

SÍNDROME FETAL ALCOÓLICA, ATUALIZAÇÕES E PREVENÇÃO

FETAL ALCOHOL SYNDROME, UPDATES AND
PREVENTION

Andrey M. V. Lins¹

Caroline P. Leite¹

Helder Grossi¹

Francine F. Zenicola¹

Matheus Fernandes¹

Tássia Santoro¹

¹ Alunos de graduação de medicina do Unifeso

Carlos P. Nunes²

² Professor do curso de medicina do Unifeso

RESUMO

Introdução: Os efeitos do consumo de bebidas alcoólicas durante a gestação vêm sendo amplamente estudado, principalmente pelo risco de causar abortamento, natimortalidade e prematuridade. Além disso, é um fator de risco para o desenvolvimento da síndrome fetal alcoólica (SFA) no neonato. No Brasil, anualmente a prevalência de SFA é de 0,5 a 2 por 1.000 nascidos vivos.

Objetivo: Apresentar as atualizações sobre SFA.

Metodologia: Esse estudo apresenta uma revisão bibliográfica com as potenciais prevenções para a SFA e redução de danos para o conceito.

Resultados e discussão: Dentre os fatores de risco para o desenvolvimento de SFA está o índice de massa corporal, que apresenta uma relação inversamente proporcional à chance de a mãe, quando consome álcool, ter um neonato com a síndrome. A colina se mostrou como uma boa forma terapêutica de prevenção da SFA para tratamento de mães que ingeriram álcool durante a gravidez, da mesma forma que foi utilizada em crianças de diferentes idades já diagnosticadas com SFA, apesar de os resultados apresentarem melhoras nos quadros, não houve uma diferença significativa entre os grupos tratados ou não com colina. Além disso, intervenções

breves no âmbito da prevenção reduziram o consumo de álcool eficazmente evitando gravidez exposta ao álcool.

Conclusão: Apesar de se tratar de um tópico muito relevante, os estudos até então apresentados não demonstraram resultados muito conclusivos, apesar de terem significância.

Descritores: Síndrome fetal alcoólica; Colina; Neonatal.

ABSTRACT

Introduction: The effects of alcohol consumption during gestation have been widely studied, mainly due to the risk of causing abortion, neonatal mortality and prematurity. In addition, it is a risk factor for the development of fetal alcohol syndrome (FAS) in the neonate. In Brazil, the prevalence of FAS is 0.5 to 2 per 1,000 live births annually.

Objective: Present update about FAS.

Methods: The present study is a literature review with the potential preventions for FAS and harm reduction for the concept.

Results and discussion: Among the risk factors for the development of FAS is the body mass index, which presents an inversely proportional relationship to the chance of the mother, in consuming alcohol, to have a neonate with the syndrome. Choline was shown to be a good therapeutic form of FAS prevention for treatment of mothers who ingested alcohol during pregnancy, in the same way, the use in children of different ages diagnosed with FAS, although the results showed improvements in many aspects, there was no significant difference between the treated and non-treated groups with choline. Furthermore, brief interventions in prevention have reduced alcohol consumption effectively by preventing pregnancy exposed to alcohol.

Conclusion: Although it is a very relevant issue, so far the studies have not shown very conclusive results, although they have significance.

Keywords: Alcoholic fetal syndrome; Coline; Neonatal.

INTRODUÇÃO

Os efeitos do consumo de bebidas alcoólicas durante a gestação vêm sendo amplamente estudado, principalmente pelo risco de causar abortamento, natimortalidade e prematuridade. Além disso, é um fator de risco para o desenvolvimento da síndrome fetal alcoólica (SFA) no neonato. Os danos ao concepto são bastante expressivos nessa síndrome e cursam com a redução no crescimento intra e extra-uterina, anomalias faciais, má formação neural, disfunções cognitivas, memória, função executiva, e estão relacionados ao desenvolvimento de esquizofrenia, autismo e síndrome de Asperger.^{1,2}

Segundo a Organização Mundial de Saúde³ 0,5 a 2 recém-nascidos para cada 1.000 nascidos vivos apresentam SFA, superando índices de outros distúrbios do desenvolvimento como síndrome de Down e espinha bífida. No Brasil, anualmente 1.500 a 3.000 casos novos podem surgir se a prevalência de 0,5 a 2 por 1.000 nascidos vivos for considerada⁴.

