

# Efeitos da exposição ao etanol e da desnutrição sobre o córtex visual durante o desenvolvimento perinatal

Ana Carina Cavalcanti Silva<sup>1</sup>

Rodrigo Bacelar da Costa Silva<sup>2</sup>

Mario Ribeiro de Melo-Júnior<sup>3</sup>

Nicodemos Teles de Pontes-Filho<sup>4</sup>

## Resumo

Este trabalho tem por objetivo avaliar os efeitos do etanol e da desnutrição sobre o peso corporal e encefálico, bem como as alterações histológicas do córtex visual. Ratos machos Wistar foram gerados e amamentados por matrizes submetidas a duas dietas: (1) padrão do biotério ("Labina<sup>®</sup>" - 23% de proteína, grupo N); e (2) hipoprotéica ("Dieta Básica Regional" - DBR - 8% de proteína, grupo D). Cada grupo foi subdividido em dois, conforme o tratamento (gavagem) com água ou etanol (E), originando quatro grupos (N, D, E e ED). Evolução ponderal - períodos avaliados: 3<sup>o</sup> (P3), 25<sup>o</sup> (P25) e 40<sup>o</sup> (P40) dias pós-natais. Os cortes histológicos encefálicos foram corados com HE, Tricrômico de Masson, Ácido Periódico de Schiff e Van Gienson. Em P3, os grupos E, D e ED tinham pesos menores que N. Em P25 e P40, ED apresentou peso menor que N, D e E. O grupo D apresentou peso médio menor que o de N nos 3 períodos. Para o peso encefálico (P40) houve diferença entre ED e D e entre D e N. Para a densidade de vasos, não houve diferença significativa entre todos os grupos. Não havia depósitos de fibras colágenas e (ou) elásticas na neurópila. N apresentou maior número de células PAS+ que os outros grupos e com distribuição regular. Conclui-se que as condições experimentais promovem redução de peso corporal e encefálico no período pós-natal precoce e no córtex visual, mas não há diferença na densidade vascular.

**Palavras-chave:** Etanol, exposição ao; desnutrição; desenvolvimento perinatal; córtex visual.

## INTRODUÇÃO

O etanol, substância com propriedades psicotrópicas presente nos diversos tipos de bebidas alcoólicas, é uma pequena molécula apolar solúvel tanto em água como em lipídeos, ultrapassando facilmente a barreira hematoencefálica. Em comparação com outras drogas que atuam com doses mínimas, necessita de alguns gra-

mas para produzir efeito, além de produzir consequências bastante complexas sobre o sistema nervoso (KUGELBERG; JONES, 2007).

Nenhuma outra substância é objeto tão freqüente de investigação científica como o etanol, seja para o estudo do seu efeito sobre o organismo humano ou dos distúrbios funcio-

<sup>1</sup> Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami (LIKA)- Universidade Federal de Pernambuco.

<sup>2</sup> Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami (LIKA)- Universidade Federal de Pernambuco. Mestrado em Ciências Biológicas – CCB-UFPE; LIKA-UFPE.

<sup>3</sup> Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami (LIKA)- Universidade Federal de Pernambuco. Associação Caruaruense de Ensino Superior (ASCES); LIKA-UFPE.

<sup>4</sup> Universidade Federal de Pernambuco. Departamento de Patologia – CCS-UFPE. Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami (LIKA) – UFPE.

### Correspondência para / Correspondence to:

Nicodemos Teles de Pontes-Filho

Cidade Universitária.

50670-910 Recife-PE-Brasil.

Tel./Fax: (81)-2126-8484; (81)-2126-8485.

E-mail: [mariormj@gmail.com](mailto:mariormj@gmail.com)

nais a ele associados. Tal interesse é justificado pela multiplicidade de ações tóxicas sobre órgãos e tecidos, desencadeando mecanismos lesionais associados a diferentes patologias, e pela repercussão social e econômica que o seu uso abusivo acarreta (CRABBE, 2001).

Em relação ao cérebro, o etanol causa importantes alterações neurobiológicas, degenerativas e adaptativas (como lesões desmielinizantes, déficits cognitivos, modificações na regulação da função celular, neuroapoptose, entre outras), tanto no organismo em desenvolvimento quanto no indivíduo adulto, seja ele utilizado de forma aguda ou crônica (ARCHIBALD et al., 2001).

