que os distúrbios do comportamento social podem ser uma seqüela prevalente nos indivíduos expostos pré-natal ao álcool (Steinhausen e cols., 2003). De fato, problemas na conduta social têm sido reportados quase tão freqüentemente quanto o problema mais comumente relacionado a estes indivíduos: o déficit de atenção e hiperatividade (Kelly e cols., 2000).

1.6 O efeito teratogênico do etanol em animais

Estudos em modelos animais são fundamentais para a demonstração do álcool como um teratogênio. Riley (1990) demonstrou que muitos distúrbios de comportamento, como dificuldade de aprendizado, de atenção, de coordenação motora, entre outros, podem ser induzidos por exposição materna pré-natal de animais ao álcool, onde os níveis de álcool circulantes no sangue são comparáveis àqueles encontrados em humanos. Entre os animais mais estudados como modelos para a teratogenicidade do etanol estão os camundongos, ratos e porquinhos-da-índia. Os efeitos geralmente observados entre estes animais são:

- 1) Defeitos estruturais e fisiológicos: entre os achados mais frequentes com a administração de altas doses de álcool estão o tamanho reduzido na prole e os defeitos morfológicos, os quais variam de acordo com as diferentes espécies estudadas: a) anomalias oftalmológicas, cardíacas, neurais, de dígitos, urogenitais e malformações de crânio em camundongos; b) microcefalia, retardo do crescimento e atraso da ossificação em ratos; c) presença de giros cerebrais pouco profundos e lesões celulares no córtex e gânglios da base em porquinhos-da-índia. Algumas dificuldades e disparidades de resultados encontrados devem-se às diferenças metodológicas no que diz respeito ao período de tempo no qual o álcool foi administrado durante a gestação, a dose, a rota de administração e a diferenças genéticas entre os animais testados (Streissguth e cols., 1980).
- 2) Efeitos no desenvolvimento: na maioria dos estudos, observou-se diminuição no peso e comprimento ao nascimento da prole. Também foram observadas dificuldades de locomoção, de sucção e de alimentação, bem como incoordenação e aumento na taxa de natimortalidade e de mortes neonatais (Streissguth e cols., 1980). Estudos realizados com macacos demonstraram que a disfunção cognitiva e comportamental estava presente em animais cuja exposição intra-uterina havia ocorrido entre a 6^a e a 24^a semana de idade gestacional (Clarren e cols., 1988).
- 3) Hiperatividade e defeitos de aprendizagem: a prole de animais com exposição intra-útero ao etanol costuma apresentar hiperatividade relacionada a baixos níveis de serotonina no

sistema nervoso central, bem como uma diminuição na capacidade de aprendizagem (Streissguth e cols., 1980).

Nos últimos anos, muitas outras descobertas foram feitas através de experimentações com animais, levando a um melhor entendimento sobre as alterações cognitivas e comportamentais ocasionadas pela exposição pré-natal ao álcool, e que encontram-se resumidas abaixo.

Em 2001, Maier e West demonstraram a diferença da vulnerabilidade de algumas estruturas cerebrais através da contagem celular na prole de ratas prenhas após exposição a diferentes concentrações de álcool. Foi realizada uma contagem para estimar o número de células no cerebelo (Purkinje e granulares), no bulbo olfatório (mitral e granulares), no hipocampo (CA1 e CA3) e no giro dentado (granulares). Quando comparados os grupos de expostos com não expostos, o que teve exposição a maior concentração de álcool apresentou diminuição no tamanho do cerebelo e não nas demais estruturas analisadas. Através de um outro método de contagem celular, Mihalick e cols., (2001) encontraram uma perda celular significativa no córtex médio pré-frontal em camundongos expostos ao álcool, a qual estaria associada à diminuição acentuada na aprendizagem destes.

Estudos com macacos rhesus e camundongos têm demonstrado que além das alterações cognitivas, os distúrbios neuro-psiquiátricos e comportamentais ocorrem com bastante frequência nos animais tratados com álcool no período pré-natal ou equivalente no que diz respeito ao desenvolvimento cerebral. O comportamento social em camundongos tem mostrado seguir um padrão similar de construção e interação ao dos humanos; indicações de que o comportamento destes roedores pode ser alterado, nos animais expostos, demonstra que essas mudanças são iniciadas pela teratogenicidade do álcool do que por fatores ambientais. Aparentemente algumas das mudanças do comportamento ocorrem em estágios iniciais de desenvolvimento, ocasionando um déficit de conduta que tende a piorar com uma interação inadequada (Kelly e cols., 2000). A exposição moderada ao álcool também tem sido associada com o déficit cognitivo e distúrbios de comportamento apresentados em alguns dos macacos rhesus tratados com álcool (Schneider e cols., 2001).

Em dois trabalhos, Sari e Zhou (2004) e Zhou e cols. (2005) mostraram que parte da disfunção cognitiva e comportamental pode estar relacionada com a redução e com o retardo na migração dos neurônios produtores de serotonina (5-HT). Os autores verificaram, através da medida da concentração de caspase – 3, que a ocorrência de apoptose, em animais expostos ao álcool, era mais intensa, levando a um déficit persistente de neurônios 5-HT, mesmo quando tal exposição era moderada. Como a diferenciação de algumas regiões do cérebro anterior ocorre no sentido sinalizado pelos neurônios 5-HT, a diminuição destes neurônios ocasionou redução no tamanho do cérebro anterior, o que estaria de acordo com as características de indivíduos com SAF/ERA.

**Quadro 1. EFEITOS DO ÁLCOOL SOBRE O FETO:
SÍNDROME DO ÁLCOOL FETAL (SAF)**

- 1) **Dismorfismos faciais:** fissuras palpebrais curtas, filtro nasal achatado, face média hipoplásica, pregas epicânticas, ponte nasal baixa, baixa implantação de orelhas, lábio superior fino;
- 2) **Evidências de retardo de crescimento, por um dos três seguintes critérios:** baixo peso ao nascer para a idade gestacional, perda de peso com o decorrer do tempo não devido à nutrição, ou peso desproporcionalmente baixo para a altura;
- 3) **Evidências de anomalias do sistema nervoso central, por um dos seguintes critérios:** perímetro cefálico diminuído ao nascimento, anomalias cerebrais estruturais (como microcefalia, agenesia parcial ou completa do corpo caloso, hipoplasia cerebelar) ou sinais neurológicos (como diminuição do controle da motricidade fina, perda de audição neurossensitiva, coordenação ocular pobre). É necessário ressaltar que a ocorrência de anomalias centrais ou de linha média, tais como agenesia de corpo caloso, septo pelúcido cavado, holoprosencefalia ou fendas faciais medianas é um reflexo da linha média como um campo de desenvolvimento vulnerável a agentes teratogênicos como o álcool, explicando assim, em parte, alguns dos achados que compõem o espectro de malformações craniofaciais e de sistema nervoso central existente na Síndrome do Álcool Fetal.

Fonte: Mattson e cols., 1997; Sampson e cols., 1997; Peres e cols., 1999.

Quadro 2. Efeitos do álcool sobre o feto:

Efeitos relacionados ao álcool (ERA)

Efeitos Relacionados ao Álcool: ambos os conjuntos de indivíduos (SAF e ERA) estão correlacionados a um padrão de consumo etílico materno abusivo, sendo que há controvérsias na literatura se a ingestão de quantidades moderadas de álcool pela mãe durante toda a gestação poderia estar associada com estes efeitos. Há duas categorias que podem existir simultaneamente:

1. Malformações congênitas relacionadas ao álcool

- Cardíacas: defeitos de septo atrial e ventricular, grandes vasos aberrantes, tetralogia de Fallot;
- Esqueléticas: hipoplasia de unhas, 5º dedo curto, sinostose radio ulnar, contraturas flexoras, campodactilia, clinodactilia, síndrome de Klippel-Feil, hemivértebras, peito escavado, escoliose;
- Renais: rins aplásicos, displásicos ou hipoplásicos, rins em forma de ferradura, duplicação renal, hidronefrose;
- Oculares: anomalias vasculares da retina, problemas de refração secundários a globos oculares pequenos, estrabismo;
- Auditivas: perda auditiva condutiva ou neurosensorial;
- Outras: lábio leporino com ou sem palato fendido, entre outras.

2. Desordens neuro-psicomotoras relacionadas ao álcool

- Evidências de anomalias do desenvolvimento neurológico como as citadas previamente para a Síndrome do Álcool Fetal;
- Evidências de padrões complexos de comportamentos, anomalias cognitivas que são inconsistentes com o nível de desenvolvimento e que não podem ser explicadas pelo *background* familiar ou ambiental somente, tais como dificuldade de aprendizado, déficit no rendimento escolar, controle pobre de impulsos, problemas nas percepções sociais, déficit na linguagem expressiva e receptiva. Capacidade pobre para abstração ou metacognição, déficits específicos para cálculos matemáticos ou problemas na memória, atenção ou julgamento.

Fonte: Mattson e cols., 1997; Sampson e cols., 1997; Peres e cols., 1999; Mattson & Riley, 2000.

1.7 OBJETIVOS

Na tentativa de melhor entender a importância dos efeitos da exposição fetal ao álcool na nossa população, foi proposta os seguintes objetivos:

- (i) Verificar a prevalência do consumo de álcool materno durante a gestação e a incidência de sinais característicos da SAF em escolares e adolescentes internos da FASE-RS;
- (ii) Comparar as incidências destes sinais entre os dois grupos, relacionando com o consumo materno de álcool;
- (iii) Averiguar a presença de características ambientais importantes que possam estar interagindo na gênese do comportamento anti-social e/ou criminal.
- (iv) Confirmar a importância do álcool como um teratôgeno comportamental, no nosso meio, e investigar outros fatores importantes que possam prever o comportamento criminal.