Dentre os fatores associados a mulheres que consumiram álcool durante a gestação estão o uso contínuo de tabaco, baixa escolaridade², histórico de depressão, podendo ou não estar relacionado com depressão pós-parto prévio,⁵ e o desconhecimento da situação de prenhez, o que gera subdiagnósticos de SFA¹.

Atualmente vem-se observando redução dos danos do uso de álcool durante a gestação em mulheres suplementadas com alguns nutrientes, entre eles, destaca-se a colina, que é um aminoácido presente, por exemplo, no ovo, e que parece melhorar as funções comportamentais e neurocognitivas⁶. Por ser um precursor da acetil colina e fosfolípidios, a colina e seus metabólitos são essenciais para formação de membrana, sinalização transmembranar, neurotransmissão colinérgica, e metabolismo lipídico⁷.

As desordens de SFA são condições caracterizadas por anormalidades no desenvolvimento neurocognitivo, em especial afecções hipocampais, desencadeando um futuro déficit de memória de curto e longo prazo. Não existe um tratamento biológico específico para SFA, entretanto, pode-se dizer que hoje existem relações benéficas na suplementação pré-natal e perinatal de colina com a diminuição do surgimento de um déficit do sistema neurocognitivo. Esta interação possui como base a adequação da produção de mielina por células gliais (células de Schwann e Oligodendrócitos) em sítios de memória – principalmente o hipocampo – aumento de acetilcolinesterase e amplificada liberação de acetilcolina mediada por efeitos epigenéticos. Tais fatores possibilitam o mecanismo de compensação cerebral por resposta neuromoduladora que propicia diminuição dos efeitos neurotóxicosalcoólicos^{7,8}.

OBJETIVOS

Apresentar os estudos sobre a SFA e suas potenciais prevenções e redução de danos.

MÉTODOS

Foi feita uma busca na página pubmed.com com o termo “fetal alcohol syndrome” e foi acrescentado os filtros: “clinicaltrial” e “freefulltext” e selecionados artigos a partir de 2010 que fossem em inglês ou

português. Foram obtidos nove artigos e nenhum foi descartado. A partir desses, foram feitas análises dos principais resultados.

RESULTADOS

Fatores que predisõem o consumo de álcool durante a gestação que envolvem: menor escolaridade, baixa renda mensal, baixa idade, tabagismo, uso de drogas ilícitas, gravidez indesejada, início tardio do pré-natal, falta nas consultas e baixa idade. Apresentou que o consumo de álcool é influenciado por variações farmacocinéticas, principalmente dos genes envolvidos em seu metabolismo. Além disso, revela-se que as mulheres possuem uma biodisponibilidade ao alcoolismo maior que os homens, pela maior taxa de absorção dessa droga, menor quantidade de água em seu organismo e maior proporção de gordura corpórea em seu corpo, atingindo alcoolemia aumentada, em vista também que as mulheres possuem menos tolerância ao álcool comparado aos homens, com maior vulnerabilidade para o desenvolvimento de complicações clínicas e risco de mortalidade. Por se tratar de um problema subnotificado, acaba por ter consequências desastrosas. O álcool age direta ou indiretamente sobre o feto, interferindo em seu desenvolvimento, crescimento, prejudica o transporte placentário de nutrientes essenciais, pode gerar um quadro de hipóxia, causando efeitos sobre o Sistema Nervoso Central fetal (sendo mais grave nas primeiras cinco semanas de gestação), podendo gerar microcefalia ou microencefalia. Além dessas informações, a SFA apresenta um padrão típico de modificações faciais (alteração da linha média), restrição de crescimento⁹.

Um estudo diferenciando as características de crianças do primeiro grau que foram expostas ao álcool durante o desenvolvimento embrionário, possuindo diagnóstico de Síndrome Fetal Alcoólica (SFA) ou de Síndrome Alcoólica Fetal Parcial (SAFP) de crianças não expostas a essa substância nesse período, sendo essas do grupo controle. A coleta de dados foi baseada no i) crescimento físico e dismorfologia; ii) avaliações cognitivas administradas por psicólogos escolares e avaliações comportamentais feitas por professores em sala de aula; e iii) entrevistas com as mães das crianças investigando fatores de risco maternos¹⁰.

Os resultados obtidos foram que crianças que tiveram diagnóstico de SAF apresentavam menor estatura, peso e perímetro cefálico. O percentil de IMC diferiu significativamente de acordo com o diagnóstico atribuído a cada criança, sendo que aquelas que apresentavam SAF tinham o menor IMC e aquelas que formaram o grupo controle, o maior IMC. Finalmente, todos os grupos divergiram significativamente pela pontuação dismorfológica total média. O grupo SAF teve a maior média, seguida por SAF e controle. Percentis de desempenho em todos os testes cognitivos e comportamentais foram significativamente mais baixos para crianças que tiveram SAF do que os controles. Idade, gênero e etnias não apresentaram diferenças¹⁰.

