

**CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO**  
**Curso de Biomedicina**

**Izadora Aparecida Silva dos Reis**

**SÍNDROME ALCOÓLICA FETAL**

**São Paulo**  
**2015**

**Izadora Aparecida Silva dos Reis**

## **SÍNDROME ALCOÓLICA FETAL**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Biomedicina do Centro Universitário São Camilo, orientado pela Profa. Dra. Samara Urban de Oliva como requisito parcial para obtenção do título de bacharel em Biomedicina.

**São Paulo**

**2015**

**Izadora Aparecida Silva dos Reis**

**SÍNDROME ALCOÓLICA FETAL**

São Paulo, 26 de outubro de 2015.

---

Profa. Dra. Samara Urban de Oliva

---

Prof. Dr. Renato Borges Tesser

## *Agradecimentos*

A toda a minha família que me acompanha desde sempre e para sempre, em especial as minhas duas mães que fizeram, e continuam fazendo de tudo por mim, me dando os alicerces para que eu seja um ser humano melhor todos os dias, como pessoa, profissional ou filha, obrigada.

Aos poucos e indispensáveis amigos que tenho e que me aguentam, sendo sempre leais e presentes em especial Gabriela e Karoline, minhas irmãs de alma, obrigada.

A minha amada Tatiana, que me ajudou e não me deixou cair nem por um segundo, por toda a paciência, amor e carinho não só nesse momento, mas em tantos outros, obrigada.

A minha orientadora Profa. Dra. Samara Urban de Oliva por fazer despertar o meu amor pela embriologia, por compartilhar o conhecimento sem fim e pela paciência e dedicação na elaboração deste trabalho, bem como todos os outros docentes que contribuíram durante toda a minha graduação, obrigada.

Obrigada Deus, que esse seja o início do caminho que escolhi.

REIS, I. A. S. dos. **Síndrome Alcoólica Fetal**. 2015. 60p. Revisão de Literatura (Bacharel em Biomedicina) – Centro Universitário São Camilo, São Paulo, 2015.

A Síndrome Alcoólica Fetal (FAS) é considerada a forma mais grave de manifestação em uma série de distúrbios classificadas como Desordens do Espectro Alcoólico Fetal (FADS), acarretados devido a ingestão materna de álcool durante a gravidez. Por se tratar de uma droga psicoativa e lícita, o álcool é amplamente difundido na sociedade moderna, principalmente entre as mulheres jovens e em idade fértil, tornando-se um importante fator de risco para as atuais e futuras gestantes. Sendo assim, uma vez que o embrião/feto é exposto ao etanol (EtOH) e, conseqüentemente, aos seus metabólitos como o acetaldeído, os efeitos teratogênicos são irreversíveis, pois a droga age sobre uma série de processos importantes do desenvolvimento embriofetal, podendo alterar o transporte de nutrientes, danificar a ativação de proteínas, aumentar a apoptose, diminuir o crescimento e migração celular e alterar o processo de organogênese. O EtOH, além de causar danos no processo de placentação, reduzindo a oferta de nutrientes e oxigênio para o embrião/feto, levando à restrição de crescimento fetal intrauterino (CIUR). Além disso, esta droga atravessa facilmente a barreira hematoplacentária, atingindo circulação fetal e provocando danos ao sistema nervoso, durante todo o período de gestação, além de agir sobre as células da crista neural, responsáveis pela formação de diversos tecidos e órgãos. As anormalidades decorrentes da ingestão do EtOH na FAS, incluem o dismorfismo facial (hipoplasia do filtro nasal, lábio superior fino e fissura palpebral pequena), hiperatividade, déficits de atenção e de aprendizado, redução do QI e comprometimento do desenvolvimento neuropsicomotor. O diagnóstico da FAS não está plenamente firmado, uma vez que envolve uma série de variáveis e alterações distintas que podem ser classificadas separadamente. Desta forma, a única medida de prevenção eficaz continua sendo a abstinência alcoólica durante toda a gestação.

**Palavras-chave:** 1. Síndrome de abstinência neonatal; 2. Desordens do espectro alcoólico fetal; 3. Crista neural; 4. Retardo do crescimento fetal; 5. Gestantes.

REIS, I. A. S. dos. **Fetal Alcohol Syndrome**. 2015. 60p. Review of Literature (Bachelor of Biomedicine) - Centro Universitário São Camilo, São Paulo, 2015.

Fetal Alcohol Syndrome (FAS) is considered as the most severe form of a number of disorders classified as Fetal Alcohol Spectrum Disorders (FADS), caused due the maternal alcohol consumption during pregnancy. Because it's a psychoactive and legal drug, alcohol is fully widespread in modern society especially among young women in childbearing age, becoming an important risk factor for current and future mothers. Therefore, once the embryo / fetus is exposed to ethanol (EtOH) and, consequently, their metabolites such as acetaldehyde, the teratogenic effects are irreversible, since the drug acts on a number of important processes of embryo development, altering nutrient transport, damage activation protein, increasing apoptosis, reducing cell growth and migration and change the process of organogenesis. The EtOH cause damage to the placentation process, reducing the supply of nutrients and oxygen to the embryo / fetus, leading to intrauterine fetal growth restriction (CIUR). Also, this drug easily crosses the placenta, reaching fetal circulation and causing damage to the nervous system during the whole period of pregnancy, besides acting on neural crest cells, responsible for formation of various tissues and organs. The abnormalities resulting from EtOH ingestion in FAS, include facial dysmorphia (hypoplastic nasal filter, thin upper lip, small eyelid fissure), hyperactivity, attention and learning deficits, reduced IQ and impaired neurological development. The diagnosis of FAS is not completely established, it involves a number of variables and various changes can be classified separately. In this way, the only measure of effective prevention remains the alcoholic abstinence throughout pregnancy.

**Keywords:** 1. Neonatal abstinence syndrome; 2. Fetal alcohol spectrum disorders; 3. Neural crest ; 4 . Fetal growth retardation ; 5. Pregnant.

## **Lista de Siglas e Abreviaturas**

EtOH Etanol

FAS Síndrome Alcoólica Fetal

FASD Desordens do Espectro Alcoólico Fetal

PAE Pré-exposição ao Etanol

ARBD Desordens Congênitos Relacionados ao Álcool

ARND Desordens de Neurodesenvolvimento Relacionados ao Álcool

P/FAS Síndrome Alcoólica Fetal Parcial

EAF Efeito Alcoólico Fetal

SNC Sistema Nervoso Central

SNP Sistema Nervoso Periférico

OMS Organização Mundial da Saúde

ADH Álcool Desidrogenase

ALDH Alcetaldeído Desidrogenase

ROS Espécies Reativas de Oxigênio

IGF Fator de Crescimento semelhante à Insulina

AAH Aspartyl (asparaginy) Beta-hydroxylase

MMP Metaloproteases

CIUR Retardo de Crescimento Fetal Intrauterino

GD Dia Gestacional

DTNs Defeitos de Tubo Neural

IOM Instituto de Medicina

CID Classificação Internacional de Doenças

## SUMÁRIO

|  |    |
|--|----|
| 1 INTRODUÇÃO.....  | 9  |
| 2 OBJETIVO.....  | 11 |
| 2.1 Objetivos Gerais.....  | 11 |
| 2.2 Objetivos Específicos.....   | 11 |
| 3 MÉTODOS.....   | 12 |
| 4 DESENVOLVIMENTO.....   | 13 |
| 4.1. Efeitos do EtOH sobre o desenvolvimento embrionário.....  | 15 |
| 4.1.1. Efeitos do EtOH sobre a placenta, circulação materno-fetal e restrição de crescimento fetal intrauterino (CIUR) ..... | 19 |
| 4.1.2. Efeitos sobre o desenvolvimento do sistema nervoso.....   | 23 |
| 4.1.3. Efeitos do EtOH sobre a migração das células da crista neural.....  | 32 |
| 4.2. Desordens do Espectro Alcoólico Fetal.....  | 37 |
| 4.3. Síndrome Alcoólica fetal.....   | 38 |
| 4.4. Diagnóstico e prevenção das desordens do espectro alcoólico fetal.....  | 41 |
| 5 CONCLUSÃO.....   | 44 |
| REFERÊNCIAS  |    |

## 1 INTRODUÇÃO

Recém-nascidos expostos ao etanol (EtOH) durante a gravidez podem desenvolver um espectro de deficiências físicas, cognitivas e comportamentais conhecido como Desordens do Espectro Alcoólico Fetal (FASD), cuja forma grave é definida como a Síndrome Alcoólica Fetal (FAS) (MEMO et al., 2013).

O problema do EtOH gestacional e a consequente exposição fetal não são questões novas. Os antigos gregos e romanos associaram o desenvolvimento anormal da prole com o alcoolismo materno e a primeira menção científica de FAS data do final do século XIX. Desde então, vários estudos tem sido realizados, tentando descrever os efeitos adversos clínicos de exposição pré-natal ao EtOH entre humanos com o intuito de descobrir possíveis modalidades diagnósticas. Embora os danos causados pela exposição primária ao álcool sejam permanentes, o diagnóstico precoce é necessário e associado à diminuição do risco secundário de consequências como experiência escolar interrompida, desemprego e institucionalização (MEMO et al., 2013).

FASD tem sido descrito como um grande problema de saúde pública uma vez que afeta qualquer sociedade em que as mulheres bebam durante a gravidez, sendo identificada em todos os grupos raciais e étnicos, por causa de um número de fatores que influenciam na averiguação e no diagnóstico dos casos. A verdadeira prevalência de FASD é um pouco difícil de ser determinada (MANNING, HOYME, 2007)

Mecanismos neurofisiológicos envolvidos no efeito do EtOH durante o desenvolvimento do cérebro não são totalmente esclarecidos e a dificuldade na retirada do álcool durante a gravidez justifica o comprometimento adicional da compreensão dos processos que levam aos efeitos subjacentes neurotóxicos fetais do EtOH (DUBOIS et al., 2013).

Indivíduos com FASD tem frequentemente uma aparência craniofacial particular. Os critérios diagnósticos para FAS incluem o trio de pequenas fissuras palpebrais, filtro achatado e lábio superior fino. Estas alterações são muitas vezes acompanhadas por um a ponte nasal achatada, micrognatia, epicanto e reduzida distância interpupilar. As alterações dos tecidos moles são

seguidas por mudanças de ossos e cartilagens com achatamento do terço médio da face e da região bucal (SMITH et al., 2014).

Análises populacionais humanas, bem como modelos animais da pré-exposição ao EtOH (PAE) sugerem que o EtOH afeta a população de células da crista neural de maneira não uniforme. O desenvolvimento da crista neural craniana é mais comumente afetado pelo EtOH, com reduções nos ossos faciais e cartilagem, nervos cranianos, estrutura dos dentes, e débito cardíaco, além de influenciar na indução, expansão, apoptose, migração e diferenciação das células da crista. Sua ação complexa é consistente com sua capacidade de interagir com múltiplas proteínas, como por exemplo, a PAE durante a gastrulação gera uma aparência craniofacial diferente da exposição durante migração de células da crista neural (SMITH et al., 2014).

Por se tratar de uma droga lícita, o álcool faz-se muito presente na vida de homens e mulheres, principalmente entre jovens e adultos. É nesta faixa etária que as mulheres estão em sua idade fértil, aptas a uma gravidez desejável ou não que pode ser severamente prejudicada pelo uso abusivo de EtOH.

Visto que tais prejuízos se relacionam com desenvolvimento fetal físico, cognitivo e comportamental, podendo levar à FASD, o conhecimento prévio de como se dão tais anormalidades bem como possíveis métodos diagnósticos são de grande importância.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

Realizar uma revisão bibliográfica abordando os efeitos adversos do álcool no desenvolvimento embrionário, bem como suas implicações na ocorrência da FAS.

### **2.2 Objetivos específicos**

- Compreender os efeitos do consumo materno de álcool sobre o desenvolvimento embrionário,
- Enfatizar o efeito adverso do consumo de álcool durante a gestação sobre a formação do sistema nervoso central e na migração das células da crista neural;
- Descrever as Desordens do Espectro Alcoólico Fetal, com ênfase à Síndrome Alcoólica Fetal;
- Relacionar diagnósticos e medidas de prevenção das desordens do espectro alcoólico fetal.

### **3 MÉTODOS**

Realizada revisão bibliográfica em livros acadêmicos e artigos científicos publicados em revistas indexadas nas bases de dados eletrônicas: PubMed, Scielo, MedLine e Lilacs. Em todas as bases foram realizadas pesquisas simples, sem restrições com o tipo de estudo, ano de publicação, espécie e gênero estudado. Foram utilizados os seguintes descritores: Síndrome Alcoólica Fetal, FASD, Células da Crista Neural, Desenvolvimento embrionário.

## 4 DESENVOLVIMENTO

O álcool é uma substância energética, sendo que a bebida alcoólica, em muitas sociedades, é considerada parte do suprimento básico da alimentação humana. Entretanto, o uso abusivo do álcool, pelas complicações sobrevindas no plano somático e na esfera psíquica da pessoa e pela profunda repercussão no meio social, figura hoje em dia como um dos mais graves problemas de Saúde Pública no Brasil. Caracterizado como uma substância psicoativa capaz de causar dependência física e psíquica, o álcool é uma droga lícita difundida mundialmente, que ultrapassa fronteiras socioeconômicas, culturais e faixa etária. Nas nações mais desenvolvidas do mundo ocidental, o uso abusivo desta droga chega a ocupar o terceiro lugar entre os problemas sanitários mais importantes.

De acordo com o Relatório Global sobre Álcool e Saúde divulgado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 2014, o consumo mundial da bebida em 2010 foi equivalente a 6,2 litros por pessoa com 15 anos ou mais, ou seja, 13,5 gramas de álcool puro por dia e embora segundo o relatório, as mulheres mantenham-se em abstinência por mais tempo do que os homens, no ano de 2012 a taxa de mortalidade feminina causada pelo álcool foi de 4,0%.

Os limites do consumo de EtOH para a espécie humana são de até 21 unidades/semana para o homem (cada unidade equivalente a 10g de EtOH puro) e não mais que 14 unidades/semana para mulheres, com exceção durante a gravidez onde abstinência é mandatória (PALMER, 1989). O teor alcoólico de várias bebidas varia cerca de 2,5% (cerveja fraca) a 55% (aguardentes fortes), sendo que geralmente uma única dose (por exemplo, 250 ml de cerveja de teor alcoólico normal, uma dose de aguardente ou um copo de vinho), pode conter de 8-12g de EtOH.

O álcool é consumido devido ao seu efeito psicoativo, porém suas ações nocivas ao organismo são mediadas, principalmente, por seus metabólitos. Por ser altamente lipossolúvel, o EtOH atravessa facilmente as membranas biológicas e é rapidamente absorvido pelo trato gastrointestinal (aproximadamente 20% no estômago e 80% pelo intestino delgado). Por ser uma molécula pequena e neutra, EtOH se distribui rapidamente e equilibra toda

a quantidade de água corporal, ou seja, aproximadamente 50-60% do peso total em homens e 45-55% nas mulheres (ZELNER, KOREN, 2013).

Cerca de 90% do EtOH é biotransformado pelo fígado, enquanto que 5-10% é excretado de modo inalterado no ar expirado e na urina. A principal via de biotransformação envolve as enzimas álcool desidrogenase (ADH), encontrada no citoplasma das células, e acetaldeído desidrogenase (ALDH), encontrada no citoplasma e nas mitocôndrias. Desta forma, a enzima ADH converte o EtOH à acetaldeído e este, por sua vez, é convertido à acetato por meio da enzima ALDH. Esta via de biotransformação leva à redução de  $\text{NAD}^+$  a NADH. O acetato é prontamente biotransformado, sendo convertido a Acetil - CoA. Uma segunda via de biotransformação constitui o sistema microssomal de oxidases de função mista, que ocorre no retículo endoplasmático liso. O EtOH é convertido à acetaldeído por meio do citocromo P450 2E1 (CYP2E1) e envolve o cofator NADPH e oxigênio. Esta via de biotransformação é estimulada pela exposição crônica ao EtOH e sua indução está associada com a proliferação do retículo endoplasmático liso. Desta forma, alcoólatras crônicos possuem uma capacidade acelerada para biotransformar o EtOH.

Vários dos produtos resultantes do processo de biotransformação do EtOH são citotóxicos, tais como o acetaldeído, o NADH e o acetato, os quais podem prejudicar ou impedir a capacidade hepática de metabolizar outras substâncias, incluindo nutrientes, esteroides, vitaminas e certos compostos orgânicos estranhos ao organismo (PALMER, 1989). Além disso, o consumo do álcool e seus metabólitos provocam, em longo prazo, distúrbios generalizados no pâncreas, coração, rins, intestinos e também no sistema nervoso central (SNC), hematopoiético e reprodutor (MARKS, WRIGHT, 1978).

Diante de tais informações, é possível inferir que o uso de bebidas alcoólicas por gestantes ou mulheres que possivelmente não saibam que estão gestantes tem sido frequente, sendo que o álcool é um dos teratógenos com risco de exposição mais comum em seres humanos e a causa mais conhecida de deficiência no desenvolvimento embrionário (SMITH et al., 2014).