Capítulo 2

PHYSICAL AND MENTAL EFFECTS OF MATERNAL DRINKING DURING PREGNANCY IN A SAMPLE OF STUDENTS IN SOUTH BRAZIL

Physical and mental effects of maternal drinking during pregnancy in a sample of students in south Brazil

To be submitted to the journal: The American Journal of Drug and Alcohol Abuse

Wakana Momino^{1,2}, Lenisse Minussi¹, Daniel de Freitas Gomes Soares², Désirée Maria Minouche Stieven Machado², Christina Chambers³, Kenneth Lyons Jones³, Renato Zamora Flores¹, Lavínia Schüler-Faccini^{1,2}

¹Departamento de Genética, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil

²Serviço de Genética Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil

³Department of Pediatrics, Division of Dysmorphology and Teratology, University of California, San Diego

Corresponding author:

Lavínia Schüler-Faccini

Departamento de Genética – Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Caixa Postal 15053

CEP 91501-970

Porto Alegre, RS, Brazil

E-mail: lavinia.faccini@ufrgs.br

Fax: 55 51 33166727

ABSTRACT

Fetal Alcohol Syndrome (FAS) refers to a cluster of malformations that can be seen in infants born from mothers that consumed alcohol during pregnancy. It displays a distinctive set of facial anomalies where the most common characteristics are short palpebral fissure, thin upper lip and smooth philtrum, growth restriction and neurodevelopmental abnormalities. The incidence of FAS in USA is nearly 1 in 100 births but it varies in other countries due to differences in culture, habits, genetics and different methods of evaluation. Two important methods are currently used: the standard gestalt method and the 4-digit diagnostic code. Since we have no information concerning the incidence of FAS or FASD in Brazil we tried to answer that question verifying the use of alcohol during pregnancy and presence of FAS signs among adolescents and young adults from public schools. We used both methods the traditional gestalt and the 4-digit diagnostic code. One hundred and forty five students participated of this study; almost 40% of them had exposition to alcohol prenatally. All the comparisons were done related to the amount of alcohol use during pregnancy: none, sporadic, and heavy. We did not find significant differences on pregnancy conditions and familiar environment when compared to the pattern of maternal alcohol intake. On regards to physical signs of FAS the following measurements were statistically different: head circumference and palpebral fissure length. From the photographs analysis we only identified one boy with a severe outcome in the group of mothers that drank light to moderate amounts of alcohol.

Key words: Fetal alcohol syndrome, prenatal alcohol exposure, incidence of FAS signs

INTRODUCTION

The Fetal Alcohol Syndrome (FAS) was first recognized by Lemoine and colleagues¹ in 1968 when children with unusual faces, growth deficiency and a variety of abnormalities were born from alcoholic women. Individuals with FAS show a distinctive set of facial anomalies where the most common characteristics are short palpebral fissure, thin upper lip and smooth philtrum, growth restriction and neurodevelopmental abnormalities. In 1973, Jones and Smith² coined the term FAS after found three additional cases of children with similar phenotype who had been exposed to alcohol prenatally. Since then thousands of publications have been written on various aspects of prenatal alcohol exposure outcome including structural damage to the brain, impaired performance on executive functioning, adverse behavior, diminished social skills and secondary disabilities. The full-blown syndrome not always occur, the individuals with some but not all characteristics of FAS are often referred to as Fetal Alcohol Effects (FAE), Alcohol-Related Birth Defects (ARBD), Alcohol-Related Neurodevelopmental Disorder (ARND) or partial FAS.³ A recent overarching term that have been widely used to describe the array of physical, cognitive and behavioral deficits found in individuals exposed prenatally to alcohol but do not meet the criteria to FAS is Fetal Alcohol Spectrum Disorder (FASD).⁴

The incidence of FAS in USA is nearly 1 in 100 births.⁵ Among other countries this number varies greatly. In consecutive studies in Western Cape, South Africa was found first an incidence of 46 per 1,000 births and two years later 75 per 1,000 births; in Moscow, Russia, the incidence observed was 15% in children from orphanages and 7% in those from schools.⁶ The divergent incidence shown in the various countries are due to differences in culture,

habits, genetics and part of because it is under diagnosed. It is not always simple to identify the characteristics of FAS especially FASD that do not presents all the facial distinctive characteristics; detection of maternal alcohol exposure is another challenge. The standard gestalt method is widely used to classify whether an individual has or not FAS; it is rather a subjective method based on physician's knowledge, and his practice to detect this syndrome thus it depends mostly on professional accuracy.

Another method of analysis of FAS that has been used is the 4-digit diagnostic code that reflects the expression of four key diagnostic features: 1) growth deficiency; 2) FAS facial phenotype; 3) brain damage; 4) gestational alcohol exposure. The magnitude of expression of each feature is ranked independently on a four-point likert scale with 1 evidencing absence of FAS features and 4 displaying complete FAS characteristics.⁷

In Brazil there is no information concerning the incidence of FAS or FASD, therefore we have no idea of how important and prevalent this problem is in our society. In attempt to answer this question, we performed a study regarding the use of alcohol during pregnancy and presence of FAS features among adolescents and young adults from public schools in southern Brazil.

METHODOLOGY

This is a longitudinal study, performed from August 2004 to June 2005. The participant centers were three public schools in southern Brazil - Rio Grande do Sul, two of them placed in Porto Alegre where the students attended to either elementary or high school. All of them had a similar socioeconomic status and were classified as middle/low class.

All male children to young adults attending these schools, from 13 to 23 years, were selected. Exclusion criteria were refusal from parents to sign informed consent, or absence during examination days. We ascertained only males because we used this group to compare later to a similar study done in institutionalized male teenagers. Subjects were examined by a physician or a medical student trained by a dismorphologist. The physical exam consisted of measuring height, weight, head circumference, palpebral fissure length, inner cantal distance, philtrum distance and an evaluation of additional anomalies such as heart murmur, "hockystick" palmar crease etc. A maternal use of alcohol and familiar history questionnaire was answered by the mother or by the legal guardian to another researcher in a way that the physical examiner was blind to information on whether the mother drank during pregnancy. Raven's Standard Progressive Matrices was used as an IQ measurement tool. A frontal and a ¾ view photograph of the student's face (close-up) were taken using a digital camera. Photographs analysis was done using Facial Photographic Analysis Software developed by FAS Diagnostic & Prevention Network (University of Washington). The digital image was measured using this specific image analysis software and data was stored in an electronic database.

Descriptive statistics were used to summarize the profile of the studied population. Multiple regression analysis was used to determine if alcohol intake during pregnancy was predicted by covariates. Physical measurements and IQ points were compared using one –way ANOVA and photographs analysis by χ^2 -test. All these tests were done using NCSS statistic program (version 2001).

RESULTS

One hundred and forty five students were included in this study. Table 1 shows the main maternal and familiar history variables related to alcohol consumption during pregnancy. Those variables were chosen as an indicative of quality of pregnancy and familiar environment. We are able to collect information about 96 women (66%) regarding use of alcohol during pregnancy: 58 (60.4%) mothers did not drink, and 38 (39.6%) of them drank. Of the 38 women, 32 were considering as light to moderate drinkers and six were heavy drinkers. We established that light to moderate use of alcohol as sporadic drinking and heavy as drinking in a daily basis and/or binge drinking. Multiple logistic regression was used to analyze those variables (Table 2). Breastfeeding was inversely related to alcohol use during pregnancy only in the univariate analysis ($p=0.03$). In multivariate analysis we did not find any difference in the variables studied and maternal use of alcohol. These results indicate that there is no significant variation on pregnancy conditions and familiar environment when compared to the pattern of alcohol intake during pregnancy.

Table 3 displays physical exam measurements according to the amount of alcohol use during pregnancy. Head circumference and palpebral fissure length showed a statistical significant decrease when the amount of alcohol consuming was increased. Despite the other measures (height, inner cantal distance, philtrum distance and IQ points) did not differ statistically they showed a dose dependent tendency. Sons of heavy drinker mothers tend to be shorter, have a smaller inner cantal distance, a longer philtrum distance and a diminished IQ points score when compared to sons of mothers that did not drink or drink less.

From 145 students we were capable to take photographs of 104, but just 66 (63.5%) of them had a complete history of maternal alcohol use. Thus Table 4 shows the classification of photographs analysis of these 66 students. Among the mothers that stated to have no contact with alcohol during pregnancy a great variation of results were observed. We only identified one boy with a severe outcome in the group of mothers that drank light to moderate amounts of alcohol. In the group of heavy drinkers we had two boys with absence of characteristics and two with mild features. We believe that these results are due to a small sample that is confusing.

Table 1. Maternal characteristics and familiar history related to alcohol consumption

Variables	Use of alcohol						Total	
	none		sporadic		heavy		n	%
	n	%	n	%	n	%		
Abortion attempt	6	6.5	4	4.3	1	1.1	11/93	11.8
Bleeding	9	9.6	4	4.3	0	0.0	13/94	13.8
Delivery problems	5	5.3	2	2.1	1	1.1	8/95	8.4
Breastfeeding	55	57.9	29	30.5	3	3.2	87/95	91.6
Domestic violence	5	5.3	4	4.3	2	2.1	11/94	11.7
Familiar criminality	10	10.5	7	7.4	1	1.1	18/95	18.9
Mental retardation	10	10.9	5	5.4	1	1.1	16/92	17.4
Alcoholism among family	38	40.0	21	22.1	4	4.2	63/95	66.3
Disease during pregnancy	4	4.3	8	8.5	1	1.1	13/94	13.8
Use of medicine	8	8.5	9	9.6	2	2.1	19/94	20.2

Table 2. Multiple logistic regression of maternal characteristics and familiar history

Variables	Odds ratio	IC 95%	<i>P</i>
Abortion attempt	0.798	0.163 a 3.911	0.781
Bleeding	0.333	0.062 a 1.802	0.202
Delivery problems	0.113	0.009 a 1.362	0.086
Breastfeeding	3.472	0.563 a 21.401	0.179
Domestic violence	0.817	0.146 a 4.585	0.819
Familiar criminality	1.372	0.390 a 4.829	0.621
Mental retardation	0.842	0.239 a 2.976	0.790
Alcoholism among family	0.931	0.353 a 2.455	0.885
Disease during pregnancy	5.527	0.811 a 37.658	0.080
Use of medicine	2.810	0.512 a 15.430	0.234

Table 3. Physical exam measurements and alcohol consumption

Variables	Use of alcohol						<i>p</i>
	none		sporadic		heavy		
	χ	SE	χ	SE	χ	SE	
Height	171.28	1.047	170.73	1.409	166.50	3.255	0.380 [†]
Head circumference	56.16	0.193	56.36	0.258	54.70	0.596	0.042 [†]
Right palpebral fissure length	2.75	0.023	2.73	0.031	2.52	0.073	0.013 [†]
Left palpebral fissure length	2.75	0.023	2.75	0.031	2.52	0.071	0.009 [†]
Inner cantal distance	3.08	0.036	3.17	0.049	3.03	0.114	0.312 [†]

Philtrum distance	1.59 0.035	1.64 0.047	1.73 0.109	0.363 [†]
IQ points	39.67 1.175	40.59 1.568	37.50 3.623	0.716 [†]