A exposição pré-natal ao etanol, entre as várias causas de anormalidades no desenvolvimento do córtex cerebral, determina perturbações que resultam em distúrbios estruturais e funcionais (VELEZ-DOMINGUES, 1998). O etanol, durante o desenvolvimento fetal, pode produzir dano permanente em muitas regiões neurais, sendo a severidade desse dano relacionada a vários fatores como dose, padrão de exposição e genética (CRABB et al., 2004). O período de desenvolvimento no qual ocorre a exposição ao etanol é outro importante determinante da natureza e severidade dos efeitos teratogênicos induzidos pelo álcool (THOMAS; GOODLETT; WEST, 1998; BOOKSTEIN et al., 2002).

No âmbito celular, o etanol parece atuar em todas as etapas do processo básico de desenvolvimento do SNC, observando-se desde o bloqueio de receptores para neurotransmissores, interferência no processo de mielinização (ÖZER; SARIOGLU; GÜRE, 2000) e na expansão e modelamento axônico e dendrítico, até a perda neuronal (NIXON; CREWS, 2002). Um dos mecanismos de toxicidade indireta do etanol sobre o cérebro é decorrente de sua ação sobre os vasos sanguíneos. A circulação placentária e a circulação cerebral fetal são meios de transporte fundamentais para o fornecimento de substâncias essenciais ao desenvolvimento e maturação do SNC (FLANAGAN; CONNALLY, 2005).

Além da disfunção do SNC, o espectro do efeito teratogênico do álcool inclui desde a

deficiência de crescimento e anormalidades craniofaciais até patologias órgão-específicas. Jones e Smith (1973) criaram o termo "Síndrome do Alcoolismo Fetal" (SAF) para descrever um padrão de anormalidades observadas em crianças cujas mães eram alcoolistas e que representa a mais severa expressão das malformações fetais relacionadas ao uso abusivo do álcool. Originalmente, foi postulado que a deficiência de nutrição poderia ser responsável por esses defeitos. Porém o padrão de malformação associado com SAF não é visto em crianças nascidas de mães subnutridas, e o álcool tem se mostrado severamente tóxico ao feto, independentemente dos efeitos da subnutrição (PHILLIPS; HENDERSON; SCHENKER, 1989). As características fenotípicas determinadas pela SAF (FIGURA 1) – micrognatia, microcefalia, assimetria auricular, encurtamento da ponte nasal, lábio superior fino, entre outras – são mais evidentes entre os 4 e os 14 anos, podendo tornar-se menos distintas ou desaparecerem na adolescência e vida adulta (SPOHR; STEINHAUSEN, 1996).



Figura 1 - Ilustração das características craniofaciais associadas à Síndrome do Alcoolismo Fetal (SAF).

Fonte: Alcohol Health Res. World, v.18, n.1, 1994.

Para o sistema nervoso, os efeitos da desnutrição são muito mais severos quando esta coincide com o período de crescimento rápido do cérebro, período esse em que a neuronogênese, a gliogênese e a migração neuronal atingem a velocidade máxima em cada área cerebral. Esse período é também denominado de "período crítico" ou de maior

vulnerabilidade neural a alterações nutricionais e a outros fatores ambientais, sensoriais, socioculturais e eletrofisiológicos (GUERRINI; THOMSON; GURLING, 2007).

Estudos neuroanatômicos de regiões encefálicas específicas que se desenvolvem após o nascimento confirmam a vulnerabilidade do sistema nervoso à desnutrição precoce (LEVITSKY; STRUPP, 1995). A supressão de nutrientes importantes para o desenvolvimento e a manutenção do tecido cerebral determina um vasto conjunto de alterações morfológicas e fisiológicas, induzindo o surgimento de substratos anatômicos específicos nos diferentes tipos de estados de desnutrição (MONTAÑA-ROJAS et al., 2005).

Quando associados, alcoolismo e desnutrição promovem sérios prejuízos ao desenvolvimento e manutenção do organismo. Além disso, o álcool interfere no processo nutricional por afetar a digestão, a absorção e o armazenamento de nutrientes, assim como aumenta a excreção de micronutrientes (LIEBER, 2003).

Diante do exposto, nosso objetivo foi avaliar os efeitos da exposição crônica ao etanol e da desnutrição sobre a neurópila do córtex visual de ratos durante o desenvolvimento perinatal.