Em 1973, Jones e Smith caracterizaram o padrão de características anormais advindas da PAE, sendo estas denominadas de FAS. Desde então, a FAS tem sido reconhecida como a principal causa de deficiência intelectual de origem não genética e evitável (JONES, SMITH, 1973; O'LEARY, 2004).

Desta forma, FASD refere-se a um conjunto de condições resultantes da exposição pré-natal ao álcool e engloba um conjunto de diagnósticos, incluindo: Desordens do Neurodesenvolvimento Relacionadas ao Álcool (ARND), Efeitos alcoólicos fetais (EAF), Síndrome Alcoólica Fetal Parcial (P/FAS), Desordens Congênitas Relacionadas ao Álcool (ARBD) e, o mais grave no espectro, a Síndrome Alcoólica Fetal (FAS) (NASH et al., 2013).

#### **4.1. Efeitos do EtOH sobre o desenvolvimento embrionário**

O EtOH consiste no agente teratogênico humano mais comum, sendo que a pré-exposição a esta droga é uma das principais causas de malformações congênitas, distúrbios do desenvolvimento e retardo mental (WELCH-CARRE, 2005). Desta forma, o consumo materno de EtOH, durante a gestação, pode causar alterações diretas sobre o desenvolvimento embriofetal, por meio da passagem deste agente pela barreira hematoplacentária, atingindo a circulação fetal, ou por efeitos indiretos, por alterações dos níveis e das interações materno-fetais (GABRIEL et al., 1998).

Além disso, o EtOH pode exercer seus efeitos deletérios por meio de ações específicas em moléculas que regulam diversos processos do desenvolvimento embrionário, como por exemplo, em moléculas de adesão celular, interferindo no desenvolvimento neuronal ou alterações em mecanismos regulatórios e sinalizadores que regulariam a neurogênese e a manutenção celular, induzindo aumento na morte celular via estresse oxidativo ou por ativação de caspases (RILEY et al., 2001; GOODLETT; HORN; ZHOU, 2005).

A organogênese, no primeiro trimestre, consiste na fase de maior suscetibilidade aos teratógenos devido a ocorrência de intensa proliferação, diferenciação e migração celular. Por outro lado, parte dos danos que atingem o SNC pode ocorrer no segundo e terceiro trimestres de gestação (ORNOY, 2003).

O embrião pode ficar exposto aos efeitos nocivos do EtOH devido ao fato da ausência de enzimas hepáticas responsáveis pela biotransformação do álcool e de seus metabólitos, principalmente ao acetaldeído (RAAFAT et al., 1999; GOODLETT; HORN; ZHOU, 2005; PARNELL et al., 2014).

Estes efeitos teratogênicos que ocorrem durante a vida embrionária podem também acarretar danos perceptíveis somente após o nascimento, na infância ou na vida adulta, especialmente àqueles que envolvem o SNC (ORNOY, 2003). As anomalias congênitas acarretadas pelo uso abusivo do álcool durante a gestação geralmente envolvem alterações da morfologia craniofacial, deficiências de crescimento intrauterino e pós-natal, disfunções do SNC, entre outras anormalidades menos frequentes envolvendo o sistema cardiovascular. Além disso, pode ocasionar descolamento prematuro de placenta, hipertonia uterina, trabalho de parto prematuro e presença de mecônio no líquido amniótico (MEMO et al., 2013).

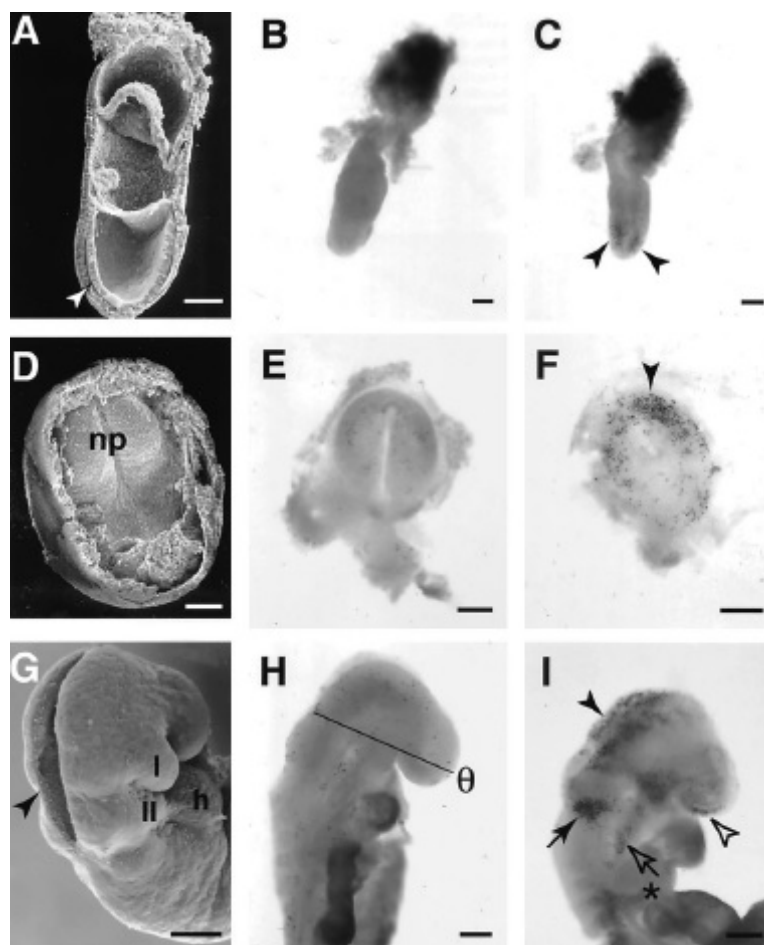
A PAE é potencialmente teratogênica para o homem e várias espécies de animais. Os efeitos deletérios do EtOH continuam a ser extensamente estudados, embora a maior parte destes estudos utilizem modelos animais (IDÄNPÄÄN-HEIKKILÄ et al., 1972; PATTEN, FONTAINE, CHRISTIE, 2014). A evidência da teratogenicidade desta droga é demonstrada em humanos, a partir de estudos clínicos, e em estudos realizados em modelos experimentais como ratos, camundongos, embriões de galinha, coelhos e primatas e são comparáveis com aqueles em seres humanos; portanto, estas espécies podem ser utilizadas como modelos para o estudo dos efeitos teratogênicos do álcool no desenvolvimento embrionário (CARTWRIGHT, SMITH, 1995; ORNOY, ERGAZ, 2010). No entanto, há poucos trabalhos na literatura comparando a ação desta droga durante o desenvolvimento embrionário entre animais e humanos. Embora a dose necessária para produzir efeito teratogênico entre as espécies seja variável, os níveis de EtOH resultantes no sangue circulante são bastante semelhantes (DRISCOLL, STREISSGUTH, RILEY, 1990; MARTIN et al., 2014).

O EtOH induz a formação de espécies reativas de oxigênio (ROS), acarretando danos nas proteínas e lipídeos celulares, aumento de apoptose, inibição na síntese de ácido retinóico, possuindo também efeitos diretos sobre vários fatores de crescimento celular, ocasionando alterações no processo de organogênese (RILEY et al., 2001).

Em estudo realizado por Dunty e colaboradores (2001), a exposição aguda de EtOH em embriões de camundongos demonstrou morte excessiva de

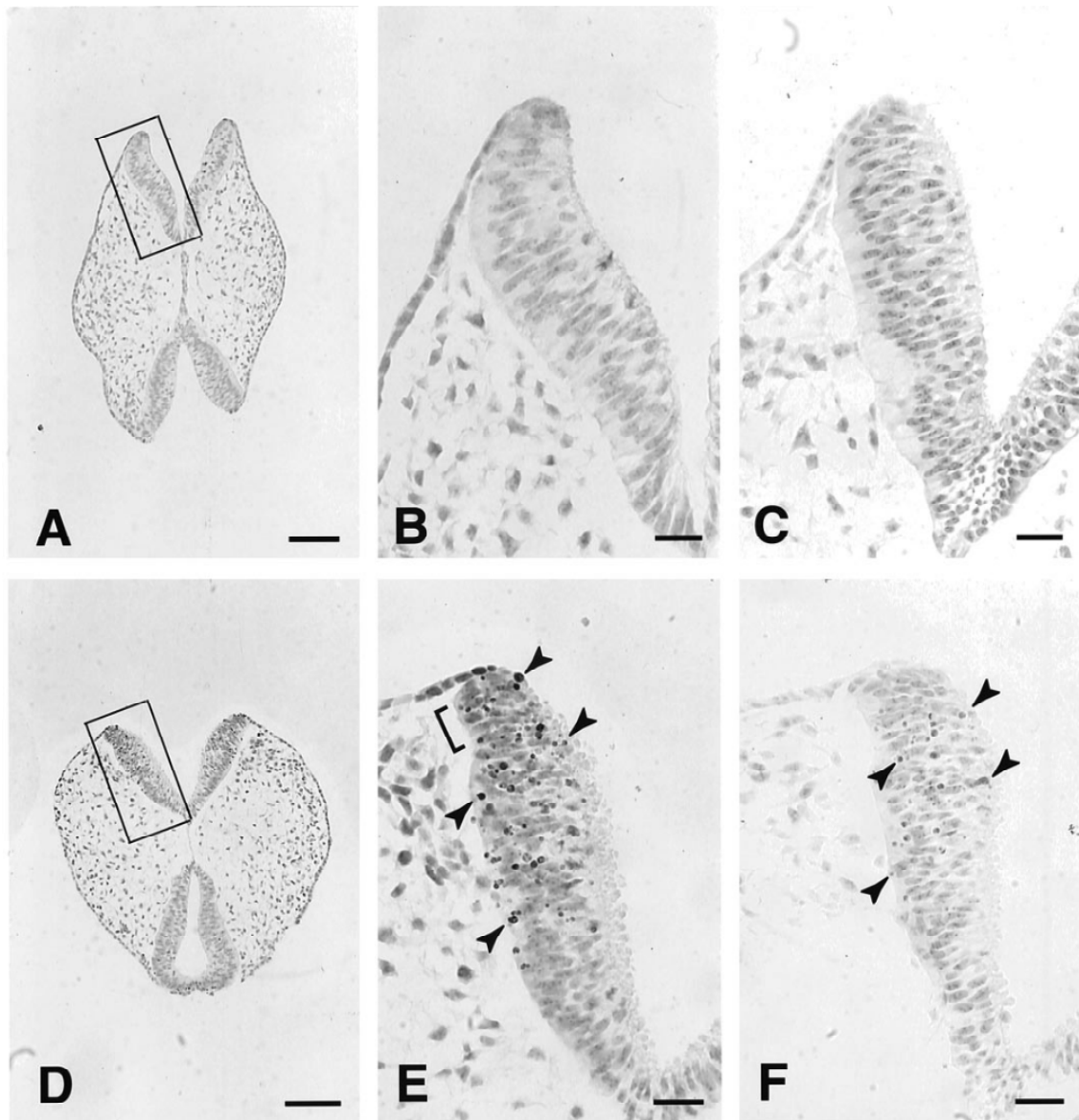
diversas populações celulares, especialmente em células de origem neuroectodérmica (Figuras 1 e 2).

**Figura 1: Eletromicrografias mostrando a localização de ocorrência de apoptose induzida pelo EtOH em embriões de camundongos aos 7,5 dias de gestação (GD) (Figuras B e C), GD 8 (Figuras E e F) e GD 8,5 ( Figuras H e I). A, D e G: eletromicrografias obtidas a partir de microscopia eletrônica de varredura de embriões de camundongos aos GD 7,5, GD 8 e GD 8,5, respectivamente, utilizadas como referência anatômica. Cabeça de seta vazada (Figura A): ectoderme; cabeça de seta (Figura G): rombencéfalo rostral. Comparação entre embriões controle (Figura B, E e H) e expostos ao EtOH ( Figuras C, F e I), corados com sulfato azul do Nilo, demonstrando excessivas áreas de apoptose no ectoderme (cabeças de seta - Figura C), na borda lateral da placa neural (cabeças de seta - Figura F), no neuróporo anterior (cabeça de seta vazada - Figura I), no neuroepitélio e células da crista neural da região do rombencéfalo (cabeças de setas - Figura I), no placóide ótico (seta- Figura I), no placóide epibraquial dos nervos cranianos (seta vazada - Figura I), no septo transverso (asterisco - Figura I) e no primeiro arco faríngeo. Na figura H, a linha indica o plano de secção para a figura 2. Barras = 100µm; np = placa neural; I = primeiro arco faríngeo; II = segundo arco faríngeo; h = coração.**



Fonte: (DUNTY et al., 2001).

Figura 2. Micrografias de secções obtidas de embriões de camundongo com GD 8,5 controle (Figuras A-C) e expostos ao EtOH (Figuras D-F). Micrografias de secções submetidas à técnica imunohistoquímica de TUNEL (Figuras A, B, D e E) ou coradas com hematoxilina e eosina (Figuras C e F). O plano de secção está indicado na Figura 1H. As áreas das figuras A e D são mostradas em maior aumento nas figuras B, C, E e F. Intensa apoptose pode ser observada na placa alar da região do rombencéfalo (cabecinhas de setas) e em regiões de células de crista neural ([ em E)]. Barras = 100 $\mu$ m - figuras A e D - 25 $\mu$ m - figuras B, C, E e F.



Fonte: (DUNTY et al., 2001).

#### **4.1.1 Efeitos do EtOH sobre a placenta, circulação materno-fetal e restrição de crescimento fetal intrauterino (CIUR)**

O pequeno tamanho da molécula de EtOH, suas propriedades de dissociação e polarização que o tornam solúvel em água e relativamente solúvel em solventes não polares, faz com que esta droga possa atravessar as membranas celulares e se difundir por todos os compartimentos corporais. Desta forma, o EtOH atravessa facilmente a barreira hematoplacentária e se distribui pelo líquido amniótico, atingindo os tecidos embriofetais (ROJAS, HICKS, 1990). Além disso, os efeitos deletérios do álcool sobre a morfofisiologia placentária e da barreira hematoplacentária podem torná-las mais permeáveis, facilitando a absorção desta droga pelo embrião/ feto (HARLAP, SHIONO, 1980; HELLER, BURD, 2014).

Os níveis sanguíneos materno e fetal são aproximadamente iguais após a ingestão materna de álcool e a difusão passiva do EtOH ocorre por gradiente de concentração, de forma que os níveis materno e fetal são similares até que todo o EtOH seja metabolizado (ABEL, 1980).

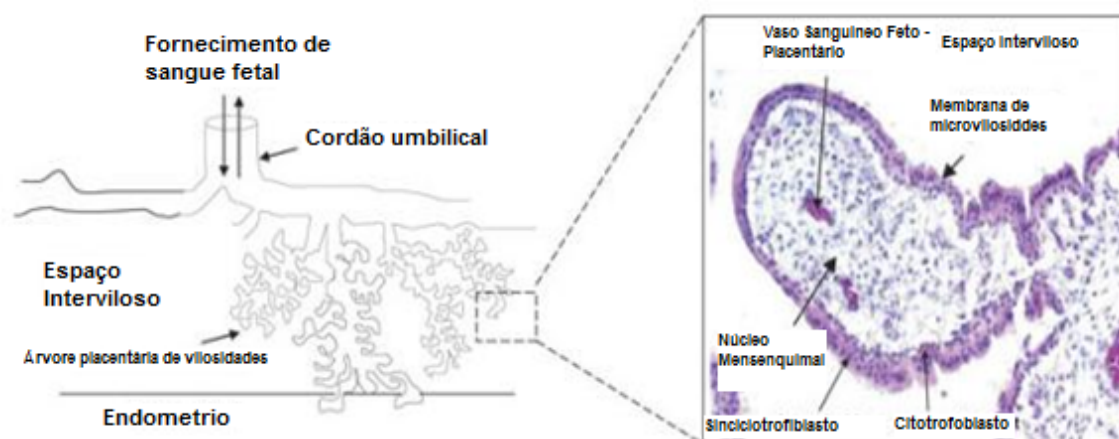
A placenta humana apresenta capacidade limitada para metabolização do álcool, bem como as enzimas hepáticas, que estão presentes em baixos níveis em fetos, o que acarreta no aumento da exposição à droga, de forma que a redução dos níveis de EtOH ocorre principalmente pela sua reentrada na circulação materna. A ingestão do álcool pela gestante pode acarretar alterações no transporte ativo de aminoácidos e de glicose através da placenta, diminuindo o aporte de nutrientes essenciais para o desenvolvimento, culminando no retardo do crescimento e das divisões celulares fetais, bem como ocasionar hipóxia fetal devido a vasoconstrição dos vasos placentários e umbilicais decorrente da liberação de catecolaminas pelas glândulas suprarrenais maternas, em resposta a redução do aporte de oxigênio desviado para o metabolismo hepático desta droga (TAT-HA, 1990; FIORENTIN, VARGAS, 2006; ZELNER, KOREN, 2013).

Antes de vinte semanas de gestação o EtOH entra no líquido amniótico através da pele altamente permeável do feto e posteriormente a fonte para a dispersão do teratígeno para o líquido amniótico é por meio da urina fetal e movimentos respiratórios, uma vez que a capacidade metabólica do feto é

limitada a transferência de EtOH do compartimento fetal para a circulação materna é a principal via para diminuir a exposição. Nos dois últimos trimestres da gravidez a PAE é prolongada por conta do ciclo de repetição de deglutição fetal do líquido amniótico, o metabolismo e a eliminação de urina para o mesmo meio (HELLER, BURD, 2014; ZELNER, KOREN, 2013).