[†] Analysis of variance

χ Mean

SE: standard error

Table 4. Photographs analysis using 4-digit diagnostic code

Digit code outcome	Use of alcohol						Total	<i>p</i>	
	none		sporadic		heavy				
	n	%	n	%	n	%			
Absent	17	39.5	7	36.8	2	50.0	26	39.4	0.472*
Mild	24	55.8	8	42.1	2	50.0	34	51.5	
Moderate	2	4.7	3	15.8	0	0.0	5	7.6	
Severe	0	0.0	1	5.3	0	0.0	1	1.5	
Total	43	65.2	19	28.8	4	6.0	66	100.0	

* Chi-square

DISCUSSION

The Fetal Alcohol Syndrome (FAS) is a permanent birth defect syndrome caused by maternal consumption of alcohol during pregnancy. In developed countries it constitutes a major public health problem that costs millions of dollars per year. We know that about 30% of pregnant women drink in Brazil but we have no idea what are the results of that prenatal exposition.⁸ Another study evaluating correlates of smoking in pregnant women in six Brazilian capitals showed that the use of alcohol varies greatly: from 8.1% to 57.8% with a mean of 34.4%.⁹ In this study we tried to quantify physical and impaired neurodevelopmental characteristics of FAS in students with different alcohol exposure history in southern Brazil. We opted for middle/low socioeconomic status families because it will not only reflect the economic status of the majority of the population as well it can show us if there is other social features that could be influencing the pregnancy outcome. From the 96 women that completed the maternal questionnaire 38 (39.6%) answered that have been exposed to alcohol, six (6.3%) of them being categorized as heavy drinkers. Most of investigations that quantify use of alcohol usually do it by measuring the absolute amount of alcohol that was consumed in mg. We had difficulties quantifying the exact amount of alcohol consumed due to maternal memory bias, so we used the frequency intake rather than the quantity drunk to classified whether they are consider light to moderate or heavy drinkers. Women classified as light to moderate drinkers were those who's exposure were eventual and heavy drinkers those who drinks in a daily basis. There was no binge drinking episodes related.

Abortion attempt is illegal in Brazil; despite of that it is estimates that 28% to 41% of pregnant women try to interrupt their gestation.¹⁰ These attempts together with bleeding,

delivery problems, disease during pregnancy and use of medicine were our indicator of pregnancy quality. Breastfeeding, domestic violence, familiar criminality, mental retardation and alcoholism among family were the measurement use to the qualify infancy and environmental characteristics. When we compare these variables using multiple logistic regression to see if any of them are a good predictor of maternal alcohol use the results are negative. In other words, any analyzed variable, neither maternal nor environmental, could predict intake or amount use of alcohol during pregnancy in our sample. The only significant result obtained among those variables was breastfeeding when analyzed in a univariate way; it was inversely related to alcohol use during pregnancy ($p=0.03$).

Physical exam measurements behaved exactly as we expected even for those variables whose differences were not considered statistically significant. Head circumference, and palpebral fissure length showed a significant decrease across the drinking mothers. All the other variables also decreased besides philtrum distance. IQ scores dropped with increase of alcohol intake. While children of mothers who did not drink or drank sporadically were classified as having median intelligence, the average sons of heavy drinkers were on the lower than the median intelligence. Raven's Standard Progressive Matrices has a different way to rank IQ scores; unlike most of IQ tests that give a final score representing the IQ value it consider correct answers and give points according to them. At the final one's will reach one of the following categories: superior intelligence, augmented intelligence, median intelligence, lower intelligence than the median, and evidence of mental deficiency.

The photographs analysis displayed a scattered pattern of outcomes among the mothers that stated to have no contact with alcohol during pregnancy were. One scholar, from the group of mothers that drank light to moderate amounts of alcohol, was categorized according

to this classification as a severe outcome which means having complete FAS characteristics. Four boys, from the group of heavy drinkers, had either no characteristics or mild features of FAS. The fact that this is a small sample number, only four mothers classified as heavy drinkers, makes difficult to interpret this result. Also we rely on the mother's statements about alcohol intake so we have no idea of how much this information could be underreported. Moreover those results are based only in the analysis of facial dysmorphology of the photographs, they do not take under consideration other important aspects of this syndrome. We used the photographs analysis as a computerized method to compare the quality of our physical exam rather than a final diagnostic result outcome.

In conclusion, our study shows an influence of maternal drinking during pregnancy in physical and mental development in a sample of teenagers not considered at particular risk for these outcomes.

BIBLIOGRAPHY

1. Lemoine P, Harousseau H, Borteyru J-P, Menuet J-C. Les enfants des parents alcooliques: Anomalies observées. A propos de 127 cas. *Ouest Medical* 1968; 21: 476-482.
2. Jones KL, Smith DW. Recognition of the fetal alcohol syndrome in early infancy. *Lancet* 1973; 2: 999-1001.
3. Thackray HM, Tiffit C. Fetal Alcohol Syndrome. *Pediatr Rev* 2001; 22(2): 47-55.
4. Mukherjee RA, Hollins S, Abou-Saleh MT, Turk J. Low level alcohol consumption and the fetus. *BMJ* 2005; 19(330): 375-376.
5. Sampson PD, Streissguth AP, Bookstein FL, Little RE, Clarren SK, Dehaene P, Hanson JW, Graham JM Jr. Incidence of fetal alcohol syndrome and prevalence of alcohol-related neurodevelopmental disorder. *Teratology* 1997; 56(5): 317-326.
6. Riley EP, Guerri C, Calhoun F, Charness ME, Foroud TM, Li TK, Mattson SN, May PA, Warren KR. Prenatal Alcohol Exposure: Advancing Knowledge Through International Collaborations. *Alcohol Clin Exp Res* 2003; 27(1):118-135.
7. Astley SJ, Clarren SK. Diagnostic Guide for Fetal Alcohol Syndrome and Related Conditions: The 4-Digit Diagnostic Code. University of Washington Publication Service, Seattle, 1999.

8. Schüler L, Sanseverino MT, Clavijo HA, et al. Preliminary report on the first Brazilian Teratogen Information Service (SIAT). *Rev Brasil Genet* 1993; 16:1085-1095.

9. Kroeff LR, Mengue SS, Schmidt MI, Duncan BB, Favaretto ALF, Nucci LB. Correlates of smoking in pregnant women in six Brazilian cities. *Rev Saúde Pública* 2004; 38(2): 261–267.

10. Gama SGN, Szwarcwald CL, Sabroza AR, Branco VC, Leal MC. factors associated with precarious prenatal care in a sample of post-partum adolescent mothers in maternity hospitals in Rio de Janeiro, Brazil, 1999-2000. *Cad Saúde Pública* 2004; 20suppl.(1): 101-111.

Capítulo 3

MATERNAL DRINKING BEHAVIOR AND FETAL ALCOHOL SYNDROME SIGNS IN ADOLESCENTS WITH CRIMINAL BEHAVIOR IN SOUTH BRAZIL

**Maternal drinking behavior and Fetal Alcohol Syndrome signs in adolescents with
criminal behavior in South Brazil**

To be submitted to the journal:

Wakana Momino^{1,2}, Têmis Maria Félix², Denise Isabel Zandoná², Gabriela Gayer Scheibler²,
Christina Chambers³, Kenneth Lyons Jones³, Renato Zamora Flores¹, Lavínia Schüler-
Faccini^{1,2}

¹Departamento de Genética, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil

²Serviço de Genética Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil

³Department of Pediatrics, Division of Dysmorphology and Teratology, University of
California, San Diego

Corresponding author:

Lavínia Schüler-Faccini

Departamento de Genética – Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Caixa Postal 15053

CEP 91501-970

Porto Alegre, RS, Brazil

E-mail: lavinia.faccini@ufrgs.br

Fax: 55 51 33166727

ABSTRACT

Prenatal alcohol exposure can have serious and permanent adverse effects. The brain is the organ in the body most vulnerable to the insults of prenatal alcohol exposure and there is no more sensitive period, all trimesters during pregnancy are critical to the normal development of this organ. The reduction in intellectual functions is the most common observed behavioral manifestation of the injury on the central nervous system caused by the alcohol. In spite of that, deficits in social behavior are becoming a very frequent finding among exposed children. There are numbers of secondary disabilities present in those individual's life even if they do not meet all the criteria for FAS. This study aimed to evaluate a sample of institutionalized teenagers to see if they have features of FAS or FAE and consequently estimate how important this issue is to Brazilian's society. We also analyzed other environmental risk factors that could be having influence on the antisocial behavior shown in those teenagers. A sample of 262 institutionalized males was analyzed regarding prenatal characteristics and family history related to maternal use of alcohol during gestation. Statistic differences were found among environmental traits. Domestic violence, familiar criminality, child abuse, and alcoholism among family are the four variables that predicted the use of alcohol during gestation.

Key words: Prenatal alcohol exposure, fetal alcohol spectrum disorder, criminal behavior, teenager delinquency

INTRODUCTION

Prenatal alcohol exposure can have serious and permanent adverse effects on children where the most severe outcome is Fetal Alcohol Syndrome - FAS. It is characterized by a dysmorphic face with short palpebral fissure, smooth philtrum and thin upper lip, pre or postnatal growth deficiency and central nervous system abnormalities (Streissguth, 1997). The intensity of these features varies and is manifested in a dose dependent fashion in a way that affected individuals can exhibit all the characteristics or just some of them. Thus it constitutes a *continuum* of pattern that has been called as Fetal Alcohol Spectrum Disorder – FASD (Burden et al., 2005).

Research on alcohol teratogenesis has demonstrated that the brain is the organ in the body most vulnerable to the effects of prenatal alcohol exposure (Goodlett and West, 1992). This teratogen acts in different ways depending on the type of brain cells and the developmental stage of the embryo or fetus: it can lead to cell death, interfere with cellular functions, hinder the generation of new cells, cause abnormal cell migration and disorganized cell tissue structure, interfere in neurotransmitter production, and cause abnormal formation of neural synapses (Goodlett & Horn, 2001). Thus, there is no greatest period of vulnerability and it seems that all trimesters during pregnancy are critical for brain development (Streissguth, 1997).

Although the most common behavioral manifestation of the central nervous system alteration caused by prenatal alcohol exposure is a reduction in intellectual functions, the deficits in social behavior is becoming a widespread squeal present in individuals with FASD (Kelly et al., 2000). Studies have suggested that these children have behavioral and emotional difficulties that can interfere with their participation in home, school and social environments. Adolescents and adults often exhibit poor socialization and communication skills. The majority of them display significant maladaptive behaviors such as impulsivity and inappropriate sexual behavior, and they are less likely to be living independently (Streissguth, 1991; Baumbach, 2002; Fast & Conry, 2004). FASD are often associated with impaired behavior, cognitive deficits and secondary disabilities; more than 90% of affected individuals show mental health problems, disrupted school experience (60%), trouble with the law (60%),

confinement (50%), inappropriate sexual behavior (50%) and alcohol/drug problems (30%) (Streissguth et al., 1996). Children exposed to alcohol prenatally present deficit in all domains of adaptative functioning and their conduct show a pattern of behavior that is predominately disruptive and overactive-inattentive which can not be explained simply by lower IQ (Steinhausen et al., 2002). Those problematic behaviors occur in individuals prenatally exposed to alcohol whether or not they meet the criteria for FAS.