Ceccanti e colaboradores, apresentaram estudo em que foram entrevistados 905 mulheres sobre a prevalência e características do FASD (fetal alcohol spectrum disorders) na região do Lácio, na Itália,

observaram fatores de risco materno e infantil que influenciam a gravidade dos transtornos do espectro alcoólico fetal (FASD), esses fatores podem ser agrupados em: I) hospedeiro: saúde materna, idade, dieta, índice de massa corporal (IMC), nutrição, gravidez (número de gestações) e paridade (número de partos viáveis; II) exposição do álcool ao feto: por quantidade, frequência e horário da dose; III) ambiente materno durante o pré-natal: status socioeconômico, pré-natal, normas sociais e; IV) neurodesenvolvimento da criança: qualidade do ambiente pós-natal da criança como: educação materna, estimulação cognitiva / comportamental e nutrição¹¹.

Os dados de risco materno foram coletados por entrevistas pessoais de mães de três diferentes agregados: I) mães que deram à luz uma criança com FASD (n = 39); II) mães de crianças selecionadas aleatoriamente e confirmadas como normais (n = 108) e III) todas as outras mães de crianças de primeiro grau consentidas nestas escolas (n = 758) cujos filhos não foram selecionados como positivos para o estudo completo nem selecionados aleatoriamente¹¹.

Todos foram entrevistados sobre os fatores de risco maternos antes, durante e após a gravidez, incluindo: alcoolismo, estado civil, status socioeconômico, demografia e religiosidade. A análise das características demográficas indicou que a altura da mãe (cm) e o IMC diferiram significativamente entre os três grupos amostrais (Mães de Crianças com FASD, Mães de Controle de Crianças e Mães Comunitárias). As mães FASD também mostraram ter escores IMC significativamente mais altos¹¹.

O intervalo de resultados ao longo das cinco imputações mostra que apenas beber durante a gravidez ou beber outras variáveis além do comportamento atual fornecem consistentemente contribuições estatisticamente significativas para a previsão do diagnóstico do FASD. O auto relato do comportamento de beber é responsável por cerca de 25% no diagnóstico do FASD e classifica cerca de 80% dos casos¹¹.

Os dados geraram variáveis de risco materno significativo nas análises de controle de caso e de correlação múltipla. Em primeiro lugar, as comparações de casos e controles produziram algumas diferenças nas características físicas das mães (baixa estatura e IMC mais alto) ou na história de gravidez. O estilo de bebida também diferiu; mães de crianças com FASD relataram beber mais de três meses antes da gravidez, beber mais frequente e endossaram itens do questionário indicando que o consumo de álcool solitário era mais comum¹¹.

Um esquema intervencionista para mulheres com hábito de ingerir bebidas alcoólicas foi feito e consistia em orientá-las com palestras e as manterem motivadas através de contato por telefone em três momentos: 3, 6 e 12 meses ou contato pessoal. A questão principal da pesquisa procurou: 1) avaliar se houve uma redução global do risco de uma gravidez exposta ao álcool, e; 2) para comparar a eficácia da intervenção breve entre os grupos. Em geral, os participantes foram acompanhados por seis meses (n = 89) exibiram redução significativa quanto ao risco de usar álcool (de 100% para 84%) e aumento no uso de métodos contraceptivos eficazes (de zero para 64%), reduzindo assim, o risco de uma gravidez exposta ao álcool (a partir de 100% para 29%)².

Outro esquema intervencionista apresentado por Penberthy e colaboradores (2013) mostrou relação entre a eficácia de uma sessão, relacionada a uma intervenção em vídeo e a um folheto informativo, para reduzir o risco de exposição em mulheres em idade fértil (18-44 anos de idade). Para os autores, o risco de uma gravidez com exposição ao álcool foi definido como: beber em níveis considerados de risco, que é definido como consumir em média mais de sete doses por semana ou mais de três doses em uma determinada ocasião (ingestão excessiva). O estudo foi feito a partir de 2007 até 2010 e reportados em 2011-2013⁵.