Uma etapa crítica para o estabelecimento da interface materno-fetal consiste na invasão endometrial pelo sinciotrofoblasto. Neste processo, a parede das artérias espiraladas torna-se distendida, flácida, com aumento do fluxo sanguíneo e redução da resistência vascular, permitindo a transferência contínua de nutrientes, através da placenta, para o embrião/feto (Figura 3) (FORBES, WESTWOOD, 2008; GUNDOGAN et al., 2008).

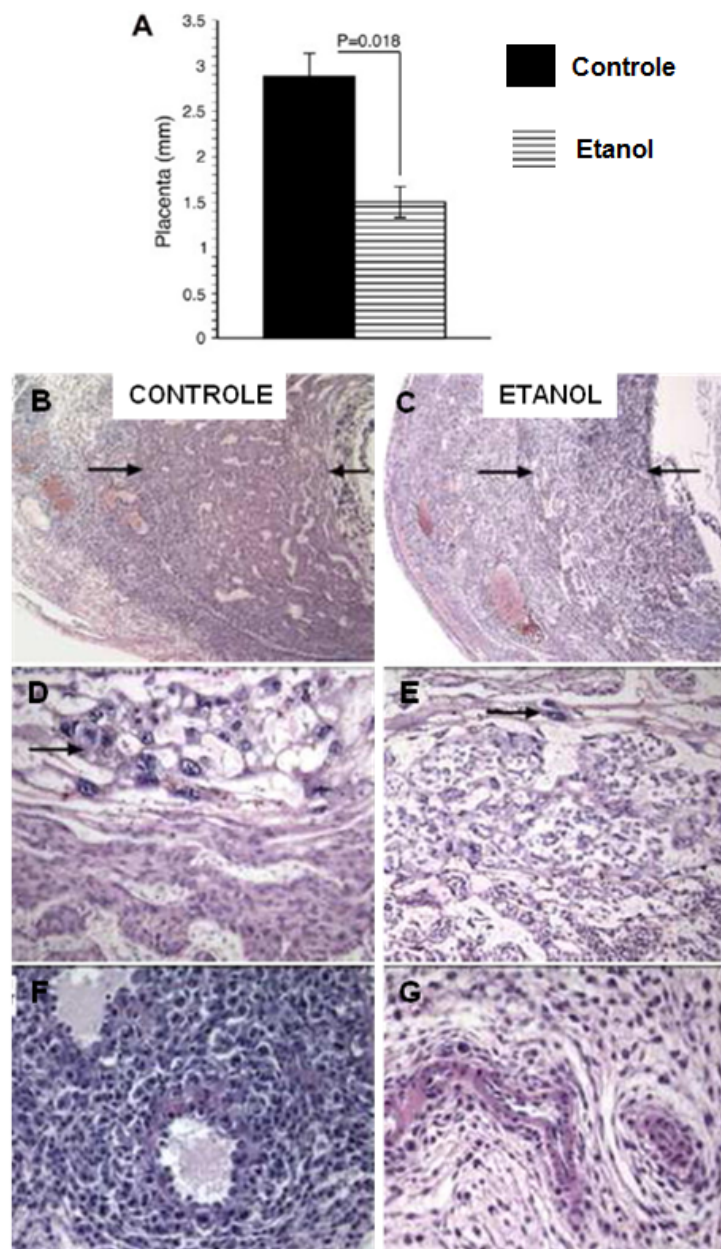
**Figura 3. Estrutura das vilosidades coriônicas terciárias durante o primeiro trimestre de gestação. As setas mostram o mesênquima envolvido por uma camada contínua de citotrofoblasto que, por sua vez, estão recobertos por sinciotrofoblasto. O sinciotrofoblasto atua como uma barreira protetora e como uma membrana para troca de nutrientes e gases entre a mãe e o feto por meio do espaço intervilloso.**



Fonte: Adaptado de (FORBES; WESTWOOD, 2008).

A exposição ao EtOH acarreta a redução na espessura da membrana hematoplacentária devido ao aumento da necrose causada por isquemia, ocasionando prejuízo na transferência de nutrientes ao feto e resultando em retardo de crescimento fetal intrauterino (CIUR) ou em aborto (Figura 4) (GUNDOGAN et al., 2008).

Figura 4. Efeito da exposição ao EtOH na morfologia placentária em ratas da linhagem Long Evans; Figura A: Espessura da placenta em ratas prenhes pertencentes aos grupos controle e expostas ao EtOH; (B-G) secções histológicas da placenta de ratas prenhes do grupo controle (Figuras B, D e F) e expostas ao EtOH (Figuras C, E e G). As Figuras B e C mostram que o EtOH acarretou redução na espessura da placenta (delineadas pelas setas). Em detalhes, as Figuras D e E ilustram a redução na população das células gigantes do trofoblasto na interface materno-fetal acarretada pela exposição ao EtOH (setas). As Figuras F e G mostram as artérias espiraladas uterinas. Redução ou ausência de diferenciação das artérias é notada no grupo exposto ao EtOH, evidenciando prejuízo na conversão dos vasos uterinos necessária para a expansão da circulação materno-fetal e para a placentação. Figuras B e C: aumento original x40; figuras D e E: aumento original x200; figuras F e G: aumento original x400. HE.



Fonte: (GUNDOGAN et al., 2008).

O fator de crescimento semelhante à insulina (IGF) participa do mecanismo de placentação, estimulando a invasão das vilosidades trofoblásticas extravilosas na decídua. O EtOH inibe a sinalização via IGF, levando a alterações na placentação e acarretando CIUR (Tabela 1) (HAN, CARTER, 2000). As vilosidades coriônicas expressam altos níveis de aspartil- (asparaginil)  $\beta$ -hidroxilase humana (HAAH) que catalisa a hidroxilação de carbonos  $\beta$  dos resíduos de aspartil e asparagina presentes nos domínios de Notch e seu ligante, Jagged, os quais são importantes para o processo de migração e invasão celulares. A expressão do gene desta enzima é controlada pelo IGF e, portanto, o EtOH ocasiona redução dos níveis de expressão do AAH, levando a danos na migração e na invasão de células trofoblásticas no tecido materno. (HAN, CARTER, 2000; GUNDOGAN et al., 2007).

**Tabela 1. Expressão de diferentes moléculas envolvidas na via de sinalização IGF sobre a interface maternofetal.**

|         | Function   | Authors, dates   |
|---------|--|--|
| IGF-I   | ↑ Migração<br>↑ Proliferação de extravilosidades<br>↑ Proliferação de fibroblastos<br>↑ Diferenciação → Sincicial<br><br>↑ Diferenciação → extravilosidades<br>↓ Apoptose<br>Metabolismo:<br>↑ Captação de Aminoácidos   | Aplin et al., 2000; Lacey et al., 2002<br>Maruo et al., 1995<br>Miller et al., 2005<br>Bhaumick et al., 1992; Milio et al., 1994;<br>Cohran et al., 1996<br>Aplin et al., 2000; Lacey et al., 2002<br>Smith et al., 2002; Miller et al., 2005<br>Bloxam et al., 1994; Kniss et al., 1994; Karl et al.,<br>1995; Yu et al., 1998; Jensen et al., 2000 |
| IGF-II  | ↑ Migração<br>↑ Proliferação de extravilosidades<br>↑ Proliferação de citotrofoblasto<br>↑ Proliferação de fibroblastos<br>↓ Apoptose<br>Metabolismo:<br>↑ Área de superfície de troca de nutriente<br>↑ Permeabilidade para nutrientes  | Irving et al., 1995; Hamilton et al., 1998<br>Thomsen et al., 1997<br>Thomsen et al., 1997<br>Miller et al., 2005<br>Miller et al., 2005<br>Lopez et al., 1996; Constancia et al., 2002;<br>Sibley et al., 2004  |
| IGFBP-1 | ↓ Migração basal de trofoblasto<br>↑ Migração basal de trofoblasto<br>↑ Indução de migração trofoblástica por IGF - II<br>↓ Indução de proliferação citotrofoblástica por IGF<br>↓ Diferenciação → extravilosidades<br>Metabolismo:<br>np-IGFBP-1 ↑ IGF-I Indução a captação de nutrientes<br>p-IGFBP-1 ↓ Captação basal de nutrientes<br>p-IGFBP-1 ↓ IGF-I Indução a captação de nutrientes | Irving et al., 1995; Hamilton et al., 1998;<br>Irwin et al., 1998; Gleeson et al., 2001<br><br>Ritvos et al., 1988<br>Crossey et al., 2002<br>Ritvos et al., 1988; Yu et al., 1998   |
| IGFBP-3 | ↓ IGF- Induz a proliferação de fibrotrofoblasto  | Rogers et al., 1996  |

Fonte: (FORBES; WESTWOOD, 2008).

#### 4.1.2 Efeitos sobre o desenvolvimento do sistema nervoso

O desenvolvimento do sistema nervoso envolve processos dinâmicos, ocasionando mudanças progressivas e regressivas que são influenciadas pela genética complexa e que pode ser alterada pela exposição embronária/fetal ao EtOH (LEBEL et al., 2012). A maturação do SNC é caracterizada por mudanças na morfologia do encéfalo e em sua composição celular, bioquímica e funcional, iniciando-se na fase pré-natal até aproximadamente os dois anos de idade pós-natal, quando atinge o padrão semelhante ao adulto (FOGLIARINI et al., 2005).

Os precursores de células do encéfalo e da medula espinal começam a se desenvolver na terceira semana do desenvolvimento embrionário. A formação da notocorda define o eixo primitivo do embrião e induz o tecido ectodérmico sobrejacente e se diferenciar em neuroectoderma e formar a placa neural, a qual se invagina ao longo do seu eixo central para formar o sulco neural e as pregas neurais, que se fundem e originam o tubo neural (STILES, JERNIGAN, 2010; FARIA, PETTERSEN, 2010).

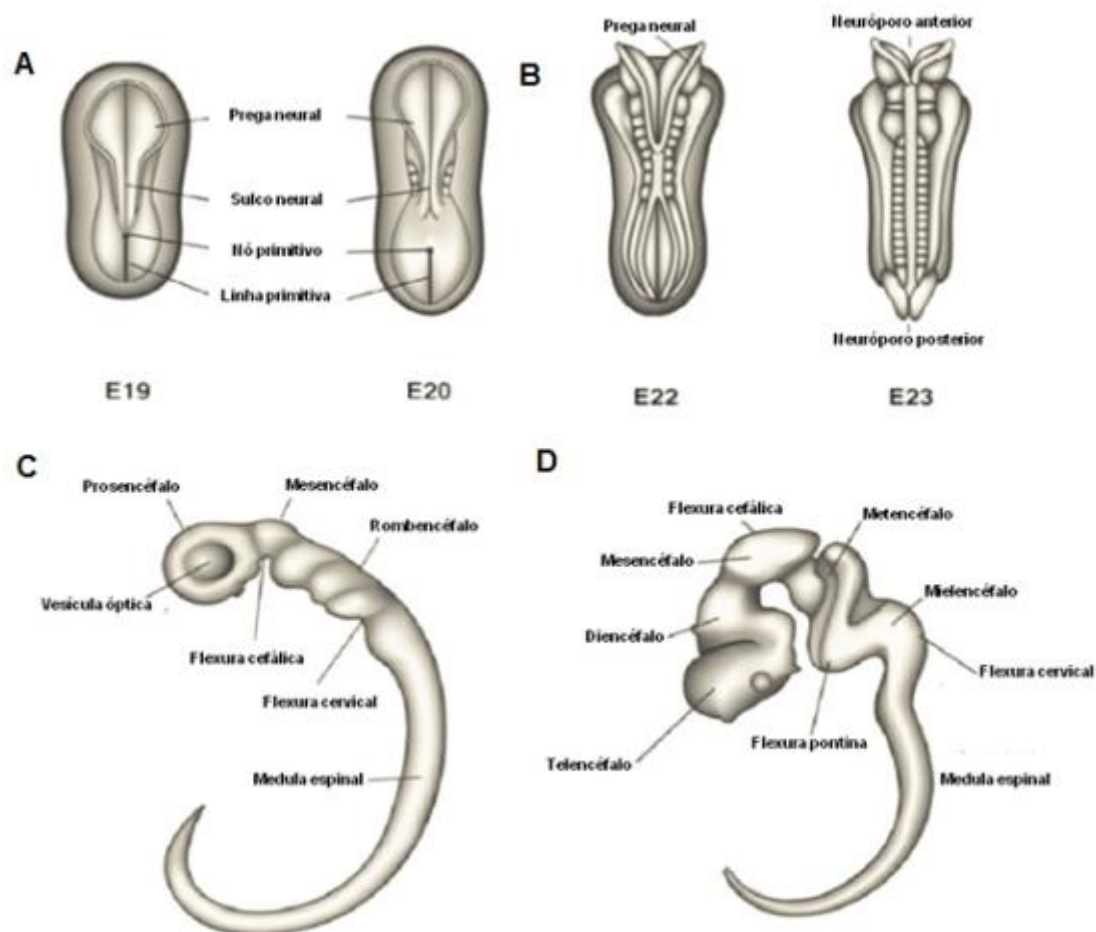
A fusão das pregas neurais inicia-se na porção central do tubo em formação e se entende nas direções cranial e caudal (Figura 5). O neuróporo anterior, localizado na porção cranial, e o neuróporo posterior, na região caudal, são os últimos segmentos a se fundirem, o que ocorre nos vigésimo quinto e vigésimo sétimo dias do desenvolvimento embrionário, respectivamente (STILES, JERNIGAN, 2010).

A proliferação das células que constituem o tubo neural não é uniforme. Sua parte cranial torna-se dilatada e constitui o encéfalo primitivo e a parte caudal, que permanece com o mesmo calibre, forma a medula espinal primitiva do embrião (TEN DONKELAAR, 2000). Desta forma, logo após o fechamento do neuróporo cranial, a porção anterior do tubo neural se expande, formando as vesículas encefálicas primárias: prosencéfalo, mesencéfalo e rombencéfalo, e o sistema de ventrículos encefálicos (STILES, JERNIGAN, 2010).

As três vesículas encefálicas primárias se subdividem e originam as cinco vesículas encefálicas secundárias. Desta forma, o prosencéfalo se divide em telencéfalo e diencéfalo, o rombencéfalo origina o metencéfalo e o mielencéfalo, enquanto o mesencéfalo não se divide. Estas vesículas

encefálicas secundárias se alinham ao longo do eixo cranial-caudal do embrião, estabelecendo a organização primária do SNC (STILES, JERNIGAN, 2010).

**Figura 5. Formação do SNC.** A) No décimo nono dia do desenvolvimento embrionário (E19), são formadas pregas neurais que se fundem para constituir o tubo neural. B) Fechamento do tubo neural, que se inicia na porção central, a partir do E22; C) Fechamento do neuróporo anterior e posterior nos dias E25 e E27, respectivamente; D) Expansão da porção anterior do tubo neural, formando as vesículas encefálicas primárias prosencéfalo, mesencéfalo e rombencéfalo (E28); e) E49: Formação das vesículas encefálicas secundárias. O prosencéfalo diferencia-se em telencéfalo e diencéfalo, e o rombencéfalo, em metencéfalo e mielocéfalo.



Fonte: Adaptado de (STILES; JERNIGAN, 2010).

O telencéfalo é a vesícula mais cranial do tubo neural e está situado em uma região mediana, consistindo de duas porções laterais, as vesículas telencefálicas laterais, que formarão os hemisférios cerebrais, sobrepondo-se à própria porção mediana e ao diencéfalo, devido à intensa proliferação celular e, portanto, maior crescimento. Conforme os hemisférios cerebrais se expandem, eles recobrem sucessivamente o diencéfalo, o mesencéfalo e porções do rombencéfalo (GATO, DESMOND, 2009).