Criminal behavior among teenagers is an important problem in Brazil (FASE-RS, 2004). We do not have information about the incidence of FAS/FAE and it is a question if this condition could be contributing to the adverse conduct seeing in our young population. This study aimed to evaluate a sample of institutionalized teenagers regarding maternal use of alcohol during pregnancy and incidence of physical signs of FAS. We also included in our analyses other environmental risk factors that could be related to antisocial behavior.

METHODOLOGY

The sample consisted of institutionalized males from FASE (Socio-educative Foundation) randomly collected during the period of January 2003 to June 2004. This is a public institution that holds all teenagers from 12 to 21 years that committed a crime and were condemned. The main crimes committed by the institutionalized males are robbery (50%), murder (15%), theft (9%) and robbery followed by death (7%); so the only thing that distinguishes them from the people institutionalized in an adult correctional system is the age.

The control group was constituted by 145 male students attending to either elementary or high school from three public schools in southern Brazil.

All males, from 13 to 21 years whose parents agreed to sign the informed consent were included. Both groups had been classified as middle/low class.

Subjects were examined by a physician or a medical student trained by a dysmorphologist. The physical exam consisted of measuring height, weight, head circumference, palpebral fissure length, inner cantal distance, philtrum distance and an evaluation of anomalies such as heart murmur, “hockystick” palmar crease etc.

A maternal use of alcohol and familiar history questionnaire was answered by the mother or the guardian to another researcher in a way that the physical examiner was blind to information on whether the mother drank during pregnancy. We considered the maternal frequency intake rather than the amount consumed to classify whether they were non drinkers, sporadic, or frequent drinkers. Non drinkers were those women who denied any drinking along pregnancy. Sporadic drinkers were those women consuming alcohol only during isolated episodes during pregnancy; and frequent drinkers, all those who drank regularly or on a daily basis. Women with binge drinking episodes were considered as frequent drinkers.

Abortion attempts together with bleeding and disease during pregnancy, delivery problems, and use of medicine were our indicator of pregnancy quality. Family history included five other variables: mental retardation in the family, physical abuse of the child, positive history of domestic violence, relatives with drinking problems, and positive history of criminality in the family.

Raven’s Standard Progressive Matrices was used as an IQ measurement tool. Raven’s Standard Progressive Matrices has a different way to rank IQ scores unlike most of IQ tests

that give a final score representing the IQ value; according to corrected points the individual will be categorized as having evidence of mental deficiency, lower intelligence than the median, median intelligence, augmented intelligence, and superior intelligence.

A frontal and a $\frac{3}{4}$ view photograph of the student's face (close-up) were taken using a digital camera. The digital image was measured using image analysis software that allows making all the necessary measurements, and storing the data in an electronic database.

Descriptive statistics and χ^2 -test were used to summarize and compare the profile of the studied population. Multiple regression analysis was used to determine if the use of alcohol during pregnancy was predicted by covariates. Physical measurements and IQ points were compared using one-way ANOVA and photographs analysis by χ^2 -test. All these tests were done using NCSS statistic program (version 2001).

RESULTS

A sample of 262 institutionalized males from FASE was analyzed in this study. Maternal characteristics and familiar history related to use of alcohol during gestation in the group of institutionalized teenagers are shown in Table 1. Maternal interview was possible in only 178 (68%) mothers. The first six variables in Table 1 were the indicators of gestation quality and the last six indicators of the surrounding familiar environmental traits. Mothers of probands and controls did not differ neither for drinking pattern during pregnancy nor for the majority of the rest of pregnancy variables, except presence of disease. On the other hand, we can see higher frequency of violence indicators among the probands' families: domestic violence between the parents, familiar criminality, and child abuse.

To verify if the use of maternal alcohol during pregnancy was related by any of the mentioned variables, a multiple logistic regression test was applied. As we have some missing answers, four different analyses using each time a different criteria of exclusion was done: to have any blank response, have more than one blank response, have more than two blank responses, and no exclusion. Table 2 shows only the significant results of these analyses with the variation of *p* value and odds ratio inside the limits of significance and the interval of confidence of 95% only of the most significant *p* value. Domestic violence, familiar criminality, child abuse, and alcoholism among family were the four significant variables found in this study; with the first one having an opposite odds ratio to prenatal alcohol exposition. The other three are strongly predictable of maternal use of alcohol, increasing that chance at least 3 times more and at most more than ten times.

Table 3 exhibits physical exam measures compared to amount of alcohol use during gestation. Despite of the fact that most measures show a dose response tendency there is no significant difference among them. It is worth to consider the very poor IQ results presented by the institutionalized boys; 35 points is considered the bottom of normal curve intelligence, almost the beginning of mental deficiency.

The results of photographs analysis using 4-digit diagnostic code are displayed in Table 4. We were able to take 142 (54.2%) photographs but only 98 (37.4%) institutionalized males had both photograph and maternal interview needed to join this analysis. The quantity

of features of FAS along the pattern of alcohol intake showed a dose response tendency in the first two categories: in non exposed group, there were progressively less features of FAS; and in the sporadic drinking group it was the opposite, there were more individuals with more characteristics of FAS. In the last group, the one with greater exposure, we had half with no features and half with mild features. The fact that the only two individuals with moderate features been part of the non exposed group make it unclear whether it is a random finding.

Table 5 shows the percentile distribution of physical measurements of the institutionalized males and the control group. For height and head circumference we used percentiles range for comparison. For other measures, means and standard error were used. Considering the hypothesis that FAS signs would be more frequent in convicted adolescents than in those frequenting regular school, we would expect significant differences between both groups. For height, inner cantal distance and IQ points the differences were in the expected direction. Head circumference and philtrum distance did not differ between groups. More surprisingly, however, was the fact that palpebral fissure length was significant smaller in control group.

To better understand this situation we analyzed separately anthropometric variables that showed difference taking into account ethnic ancestry in probands and controls (Table 6). We can observe that mean palpebral fissure was smaller only in controls classified as of European ancestry. Other measures did not show differences between individuals of different ethnic origins. Mean IQ points; however, was markedly lower only in probands of European ancestry.

Table 1. Pregnancy quality and familiar history in probands and controls

Variables	Probands		Controls		<i>p</i>
	n	%	n	%	
None	92	51.6	58	60.4	
Maternal drinking during pregnancy	Sporadic		32	33.3	0.336*
	Frequent		6	6.3	
	Abortion attempt	17	9.7	11	
Bleeding	24	13.9	13	13.4	0.914*
Delivery problems	23	13.2	8	8.1	0.198*
Disease during pregnancy	33	24.3	13	13.4	0.040*
Use of medicine	27	20.1	19	19.6	0.915*
Breastfeeding	24	13.7	8	8.2	0.171*
Domestic violence	67	37.6	12	12.4	0.000*
Familiar criminality	78	43.1	19	19.6	0.000*
Mental retardation	35	19.6	16	17.0	0.610*
Child abuse	53	29.3	4	4.2	0.000*
Alcoholism among family	95	65.5	65	66.3	0.896*

* Chi-square

Table 2. Multiple logistic regression of maternal characteristics and familiar history related to alcohol consumption

Variables	Odds ratio	IC 95% of the lowest value	<i>p</i>
Domestic violence	0.2603 – 0.1188	0.035 – 0.404	0.016 – 0.000
Familiar criminality	4.4565 – 10.5295	4.349 – 25.492	0.000 – 0.000
Child abuse	2.9965 – 5.8644	1.538 – 22.366	0.049 – 0.009
Alcoholism among family	4.0401 – 6.1354	2.745 – 13.715	0.002 – 0.000

Table 3. Anthropometric measurements, IQ, and maternal alcohol consumption

Variables	Use of alcohol						<i>p</i>
	none		sporadic		frequent		
	χ	SE	χ	SE	χ	SE	
Height	169.21	0.713	168.15	0.808	167.78	1.565	0.523 [†]
Head circumference	56.98	0.194	56.79	0.220	56.04	0.426	0.141 [†]
Right palpebral fissure length	2.93	0.035	2.85	0.041	2.81	0.077	0.215 [†]
Left palpebral fissure length	2.93	0.036	2.86	0.042	2.82	0.080	0.272 [†]
Inner cantal distance	3.19	0.031	3.24	0.034	3.14	0.067	0.334 [†]
Philtrum distance	1.63	0.035	1.65	0.041	1.61	0.079	0.886 [†]
IQ points	34.37	1.314	32.96	1.517	31.93	2.628	0.633 [†]

All variables are expressed in cm; IQ points according to Raven's standard progressive matrices

[†] Analysis of variance

χ Mean

SE: standard error

Table 4. Photographs analysis using 4-digit diagnostic code

Digit code outcome	Use of alcohol						Total		<i>p</i>
	none		sporadic		heavy		n	%	
	n	%	n	%	n	%			
Absent	27	27.6	18	18.4	7	7.1	52	53.1	0.309*
Mild	16	16.3	21	21.4	7	7.1	44	44.9	
Moderate	2	2.0	0	0.0	0	0.0	2	2.0	
Total	45	45.9	39	39.8	14	14.3	98	100	

* Chi-square

Table 5. FAS signs in adolescents with criminal behavior and in the control group

Variables	Probands		Controls		<i>p</i>	
	n	%	n	%		
Height	up to 10 th percentile	69	37.7	16	11.2	0.000*
	11 th to 50 th percentile	130	57.8	60	42	
	above 50 th percentile	26	11.5	67	46.8	
Head circumference	up to 10 th percentile	18	8.0	8	5.6	0.610*
	11 th to 50 th percentile	60	26.7	36	25.2	
	above 50 th percentile	147	65.3	99	69.2	
		χ	SE	χ	SE	
Right palpebral fissure length		2.86	0.017	2.73	0.021	0.000 [†]
Left palpebral fissure length		2.86	0.017	2.74	0.022	0.000 [†]
Inner cantal distance		3.19	0.018	3.11	0.023	0.014 [†]
Philtrum distance		1.64	0.019	1.61	0.024	0.314 [†]
IQ points		32.95	0.735	38.43	0.831	0.000 [†]