## MÉTODOS

### Animais

Os 40 ratos machos jovens Wistar (40 dias), provenientes do acasalamento de 30 fêmeas adultas sem parentesco, matrizes com 120 dias de vida e peso médio de 235g, oriundos da colônia do Biotério do Departamento de Nutrição do Centro de Ciências da Saúde/UFPE, foram mantidos em ambiente com ciclo claro-escuro de 12 horas (luminosidade entre 7:00 e 19:00 horas), com temperatura de  $23 \pm 1^\circ\text{C}$  e com oferta de água filtrada *ad libitum* durante todo o experimento.

O protocolo experimental desenvolvido no presente trabalho foi submetido e aprovado pela Comissão de Ética em Experimentação Animal (CCB-UFPE – ofício 119/2003).

### Acasalamento

Para o acasalamento, foram colocadas, em cada gaiola, 3 fêmeas e 1 macho. A prenhez era confirmada pela identificação de células descarnadas, muco gestacional e espermatozoides ao exame microscópico da secreção vaginal diluída em solução salina morna (Microscópio Zeiss Standard 25,10x), exame executado diariamente por até três dias, no período matinal.

### Grupos experimentais

Confirmada a prenhez, as matrizes foram separadas de acordo com o protocolo experimental, no máximo 02 por gaiola, e ali mantidas até o 18º dia de gestação. A partir desse período, foram transferidas para gaiolas individuais até o final do aleitamento (25º dia de vida dos filhotes).

No período compreendido entre o primeiro dia de prenhez e o último do aleitamento, as matrizes foram submetidas a um dos quatro diferentes protocolos resultantes da combinação de 2 tratamentos nutricionais (dieta comercial LABINA® ou Dieta Básica Regional – DBR, contendo respectivamente 23% e 8% de proteínas) com 2 tratamentos por gavagem (administração diária de água filtrada ou de etanol). Os filhotes das matrizes assim tratadas originaram os 4 grupos experimentais desse trabalho, descritos a seguir:

Nutrido (N; n=10) - oriundos de mães mantidas com a ração LABINA® e recebendo doses de 3,8 mL de água filtrada. Assim, as matrizes desse grupo foram submetidas ao mesmo estresse, causado pela contenção e gavagem, sofrido pelas gestantes dos demais grupos;

Etanol nutrido (E; n=10) - procriados por matrizes mantidas com LABINA® e recebendo etanol na dose de 3g/Kg de peso corporal, diluído em água filtrada, em volume total de 3,8 mL (Álcool Etílico Absoluto P.A. - VETEC® - Lote: 013471);

Desnutrido (D; n=10) - gerados por mães mantidas com a dieta DBR e recebendo, também, 3,8 mL de água filtrada;

Etanol desnutrido (ED; n=10) - gerados por matrizes alimentadas com DBR e recebendo etanol.

por matrizes alimentadas com DBR e recebendo etanol.

No terceiro dia após o parto, executou-se a sexagem excluindo-se as fêmeas, devido à conhecida influência dos hormônios sexuais femininos no metabolismo do álcool. Os filhotes machos de cada grupo experimental, gerados por diferentes matrizes, foram misturados entre si e mantidos em ninhadas de 4 a 6 animais. A padronização do tamanho da ninhada teve como objetivo eliminar a desnutrição induzida por grandes ninhadas durante a lactação.

Após o desmame, a administração de substâncias por gavagem foi interrompida, e os filhotes foram mantidos com a dieta do grupo experimental correspondente até o dia da perfusão (40 dias).

#### Pesos corporal e encefálico

Os animais foram pesados em três períodos distintos: P3 – período referente ao 3º dia após o nascimento, P25 – referente ao final da lactação e P40 – aos 40 dias de vida, utilizando-se balança eletrônica (Marte, modelo S-000).

No dia da perfusão (P40), o peso encefálico foi aferido, após sua retirada da caixa craniana e exclusão do bulbo olfatório, nervos cranianos e do cerebelo, empregando-se balança analítica.

#### Perfusão e microtomia

Aos 40 dias de vida, os filhotes foram pesados e anestesiados, por via intraperitoneal e com solução aquosa que continha uma mistura de Uretana a 10% (1g/Kg) e Cloralose a 0,4% (40 mg/Kg), de acordo com o peso corporal. Para execução da perfusão, procedeu-se segundo o protocolo descrito por Melo-Júnior e colaboradores (2006).