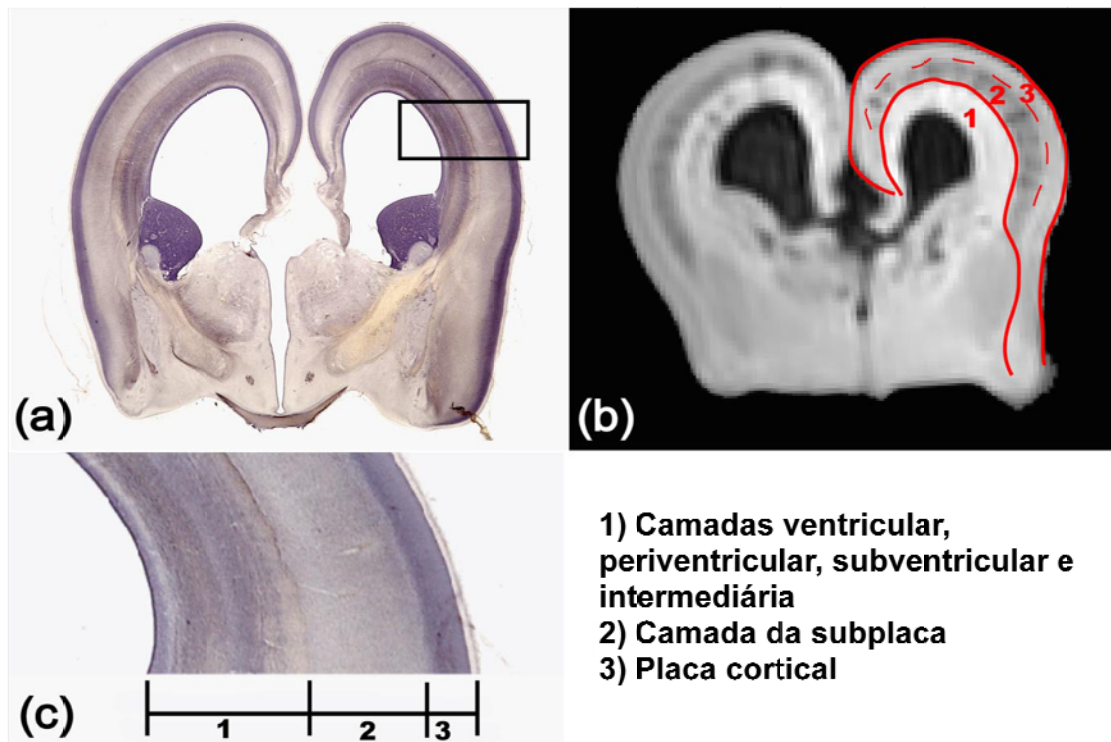
Durante o período fetal, da nona à vigésima quarta semana de gestação, o desenvolvimento do córtex cerebral envolve processos de neurogênese e migração de células neurais, enquanto que no período perinatal, ocorrem a mielinização e os processos de estabelecimento das conexões entre fibras nervosas (TEN DONKELAAR, 2000). O desenvolvimento cortical pode ser dividido em três etapas: a etapa inicial, que ocorre durante a primeira metade da gestação, consiste na proliferação e na migração celular; a segunda etapa inicia-se durante o segundo semestre de gestação, sendo um período de organização e diferenciação celular chamado sinaptogênese; o último estágio consiste na mielinização das fibras intracorticais, que se inicia no período fetal e continua após o nascimento (FOGLIARINI et al., 2005; RAZEK et al., 2008).

Após as fases de proliferação e migração, no final da vigésima semana de gestação, o feto apresenta o cérebro pequeno, pesando aproximadamente 20g, e é formado por todas as estruturas contidas em um cérebro maduro. Porém, a placa cortical é lisa, sem sulcação e com uma espessa matriz germinativa (Figura 6) (FOGLIARINI et al., 2005). A estrutura em camadas do parênquima cerebral pode ser observada após a décima sexta semana de gestação. Diferentes padrões de camadas podem ser visualizados, dependendo da idade gestacional do feto (Figura 6). A organização do tecido nervoso durante o período embrionário consiste em diferentes camadas transitórias, que incluem (TEN DONKELAAR, 2000):

- a) camada ventricular e subventricular, contendo células neuronais progenitoras e células da glia em divisão celular;
- b) camada intermediária, constituída por neurônios que migram da camada ventricular;
- c) subplaca e placa cortical, onde ocorre o acúmulo dos neurônios pós-mitóticos e que inicia a organização das camadas do córtex cerebral;

d) camada marginal, sendo a camada mais externa e importante local para o estabelecimento da organização das camadas do córtex cerebral.

**Figura 6.** Imagens de secção coronal do córtex cerebral, obtidas através de preparações histológicas (Figuras a e c) e em ressonância magnética (Figura b), apresentando a organização das camadas da parede cerebral, em feto com dezessete semanas.



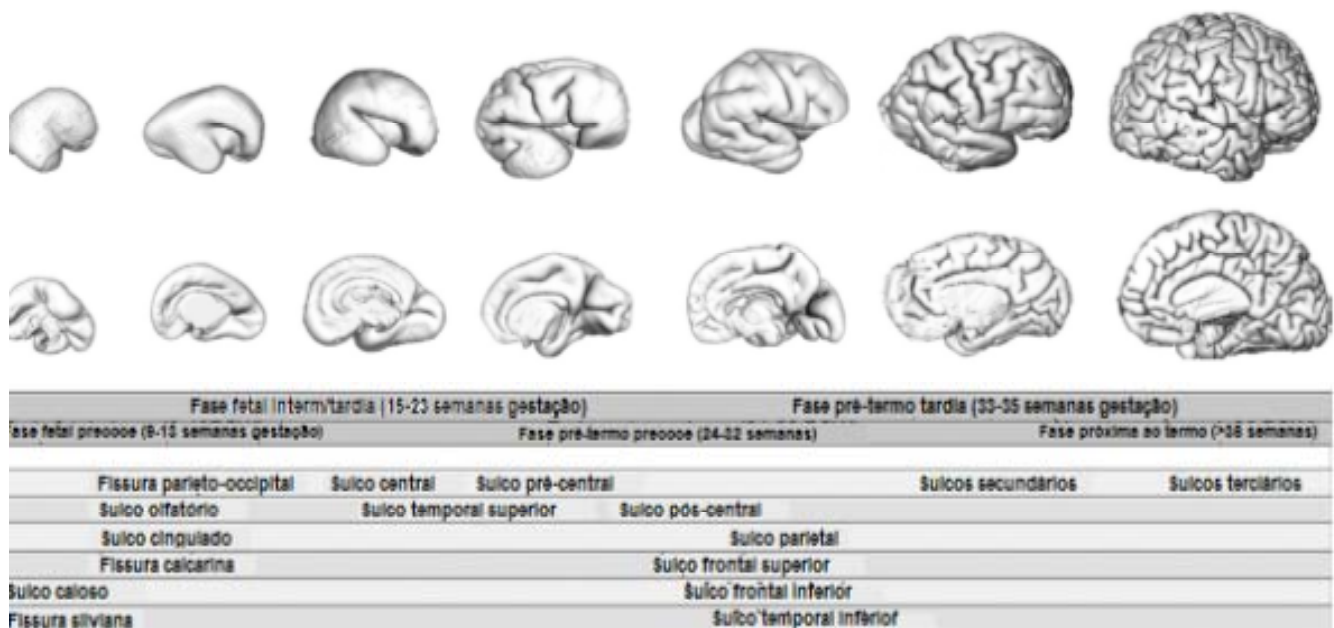
Fonte: Adaptado de (HUANG, HALES, 2009).

As alterações na arquitetura da superfície cerebral podem ser classificadas em quatro estágios. O estágio um representa a fase de lisencefalia, sem a presença de giros ou sulcos; na fase dois, os giros primários são bem identificados e separados por sulcos superficiais, preenchidos por líquido cerebrospinal; o terceiro estágio é caracterizado pelo dobramento mais profundo da superfície do cérebro, com acúmulo de uma quantidade maior de líquido cerebrospinal entre os giros; no estágio quatro, o padrão de giros e sulcos é semelhante ao cérebro adulto, com os giros terciários bem desenvolvidos, separados por profundos sulcos preenchidos por líquido cerebrospinal (HANSEN et al., 1993).

O aparecimento dos sulcos se apresenta na seguinte ordem: o sulco parieto-occipital está presente e é bem definido na vigésima semana, enquanto

o sulco calcarino pode ser visualizado na vigésima quarta semana de gestação, e apresentando a sua forma horizontal definitiva em forma de "Y" somente na trigésima semana. O sulco central também é visto na superfície do cérebro na vigésima quarta semana do desenvolvimento, atingindo metade da profundidade do hemisfério cerebral por volta das vigésima oitava e vigésima nona semanas, e mostra a sua orientação e profundidade definitivas na trigésima quarta e trigésima quinta semanas. Os sulcos pré-central e pós-central são identificados na superfície do cérebro durante a vigésima sétima semana, mostrando-se bem individualizados na trigésima segunda semana, e profundos na trigésima quarta e trigésima quinta semanas. O primeiro sulco temporal é identificado na vigésima oitava semana, e o sulco frontal superior, nas trigésima primeira e trigésima segunda semanas (Figura 7) (FOGLIARINI et al., 2005).

**Figura 7. Cronologia do desenvolvimento de sulcos e giros primários, secundários e terciários.**



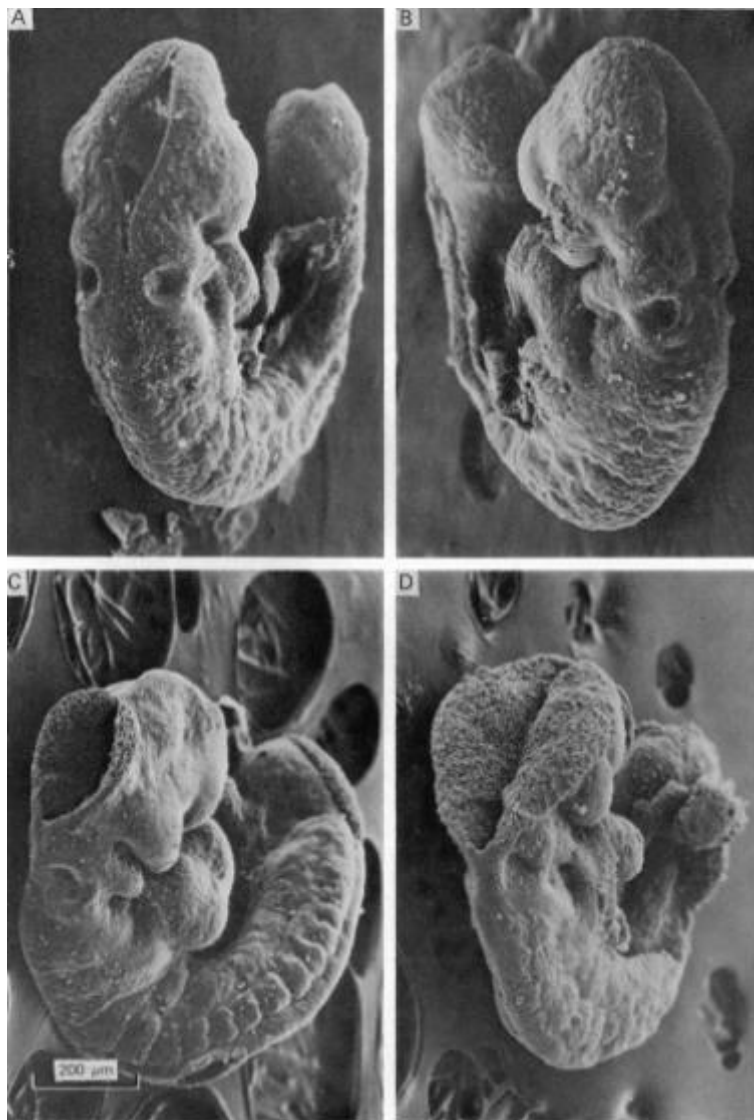
Fonte: (KOSTOVIC, VASUNG, 2009).

O sistema nervoso apresenta maior vulnerabilidade aos efeitos da PAE (GOODLETT, WEST, 1992). Este teratógeno apresenta vários mecanismos de ação que dependem do tipo de célula nervosa e o estágio de desenvolvimento do embrião/ feto, podendo provocar morte celular, prejudicar

a neurogênese e a migração neuronal, além de provocar desorganização da estrutura do tecido nervoso, interferir na produção de neurotransmissores e nos processos de mielinização e de sinaptogênese, Estas alterações podem ser causadas por mudanças nas interações celulares, na expressão gênica, nas vias de sinalização mediadas por fatores de crescimento e pelo estresse oxidativo (STREISSGUTH et al., 1999; RILEY, INFANTE, WARREN, 2011). Desta forma, não há um único período de maior vulnerabilidade aos efeitos adversos do EtOH sobre o desenvolvimento embriofetal, sendo capaz de afetar o desenvolvimento do sistema nervoso durante toda a gravidez (ORNOY, 2002; 2003) e, subsequentemente, alterar as funções cognitivas, motoras e comportamentais. De fato, o efeito tardio da PAE não será necessariamente manifestado por alterações morfológicas no SNC, mas sim por mudanças mais sutis no perfil intelectual como na capacidade de aprendizagem, de atenção e de comportamento (ORNOY, 2010). Estas características são descritas coletivamente como FAS (RIPABELLI et al., 2006; RILEY; INFANTE; WARREN, 2011).

O tubo neural e o estabelecimento da sua bilateralidade e do seu eixo ventral-dorsal são altamente vulneráveis aos efeitos do álcool, podendo resultar em falhas no fechamento do tubo neural, principalmente do neuroporo anterior (Figura 8) (O'SHEA, KAUFMAN, 1979; ZHOU et al., 2003; SMITH et al., 2014).

**Figura 8. Plano dorsal de embriões controles (A, B) demonstrando o fechamento normal do neuroporo anterior em comparação com embriões expostos ao EtOH (C, D), na mesma fase do desenvolvimento embrionário, que apresentam falha parcial e completa do fechamento do neuroporo anterior.**



Fonte: (O'SHEA, KAUFMAN, 1979).

Os defeitos de tubo neural (DTNs) são, geralmente, de origem multifatorial e resultam em falha no fechamento do tubo nas regiões dos neuroporos anterior, cranialmente, ou posterior, na região lombossacral, causando anencefalia ou raquisquise, respectivamente (SADLER, 2005), devido principalmente alteração na expressão de proteínas de ligação e de

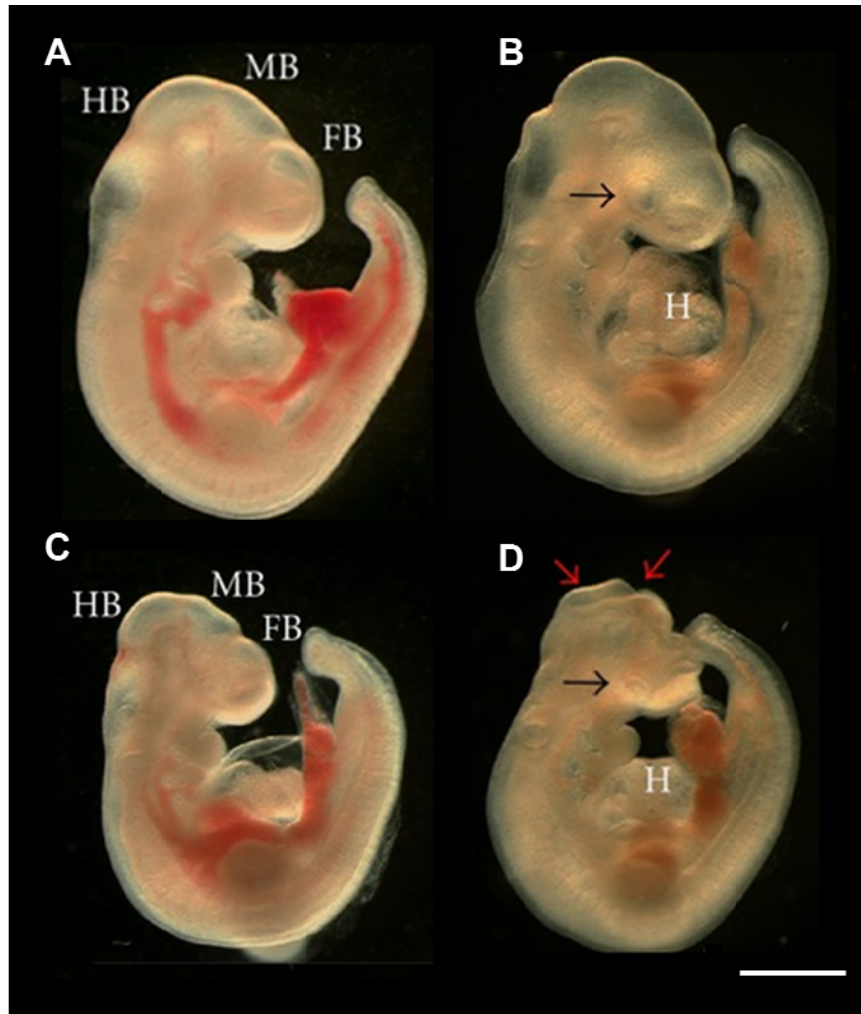
transporte provocada pelo EtOH, acarretando o prejuízo no transporte de folato (HUTSON et al., 2012) .

A interrupção na proliferação de células causadas pelo EtOH pode conduzir uma redução na formação de células da glia e de neurônios que, por sua vez, altera o desenvolvimento astrogliar, influencia negativamente a neurogênese e a sobrevivência neuronal. Estudos neuroanatômicos demonstram que o hipocampo, o corpo caloso e o cerebelo são particularmente vulneráveis aos efeitos deletérios do EtOH durante o desenvolvimento encefálico. Considerando que a formação da memória está relacionada ao hipocampo, é possível inferir que déficits de aprendizagem e memória espacial são sequelas comuns da PAE. Além disso, são relatados redução na área e volume do cerebelo e de danos em diferentes áreas cerebelares (SOWEL et al., 1996; GUERRI, 1998; ARCHIBALD et al., 2001; AUTTI-RÄMÖ et al., 2002)

As moléculas de superfície das biomembranas possuem papel importante na sinalização celular, promovendo proliferação, comunicação intracelular, adesão, migração e diferenciação das células. O EtOH pode modificar a expressão destas moléculas de superfície de membrana devido a sua inserção na bicamada lipídica, aumentando a área de superfície e a fluidez da membrana (ARMANT, SAUNDERS, 1996). Dessa maneira, o EtOH pode alterar vias de sinalização intra e intercelulares que envolvem fatores de crescimento, seus receptores, além de canais iônicos, ativação ou inibição descontroladas estas vias.