Height and Head circumference are expressed in percentiles; IQ points according to Raven's standard progressive matrices

* Chi-square

[†] Analysis of variance χ Mean SE: standard error

Table 6. Fissure length measures in individuals of European and African ancestry

Variable	European				<i>p</i>	African				<i>p</i>
	Probands n = 118		Controls n = 57			Probands n = 31		Controls n = 47		
	χ	SE	χ	SE		χ	SE	χ	SE	
Height	168.49	0.653	170.08	0.912	0.156 [†]	168.98	1.424	169.91	1.137	0.610 [†]
Right palpebral fissure length	2.75	0.019	2.67	0.026	0.014 [†]	2.82	4.026	2.79	3.162	0.616 [†]
Left palpebral fissure length	2.76	0.019	2.68	0.026	0.025 [†]	2.82	4.004	2.79	3.145	0.529 [†]
Inner cantal distance	3.16	0.026	3.10	0.036	0.192 [†]	3.26	4.789	3.20	0.038	0.332 [†]
IQ points	33.73	0.942	39.03	1.321	0.001 [†]	31.96	1.939	34.45	1.539	0.317 [†]

Height is expressed in cm; IQ points according to Raven's standard progressive matrices

[†] Analysis of variance χ Mean SE: standard error

DISCUSSION

Prenatal alcohol exposure is responsible for Fetal Alcohol Syndrome (FAS), one of the leading known causes of mental retardation. Although the physical expression of this syndrome is not always present, the damage caused in the brain and consequently in behavior is long lasting. Our goal was to find out the prevalence of maternal use of alcohol during pregnancy and incidence of physical signs of FAS in confined young males. In other words we wanted to know how much FAS or FAE could be contributing to juvenile criminal behavior in our society.

Other studies aiming to search frequency of FAS in institutionalized people were done in adults convicted by criminal acts. There are few studies in this area, but all of them agree that FAS in the criminal justice system is under diagnosed (Fast et al., 1999; Burd et al., 2003; 2004).

We also included in our analyses, the presence of other environmental risk factors that could be related to criminal behavior.

We could not obtain maternal interview for the whole number of adolescents examined. This was due mainly because the interviews were done at the visiting day, but many adolescents at FASE did not receive visits from the family.

Maternal intake of alcohol was admitted by almost 48% of the mothers. Although it seems high, it was not different from the control group (40%). Data in the literature describes the use of alcohol in pregnancy from 28% to 41% in Brazil (Gama et al., 2004). Morbidity and Mortality Weekly Report (2004) showed that in the year of 2002 approximately 10% of pregnant women used alcohol and near 4% engaged binge drinking or frequent use of alcohol.

Abortion attempt was admitted by almost 10% of the women. Abortion is not legally allowed in Brazil but, in spite of that, is a quite common occurrence (The Alan Guttmacher Institute, 1994). The other risk factors present during pregnancy or delivery were concordant with other data available in the literature in Brazil (Momino et al., 2003).

In the logistic regression, we found three variables related to maternal drinking behavior during pregnancy: criminality among relatives, child abuse during infancy and positive history of alcoholism in another member of the family. Domestic violence against the

woman was inversely correlated to drinking behavior. Our hypothesis is that domestic violence means the woman being beaten by her husband, and most of the time because he was drunk, thus generating in the woman an avoidance to the use of alcohol.

When we compared the physical measurements across the three groups of alcohol intake there were no significant differences. Height, head circumference and palpebral fissure length showed a dose response tendency but not significant; IQ points were another feature that dropped according to amount of alcohol consumed. It is important to observe, however, the extreme poor achievement on IQ test in the whole group, where the median was barely 35 points. Thirty five points is in the very low normal curve intelligence, almost showing a degree of mental deficiency.

Photographs were taken from only 142 institutionalized males, representing 54.2% of the total sample, and further analyses were done in only 98 (37.4%) of them. These small numbers were due to the difficulties we had in obtaining informed consent for taking photographs. We were not always successful in explaining them that the photography was only to use in this study in an anonymous way and will not end up at the police, what made some of them to refuse to take it. That made our interpretation from the pictures difficult and the results cannot be extrapolated.

To obtain an accurate maternal history of alcohol consumption is not always easy or possible. In this sense we tried to detect individuals with FASD regardless maternal information using physical signs and neurobehavioral data only. To do so we compared the measurements of the physical exam and the IQ points of the institutionalized males with the public schools students. We opted to use the percentile for height and head circumference.

Most of the physical measurements, as well as the IQ scores, showed a significant difference among those two groups regardless the maternal use of alcohol. Height, philtrum length and IQ behaved as expected by a stronger exposure to alcohol among the institutionalized adolescents. It is important to consider that low height and low IQ are very heterogeneous in its etiology, therefore with low specificity for prenatal alcohol exposure. The palpebral fissures, however, were significantly smaller in the control group, which was in the opposite direction from the expected. The fact that the difference was observed only in

individuals of European ancestry could be contributing to this result, but we cannot explain why.

In conclusion, we could not identify in this sample of adolescents institutionalized by criminal acts, individual cases with clear diagnosis of FAS and the measures of anthropometric physical signs did not show a clear pattern indicating major alcohol exposure. Maternal history for drinking was not different from the controls, but social factors like domestic and familiar violence are frequent in this group. This whole amount of information suggests that in Brazil, criminal behavior is more related to complex interactions of environment and social issues.

BIBLIOGRAPHY

Baumbach J. Some implications of prenatal alcohol exposure for the treatment of adolescents with sexual offending behaviors. *Sex Abuse* 14(4):313-327, 2002.

Burd L, Klung MG, Martsolf JT, Kerbeshian J. Fetal alcohol syndrome in the Canadian corrections system. *J FAS Int* 2003; 1: e14

Burd L et al.: Fetal alcohol syndrome in the United States corrections system. *Addict Biol* 2004; 9: 169-176.

Burden MJ, Jacobson SW, Sokol RJ, Jacobson JL. Effects of prenatal alcohol exposure on attention and working memory at 7.5 years of age. *Alcohol Clin Exp Res* 2005; 29(3): 443-452.

FASE-RS – AIG, 2004.

Fast DK & Conry J. The challenge of fetal alcohol syndrome in the criminal legal system. *Addict Biol* 2004; 9: 161-166.

Gama SGN, Szwarcwald CL, Sabroza AR, Branco VC, Leal MC. factors associated with precarious prenatal care in a sample of post-partum adolescent mothers in maternity hospitals in Rio de Janeiro, Brazil, 1999-2000. *Cad Saúde Pública* 2004; 20suppl.1: 101-111.

Goodlett CR & Horn KH. Mechanisms of alcohol-induced damage to the developing nervous system. *Alcohol Res Health* 2001; 25(3): 175-184.

Goodlett CR & West JR. Fetal alcohol effects: Rat model of alcohol exposure during the brain growth spurt. In: Zagon IS & Slotkin TA eds. *Maternal Substance Abuse and Developing Nervous System*. San Diego: Academic Press, 1992. pp 45-75.

Kelly SJ, Day N, Streissguth AP. Effects of prenatal alcohol exposure on social behavior in humans and other species. *Neurotoxicol teratol* 2000; 22: 143-149.

Momino, W., L. Minussi, *et al.* Reproductive risk factors related to socioeconomic status in pregnant women in southern Brazil. *Community Genet* 2003; 6(2): 77-83.

Sood, B., Delaney-Black, V., Covington, C., Nordstrom-Klee, B., Ager, J., Templin, T., et al. Prenatal alcohol exposure and childhood behavior at age 6 to 7 years: I. Dose-response effect. *Pediatric* 2001; 108(2): E34.

Steinhausen HC, Gontard AV, Spohr HL, Hauffa BP, Eiholzer U, Backes M, Willms J, Malin Z. Behavioral Phenotypes in four mental retardation syndromes: Fetal Alcohol Syndrome, Prader-Willi Syndrome, Fragil X Syndrome, and Tuberosis Sclerosis. *Am J Med Gen* 2002; 111: 381-387.

Streissguth AP, Aase JM, Clarren SK, Randels SP, Ladue RA, Smith DF. Fetal alcohol syndrome in adolescents and adults. *JAMA* 1991; 265(15): 1961-1967.

Streissguth AP, Barr HN, Kogan J, Bookstein FL. Final report to the CDC on understanding the occurrence of secondary disabilities in fetal alcohol syndrome and fetal alcohol effects. Seattle, WA: University of Washington Press, 1996.

Streissguth AP. Fetal alcohol syndrome: A guide for families and communities. Baltimore, MD: Paul H Brookes Publishing Company, 1997.

The Alan Guttmacher Institute. Aborto clandestino: uma realidade latino-americana. New York: The Alan Guttmacher Institute, 1994.

Capítulo 4

MATERNAL DRINKING BEHAVIOR AND FETAL ALCOHOL SYNDROME SIGNS IN ADOLESCENTS WITH CRIMINAL BEHAVIOR IN SOUTH BRAZIL

Running head: impaired behavior and prenatal alcohol exposure

Submitted to the journal: Substance Abuse

Permanent impairments and secondary disabilities: a review on
prenatal alcohol exposure as a risk factor for dysfunctional
behaviors

Wakana Momino¹ MSc

Christina Chambers² PhD

Kenneth Lyons Jones² MD

Lavínia Schüler-Faccini¹ MD, PhD

¹ Departamento de Genética – Universidade do Rio Grande do Sul - Porto Alegre, Brazil
wmomino@hotmail.com

² Department of Dysmorphology - University of California San Diego - California

Abstract

The classic features of Fetal Alcohol Syndrome have been recognized since 1968. Research on alcohol teratogenesis has demonstrated that the brain is the organ in the body most vulnerable to the effects of prenatal alcohol exposure. The central nervous system's damage from prenatal alcohol exposure results in permanent impairments including neurological abnormalities, behavioral dysfunctions, developmental delays and intellectual impairment. More recently, several studies have suggested that children with Fetal Alcohol Syndrome (FAS) also have behavioral and emotional difficulties that can lead to a variety of serious secondary cognitive, emotional, behavioral and developmental problems. Among those secondary disabilities are disrupted school experiences, trouble with the law, confinement, inappropriate sexual behavior and alcohol/drug problems. In this present article we reviewed the literature focusing mainly on behavior disturbances related do prenatal ethanol exposure.

Key words: Fetal alcohol Syndrome, behavioral dysfunctions, secondary disabilities, delinquency.