No momento anterior à microtomia, o encefalo foi dividido em 3 partes, mediante 2 cortes coronais (FIGURA 2), utilizando-se navalha para microtomia e uma lupa estereoscópica com ocular milimétrica (Olympus, modelo TGHM), obtendo-se três fragmentos que foram denominados: posterior, médio e anterior.

O fragmento posterior correspondia à região encefálica posterior, indo da porção vol-

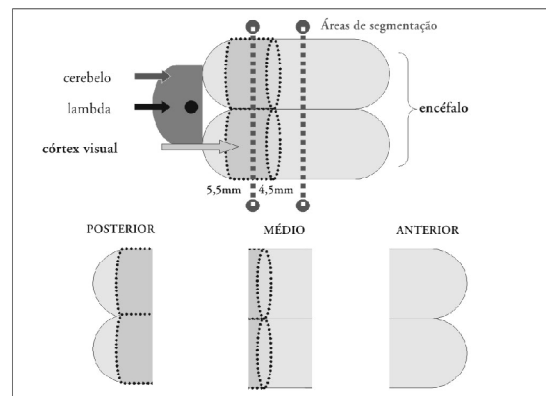


Figura 2 - Esquema da segmentação para obtenção de fragmentos encefálicos coronais. (vista superior).

tada para lambda e para o cerebelo até 5,5mm em direção à região anterior do cérebro.

Esse procedimento foi adotado para a obtenção de cortes histológicos coronais seria-

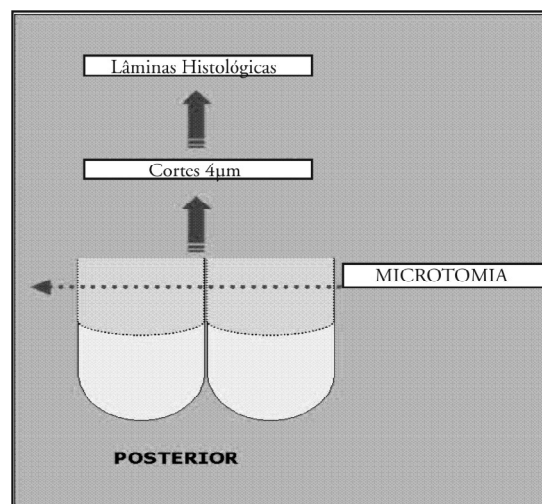


Figura 3 - Esquema da microtomia para obtenção dos cortes histológicos.

dos do córtex posterior (fragmento posterior) correspondente à área visual (FIGURA 3).

#### Procedimento histoquímico

Os fragmentos de cérebro selecionados foram incubados num período mínimo de 48 horas em formalina 10% tamponada e, em seguida, emblocados em parafina. A partir disso,

albuminizadas. Os cortes obtidos foram previamente expostos à rotina histológica e submetidos a diferentes técnicas de marcação: Hematoxilina-Eosina (HE), para observação das características histológicas gerais; e Tricrômico de Masson (TM), e Van Gienson (VG), que mapearam, respectivamente, a deposição de colágeno, a expressão de glicosaminoglicanos e fibras elásticas.

Para a análise da densidade de vasos, foram utilizadas as lâminas coradas com PAS. Para cada lâmina, foram analisados 10 campos (com aumento de 100x por campo, distribuídos aleatoriamente por todo o córtex e sem distinção dos hemisférios cerebrais) e obtida uma média a partir destes.

#### Análise estatística

A ANOVA uni-lateral (*one-way*) foi empregada para comparar os pesos corporais, encefálicos e a densidade de vasos sanguíneos entre animais de grupos e tratamentos diferentes. Nas comparações em que a ANOVA apontava diferenças significativas, utilizou-se o teste de Tukey para comparações múltiplas. Em todos os casos, considerou-se como nível de significância para rejeição da hipótese nula um valor de  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

### Pesos corporal e encefálico

Os resultados obtidos no presente trabalho indicam que, de um modo geral e nos períodos estudados, houve interferência do etanol no peso corporal e encefálico, tanto em animais nutridos quanto em desnutridos.