A interrupção ou inibição do processo de migração celular devido à PAE pode ocasionar alterações no desenvolvimento do SNC. A proteólise da matriz extracelular, sob controle de metaloproteases (MMP), está intimamente relacionada à migração de células neuronais no cerebelo em desenvolvimento (VAILLANT et al., 1999). Por sua vez, a atividade das MMP é regulada por inibidores de MMP, os quais são inibidos pelo EtOH (HARD et al., 2005). Como resultado, a ausência de inibição das MMP resulta em desarranjo da matriz extracelular e, conseqüentemente, na alteração da migração celular neuronal.

Figura 9. Alterações no desenvolvimento embrionário *"in vitro"* de camundongos, aos 10,5 dia, expostos ao EtOH. (A e B) Embriões controles; (C e D) Embriões tratados com EtOH mostrando atraso no desenvolvimento do prosencéfalo (FB), do mesencéfalo (MB) e do rombencéfalo (HB), além de anomalias cardíacas (H) e olhos menores (seta preta) quando comparados aos embriões controles. Atraso e anomalias no desenvolvimento do tubo neural (Figura C) e não fechamento do tubo neural (Figura D - setas vermelhas) são visualizados em embriões tratados com EtOH. Barra: 1000 $\mu$ m.

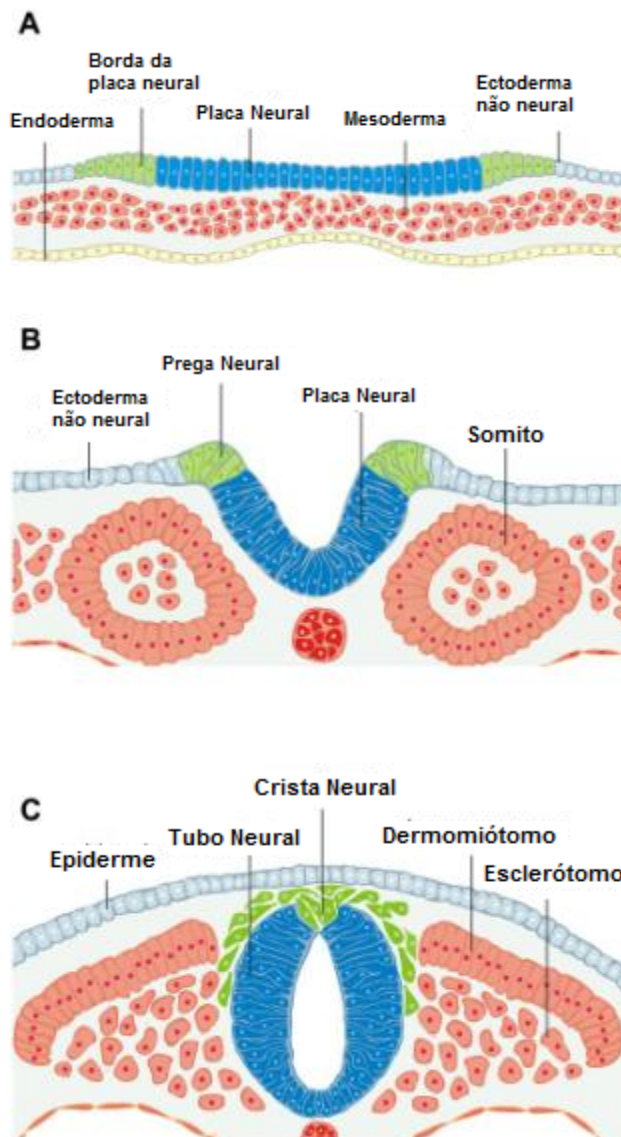


Fonte: (CLAVE et al., 2014).

#### **4.1.3 Efeitos do EtOH sobre a migração das células da crista neural**

As células da crista neural são derivadas do neuroectoderma localizado nas bordas das pregas neurais (Figura 10) (HALL, 2009; MAYOR, THEVENEAU, 2013). A diferenciação inicial destas células ocorre em resposta à ação de vários fatores, incluindo BMPs, FGFs, WNTs, Delta/Notch e ácido retinóico, os quais induzem a expressão de fatores de transcrição específicos, tais como SNAIL1/2, SOX9, SOX10, ID3, PAX3, AP2- $\alpha$ , MSX1, ZIC1 e FOXD3. Estes fatores de transcrição induzem a expressão de moléculas de adesão e de outras moléculas envolvidas na alteração da forma celular, promovendo a delaminação das células da crista neural a partir do tubo neural em fechamento, em um processo denominado transição epitelial-mesenquimal, além de regularem a expressão de outros genes responsáveis pela migração e diferenciação das células da crista neural durante diferentes períodos da embriogênese (genes Sox9, Sox10, Cad7, Colla, Ngn1, Mitf, Dct) (O'RAHILLY; MÜLLER, 2007; STUHMILLER, GARCIA-CASTRO, 2012; MILET, MONSORO-BURQ, 2012; PRASAD et al., 2012; MCKEOWN et al., 2013; THEVENEAU, MAYOR, 2012).

**Figura 10. Movimentos morfogénéticos durante a origem das células da crista neural. (A a C) Diagramas esquemáticos de secções transversais durante o processo de neurulação. (A) Células neurais aparecem na borda da placa neural (em verde). (B) Com a continuidade de processo da neurulação, a placa neural invagina, resultando na elevação das pregas neurais contendo precursores da crista neural. (C) Após o fechamento do tubo neural, as células da crista neural perdem conexões intercelulares e passam por uma transição epiteliomesenquimal, migrando extensivamente para diferentes locais do corpo do embrião.**



Fonte: (SIMOES – COSTA, BRONNER, 2013).

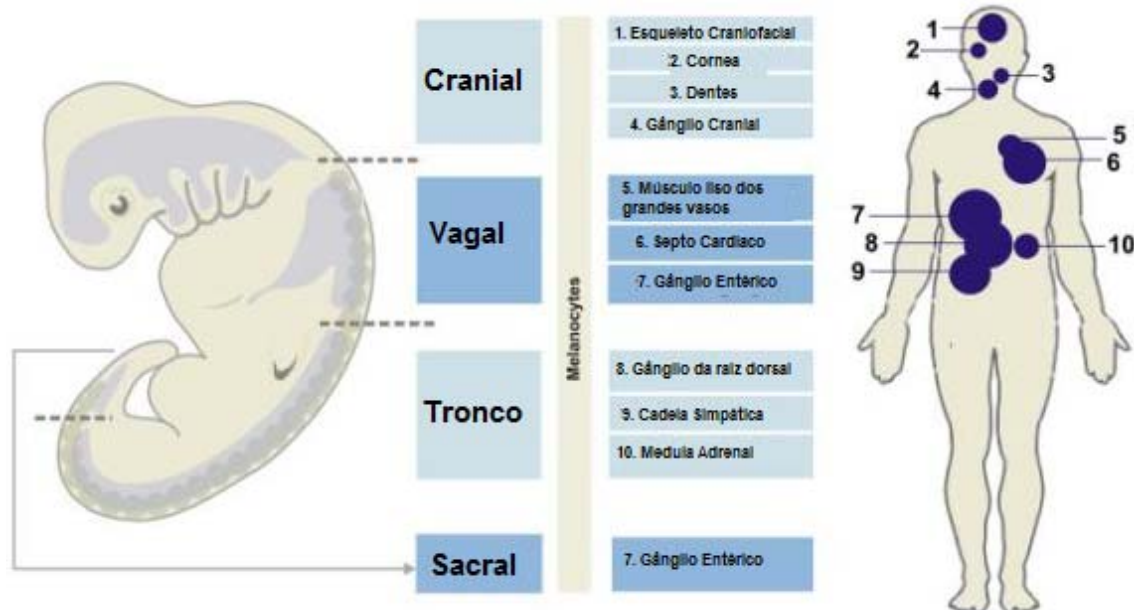
Além de suas capacidades migratórias, uma das principais características das células da crista neural é a sua capacidade de gerar linhagens de células múltiplas, pois uma vez que elas chegam ao seu destino final podem contribuir para formação da cartilagem, ossos, tecido conjuntivo e

da face, neurônios e células da glia do Sistema Nervoso Periférico (SNP), células de pigmento da pele, células mesenquimais do músculo liso e em regiões restritas do sistema cardiovascular (ROVASIO, BATTIATO, 1995; HUANG, SAINT-JEANNET, 2004). De acordo com a localização ântero-posterior do tubo neural em que as células da crista neural se originaram, elas se diferenciam em (Figura 11) (RUHRBERG, SCHWARZ, 2010; SAUKA-SPENGLER, BRONNER, 2010; STUHMILLER, GARCIA-CASTRO, 2012):

- a) células da crista neural craniais, que se localizam na região do diencéfalo até o somito três, contribuem para a formação de estruturas craniofaciais, tais como ossos, cartilagens, tecido conjuntivo da região da cabeça e pescoço, bem como tendões, músculos e tecido conjuntivos da orelha, olhos, dentes e vasos sanguíneos da região da face;
- b) entre os somitos de um a sete, as células da crista neural originam o sistema nervoso entérico e o septo tronco-cone cardíaco;
- c) entre somitos de sete a vinte oito, as células da crista neural se diferenciam em ganglios simpáticos e em células da glândula suprarrenal produtoras de noradrenalina;
- d) posteriormente ao somito vinte oito, na região sacral, as células da crista neural contribuem para a formação do sistema nervoso entérico distal.

Os neurônios parassimpáticos são formados a partir de células da crista neural craniais e sacrais, enquanto que os melanoblastos, as células de Schwann e os neurônios sensitivos são originados de células da crista neural localizadas em todos os níveis do eixo antero-posterior do tubo neural (SAUKA-SPENGLER, BRONNER, 2010; STUHMILLER, GARCIA-CASTRO, 2012).

**Figura 11. Contribuição das diferentes populações de células da crista neural para os tecidos e órgãos adultos. Dependendo do nível axial de origem e do percurso migratório seguido, as células da crista neural adotam diferentes destinos e contribuem para formação de tecidos e órgãos distintos. Células da crista craniais originam grande parte dos ossos da face, assim como os gânglios cranianos, a maior parte das estruturas dentárias e parte da cornea. Células da crista vagais contribuem para formação do septo cone-truncal, músculo liso dos grandes vasos e sistema nervosa entérico. Células da crista neural do tronco dão origem aos gânglios da raiz dorsal e simpáticos do SNP, além de células medulares da glândula adrenal. A porção caudal das células da crista formam a região sacral e contribuem na origem do Sistema Nervoso Entérico. Os melanócitos e intertegumentos são derivados das células da crista neural em todo o nível axial.**

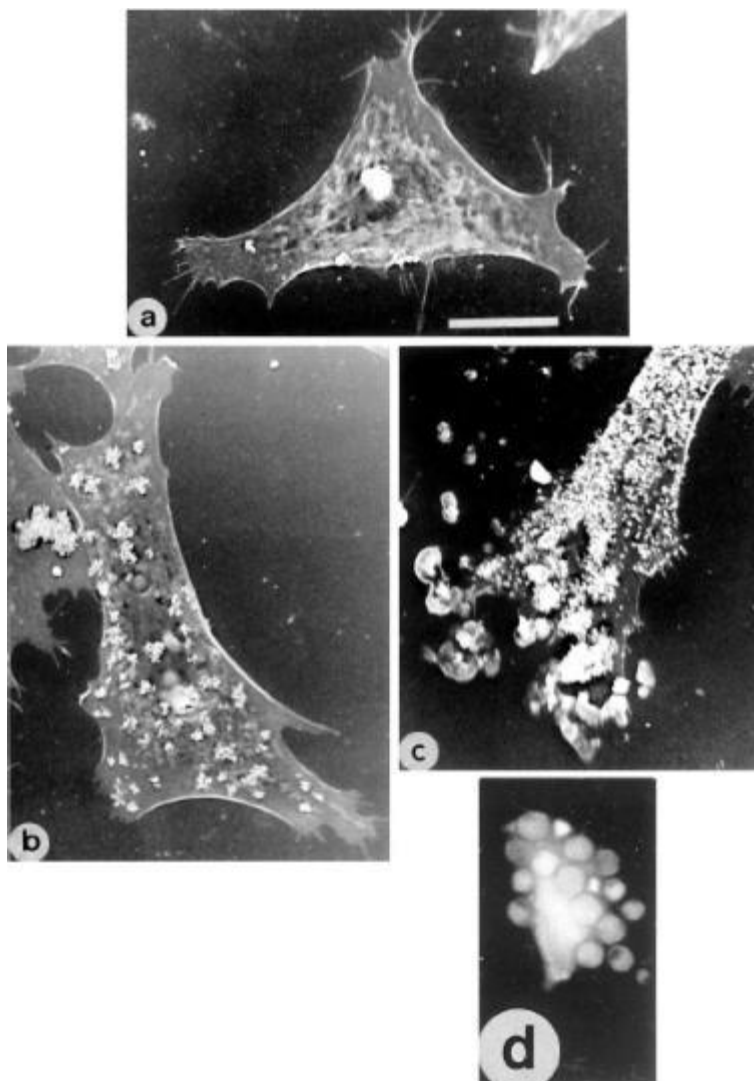


Fonte: (SIMOES – COSTA, BRONNER, 2013).

Alterações no processo de migração das células da crista neural acarretam anomalias morfológicas na face, pescoço e cardiovasculares (HUTSON, KIRBY, 2007; TOBIN et al., 2007). A migração das células da crista neural é particularmente sensível à ação do EtOH, acarretando anomalias em diferentes regiões do corpo, principalmente craniofaciais e na septação aorticopulmonar. Um dos mecanismos propostos para interferência do EtOH sobre as células da crista neural é por meio da inibição das moléculas de adesão celular L1, essenciais para a aderência entre célula-célula e célula-matriz extracelular durante o desenvolvimento neural e que, portanto, participam dos processos de migração e diferenciação destas células (KARUNAMUNI et al., 2013). Mudanças na forma estrelada da célula para uma

conformação fusiforme, alterações do processo migratório e ocorrência elevada de apoptose também consistem de possíveis efeitos do EtOH sobre as células da crista neural (Figura 12) (ROVASIO; BATTIATO, 2002).

**Figura 12: Eletromicrografias obtidas a partir de cultura de células da crista neural. (A) Célula da crista neural controle; (B) Célula da crista neural exposta ao EtOH por 30 minutos, apresentando saliências na superfície; (C) Célula exposta ao EtOH por 6 h demonstrando grandes alterações morfológicas como alongamento da célula, bolhas na superfície e estruturas vesiculares sugestivas de quebra ou retração celular; (D) Células em apoptose.**



Fonte: (ROVASIO, BATTIATO, 2002).

## 4.2 Desordens do Espectro Alcoólico Fetal

Os efeitos teratogênicos do EtOH apresentam manifestações em diferentes graus relacionados com a dosagem, tempo e duração da exposição e com fatores genéticos (SULIK, JOHNSTON 1983). O FASD abrange um grupo variável de efeitos que podem ocorrer nos indivíduos cujas mães beberam álcool durante a gestação, incluindo alterações físicas, mentais, comportamentais e/ou de aprendizado, com possíveis implicações ao longo da vida (NIAAA, 2000; CHUDLEY et al., 2005; BERTRAND, FLOYD, WEBER, 2005).

Embora tenham sido propostas diversas classificações para FASD, os critérios atuais mais utilizados para a classificação ainda seguem aqueles introduzidos em 1996 pelo Instituto de Medicina (IOM) da Academia Nacional de Ciências dos Estados Unidos. Desta forma, os termos relacionados à FASD compreendem (HOYME et al., 2005; WARREN, HEWITT, THOMAS, 2011):

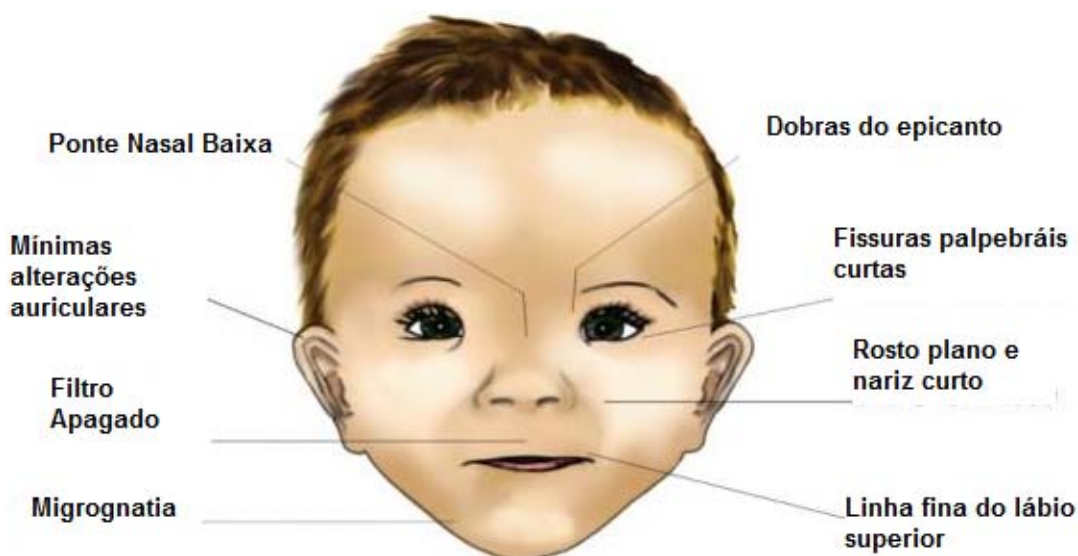
- a) Síndrome alcoólica fetal (FAS), caracterizada pela presença de retardo de crescimento pré e pós-natal, anomalias neurocomportamentais e dismorfismo craniofacial;
- b) Efeitos alcoólicos fetais (EAF), que compreendem a presença de alterações cognitivas e comportamentais mais sutis que da FAS completa (KUMADA et al., 2007). Inclui os casos em que nem todos os critérios para diagnóstico de FAS são contemplados, mesmo após a PAE durante a gravidez;
- c) Desordens congênitas relacionadas ao álcool (ARBD), que descreve anomalias decorrentes da PAE incluindo malformações cardíacas, ósseas, renais, das orelhas e dos olhos;
- d) Desordens do neurodesenvolvimento relacionadas ao álcool (ARND), que incluem alterações funcionais ou cognitivas que não podem ser explicadas por outros fatores genéticos e ambientais do desenvolvimento neurológico.