Permanent impairments and secondary disabilities: a review on prenatal alcohol exposure as a risk factor for dysfunctional behaviors

The effects of prenatal alcohol exposure were first reported in France in 1968 by Lemoine and colleagues (1) and named in 1973 by Smith and Jones (2). The term “fetal alcohol syndrome” (FAS) refers to a cluster of features and developmental delay among children born to mothers who consumed alcohol during pregnancy. This characteristic pattern of anomalies include pre- or postnatal growth deficiency, facial features including short palpebral fissures, smooth philtrum and a thin upper lip, and some central nervous system abnormalities (3).

Research on alcohol teratogenesis has demonstrated that the brain is the organ in the body most vulnerable to the effects of prenatal alcohol exposure (4). This teratogen acts in different ways depending on the type of brain cells and the developmental stage of the embryo or fetus: it can lead to cell death, interfere with cellular functions, hinder the generation of new cells, cause abnormal cell migration and disorganized cell tissue structure,

interfere in neurotransmitter production, and cause abnormal formation of neural synapses (5). Thus, there is no greatest period of vulnerability and it seems that all trimesters during pregnancy are critical for brain development (3).

The central nervous system's damage from prenatal alcohol exposure results in permanent impairments including neurological abnormalities, behavioral dysfunctions, developmental delays and intellectual impairment (6). Children with FAS or some features of the syndrome but who do not meet the criteria for the full blown diagnosis are now encompassed under the term Fetal Alcohol Spectrum Disorder or FASD. Individuals with FASD have shown intellectual deficits with the average IQ in the borderline range (70-79) (7), lower scores on tests of arithmetic than on the other tests (8), deficiency in different components of attention and executive functioning (9,10), impairments in information processing (11), number processing (12), visual spatial reasoning (13), visual memory (14), language (15) and motor functions (16).

Studies have suggested that these children also have behavioral and emotional difficulties that can

interfere with their participation in home, school and social environments. For example, they have less adaptive ability and skills necessary to perform age-appropriate daily activities. Adolescents and adults often exhibit poor socialization and communication skills. The majority of them display significant maladaptive behaviors such as impulsivity and inappropriate sexual behavior, and they are less likely to be living independently (17,18,19). Those problem behaviors occur in individuals prenatally exposed to alcohol whether or not they meet the criteria for FAS and these abnormalities can lead to a variety of serious secondary cognitive, emotional, behavioral and developmental problems. Secondary disabilities are those that arise as a result of the interaction between the individual's impairments and deficits (primary disabilities) and life experience. It is assumed that secondary disabilities can be prevented, reduced or eliminated with proper intervention (20).

One of the first studies to indicate concern regarding secondary disabilities was published in 1996 and it examined risk and protective factors for Mental Health Problems (MHP), Disrupted School Experience (DSE), Trouble With the Law (TWL), Confinement

(CNF), Inappropriate Sexual Behavior (ISB) and Alcohol/Drug Problems (ADP) (21). Among the 415 clients investigated with FAS or FASD, more than 90% had experienced MHP, 60% had experienced DSE, 60% had experienced TWL, 50% had experienced CNF, 50% had experienced ISB and 30% had experienced ADP. The protective factors for these secondary disabilities included: 1) longer period of living in a stable and nurturant home; 2) being diagnosed with FAS or FASD before the age of six years; 3) never having experienced violence against oneself; 4) longer duration of residence in each living situation; 5) experiencing a good quality home between the ages of 8 and 12; 6) having applied for and been found eligible for Division of Developmental Disabilities services; 7) having a diagnosis of FAS ; and 8) having basic needs met for at least some part of life.

In the following year Streissguth et al. (22) provided more empirical evidence suggesting that the populations of individuals with FAS or FASD are at higher risk for involvement with the criminal justice system. They collected information from 213 clients with evidence of the effects of prenatal alcohol

exposure between the ages of 12 and 51 and demonstrated that 32% of the adolescents and 42% of the adults had been incarcerated for a crime. The extent of these problems appeared to be associated with the diagnosis of FAS or FASD and not to mental retardation in and of itself. It is important to note that their criminal activity seemed largely to be impulsive rather than premeditated, suggesting that their maladaptive behaviors and cognitive deficits lead them into trouble with the law. The most frequent crimes reported in this study were theft and shoplifting.

In an extensive review, Boland et al. (20) suggested that the link between FASD and delinquency may occur through a developmental pathway similar to that seen with attention deficit disorder (ADD) with or without hyperactivity. The predictors of conduct disorder or delinquent behavior in individuals with FASD or ADD in the absence of prenatal alcohol exposure are similar, and include impulsivity, low intelligence, poor school achievement, antisocial behavior and poor parental child-care in addition to those risk factors listed above. Not all children will follow the developmental pathway that begins with FASD or ADD and ends in criminal conduct; much of

the delinquency displayed among these people seems to be related to poorly suited patterns of behavior, difficulty sorting out cause and effect, and trouble understanding consequences.

In 1999 the first published study on the prevalence of FASD in youth in the criminal justice system was performed in Canada. Investigators evaluated 287 offenders who were sent for psychiatric/psychological assessment and found that 23.3% (67) of them had an alcohol-related diagnosis, three of which (1%) were FAS. The average IQ was within the normal range (87.26 ± 13.76) with scores from a low of 55 to a high of 129. Of the 67 individuals found to have an alcohol-related diagnosis, only three had been diagnosed with FASD prior to this evaluation. The authors concluded that a large number of youth with FASD come in conflict with the law. These data suggest that: 1) since not all youth in the criminal justice system receive such a careful evaluation with respect to FASD, the percentage of youth with these disorders in the criminal justice system is likely to be underestimated; 2) individuals with FASD appear to be disproportionately represented in the criminal justice system compared to worldwide prevalence data, and 3)

there is a need for extensive education to provide accurate diagnosis in this population (23,24).

Another study addressing these questions was performed in the Canadian corrections system and included incarcerated people from federal and provincial prisons. The investigators sent a questionnaire to each Director of Corrections about issues related to FAS, use of screening methods, availability of diagnostic resources, staff awareness and number of diagnosed cases. The total prison population in the surveyed sites included 148,797 individuals, 91.2% of whom were male and 8.8% of whom were female. Among them, 13 cases of FAS were identified. This represents a prevalence rate of 0.087/1000 offenders. Using a conservative estimate of the true prevalence of FAS based on a U.S. rate of 0.33/1000 in the general population, there could be a minimum of 36 undiagnosed cases of FAS in this sample. Using a high estimate of 9.1/1000 for the true prevalence of FASD in the general population, there could be as many as 404 undiagnosed cases in this sample, revealing the magnitude of the task of identifying FASD in adolescents and adults in the prison population (25).

Burd et al. (26) later published a similar study conducted in the U.S. prison system. The investigators used the same questionnaires developed for the Canadian study, and sent them to 54 entities nationwide. From the 42 entities that provided complete responses, a total of 3.08 million prisoners were involved, 89.7% of whom were male and 10.3% of whom were female. Only one individual was reported to have a diagnosis of FAS. Again using conservative to more liberal rates to estimate the true prevalence of FAS or FASD in this prison sample, the total number of affected individuals could range from a low of 1,540 to a high of 28,036 undiagnosed cases. Once more, these data demonstrate that adolescents and adults in prison systems due to inadequate availability of appropriate assessment capability may be critically under-diagnosed. This concern suggests that when carefully appraised, individuals with FASD are over-represented among those who are incarcerated.

The data presented in this review suggest that youth with FASD are at risk of running into trouble with the law. However, to date, no study has compared the incidence of criminal behavior in youth both with and without FASD who have comparable

characteristics and environmental risk factors to determine if the disorder itself contributes to the excess risk. Similarly, the studies presented in this review suggest that a large number of youth who come in contact with the criminal justice system have FASD. However, these studies also lack control groups of non-incarcerated youth who have received an equivalent assessment for features of FASD, and are matched on age, race/ethnicity, sex, socioeconomic status, and environmental factors. Without this kind of comparison group, we cannot state that FASD is over-represented among the incarcerated population. More research needs to be done using appropriate controls to see whether FASD individuals are more likely to be in trouble with the law than individuals who are not prenatally exposed to alcohol but have similar other risk factors that could be leading to this kind of behavior.

Acknowledgments

CNPq and CAPES for contribute to the preparation of this article.

REFERENCES

1. Lemoine P et al.: Les enfants des parents alcooliques: Anomalies observées. A propos de 127 cas. *Ouest Medical* 1968;21:476-482
2. Jones KL, Smith DW: Recognition of the fetal alcohol syndrome in early infancy. *Lancet* 1973; 2:999-1001
3. Streissguth AP: Fetal alcohol syndrome: A guide for families and communities. Baltimore: Paul H Brookes Publishing Company; 1997
4. Goodlett CR, West JR: Fetal alcohol effects: rat model of alcohol exposure during the brain growth spurt. In: Zagon IS, Slotkin TA eds. *Maternal Substance Abuse and Developing Nervous System*. San Diego: Academic Press; 1992:45-75
5. Goodlett CR, Horn KH: Mechanisms of alcohol-induced damage to the developing nervous system. *Alcohol Res Health* 2001;25(3):175-184
6. Streissguth AP: A Long-Term Perspective of FAS. *Alcohol Health Res World* 1994;18(1):74-81
7. Mattson SN et al.: Heavy prenatal alcohol exposure with or without physical features of fetal alcohol syndrome leads to IQ deficits. *J Pediatric* 1997;131:718-721

8. Streissguth AP et al.: Drinking during pregnancy decreases word attack and arithmetic scores on standardized tests: Adolescent data from a population-based prospective study. *Alcohol Clin Exp Res* 1994;18:248-254
9. Coles CD et al.: A comparison of children affected by prenatal alcohol exposure and attention deficit, hyperactive disorder. *Alcohol Clin Exp Res* 1997;21:150-161
10. Kodituwakku PW et al.: Specific impairments in self-regulation in children exposed to alcohol prenatally. *Alcohol Clin Exp Res* 1995;19:1558-1564
11. Jacobson SW: Specificity of neurobehavioral outcomes associated with prenatal alcohol exposure. *Alcohol Clin Exp Res* 1998;22:313-324
12. Kopera-Frye K et al.: Impairments of number processing induced by prenatal alcohol exposure. *Neuropsychologia* 1996;34:1187-1196
13. Carmichael Olson H et al.: Deficits in adolescents with fetal alcohol syndrome: Clinical findings. *Alcohol Clin Exp Res* 1998;22:1998-2012
14. Mattson SN et al.: Verbal learning and memory in children with fetal alcohol syndrome. *Alcohol Clin Exp Res* 1996;22:279-294