Os participantes tinham idades entre 18 e 44 anos. A pesquisa foi feita abrangendo 47,5% de participantes negras, 37,4% de brancas e 15,1% de outras. Em uma média, os participantes relataram uma taxa de consumo em torno de 4,34 doses de bebidas alcoólicas por dia nos 90 dias anteriores ao início da pesquisa. Além disso, esses relataram o uso de contraceptivos efetivamente apenas 10,16% do tempo. Especificamente, aos três meses, os participantes bebiam cerca de meia bebida (0,48) a menos por dia de consumo de bebida do que na linha de base. Aos seis meses, os participantes beberam quase uma bebida (0,87) a menos por dia de beber do que na linha de base⁵.

Outro estudo randomizado na Universidade de Minnesota (2010-2014) onde adotou-se um estudo duplo-cego. Seu objetivo foi comprovar a eficácia da terapia com uma dose de 500mg de colina diária por 9 meses em mães etilistas durante o pré-natal. Por meio da escala de aprendizado mnemônico de Mullen e de EI, realizou-se a análise de crianças com 2,5-5 anos. Obteve-se um aumento de 12-14% de pontos no grupo de mães onde foi administrada colina. Observou-se que a terapia com colina é bem tolerada, sem efeitos adversos significativos, com exceção do odor corpóreo de peixe^{7,8}.

Com o intuito de avaliar se a colina iria melhorar a função executiva, a memória e atenção apresentaram um estudo clínico randomizado foram avaliados em um estudo, duplo cego e controlado, onde foram utilizadas 55 crianças com idade entre 5-10 anos diagnosticadas com distúrbios da síndrome alcoólica, no qual 20 crianças foram tratadas com colina e 26 receberam placebo. A dose da colina foi de 625 mg/dia durante seis semanas, e o placebo uma dose equivalente. As crianças foram avaliadas quanto à neuropsicologia da memória, função executiva e atenção e hiperatividade, secundariamente teve avaliação motora; essa avaliação ocorreu no início e término do tratamento⁶.

O estudo apresentou provável melhora na avaliação quando comparados a aplicação do pré-teste para o pós-teste, nos quesitos: memória, desempenho cognitivo, função executiva e aprendizagem, mas sem diferenças significativas. Os resultados não apresentaram relação com a idade. Motricidade fina, principalmente no variável tempo; desempenho cognitivo e função executiva quando analisados grupos tratados com o fármaco comparados com grupos tratados com o placebo. Esses dados não obtiveram relação com a idade, porém, o quesito atenção, a idade apresentou diferença. O desempenho motor apresentou melhora em ambos os grupos no pós-teste. Em resumo, ambos os compostos: colina e placebo, em análise, não mostraram melhorias na aprendizagem e memória, função executiva, ou atenção sustentada. Tanto a adesão ao tratamento e colina na dieta não foram preditivos de melhores resultados do tratamento. Os

achados nulos deste ensaio clínico foram inesperados por causa da forte evidência a favor da suplementação de colina em modelos animais⁶.

O estudo com novos biomarcadores de etanol em mulheres grávidas e seus recém-nascidos. Os neonatos foram observados por pelo menos 96 horas de vida para evidenciar sintomas de abstinência a opioides. Nos que apresentaram foi instituído tratamento farmacológico. A metadona foi a medicação predominante utilizada para tratamento de síndrome de abstinência neonatal (NAS), no entanto, a morfina também foi usada. O fármaco predominante foi a metadona (72,9%), seguido pela buprenorfina (21,4%). Os restantes dos doentes foram iniciados com buprenorfina e foram posteriormente transferidos para metadona (5,7%). Na análise univariada, a exposição pré-natal ao álcool (PAE) não foi associada a medidas de crescimento fetal ou idade gestacional no parto. Microcefalia ($OFC \leq 10^{\circ}$ percentil) foi mais prevalente entre os pacientes usuários de álcool no trimestre (62,5%) em comparação aos abstêmios (37,1%), e essa relação tendeu para significância ($p = 0,08$). Além disso, o uso de álcool no 3º trimestre pareceu piorar os resultados da NAS. Infelizmente, nesse estudo, nenhum efeito claro de contribuição da PAE na gravidade do NAS foi observado¹².

DISCUSSÃO

As populações em geral têm prevalência baixa de síndrome fetal alcoólica. Os achados na província da Itália, por exemplo, mostram que grupos com baixo nível socioeconômico, apresentam maior fertilidade, as médias de gravidezes, paridade, natimortos, abortos e idade materna são frequentemente mais altas entre as mães de crianças com SFA. Além disso, o fato de mães de crianças com SFA terem maiores índices médios de massa corporal também é contrário aos achados em outras populações menos nutridas¹¹.