### 4.3 Síndrome Alcoólica Fetal

A FAS consiste no quadro completo de alterações físicas, cognitivas e comportamentais permanentes e irreversíveis, sendo a mais conhecida consequência causada pelo consumo de álcool na gestação (MAY, GOSSAGE, 2011; MAY et al., 2009). A síndrome completa é principalmente caracterizada pela presença de restrição do crescimento pré e pós-natal, de déficits neurocognitivos e de dismorfismo craniofacial (BERTRAND, FLOYD, WEBER, 2005; HOYME et al., 2005; SUTTIE et al., 2013). Associados a estas características, crianças com FAS frequentemente apresentam baixo QI, alterações comportamentais, falta de organização, dificuldade na leitura e memória, dificuldades motoras, na fala e na audição, déficit de atenção e hiperatividade (OLSON et al., 1998; STREISSGUTH, 1994; KOREN et al., 2003).

As principais anomalias craniofaciais incluem fissuras palpebrais curtas, dobra epicântica, nariz curto e antevertido, hipoplasia do filtro labial, retrognatia na infância e micrognatia ou relativa prognatismo na adolescência, hipoplasia da maxila e lábio superior fino (Figuras 13 e 14) (SUTTIE et al., 2013; SMITH et al., 2014).

**Figura 13. Características faciais associadas à FAS.**



Fonte: (WARREN, HEWITT, THOMAS, 2011).

**Figure 14. Criança com FAS, aos quatro meses, à esquerda, e aos oito anos, à direita. É possível notar as fissuras palpebrais, lábio superior fino e ausência do filtro labial.**



Fonte: (JONES, 2011).

O SNC do feto é particularmente vulnerável aos efeitos do EtOH (conforme descrito anteriormente no item 4.1.3), manifestando-se por alterações neurocognitivas ou estruturais. As malformações estruturais do SNC incluem principalmente hipoplasia cerebelar, microcefalia, hidrocefalia, DTNs e agenesia do corpo caloso. Estas alterações levam às anormalidades neurocognitivas que caracterizam retardo de desenvolvimento neuropsicomotor, retardo mental de brando a moderado, microcefalia, distúrbio de coordenação, hipotonia, irritabilidade e hiperatividade e consequente queda do QI, déficit de aprendizado, impulsividade, dificuldades de planejamento, de organização mental e dificuldade de compreensão das consequências do próprio comportamento (STREISSGUTH, 1994; NASH et al., 2013).

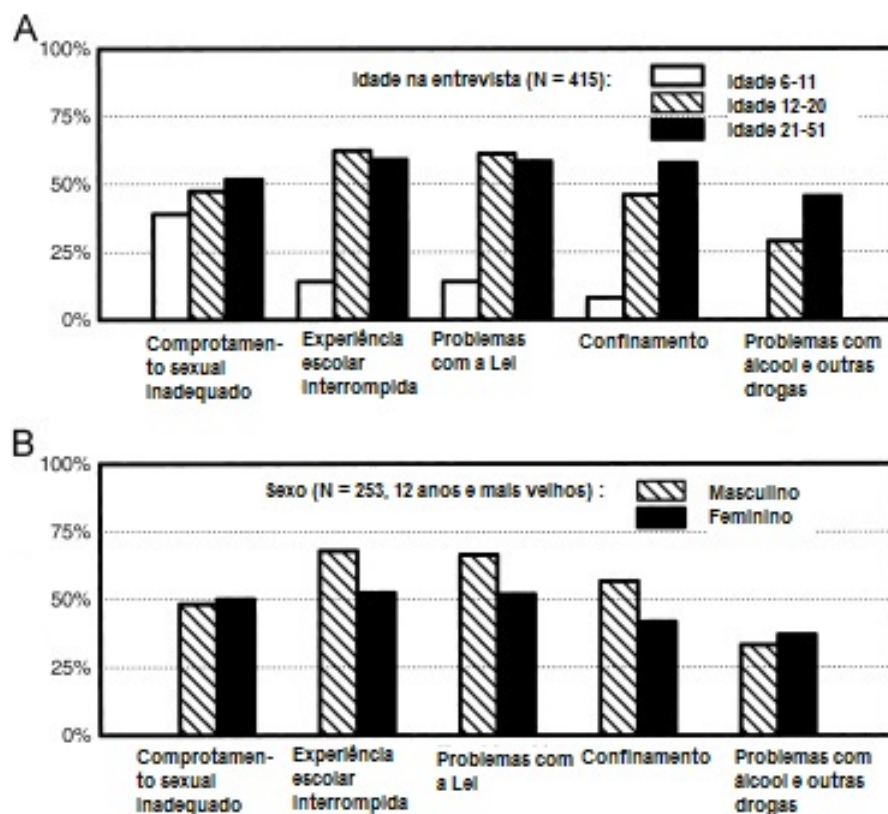
Ocorrem também várias outras malformações congênicas na FAS, que incluem:

- a) Cardiopatias congênicas: anomalias na septação interatrial e interventricular, tetralogia de Fallot, coarctação da aorta e transposição dos grandes vasos da base;
- b) Anomalias auditivas: disfunção da tuba auditiva, atraso no desenvolvimento

da maturação do sistema auditivo, perda sensorial neural, e perda auditiva central. Audição adequada é necessária para um bom discurso, aquisição de linguagem e compreensão e uma vez que esta é perdida a criança passa a apresentar hiperatividade, distração e deficiência em aprender o idioma, tais características são típicas de FAS (CHURCH, KALTENBACH, 1997).

À medida que a criança cresce e se desenvolve, as anomalias craniofaciais tendem a ser mais discretas, embora a baixa estatura e as alterações neurocognitivas permaneçam. Ainda, é importante ressaltar que os déficits comportamentais e sociais possuem grande impacto sobre o indivíduo, a família e a sociedade (Figura 15) (SCHONFELD, MATTSON, RILEY, 2005).

**Figura 15: Demonstração gráfica de indivíduos com FAS podem apresentar comportamento sexual inadequado, experiência escolar interrompida, problemas com a lei, confinamento, álcool e outras drogas de acordo com a idade (Gráfico A) ou com o sexo (Gráfico B).**



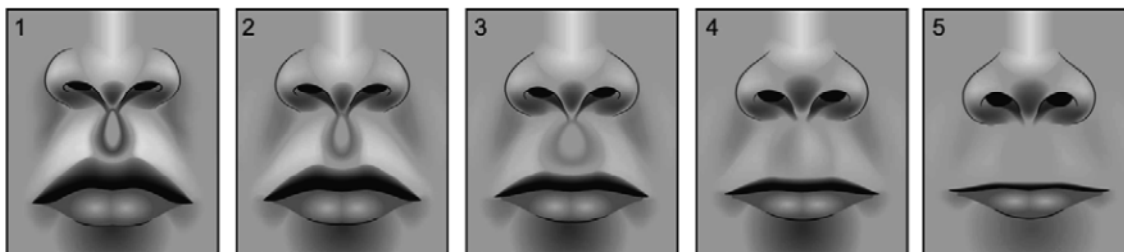
Fonte: (STREISSGUTH et al., 2004).

#### 4.4 Diagnóstico e prevenção das desordens do espectro alcoólico fetal

O diagnóstico de FASD foi padronizado pelo Instituto de Medicina (IOM) e consta na Classificação Internacional de Doenças (CID – 10). Segundo o IOM, quatro critérios devem ser atendidos para o diagnóstico de FASD:

- a) Deficiência grave de crescimento intrauterino ou pós-natal, com altura e/ou peso menor que 10%;
- b) Dismorfismo craniofacial, incluindo filtro labial fino e pequenas fissuras palpebrais (Figura 16);
- c) Danos do SNC estrutural ou neurológico, embora prejuízo funcional também possa ser avaliado, porém não suficiente para definir o diagnóstico;
- d) A PAE que pode ser confirmada, desconhecida ou refutada. Categorias diagnósticas incluem FAS com ou sem exposição confirmada de álcool, P/FAS, ARND ou ARBD (NASH et al., 2008).

**Figura 16. Imagens utilizadas para classificar os aspectos morfológicos do filtro labial e do lábio superior, em uma escala de 5 pontos. As características são avaliadas independentemente, como por exemplo, um indivíduo pode ter o filtro do lábio classificado como três e o lábio superior com uma pontuação de cinco.**



Fonte: (MANNING; HOYME, 2007).

Desta forma, o diagnóstico de FAS utilizando os critérios do IOM só é possível se a mãe consumiu álcool durante a gravidez e se as características das três categorias primárias estão presentes. Entretanto, o critério da IOM mostrou ser muito vago no que diz respeito aos distúrbios mentais e as anomalias congênitas ligadas à PAE, além de ausência na especificação do grau de restrição de crescimento, do dismorfismo facial e das alterações

comportamentais e cognitivas advindas da PAE (BERTRAND, FLOYD, WEBER, 2005).

Desta forma, em 1999, Astley e Clarren propuseram os critérios de Washington ou 4-Dígitos Código Diagnóstico, com o intuito de solucionar as limitações anteriores no critério diagnóstico de FASD proposto pelo IOM, a partir de uma abordagem mais objetiva. Os critérios de Washington refletem melhor a magnitude da expressão ou da gravidade das quatro características chaves da FASD. A gravidade da restrição do crescimento, do fenótipo facial, da alteração ou disfunção do SNC e da exposição intraútero ao álcool são classificadas independentemente utilizando uma escala variável de um (total ausência) a quatro (extrema expressividade) de Likert, sendo possíveis 256 combinações. No entanto, este critério mostrou-se confuso e clinicamente impraticável (GIBBARD et al., 2003; BERTRAND, FLOYD, WEBER, 2005).

Em 2002 e 2004, o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), juntamente com o *National Center on Birth Defects and Developmental Disabilities* (NCBDDD), a *National Task Force on Fetal Alcohol Syndrome, da Fetal Alcohol Effect* (NTFFAS/FAE) e de outras organizações federais não governamentais, reuniu diversos pesquisadores para a elaboração de um roteiro para o diagnóstico da FASD. Pelo critério proposto pelo CDC, o diagnóstico da FASD é baseado na presença:

- a) das três dismorfologias craniofaciais características que incluem hipoplasia do filtro labial, lábio superior fino e fissura palpebral pequena;
- b) de restrição de crescimento pré e/ou pós-natal do peso e/ou do comprimento menor ou igual a 10%, ajustado para a idade gestacional, idade, sexo, raça ou etnicidade;
- c) de anomalias do SNC a nível estrutural, neurológico ou funcional.

Ainda, a falta de confirmação da exposição ao álcool durante a gravidez não deverá impedir o diagnóstico de FASD, se todos os outros critérios estiverem presentes. No entanto, se houver a certeza de que a gestante não consumiu bebidas alcoólicas durante a gravidez, o diagnóstico de FASD está descartado (BERTRAND, FLOYD, WEBER, 2005).

O diagnóstico da FASD em crianças e jovens que apresentam disfunção do SNC, retardo de crescimento e dismorfologia facial pode ser de dificultado devido as características faciais mudarem com a idade, sendo difícil a

avaliação antes dos dois anos. Além disso, crianças que sofrerem PAE apresentam um quadro complexo de diagnóstico e uma variedade de sintomas psicológicos, incluindo hiperatividade, distúrbios emocionais, distúrbios do sono, problemas de comportamento (agressividade, comportamento sexual inadequado, delinquência, autoagressão), déficits de habilidades sociais e habilidades e estereótipos anormais (BURD et al., 2003). Desta forma, antes do diagnóstico de FASD, outras síndromes genéticas e malformações devem ser excluídas (O'CONNOR et al., 2002; O'LEARY, 2004; HOYME et al., 2005).

Apesar do dano induzido pelo EtOH ser permanente, o diagnóstico e intervenções precoces podem estar associados a diminuição de deficiências secundárias. Atualmente, o diagnóstico é baseado no relato materno, suspeita ou embasado nos aspectos físicos característicos de FAS quando eles estão presentes (MEMO et al., 2013).

A FASD é totalmente passível de prevenção. Nenhum nível seguro de consumo de álcool na gravidez é estabelecido e, independente do período gestacional, o EtOH provoca efeitos fetais adversos. Portanto, somente a abstinência alcoólica consiste na abordagem efetiva (KUCZKOWSKI, 2007), tornando-se necessário que os profissionais da saúde investiguem o consumo de álcool entre as gestantes que frequentam os serviços de atendimento primário.

Em conclusão, pode-se dizer que a FAS é um fenômeno 100% evitável e, somente olhando para este problema dentro de um amplo contexto social e econômico, será possível entender a razão para o consumo de álcool durante a gravidez e começar a desenvolver estratégias que possam impedir este hábito.

Dessa maneira, uma avaliação adequada do problema durante a gestação, assim como o acesso a informações sobre os riscos para a mãe e a criança sobre o consumo de álcool é fundamental para o desenvolvimento de um tratamento adequado bem como para a pesquisa de problemas relacionados com o álcool e da efetividade das intervenções.

## 5 CONCLUSÃO

A FAS apresenta-se como a forma mais grave de um conjunto de desordens denominadas FASD. Trata-se de uma síndrome completamente evitável e de origem não genética, mas que ainda afeta milhares de recém-nascidos mundialmente, tanto devido à escassez de informação materna a respeito do assunto, quanto, por vezes, da falta de consciência da ocorrência de gravidez.

De acordo com todos os aspectos, variações e contextos abordados a respeito da FAS é possível inferir que a ingestão de álcool na gravidez, em qualquer período do desenvolvimento embriofetal, é potencialmente nociva e pode acarretar em prejuízos pré e pós-natais.

As alterações variam quanto a severidade de sintomas, desde as mais severas, com acometimento de funções neuronais, psicomotoras, fisiológicas e emocionais, até as mais brandas, como alguns dismorfismos faciais, todas elas decorrentes dos efeitos do EtOH em diferentes fases do desenvolvimento e em estruturas essenciais para o funcionamento normal do corpo humano. Independente de qual seja o grau de acometimento da criança, conclui-se que, mesmo o EtOH sendo uma droga lícita, é necessário alertar a população, em especial mulheres jovens e em idade fértil, que o consumo desta droga deve ser totalmente abolido nos casos de gravidez confirmada ou sob suspeita, além de uma maior difusão de informações a respeito do tema.

## REFERÊNCIAS

ABEL, Ernest L. Fetal Alcohol Syndrome: Behavioral Teratology. **Psychological Bulletin**, Buffalo, v. 1, n. 87, p.29-50, out. 1980.

ARCHIBALD, Sarah L. et al. Brain dysmorphology in individuals with severe prenatal alcohol exposure. **Developmental Medicine & Child Neurology**, [s.l.], v. 43, n. 3, p.148-154, mar. 2001. Wiley-Blackwell.

ARMANT, David R.; SAUNDERS, Dwight E. Exposure of embryonic cells to alcohol: contrasting effects during preimplantation and postimplantation development. **Semin Perinatol**, [s.i.], v. 20, p.127-139, 1996.

AUTTI-RÄMÖ, Ilona et al. MRI findings in children with school problems who had been exposed prenatally to alcohol. **Developmental Medicine & Child Neurology**, [s.l.], v. 44, n. 2, p.98-106, fev. 2002. Wiley-Blackwell.

BAKOYIANNIS, Ioannis et al. Fetal alcohol spectrum disorders and cognitive functions of young children. **Reviews In The Neurosciences**, [s.i.], v. 25, n. 5, p.631-639, 1 jan. 2014. Walter de Gruyter GmbH.

BEARER, Cynthia F. Markers to Detect Drinking During Pregnancy. **Alcohol Research & Health**, [s.i.], v. 25, n. 3, p.2008-2010, 2001.

BERTRAND, Jacquelyn; FLOYD, R. Louise; WEBER, Mary Kate. Guidelines for Identifying and Referring Persons with Fetal Alcohol Syndrome. **Mmwr Recomm Rep**, [s.i.], p.1-10, 2005.

BETTERS, Erin et al. Analysis of early human neural crest development. **Developmental Biology**, [s.l.], v. 344, n. 2, p.578-592, ago. 2010. Elsevier BV.