15. Abkarian GG: Communication effects of prenatal alcohol exposure. *J Com Disord* 1992;25:221-240
16. Roebuck MR et al.: Prenatal exposure to alcohol affects the ability to maintain postural balance. *Alcohol Clin Exp Res* 1998;22:252-258
17. Streissguth AP et al.: Fetal alcohol syndrome in adolescents and adults. *JAMA* 1991;265(15):1961-1967
18. Baumbach J: Some implications of prenatal alcohol exposure for the treatment of adolescents with sexual offending behaviors. *Sex Abuse* 2002;14(4):313-327
19. Fast DK, Conry J: The challenge of fetal alcohol syndrome in the criminal legal system. *Addict Biol* 2004;9:161-166
20. Boland FJ et al.: Fetal alcohol syndrome: Implications for correctional service. *Correctional Service Canada* 1998
21. Streissguth AP et al.: Final report to the CDC on understanding the occurrence of secondary disabilities in fetal alcohol syndrome and fetal alcohol effects. Seattle: University of Washington Press; 1996
22. Streissguth AP et al.: Primary and secondary disabilities in fetal alcohol syndrome. In: Streissguth AP, Kanter J eds. *The challenge of fetal alcohol*

syndrome: Overcoming secondary disabilities. Seattle:
University of Washington Press; 1997:25-39

23. Fast DK et al.: Identifying fetal alcohol syndrome among youth in the criminal justice system. *J Dev Behav Pediatr* 1999;20(5):370-372
24. Conry J, Fast DK: Fetal alcohol syndrome in the criminal justice system. Vancouver: British Columbia Fetal Alcohol Syndrome Resource Society; 2000
25. Burd L et al.: Fetal alcohol syndrome in the Canadian corrections system. *J FAS Int* 2003;1:e14
26. Burd L et al.: Fetal alcohol syndrome in the United States corrections system. *Addict Biol* 2004;9:169-176

Capítulo 5

Discussão geral

Neste item discutiremos alguns aspectos gerais do problema além de incluir análises adicionais não apresentadas nos artigos que requerem concisão, mas que são importantes para uma discussão mais ampla do problema.

Fazem mais de trinta anos que Jones & Smith (1973) cunharam o termo Síndrome do Álcool Fetal (SAF). Este termo refere-se às dismorfias faciais, ao retardo de crescimento pré e pós-natal e às anormalidades do sistema nervoso central. Desde então, muitos trabalhos têm sido realizados avaliando os diferentes aspectos da exposição pré-natal ao álcool e, de uma forma geral, todos concordam com o grande potencial teratogênico deste. O cérebro é o órgão mais lesado em um indivíduo exposto; não existe período crítico para causar danos, todos os trimestres gestacionais são fundamentais para a formação e o desenvolvimento normal. De fato, o dano pode ocorrer mesmo após o nascimento, pois o álcool passa pelo leite materno, e o cérebro só completa o seu amadurecimento após os primeiros anos de vida.

Trabalhos sobre a incidência e conseqüências do consumo de álcool durante a gestação têm sido realizados em diversos países. Primeiramente os países desenvolvidos, como os Estados Unidos, se preocuparam em controlar o aumento e dar suporte para as diversas pessoas afetadas por esta síndrome; após, este olhar se voltou para outros países sem os mesmos recursos, mas com características específicas que os tornavam alvos importantes de pesquisa. Algumas regiões produtoras de vinho e muito pobres na África, por exemplo, costumam pagar parte do salário dos trabalhadores em vinho; nestes locais, é muito comum os trabalhadores passarem o final de semana inteiro bebendo. Assim, não só a exposição ao álcool por mulheres em idade reprodutiva e até mesmo grávida é mais freqüente, mas também o tipo de exposição é um dos mais graves (Adnams e cols., 2001). No estudo previamente citado foi encontrado uma das mais altas incidências verificadas em estudos populacionais: 40,5 a 46,4 em 1000 crianças com idade entre 5 e 9 anos.

Um importante aspecto da SAF está relacionado com a alteração do comportamento. Não é de agora que os efeitos secundários causados pela exposição ao álcool são conhecidos, mas nos últimos anos é que eles têm sido relacionados com comportamento criminal. No Brasil, a criminalidade praticada por adolescentes é um fator de preocupação social. Não só é mais freqüente encontrar adolescentes cada vez mais jovens envolvidos com o crime, mas também a natureza destes têm se tornado mais violenta (FASE-RS, 2004). Nesse sentido, surge a questão de quanto este comportamento

anti-social pode estar sendo influenciado pela exposição pré-natal ao álcool. Assim, tentamos obter esta resposta através de uma avaliação da incidência de uso materno de álcool e sinais característicos da SAF em adolescentes internados na FASE comparando-os a uma amostra controle de estudantes.

Outra questão levada em conta quando elaboramos este trabalho foi verificar a importância dos fatores ambientais para o desenvolvimento de tal conduta. Deste modo, tentamos encontrar o balanço entre o que é herdado e a interação ambiental na gênese do comportamento anti-social no nosso país.

Como foi mostrada no artigo “Physical and mental effects of maternal drinking during pregnancy in a sample of students in south Brazil”, a análise de regressão logística múltipla dos controles não mostrou associação entre o uso de álcool materno e fatores gestacionais ou ambientais. Já no que diz respeito aos probandos, a maioria das variáveis indicativas da qualidade ambiental e relação familiar foram associadas com o uso materno de álcool (Maternal drinking behavior and Fetal Alcohol Syndrome signs in adolescents with criminal behavior in south Brazil). Criminalidade familiar, maus-tratos e alcoolismo familiar quando presentes aumentam a chance de o indivíduo ter uma mãe que bebe; enquanto violência entre os pais foi relacionada negativamente. Quando todos os indivíduos desta amostra são analisados conjuntamente, as duas variáveis que predizem o uso materno de álcool são criminalidade familiar e maus-tratos (Anexo 5).

Quando comparamos separadamente controles e probandos, vimos que para os primeiros as medidas de perímetro cefálico e fissura palpebral diferiram de acordo com o consumo de álcool e para os últimos não encontramos diferenças em nenhuma das medidas. Desta forma, considerando as características maternas, ambientais, e de exame físico observamos que quando as variáveis ambientais não diferem independentemente do padrão de consumo de álcool materno, as características físicas variam; mas quando o ambiente é significativamente diferente as características físicas perdem em parte a sua significância.

Como já mencionado várias vezes, a obtenção de dados maternos acurados relativos ao consumo de álcool na gestação é bastante difícil, algumas vezes impossível. Assim tentamos verificar a possibilidade de se caracterizar corretamente indivíduos com sinais característicos da SAF utilizando apenas os dados antropométricos de exame físico, QI e de comportamento. Para tanto, consideramos a informação relativa ao consumo de álcool

materno apenas nas análises de regressão logística múltipla para verificar a importância desta no futuro de um indivíduo exposto. As variáveis violência doméstica, criminalidade familiar e maus-tratos apresentam-se mais freqüente nas famílias dos probandos. A regressão logística múltipla destes mostrou que o uso materno de álcool não prediz qual adolescente será probando ou controle. Já a criminalidade familiar e os maus-tratos na infância são bons indicativos de adolescentes que terão problemas de conduta no futuro (Anexo 7).

Neste estudo tentamos obter informações a respeito da prevalência do consumo materno de álcool e incidência de sinais característicos da SAF; não sendo objetivado diagnosticar propriamente estes indivíduos. Para uma correta classificação de indivíduos portadores desta síndrome precisaríamos de uma equipe multidisciplinar, inclusão de outros testes cognitivos, maior tempo de acesso com cada participante e mais recursos financeiros.

Mesmo sem o diagnóstico individual, encontramos características comuns nos adolescentes com comportamento criminoso estudados neste trabalho quando comparados com outros estudos. Streissguth e cols. (1996) demonstraram que algumas conseqüências secundárias desta síndrome são muito freqüentes como problemas de saúde mental, abandono prematuro da escola, problemas com a lei, encarceramento, comportamento sexual inapropriado e consumo de álcool e/ou drogas.

Sood e cols. (2001) avaliaram 501 pares de mães-filhos e verificaram que o de consumo de álcool materno foi esporádico em 63,8% das gestantes e moderado a abusivo em 13%. Nestes filhos, a probabilidade de apresentar o escore na faixa de comportamento delinqüente, em testes específicos, é 3,2 vezes maior para os expostos ao álcool independentemente da quantidade do que nos sem exposição. O consumo de álcool de um modo geral foi mais que o dobro quando comparado com o encontrado no nosso estudo entre mães de controles e probandos: esporádico em 33,3% e 38,8% e abusivo em 6,3% e 9,6% respectivamente.

Estudos referentes à prevalência do comportamento criminal em indivíduos com SAF têm sido realizados desde 1999. No Canadá, foram avaliados 287 infratores e verificaram que 23,3% deles haviam tido exposição ao álcool, sendo 1% deles diagnosticados com SAF (Fast e cols., 1999). Em dois outros estudos a prevalência da SAF foi estimada em 0,087 em cada 1000 presos no Canadá e apenas 1 em mais de 3 milhões de

presos nos Estados Unidos (Burd e cols., 2003 e 2004). Mesmo considerando uma incidência conservadora, estes números estão subestimados, refletindo a dificuldade de se diagnosticar uma síndrome como esta com tamanha interação social e influência ambiental.

Mesmo assim, indivíduos com SAF apresentam características similares na maioria dos estudos realizados: crescimento e desenvolvimento divergente, dismorfologia equivalente e baixa performance intelectual (May e cols., 2000).

Nos últimos trinta e poucos anos o conhecimento desta síndrome mudou: anteriormente a Síndrome do Álcool Fetal era considerada como uma possível conseqüência do consumo crônico de álcool. Esta opinião agora abrange um padrão de consumo muito mais amplo. Evidências de estudos com animais e em humanos confirmam que mudanças comportamentais podem ocorrer mesmo em dosagens de consumo mais baixas. Desta forma, o álcool é considerado um teratôgeno tanto físico quanto comportamental (Mukherjee e cols., 2005).

Com os resultados apresentados observamos que os sinais característicos da SAF estavam presentes nos controles e menos evidentes nos probandos. Contudo, estes últimos tiveram exposições ambientais de maior impacto que provavelmente se obscureceram as características físicas resultantes da exposição pré-natal ao álcool. Era de se esperar que tanto a exposição pré-natal ao álcool quanto a um ambiente pós-natal adverso tivesse impacto na performance cognitiva e no comportamento. Flores (2004) afirma que as diferenças nas condições ambientais a que um indivíduo pode ser exposto nos primeiros anos de vida, no Brasil, são tão drásticas que suplantam as diferenças genéticas que possam existir. Ou seja, não podemos afirmar que os sinais clínicos de SAF são mais freqüentes entre os controles, mas sim que, nos probandos, a etiologia criminal sofre mais a influência das condições ambientais adversas.