Diversos tratamentos vêm sendo apresentados para minimizar os casos de SFA. O estudo clínico com o aminoácido colina não apresentou melhora significativa nas funções avaliadas. Uma explicação pode ser que a faixa etária que foi alvo neste estudo. Estudos pré-clínicos demonstraram que a suplementação de colina é eficaz quando administrada 11-20 e 21-30 após o nascimento de ratos, essas fases de desenvolvimento estão em paralelo com a primeira infância e a infância tardia em murinos, respectivamente, o último dos quais corresponde à fase de desenvolvimento das crianças no estudo corrente. Corroborando, acredita-se, que a duração do tratamento nesse estudo pode ter sido demasiadamente curta. Outra consideração importante na compreensão do efeito da suplementação de colina é a forma de colina administrada. Uma limitação principal do estudo é que as concentrações de colina de soro não foram medidas devido a limitações de recursos. Assim, não foi possível diferenciar a concentração de colina entre os grupos de tratamento, para comparação com descobertas de estudos anteriores⁶.

Como a prevenção é sempre uma boa escolha, ações ativas para testar a diferença na eficácia de uma breve intervenção destinada a reduzir o risco de uma gravidez exposta ao álcool, comparando as mulheres que receberam as sessões de aconselhamento em pessoa e aqueles que receberam a mesma intervenção através do telefone parecem ser uma boa abordagem. Ambas as modalidades têm um elevado

volume de sucesso relatados na literatura. Escolhas saudáveis reduziram significativamente o risco de uma gravidez expostas ao álcool em mulheres com idades entre 18-44 que estavam bebendo acima dos níveis recomendados e não estavam usando contraceptivos eficazes (ou usando um método contraceptivo específico ineficaz)².

As mulheres com sintomas depressivos tiveram melhores resultados do que aquelas que não apresentaram os sintomas depressivos quando abordadas de forma intervencionista por vídeo ou folheto. Assim, para muitas mulheres que não endossam sintomas de depressão ou angústia, o fornecimento de informações na forma de vídeos ou materiais escritos pode ser suficiente para facilitar a mudança. Dessa forma, foi notada eficiência em intervenções interativas mais intensivas com mulheres que apresentam sintomas de depressão ou angústia⁵.

A respeito da presença de biomarcadores de etanol em mulheres grávidas e recém-nascidos não foi possível estabelecer uma relação com o transtorno do espectro alcoólico fetal (SFA). Contudo, esse achado sugere que se houver um efeito contribuinte da exposição pré-natal ao álcool, essa seria dose dependente. Tem várias explicações possíveis para a relação entre exposição ao álcool e NAS não encontrado neste estudo. Em primeiro lugar, enquanto alguns estudos mostram sistema nervoso central sinérgicos, efeitos depressores entre o álcool e os opiáceos, outros demonstraram que os opiáceos diminuem os níveis máximos de álcool no sangue em até 20% devido à diminuição da motilidade gástrica. Devido a essa interação farmacocinética, pode haver diminuição da exposição ao álcool nos fetos com mães em tratamento¹².

A prevalência dos casos de SFA em crianças de primeiro grau nesta população geral é provável 6 a 9 por 1000. Taxas recentes publicadas para os Estados Unidos, Itália e Croácia, 2 a 7 por 1000, que utilizavam métodos semelhantes de identificação de casos e certeza. Para SFA e FASD combinados, a faixa máxima provável de taxas é de 17 a 26 por 1000, e para o total do FASD, as taxas variam de 24 a 48 por 1000. Certamente, a partir deste estudo que SFA e FASD são muito mais comuns nesta população geral representativa de alunos da primeira série do que estimativas mais antigas preveria.

A grande proporção de casos de SFA e FASD no presente exemplo é importante por várias razões. Em primeiro lugar, a capacitação da equipe para diagnosticar menos casos dismórficos melhorou com muitos anos de experiência, e os critérios para diagnosticar o espectro completo estão evoluindo. Em segundo lugar, a proporção de menos dismórfico a casos mais dismórficos parece indicativo de um meio SES com as condições de saúde ambiental relativamente favoráveis. Em outras populações estudadas, risco materno para SAF é mais claramente definida por fértil, variáveis SES, e medidas de consumo excessivo de álcool do que no presente exemplo¹⁰.