BISHAI, Raafat; KOREN, Gideon. Maternal and obstetric effects of prenatal drug exposure. **Clinics In Perinatology**, [s.i.], v. 26, n. 1, p.75-86, mar. 1999.

BLADER, Patrick; STRÄHLE, Uwe. Ethanol Impairs Migration of the Prechordal Plate in the Zebrafish Embryo. **Developmental Biology**, [s.l.], v. 201, n. 2, p.185-201, set. 1998. Elsevier BV.

BORIC, Katica et al. Quantitative Analysis of Cell Migration Using Optical Flow. **Plos One**, [s.l.], v. 8, n. 7, p.1-11, 31 jul. 2013. Public Library of Science (PLoS).

BURD, Larry et al. Fetal alcohol syndrome: neuropsychiatric phenomics. **Neurotoxicology And Teratology**, [s.l.], v. 25, n. 6, p.697-705, nov. 2003. Elsevier BV.

CARTWRIGHT, Martina M.; SMITH, Susan M. Increased Cell Death and Reduced Neural Crest Cell Numbers in Ethanol-Exposed Embryos: Partial Basis for the Fetal Alcohol Syndrome Phenotype. **Alcoholism: Clinical and Experimental Research**, [s.l.], v. 19, n. 2, p.378-386, abr. 1995. Wiley-Blackwell.

CHUDLEY, Albert E. Fetal alcohol spectrum disorder: Canadian guidelines for diagnosis. **Canadian Medical Association Journal**, [s.l.], v. 172, n. 5, p.1-21, 1 mar. 2005. Canada, Inc.

CHURCH, Michael W.; KALTENBACH, James A. Hearing, Speech, Language, and Vestibular Disorders in the Fetal Alcohol Syndrome: A Literature Review. **Alcoholism: Clinical And Experimental Research**, [s.l.], v. 21, p.495-512, maio 1997.

CLAVE, Sergi et al. Ethanol cytotoxic effect on trophoblast cells. **Toxicology Letters**, [s.l.], v. 225, n. 2, p.216-221, mar. 2014. Elsevier BV.

CLAVE, Sergi et al. Effects of Ethanol Sustained Exposure on Human Trophoblast Cell Hormonal Production. **Journal of Steroids & Hormonal Science**, [s.l.], v. 05, n. 01, p.1-5, 2014. OMICS Publishing Group.

CZARNOBAJ, Joanna et al. The different effects on cranial and trunk neural crest cell behaviour following exposure to a low concentration of alcohol in vitro. **Archives Of Oral Biology**, [s.l.], v. 59, n. 5, p.500-512, maio 2014. Elsevier BV.

DRISCOLL, Cynthia D.; STREISSGUTH, Ann P.; RILEY, Edward P.. Prenatal alcohol exposure: Comparability of effects in humans and animal models. **Neurotoxicology And Teratology**, [s.l.], v. 12, n. 3, p.231-237, maio 1990. Elsevier BV.

DUBOIS, C.j. et al. Chronic ethanol exposure during development: Disturbances of breathing and adaptation. **Respiratory Physiology & Neurobiology**, [s.l.], v. 189, n. 2, p.250-260, nov. 2013. Elsevier BV.

DUNTY, William C. et al. Selective Vulnerability of Embryonic Cell Populations to Ethanol-Induced Apoptosis: Implications for Alcohol-Related Birth Defects and Neurodevelopmental Disorder. **Alcoholism Clinical Experimental Research**, [s.l.], v. 25, n. 10, p.1523-1535, out. 2001. Wiley-Blackwell.

FANG, Shiao fen et al. Automated diagnosis of fetal alcohol syndrome using 3D facial image analysis. **Orthodontics & Craniofacial Research**, [s.l.], v. 11, n. 3, p.162-171, ago. 2008. Wiley-Blackwell.

FARIA, Mauad; PETTERSEN, Heverton. Sistema Nervoso Central. In: AMARAL, Waldemar N.; CHA, Sang C. Tratado de Ultrassonografia IV: Anomalias Fetais. Goiânia: **SBUS**, 2010.

FIORENTIN, Cássia Fernanda; VARGAS, Divane de. O uso de álcool entre gestantes e o seus conhecimentos sobre os efeitos do álcool no feto. **SMAD, Rev. Eletrônica Saúde Mental Álcool Drog**. Ribeirão Preto, v. 2, n. 2, ago. 2006.

FOGLIARINI, Céline et al. Assessment of cortical maturation with prenatal MRI. Part I: normal cortical maturation. **European Radiology**, [s.l.], v. 15, n. 8, p.1671-1685, 23 abr. 2005. Springer Science + Business Media.

FORBES, Karen; WESTWOOD, Melissa. The IGF Axis and Placental Function. **Hormone Research**, [s.l.], v. 69, n. 3, p.129-137, 2008. S. Karger AG.

GABRIEL, Kara et al. The hormonal effects of alcohol use on the mother and fetus. **Alcohol Health & Research World**, [s.i], v. 22, n. 3, p.170-177, 1998.

GANS, Carls; NORTHUTT, Glenn. Neural Crest and the Origin of Vertebrates: A New Head. **Science**, Michigan, v. 220, n. 1, p.268-274, abr. 1983.

GATO, Angel; DESMOND, Mary E. Why the embryo still matters: CSF and the neuroepithelium as interdependent regulators of embryonic brain growth, morphogenesis and histiogenesis. **Developmental Biology**, [s.l.], v. 327, n. 2, p.263-272, mar. 2009. Elsevier BV.

GIBBARD, W. Benton; WASS Peter; CLARKE Margaret. E. The Neuropsychological Implications of Prenatal Alcohol Exposure. **The Canadian child and adolescent psychiatry**, [s.i.], v.12, n. 3, p.72-76, 2003.

GILES, Seamus et al. The effects of ethanol on CNS development in the chick embryo. **Reproductive Toxicology**, [s.i.], v. 25, n. 2, p.224-230, fev. 2008. Elsevier BV.

GOODLETT, Charles R.; WEST, J. R. Fetal Alcohol Effects: rat model of alcohol exposure during the brain growth spurt. In: ZAGON, I. S.; SLOTKIN, T. A, editors. *Maternal Substance Abuse and the Developing Nervous System*. San Diego: **Academic Press**, p.45-75, 1992.

GOODLETT, Charles R.; HORN, Kristin H.; ZHOU, Fens C. Alcohol teratogenesis: mechanisms of damage and strategies for intervention. **Experimental Biology Medicine**, [s.i.], v. 230, n. 6, p.394-406, 2005.

GREEN, Stephen A.; SIMOES-COSTA, Marcos; BRONNER, Marianne E. Evolution of vertebrates as viewed from the crest. **Nature**, [s.i.], v. 520, n. 7548, p.474-482, 22 abr. 2015. Nature Publishing Group.

GUERRI, Consuelo. Neuroanatomical and Neurophysiological Mechanisms Involved in Central Nervous System Dysfunctions Induced by Prenatal Alcohol Exposure. **Alcoholism: Clinical and Experimental Research**, [s.i.], v. 22, n. 2, p.304-312, abr. 1998. Wiley-Blackwell.

GUNDOGAN, Fusun. et al. Dose effect of gestational ethanol exposure on placentation and fetal growth. **Placenta**, [s.i.], v. 36, n. 5, p.523-530, maio 2015. Elsevier BV.

GUNDOGAN, Fusun et al. Impaired Placentation in Fetal Alcohol Syndrome. **Placenta**, [s.i.], v. 29, n. 2, p.148-157, fev. 2008. Elsevier BV.

GUNDOGAN, Fusun et al. Role of aspartyl-(asparaginy)  $\beta$ -hydroxylase in placental implantation: relevance to early pregnancy loss. **Human Pathology**, [s.i.], v. 38, n. 1, p.50-59, jan. 2007. Elsevier BV.

GUNDOGAN, Fusun. Dual Mechanisms of Ethanol-Impaired Placentation: Experimental Mode. **Journal Of Clinical & Experimental Pathology**, [s.i.], v. 03, n. 02, p.1-8, 2013. OMICS Publishing Group.

HALL, Brian K. The Neural Crest and Neural Crest Cells in Vertebrate Development and Evolution. **Hardcover: Springer**, [s.i], 2009.

HAN, Victor K. M.; CARTER, Anthony M. Spatial and Temporal Patterns of Expression of Messenger RNA for Insulin-Like Growth Factors and their Binding Proteins in the Placenta of Man and Laboratory Animals. **Placenta**, [s.i.], v. 21, n. 4, p.289-305, maio 2000. Elsevier BV.

HANSEN, Poul et al. MR imaging of the developing human brain. Part 1. Prenatal development. **Radiographics**, [s.i.], v. 13, n. 1, p.21-36, jan. 1993. Radiological Society of North America (RSNA).

HARD, Marjie L. et al. Gene-expression analysis after alcohol exposure in the developing mouse. **Journal Of Laboratory And Clinical Medicine**, [s.i.], v. 145, n. 1, p.47-54, jan. 2005. Elsevier BV.

HARD, Marjie L.; EINARSON, Thomas R.; KOREN, Gideon. The Role of Acetaldehyde in Pregnancy Outcome After Prenatal Alcohol Exposure. **Therapeutic Drug Monitoring**, Filadélfia, v. 4, n. 23, p.427-434, fev. 2001.

HARLAP, Susan; SHIONO Patricia H. Alcohol, smoking, and incidence of spontaneous abortions in the first and second trimester. **The Lancet**, [s.i], v. 316, n. 8187, p.173-176, jul.1980.

HELLER, Michaela; BURD, Larry. Review of ethanol dispersion, distribution, and elimination from the fetal compartment. **Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology**, [s.i.], v. 100, n. 4, p.277-283, 10 mar. 2014. Wiley-Blackwell.

HOYME, H. Eugene et al. A Practical Clinical Approach to Diagnosis of Fetal Alcohol Spectrum Disorders: Clarification of the 1996 Institute of Medicine Criteria. **Pediatrics**, [s.i], p.39-47, jan. 2005.

HUANG, Xiao; SAINT-JEANNET, Jean-pierre. Induction of the neural crest and the opportunities of life on the edge. **Developmental Biology**, [s.i.], v. 275, n. 1, p.1-11, nov. 2004. Elsevier BV.

HUANG, Chunwei, HALES, Barbara F. Teratogen responsive signaling pathways in organogenesis stage mouse limbs. **Reproductive Toxicology**, [s.i], v. 27, n. 2, abr. 2009.

HUTSON, Mary R.; KIRBY, Margaret L. Model systems for the study of heart development and disease. Cardiac neural crest and conotruncal malformations. **Seminars in Cell & Developmental Biology**. [s.i], v.18, n. 1, fev. 2007.

HUTSON, Janine et al. Folic acid transport to the human fetus is decreased in pregnancies with chronic alcohol exposure. **Plos One**, [s.i], v. 7, n. 5, p.1-6, mai.2012.

IDÄNPÄÄN-HEIKKILÄ, Juhana et al. Elimination and metabolic effects of ethanol in mother, fetus, and newborn infant. **American Journal of Obstetrics Gynecology**, [s.i], v. 112, n. 3, p.387-393, fev. 1972.

JONES, Carolyn. J. P.; APLIN, John D. Glycosylation at the fetomaternal interface: does the glycodecode play a critical role in implantation? **Glycoconjugate Journal**, [s.i] v. 26, n. 3, p.359–366, abr. 2009.

JONES, Kenneth L.; SMITH, D. W. Recognition of the fetal alcohol syndrome in early infancy. **Lancet**, [s.i], p.999-1001, 1973.

JONES, Kenneth L. The effects of alcohol on fetal development. **Birth Defects Research Part C: Embryo Today**, [s.l.], v. 93, n. 1, p.3-11, mar. 2011. Wiley-Blackwell.

JOYA, Xavier et al. Determination of maternal-fetal biomarkers of prenatal exposure to ethanol: A review. **Journal Of Pharmaceutical And Biomedical Analysis**, [s.l.], v. 69, p.209-222, out. 2012. Elsevier BV.

KARA, Gabriel et al. The hormonal effects of alcohol use on the mother and fetus. **Alcohol Health Research World**, [s.i], v. 22, n. 3, p.170-177, 1998.

KARUNAMUNI, Ganga. et al. Ethanol exposure alters early cardiac function in the looping heart: a mechanism for congenital heart defects?. **American Journal Of Physiology: Heart and Circulatory Physiology**, [s.l.], v. 306, n. 3, p.414-421, 22 nov. 2013. American Physiological Society.

KARUNAMUNI, Ganga H. et al. Connecting teratogen-induced congenital heart defects to neural crest cells and their effect on cardiac function. **Birth Defects Research Part C: Embryo Today**, [s.l.], v. 102, n. 3, p.227-250, set. 2014. Wiley-Blackwell.

KOREN, Gideon et al. Fetal alcohol spectrum disorder. **Canadian Medical Association Journal**, v. 169, n. 11, p.1181-1185, nov. 2003.

KOREN, Gideon et al. Fetal alcohol spectrum disorder. **Canadian Medical Association Journal**, v. 169, n. 11, p.1181-1185, nov. 2003.

KOSTOVIC, Ivica; VASUNG, Lana. Insights From In Vitro Fetal Magnetic Resonance Imaging of Cerebral Development. **Seminars In Perinatology**, [s.l.], v. 33, n. 4, p.220-233, ago. 2009. Elsevier BV.

KUCZKOWSKI, Krzysztof M. The effects of drug abuse on pregnancy. **Current Opinion In Obstetrics And Gynecology**, [s.l.], v. 19, n. 6, p.578-585, 2007. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health).

KUMADA, Tatsuro et al. How does alcohol impair neuronal migration? **Journal of Neuroscience Research**, [s.i.], v. 85, n. 3, p.465-470, fev. 2007.

LANGE, Shannon et al. A comparison of the prevalence of prenatal alcohol exposure obtained via maternal self-reports versus meconium testing: a systematic literature review and meta-analysis. **Bmc Pregnancy Childbirth**, [s.l.], v. 14, n. 1, p.127-138, 2014. Springer Science + Business Media.

LARCHER, Vic; BRIERLEY, Joe. Fetal alcohol syndrome (FAS) and fetal alcohol spectrum disorder (FASD)--diagnosis and moral policing; an ethical dilemma for paediatricians. **Archives Of Disease In Childhood**, [s.l.], v. 99, n. 11, p.969-970, 8 jul. 2014. BMJ.

LEBEL, Catherine et al. A Longitudinal Study of the Long-Term Consequences of Drinking during Pregnancy: Heavy In Utero Alcohol Exposure Disrupts the Normal Processes of Brain Development. **Journal Of Neuroscience**, [s.i.], v. 32, n. 44, p.15243-15251, 31 out. 2012. Society for Neuroscience.

LEBEL, Catherine; ROUSSOTTE, Florence; SOWELL, Elizabeth R. Imaging the Impact of Prenatal Alcohol Exposure on the Structure of the Developing Human Brain. **Neuropsychol Review**, [s.l.], v. 21, n. 2, p.102-118, 3 mar. 2011. Springer Science + Business Media.

LUI, Sylvia et al. Detrimental Effects of Ethanol and Its Metabolite Acetaldehyde, on First Trimester Human Placental Cell Turnover and Function. **Plos One**, [s.l.], v. 9, n. 2, p.1-10, fev. 2014. Public Library of Science (PLoS).

MCKEOWN, Sonja J et al. Expression and function of cell adhesion molecules during neural crest migration. **Developmental Biology**, [s.i.], v. 373, n. 2, p244-257, jan. 2013. Elsevier BV.

MANNING, Melanie A.; HOYME, H. Eugene. Fetal alcohol spectrum disorders: A practical clinical approach to diagnosis. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, [s.l.], v. 31, n. 2, p.230-238, jan. 2007. Elsevier BV.

MARKS, Vincent, WRIGHT, John. Metabolic effects of alcohol. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, [s.i.], v. 7, p. 245-466, 1978.

MARTIN, Stephen. A. et al. Species Extrapolation of Life-Stage Physiologically-Based Pharmacokinetic (PBPK) Models to Investigate the Developmental Toxicology of Ethanol Using In vitro to In vivo (IVIVE) Methods. **Toxicological Sciences**, [s.l.], v. 143, n. 2, p.512-535, 18 nov. 2014. Oxford University Press (OUP).

MAY, Philip A. *et al.* Prevalence and epidemiologic characteristics of FASD from various research methods with an emphasis on recent in-school studies. **Developmental Disabilities Research Reviews**, [s.i.], v. 15, n. 3, p.176-192, 2009.

MAY, Philip A.; GOSSAGE Phillip J. Maternal Risk Factors for Fetal Alcohol Spectrum Disorders: Not As Simple As It Might Seem. **Alcohol Research & Health**, [s.i.], v. 34, n. 1, p.15-26, 2011.

MAYOR, Roberto; THEVENEAU, Eric. The neural crest. **Development**, [s.i.], v. 140, n. 11, p.2247-2251, jun. 2013.

MILET, Cécile; MONSORO-BURQ, Anne, H. Neural crest induction at the neural plate border in vertebrates. **Developmental Biology**, [s.i.], v. 366, n. 1, p.22-33, jun.2012. Elsevier BV.