Assim, nos seus aspectos mais amplos o que os dados sugerem? Algo que já havia sido identificado, há mais de uma década, para a população norte americana. A pobreza é, sem dúvida, um fator de risco ambiental não só para violência como também para a morte puerperal, lesões acidentais, queimaduras, infecções respiratórias, abandono escolar, gestação na adolescência e, a perpétua permanência em situação de pobreza (Kliegman, 1992). As desigualdades sociais se refletem na exposição a fatores tóxicos na gestação, a más condições de alimentação, ausência de cuidados pré-natais e outros problemas de saúde. A desigualdade social, no Brasil, além de muitos problemas, faz mal para os bebês.

A desigualdade social, no Brasil, além de muitos problemas, é teratogênica.

Capítulo 6

Conclusões gerais

Quando analisamos todos os nossos resultados em conjunto podemos verificar resumidamente que:

- Os controles isoladamente não apresentam condições ambientais significativas, mas possuem medidas antropométricas diferentes (perímetro cefálico e fissura palpebral) nos três padrões de consumo de álcool. Nenhuma variável da regressão logística múltipla prediz o uso de álcool durante a gestação;
- Os probandos isoladamente apresentam condições ambientais importantes e significativamente diferentes (amamentação e criminalidade familiar), mas não variam em relação às medidas do exame físico, nos três padrões de consumo de álcool, embora estas medidas sigam uma linha de dose-resposta. Maus-tratos, criminalidade e alcoolismo familiar são indicativos de consumo materno de álcool;
- A amostra total apresenta algumas condições ambientais importantes (amamentação, criminalidade familiar e maus-tratos) e apenas o perímetro cefálico é significativamente diferente nos três padrões de consumo de álcool; Criminalidade familiar e maus-tratos predizem o consumo materno de álcool;
- A amostra total, quando comparada entre ser probando ou controle, foi a que mais apresentou diferenças nas condições ambientais (violência doméstica, criminalidade familiar, maus-tratos e doença gestacional) e também de desempenho no teste de QI; quanto às medidas antropométricas, estas também foram estatisticamente diferentes (Tabela 5 do artigo “Maternal drinking behavior and Fetal Alcohol Syndrome signs in adolescents with criminal behavior in south Brazil”). Violência doméstica, maus-tratos e baixo desempenho no teste de QI foram as variáveis relacionadas com ser probando.

Capítulo 7

Bibliografia geral

Anexo 1

TERMO DE CONSENTIMENTO

Este trabalho tem por objetivo tentar identificar alguns fatores envolvidos na origem de alterações de comportamento em adolescentes. Para tanto, gostaríamos de realizar um exame físico com medidas do corpo, cabeça e face e uma fotografia de rosto dos indivíduos adolescentes. As fotografias têm como objetivo exclusivo auxiliar em algumas medidas da face e serão utilizadas de forma a que não se possa identificar o adolescente.

Além disto realizaremos um questionário sobre o desenvolvimento do adolescente, incluindo eventos da gravidez que podem ser importantes.

Todos estes dados serão mantidos em sigilo absoluto e utilizados de forma anônima em publicação científica especializada.

É importante salientar que neste momento não há nenhum resultado clínico imediato para o adolescente, pois todos os dados são tratados de forma estatística e apenas contribuirão, de uma maneira geral, para a compreensão dos múltiplos fatores envolvidos nas causas das alterações de comportamento.

Solicitamos a sua autorização para a realização da entrevista, exame físico e das fotografias. Qualquer dúvida pode ser esclarecida com algum dos pesquisadores abaixo relacionados.

Nome do adolescente

Nome / Assinatura do responsável

Grau de parentesco: _____

Pesquisadores responsáveis:
Dra. Lavínia Schüller-Faccini
Wakana Momino
Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Rua Ramiro Barcelos 2350
Fones: (51) 3316-8008/3316-6727

Anexo 2

PROTOCOLO DE ENTREVISTA

Nome do Paciente: _____

Nome do Responsável: _____

01.	A mãe fez uso de bebida alcoólica durante a gestação?	SIM			NÃO		
	Tipos de bebida alcoólica :	Volume diário em ml					
	Cachaça						
	Whisky						
	Cerveja						
	Licores						
	Infusões alcoólicas de ervas						
	Tentativa de aborto?	SIM			NÃO		
	Teve sangramento durante a gestação?	SIM			NÃO		
	Houve problemas no parto?	SIM			NÃO		
	Foi amamentado no peito?	SIM			NÃO		
	Há história de violência doméstica entre os pais?	SIM			NÃO		
	Há história de criminalidade entre os pais, tios ou irmãos?	SIM			NÃO		
	Há história de doença mental entre os pais, tios ou irmãos?	SIM			NÃO		
	Há história de maus-tratos na infância?	SIM			NÃO		
	Há história de alcoolismo familiar?	SIM			NÃO		
	Descreva:						
02.	Comprimento ao nascer = cm (p =) Peso ao nascer = cm (p =)						
03.	Doença durante a gravidez?	SIM			NÃO		
	Qual(ais)?						
04.	Usou medicamentos durante a gravidez?	SIM			NÃO		
	Qual(ais)?						

Anexo 3

PROTOCOLO DE EXAME CLÍNICO

Examinador: _____

Nome: _____

Data de nascimento: _____

Idade: _____

Peso: _____

Estatura: _____

Perímetro cefálico (3x): _____

Fissura palpebral D: _____

Fissura palpebral E: _____

Distância intercantal interna: _____

Filtro: (1) (2) (3) (4) (5)

distância: _____

Cotovelos: (1) normais (2) dificuldade de extensão

Prega palmar: (1) normal (2) "hockeystick" (3) única

Unhas: (1) normais (2) hipoplásicas

Pectus: (1) normal (2) carinatum (3) escavatum

Sopro cardíaco: (1) não (2) sim

Foto: (1) não (2) sim

Anexo 4

**ANÁLISES REALIZADAS COM TODOS OS PARTICIPANTES DO ESTUDO:
PROBANDOS E CONTROLES COMO UM ÚNICO GRUPO**

Tabela 1. Fatores gestacionais e ambientais relacionadas com o consumo materno de álcool

Variáveis	Uso de álcool						Total n %	p
	não		pouco		muito			
	n	%	n	%	n	%		
Aborto	14	9,4	10	10,3	4	18,2	28 10,4	0,452*
Sangramento	25	17,0	11	11,2	1	4,8	37 13,9	0,198*
Problemas no parto	16	10,7	11	11,2	3	14,3	30 11,2	0,889*
Amamentação	21	14,1	6	6,1	5	23,8	32 11,9	0,034*
Violência doméstica	41	27,5	28	28,0	8	38,1	77 28,5	0,597*
Criminalidade familiar	40	26,7	42	41,6	13	59,1	95 34,8	0,002*
Retardo mental familiar	27	18,0	19	19,4	5	23,8	51 19,0	0,809*
Maus-tratos	23	15,4	24	24,0	8	34,8	55 20,2	0,049*
Alcoolismo familiar	79	61,2	62	68,1	16	84,2	157 65,7	0,118*
Doença gestacional	23	18,4	16	18,8	7	36,8	46 20,1	0,162*
Uso de medicamentos	24	19,5	17	19,8	5	27,8	46 20,3	0,709*

* Qui-quadrado

Anexo 5

**ANÁLISES REALIZADAS COM TODOS OS PARTICIPANTES DO ESTUDO:
PROBANDOS E CONTROLES COMO UM ÚNICO GRUPO**

Tabela 2. Regressão logística múltipla de fatores gestacionais e ambientais relacionadas com o consumo materno de álcool

Variáveis	Odds ratio	IC 95%	<i>p</i>
Aborto	0,929	0,346 a 2,493	0,883
Sangramento	0,512	0,221 a 1,189	0,119
Problemas no parto	1,013	0,421 a 2,436	0,976
Amamentação	0,650	0,260 a 1,626	0,357
Violência doméstica	0,602	0,268 a 1,358	0,221
Criminalidade familiar	1,954	1,050 a 3,636	0,034
Retardo mental familiar	1,299	0,627 a 2,689	0,481
Maus – tratos	2,757	1,071 a 7,099	0,035
Alcoolismo familiar	1,619	0,895 a 2,929	0,110
Doença na gestação	1,550	0,698 a 3,443	0,281
Uso de medicamentos	0,952	0,407 a 2,230	0,910

Anexo 6

**ANÁLISES REALIZADAS COM TODOS OS PARTICIPANTES DO ESTUDO:
PROBANDOS E CONTROLES COMO UM ÚNICO GRUPO**

Tabela 3. Medidas do exame físico relacionadas com o consumo materno de álcool

Variáveis	Uso de álcool						<i>p</i>
	não		pouco		muito		
	χ	EP	χ	EP	χ	EP	
Estatura	170,09	0,603	169,05	0,730	167,43	1,494	0,197 [†]
Perímetro cefálico	56,63	0,142	56,64	0,171	55,68	0,351	0,036[†]
Fissura palpebral direita	2,85	0,024	2,81	0,029	2,73	0,059	0,136 [†]
Fissura palpebral esquerda	2,85	0,024	2,82	0,029	2,74	0,060	0,205 [†]
Distância intercantal	3,14	0,023	3,21	0,028	3,11	0,058	0,100 [†]
Filtro	1,62	0,026	1,67	0,032	1,64	0,066	0,517 [†]
QI	36,94	0,929	36,12	1,145	33,52	2,193	0,349 [†]

[†] Análise de variância

χ Média

EP: Erro padrão

Anexo 7

Tabela 4. Regressão logística múltipla de característica materna, qualidade gestacional e fatores ambientais em probandos e controles

Variáveis	Odds ratio	IC 95%	<i>p</i>
Aborto	0,977	0,348 a 2,749	0,966
Sangramento	0,475	0,198 a 1,141	0,095
Problemas no parto	0,944	0,350 a 2,551	0,910
Amamentação	0,622	0,235 a 1,646	0,338
Violência doméstica	0,528	0,218 a 1,283	0,158
Criminalidade familiar	2,008	1,041 a 3,874	0,037
Retardo mental familiar	1,115	0,522 a 2,385	0,778
Maus-tratos	3,627	1,262 a 10,422	0,016
Alcoolismo familiar	1,427	0,772 a 2,642	0,256
Doença gestacional	1,522	0,668 a 3,471	0,317
Uso de medicamentos	0,917	0,376 a 2,235	0,848