Apesar de todos os esforços desenvolvidos para diversificar e intensificar as intervenções na SAF, um recente trabalho de revisão sistemática concluiu que há uma literatura escassa sobre a qualidade específica de ações na conduta em relação á SAF. As consequências e causas dos FASD ainda são pouco elucidadas. Neste contexto, os profissionais de Saúde devem sempre estar atentos, em função de prevenir

as consequências que o álcool pode influenciar no feto, identificando as gestantes que se enquadram no quadro propício de alcoolismo durante a gestação, bem como reconhecer as crianças por ele afetadas⁹.

CONCLUSÃO OU CONSIDERAÇÕES FINAIS

As conclusões são a opinião e considerações dos autores do trabalho, portanto não cabem referências. Devem ser apresentadas levando em consideração os objetivos do trabalho. Realçar os achados positivos e negativos que tenham embasamento científico. Não fazer afirmações que não foram apoiadas pelo estudo. Incluir recomendações, quando pertinentes.

REFERÊNCIAS

1. Simmons RW, Thomas JD, Levy SS e Riley EP. Motor Response Programming and Movement Time in Children with Heavy Prenatal Alcohol Exposure. *Alcohol*. Junho. 44(4): 371–378. 2010
2. Wilton G, Moberg DP, Van Stelle KR, Dold LL, Obmascher K e Goodrich J. A Randomized Trial Comparing Telephone vs. In-person Brief Intervention to Reduce the Risk of an Alcohol-Exposed Pregnancy. *J Subst Abuse Treat*. 2013; 45(5): 389–394.
3. World Health Organization. Management of substance abuse. *Alcohol*. 2008 [cited 2008 Mar 9]. Acessado http://www.who.int/substance_abuse/facts/alcohol/en/index.html às 20:00 do dia 30/05/2019.
4. Centro Brasileiro de Informações Sobre Drogas Psicotrópicas (CEBRID). São Paulo, 2013. Acessado <http://www.cebrid.epm.br/index.php> Site do Ministério da Saúde (<http://www.saude.gov.br/>) às 20:00 do dia 30/05/2019.
5. Penberthy JK, Hook J, Hettema J, Farrell-Carnahan F, e Ingersoll F. Depressive Symptoms Moderate Treatment Response to Brief Intervention for Prevention of Alcohol Exposed Pregnancy. *J Subst Abuse Treat*. 2013 October; 45(4): 335–342.
6. Nguyen TT, Risbud RD, Mattson SN, Chambers CD e Thomas JD. Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of choline supplementation in school-aged children with fetal alcohol spectrum disorders. *Am J Clin Nutr* 2016. 104:1683–92
7. Wozniak JR, Fuglestad AJ, Eckerle JK, Kroupina MG, Miller NC, Boys CJ, Brearley AM, Fink BA, Hoecker HL, Zeisel SH e Georgieff MK. Choline supplementation in children with Fetal Alcohol Spectrum Disorders (FASD) has high feasibility and tolerability. *Nutr Res*. November; 33(11).2013.
8. Wozniak JR, Fuglestad AJ, Eckerle JK, Fink BA, Hoecke HL, Boys CJ, Radke JP, Kroupina MG, Miller NC, Brearley AM, Zeisel SH e Georgieff MK. Choline supplementation in children with fetal alcohol spectrum disorders: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr*; 102:1113–25. 2015.
9. Mesquita MA, Efeitos do álcool no recém-nascido. *Einstein.*; 8 (3Pt1):368-75. 2010.

10. May PA, Baete A, Russo J, Elliott AJ, Blankenship J, Kalberg WO, Buckley D, Brooks M, Hasken J, Abdul-Rahman O, Adam MP, Robinson LK, Manning M, Hoyme HE. Prevalence and Characteristics of Fetal Alcohol Spectrum Disorders. *PEDIATRICS*. November 2014. Volume 134, Number 5.
11. Ceccanti M, Fiorentino D, Coriale G, Kalberg WO, Buckley D, Hoyme HE, Gossage JP, Robinson LK, Manning M, Romeo M, Hasken JM, Tabachnick B, Blankenship J, May PA. Maternal Risk Factors for Fetal Alcohol Spectrum Disorders in a Province in Italy. *Drug Alcohol Depend*. 2014 December 1; 145: 201–208
12. Kreitinger C, Gutierrez H, Hamidovic A, Schmitt C, Sarangarm P, Rayburn WF, Leeman L e Bakhireva LN. The Effect of Prenatal Alcohol Co-Exposure on Neonatal Abstinence Syndrome in Infants Born to Mothers in Opioid Maintenance Treatment. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016. 29(5): 783–788.