MEMO, Luigi et al. Fetal alcohol spectrum disorders and fetal alcohol syndrome: the state of the art and new diagnostic tools. **Early Human Development.**, p. 40-43. 2013.

MOORE, Eileen M. et al. Fetal Alcohol Spectrum Disorders: Recent Neuroimaging Findings. **Current Developmental Disorders Reports**, [s.i.], v. 1, n. 3, p.161-172, 20 jun. 2014. Springer Science + Business Media.

NASH, Kelly et al. Towards identifying a characteristic neuropsychological profile for fetal alcohol spectrum disorders: 1. Analysis of the motherisk fasd clinic. **Journal Populations of Therapeutics and Clinical Pharmacology**. Canada, p. 44-52, mar. 2013.

NASH, Kelly et al. Understanding Fetal Alcohol Spectrum Disorders (FASDs): Toward Identification of a Behavioral Phenotype. **The Scientific World Journal**, [s.i.], v. 8, p.873-882, 2008. Hindawi Publishing Corporation.

National Institute On Alcohol Abuse And Alcoholism, NIAAA. Prenatal Exposure to Alcohol. **Alcohol Research & Health**, [s.i], v. 24, n. 1, p.32-41, 2000.

O'RAHILLY, Ronan; MÜLLER, Fabiola. The development of the neural crest in the human. **Jounarl of Anatomy**, [s.i.], v. 211, n. 3, p.335-351, set. 2007. Wiley-Blackwell.

O'CONNOR, Mary. J. et al. Psychiatric illness in a clinical sample of children with prenatal alcohol exposure. **The American Jounarl of Drug and Alcohol Abuse**, [s.i], v. 28, n. 4, p.743-754, nov. 2002.

OGAWA, Tetsuo et al. Differential Teratogenic Effect of Alcohol on Embryonic Development Between C57BL/6 and DBA/2 Mice: A New View. **Alcoholism: Clinical & Experimental Research**, [s.i.], v. 29, n. 5, p.855-863, 2005. Wiley-Blackwell.

O'LEARY, Colleen. M. Fetal alcohol syndrome: Diagnosis, epidemiology, and developmental outcomes. **Journal of Paediatrics and Child Health**,[s.i.], v. 40, n. 1-2, p.2-7, jan. 2004. Wiley-Blackwell.

OLSON, Heather C. et al. Neuropsychological Deficits in Adolescents with Fetal Alcohol Syndrome: Clinical Findings. **Alcohol, Clinical and Experimental Research**, [s.i.], v. 22, n. 9, p.1998-2012, dez. 1998.

ORNOY, Asher. The effects of alcohol and illicit drugs on the human embryo and fetus. **The Israel Journal of Psychiatry and Related Science**, [s.i.], v. 39, p.120-132, 2002.

ORNOY, Asher. The impact of intrauterine exposure versus postnatal environment in neurodevelopmental toxicity: long-term neurobehavioral studies in children at risk for developmental disorders. **Toxicology Letters**, [s.i.], v. 140-141, p.171-181, abr. 2003. Elsevier BV.

ORNOY, Asher; ERGAZ, Zivanit. Alcohol Abuse in Pregnant Women: Effects on the Fetus and Newborn, Mode of Action and Maternal Treatment. **International Journal Of Environmental Research And Public Health**, [s.i.], v. 7, n. 2, p.364-379, 27 jan. 2010. MDPI AG.

O'SHEA, Kathy S.; KAUFMAN, Matthew H. The teratogenic effect of acetaldehyde: implications for the study of the fetal alcohol syndrome. **Journal Of Anatomy**, Cambridge, v. 1, n. 128, p.65-76, jan. 1978.

PALMER, Tim M. The biochemistry of alcohol and alcohol abuse. **Science Progress**, [s.i.], v. 73, p.1-15, 1989.

PARNELL, Scott E. et al. Dymorphogenic Effects of First Trimester-Equivalent Ethanol Exposure in Mice: A Magnetic Resonance Microscopy-Based Study. Alcoholism: **Clinical and Experimental Research**, [s.i.], v. 38, n. 7, p.2008-2014, 13 jun. 2014. Wiley-Blackwell.

PATTEN, Anna R.; FONTAINE, Christine J.; CHRISTIE, Brian R. A Comparison of the Different Animal Models of Fetal Alcohol Spectrum Disorders and Their Use in Studying Complex Behaviors. **Frontiers In Pediatrics**, [s.i.], v. 2, p.1-19, 3 set. 2014. Frontiers Media SA.

PICHINI, Simona et al. Assessment of Prenatal Exposure to Ethanol by Meconium Analysis: Results of an Italian Multicenter Study. **Alcohol Clinical & Experimental Research**, [s.i.], v. 36, n. 3, p.417-424, 14 dez. 2011. Wiley-Blackwell.

POODEH, Saeid H. et al. Ethanol-induced impairment of polyamine homeostasis – A potential cause of neural tube defect and intrauterine growth restriction in fetal alcohol syndrome. **Biochemical And Biophysical Research Communications**, [s.l.], v. 446, n. 1, p.173-178, mar. 2014. Elsevier BV.

PRASAD, Maneeshi S. et al. Induction of the neural crest state: Control of stem cell attributes by gene regulatory, post-transcriptional and epigenetic interactions. **Developmental Biology**, [s.i.], v. 366, n. 1, p10-21, jun. 2012. Elsevier BV.

RAZEK, Ahmed A. K. Abdel et al. Disorders of Cortical Formation: MR Imaging Features. **American Journal Of Neuroradiology**, [s.l.], v. 30, n. 1, p.4-11, 7 ago. 2008. American Society of Neuroradiology (ASNR).

RESENDIZ, Marisol et al. Epigenetic medicine and fetal alcohol spectrum disorders. **Epigenomics**, [s.l.], v. 5, n. 1, p.73-86, fev. 2013. Future Medicine Ltd.

RICE David; BARONE Stefania. Critical periods of vulnerability for the developing nervous system: evidence from humans and animal models. **Environmental Health Perspectives**, [s.i.], v.108, p511-533, 2000.

RILEY, Edward P. et al. Fetal Alcohol Effects: Mechanisms and Treatment. **Alcoholism: Clinical and Experimental Research**, [s.l.], v. 25, n. 1, p.110-116, maio 2001. Wiley-Blackwell.

RILEY, Edward P.; INFANTE, M. Alejandra; WARREN, Kenneth R.. Fetal Alcohol Spectrum Disorders: An Overview. **Neuropsychol Review**, [s.l.], v. 21, n. 2, p.73-80, 16 abr. 2011. Springer Science + Business Media.

RIPABELLI, Giancarlo; CIMMINO, Luisa; GRASSO, Maria G. [Alcohol consumption, pregnancy and fetal alcohol syndrome: implications in public health and preventive strategies]. **Annali di Igiene: Medicina Preventiva e di Comunità**, [s.i.], v. 18, n. 5, p.391-406, 2006.

ROJAS, Cecilia V.; HICKS José J. Síndrome de alcoholismo fetal. Estudio de revisión. **Ginecología y Obstetricia de México**, [s.i], v. 58, p. 226-232, ago. 1990.

ROVASIO, Roberto A.; BATTIATO, Natalia L. Ethanol Induces Morphological and Dynamic Changes on In Vivo and In Vitro Neural Crest Cells. **Alcoholism Clinical & Experimental Research**, [s.i.], v. 26, n. 8, p.1286-1298, ago. 2002. Wiley-Blackwell.

ROVASIO, Roberto A.; BATTIATO, Natalia L. Role of early migratory neural crest cells in developmental anomalies induced by ethanol. **The International Journal Of Developmental Biology**, Cordova, v. 1, n. 39, p.421-422, maio 1995.

RUHRBERG, Christiana; SCHWARZ, Quenten. In the beginning. **Cell Adhesion & Migration**, [s.i.], v. 4, n. 4, p.622-630, out. 2010. Informa UK Limited.

RUTLEDGE, Joe C. Developmental toxicity induced during early stages of mammalian embryogenesis. **Mutation Research/fundamental And Molecular Mechanisms Of Mutagenesis**, [s.i.], v. 396, n. 1-2, p.113-127, dez. 1997. Elsevier BV.

SADLER, Thomas W. Susceptible periods during embryogenesis of the heart and endocrine glands. **Environmental Health Perspectives**, [s.i] v. 108, p.555-561, 2000.

SADLER, Thomas W. Embryology of neural tube development. **American Journal of Medical Genetics. Part C, Seminars In Medical Genetics**, [s.i.], v. 135, n. 1, p.2-8, 2005. Wiley-Blackwell.

SAUKA-SPENGLER, Tatjana; BRONNER, Marianne. SnapShot: Neural Crest. **Cell**, [s.i], v. 143, n. 3, p.486, out. 2010.

SCHONFELD, Amy M.; MATTSON, Sarah N.; RILEY, Edward P. Moral maturity and delinquency after prenatal alcohol exposure. **Journal of Studies on Alcoholand Drugs**, [s.i.], v. 66, n. 4, p.545-554, jul. 2005. Alcohol Research Documentation, Inc.

SENTURIAS, Yasmin Suzanne N. Fetal Alcohol Spectrum Disorders: An Overview for Pediatric and Adolescent Care Providers. **Current Problems In Pediatric And Adolescent Health Care**, [s.l.], v. 44, n. 4, p.74-81, abr. 2014. Elsevier BV.

SHAW, Gary M.; VELIE, Elle M.; MORLAND, Kimberly B. Parental Recreational Drug Use and Risk for Neural Tube Defects. **American Journal Of Epidemiology**, Usa, v. 12, n. 144, p.1155-1160, jul. 1996.

SHIBLEY, Ivan A.; MCINTYRE, Timothy A.; PENNINGTON, Sam N. Experimental models used to measure direct and indirect ethanol teratogenicity. **Alcohol And Alcoholism**, [s.l.], v. 34, n. 2, p.125-140, 1 mar. 1999. Oxford University Press (OUP).

SIMOES-COSTA, Marcos; BRONNER, Marianne E. Insights into neural crest development and evolution from genomic analysis. **Genome Research**, [s.l.], v. 23, n. 7, p.1069-1080, 1 jul. 2013. Cold Spring Harbor Laboratory Press.

SMITH, Susan M. et al. Neural crest development in fetal alcohol syndrome. Birth Defects Research Part C: **Embryo Today**, [s.l.], v. 102, n. 3, p.210-220, set. 2014. Wiley-Blackwell.

SOWELL, Elizabeth R. et al. Abnormal Development of the Cerebellar Vermis in Children Prenatally Exposed to Alcohol: Size Reduction in Lobules I-V. **Alcoholism: Clinical and Experimental Research**, [s.l.], v. 20, n. 1, p.31-34, fev. 1996. Wiley-Blackwell.

STEVENS, Sara A. et al. Towards identifying a characteristic neuropsychological profile for fetal alcohol spectrum disorders: 2. Specific Caregiver and teacher - rating. **Journal Populations of Therapeutics and Clinical Pharmacology**. Canada, p. 53-62, mar. 2013.

STILES, Joan; JERNIGAN, Terry L. The Basics of Brain Development. **Neuropsychol Review**, [s.l.], v. 20, n. 4, p.327-348, 3 nov. 2010. Springer Science + Business Media.

STREISSGUTH, Ann P. et al. The Long-Term Neurocognitive Consequences of Prenatal Alcohol Exposure: A 14-Year Study. **Psychological Science**, [s.l.], v. 10, n. 3, p.186-190, 1 maio 1999. SAGE Publications.

STREISSGUTH, Ann P. et al. Risk Factors for Adverse Life Outcomes in Fetal Alcohol Syndrome and Fetal Alcohol Effects. **Journal Of Developmental & Behavioral Pediatrics**, [s.i.], v. 25, n. 4, p.228-238, ago. 2004.

STREISSGUTH, Ann P. A Long - Term Perspective of FAS. **Alcohol Health & Research World**, [s.i.], v. 18, n. 1, p.74-81, 1994.

STUHMILLER, Timothy J.; GARCÍA-CASTRO, Martín I. Current perspectives of the signaling pathways directing neural crest induction. **Cellular and Molecular Life Science**. [s.l.], v. 69, n. 22, p.3715-3737, 1 maio 2012. Springer Science + Business Media.

SULIK, Kathleen K.; JOHNSTON, Malcolm C.; WEBB, M. Fetal alcohol syndrome: embryogenesis in a mouse model. **Science**, [s.l.], v. 214, n. 4523, p.936-938, 20 nov. 1981. American Association for the Advancement of Science (AAAS).

SULIK, Kathleen K.; JOHNSTON, Malcolm C. Sequence of Developmental Alterations Following Acute Ethanol Exposure in Mice: Craniofacial Features of the Fetal Alcohol Syndrome. **The American Journal Of Anatomy**, [s.i.], p.257-269, 1983.

SUTTIE, Michael. et al. Facial Dysmorphism Across the Fetal Alcohol Spectrum. **Pediatrics**, [s.l.], v. 131, n. 3, p.779-788, 25 fev. 2013. American Academy of Pediatrics (AAP).

TEN DONKELAAR, Hans J. Major events in the development of the forebrain. **European Journal Morphology**, [s.i.], v. 38, n. 5, p.301-308, dez. 2000.

TAT – HA, C. Alcohol and pregnancy: what is the level of risk? **Journal de Toxicologie Clinique et Expérimentale**, [s.i.], v. 10, n. 2, p.105-114, abr. 1990.

THEVENEAU, Eric; MAYOR, Roberto. Neural crest migration: interplay between chemorepellents, chemoattractants, contact inhibition, epithelial–mesenchymal transition, and collective cell migration. **WIREs Developmental Biology**, [s.i], v. 1, n. 3, p.435-445, jun. 2012.

TOBIN, Jonathan L. et al. Inhibition of neural crest migration underlies craniofacial dysmorphology and Hirschsprung's disease in Bardet–Biedl syndrome. **Proceedings of The National Academy of Science of The United States of America**, [s.i], v. 105, n. 18, p.6714-6719, jul. 2007.

VAILLANT, Catherine et al. Spatiotemporal Expression Patterns of Metalloproteinases and Their Inhibitors in the Postnatal Developing Rat Cerebellum. **The Journal of Neuroscience**, [s.i], v. 19, p.4994-5004, jun. 1999.

VEAZEY, Kylee J. et al. Alcohol-Induced Epigenetic Alterations to Developmentally Crucial Genes Regulating Neural Stemness and Differentiation. **Alcohol, Clinical and Experimental Research**, [s.i.], v. 37, n. 7, p.1111-1122, 12 mar. 2013. Wiley-Blackwell.

VEAZEY, Kylee J.; MULLER Daria; GOLDING Michael C. “Prenatal Alcohol Exposure and Cellular Differentiation: A Role for Polycomb and Trithorax Group Proteins in FAS Phenotypes?” **Alcohol Research : Current Reviews**, [s.i], v. 35, n. 1, p.77–85, 2013. Print.

WACHA, Victoria H.; OBRZUT, John E. Effects of Fetal Alcohol Syndrome on Neuropsychological Function. **Journal Of Developmental And Physical Disabilities**, [s.i.], v. 19, n. 3, p.217-226, 19 abr. 2007. Springer Science + Business Media.

WARREN, Kenneth R. et al. Fetal Alcohol Spectrum Disorders: Research Challenges and Opportunities. **Alcohol Research & Health**, [s.i], v. 34, n. 1, p.4-14, 2011.

WARREN, Kenneth R.; HEWITT, Brenda G.; THOMAS, Jennifer D. Fetal Alcohol Spectrum Disorders: Research Challenges and Opportunities. **Alcohol Research & Health**, [s.i], v. 34, n. 1, p.4-14, 2011.

WELCH-CARRE, Elizabeth. The Neurodevelopmental Consequences of Prenatal Alcohol Exposure. **Advances In Neonatal Care**, [s.l.], v. 5, n. 4, p.217-229, 2005. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health).

WENTZEL, Parri; ERIKSSON, Ulf J. Altered gene expression in neural crest cells exposed to ethanol in vitro. **Brain Research**, [s.l.], v. 1305, p.50-60, dez. 2009. Elsevier BV.

WU, Minghui et al. Ethanol teratogenesis in Japanese medaka: Effects at the cellular level. *Comparative Biochemistry And Physiology Part B: **Biochemistry and Molecular Biology***, [s.l.], v. 149, n. 1, p.191-201, jan. 2008. Elsevier BV.

ZELNER, Irene et al. Neonatal screening for prenatal alcohol exposure: Assessment of voluntary maternal participation in an open meconium screening program. **Alcohol**, [s.l.], v. 46, n. 3, p.269-276, maio 2012. Elsevier BV.

ZELNER, Irene; KOREN, Gideon. Pharmacokinetics of ethanol in the maternal - fetal unit. **Journal Populations of Therapeutics and Clinical Pharmacology**, [s.l.], v. 20, n. 3, p.259-265, 10 set. 2013.

ZHOU, Feng C. et al. Alteration of gene expression by alcohol exposure at early neurulation. *Bmc **Genomics***, [s.l.], v. 12, n. 1, p.124-141, 2011. Springer Science + Business Media.

ZHOU, Feng C. et al. Moderate alcohol exposure compromises neural tube midline development in prenatal brain. **Developmental Brain Research**, [s.l.], v. 144, n. 1, p.43-55, ago. 2003. Elsevier BV.