No período P3, quando comparado com o grupo N, o grupo E apresentou peso significativamente menor. Entre os desnutridos, observou-se que o grupo ED não diferiu estatisticamente em P3 (FIGURA 4), quando comparado com o grupo D, porém em P25 (FIGURA 5) e P40 (FIGURA 6) o grupo ED tinha peso médio significativamente mais baixo. Por outro lado, a comparação entre grupos com o mesmo tratamento, porém com dietas diferentes, isto é, E x ED, demonstrou que a diferença de peso

era significativa nos períodos P25 (FIGURA 5) e P40 (FIGURA 6).

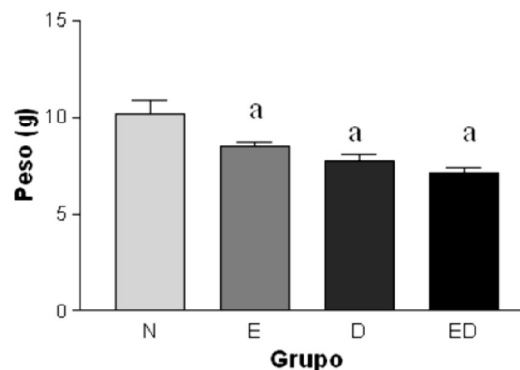


Figura 4 - Evolução ponderal (média  $\pm$  desvio padrão) no 3º dia de vida (P3) de ratos machos Wistar, procriados e amamentados por mães nutridas (Labina) ou desnutridas (DBR), tratadas por gavagem, com 3,8mL/dia de água (grupos N e D) ou etanol (3g/Kg – grupos E e ED).

Nota: a = diferente do grupo N

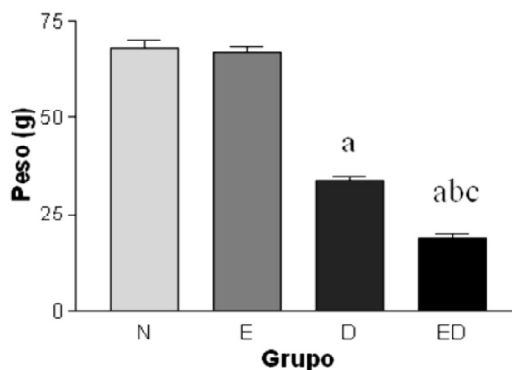


Figura 5 - Evolução ponderal no 25º dia de vida.

Notas: a = diferente do grupo N

b = diferente do grupo E

c = diferente do grupo D

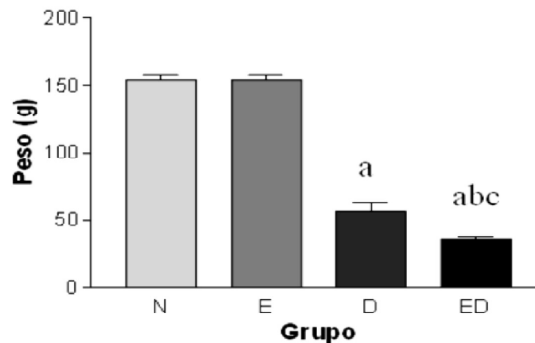


Figura 6 - Evolução ponderal no 40º dia de vida.

Notas: a = diferente do grupo N

b = diferente do grupo E

c = diferente do grupo D

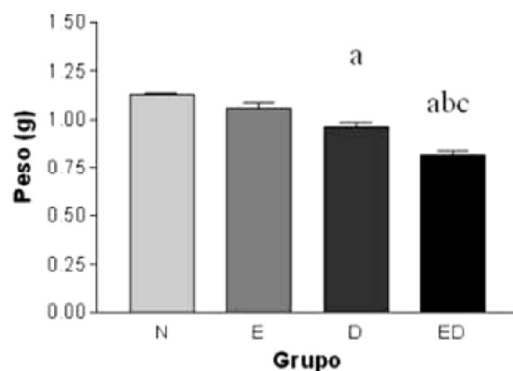


Figura 7 - Peso encefálico (média  $\pm$  desvio padrão) no 40º dia de vida (P40) de ratos machos Wistar, procriados e amamentados por mães nutridas (Labina) ou desnutridas (DBR) tratadas, por gavagem, com 3,8mL/dia de água (grupos N e D) e etanol (3g/Kg – grupos E e ED).

Notas: a = diferente do grupo N

b = diferente do grupo E

c = diferente do grupo D

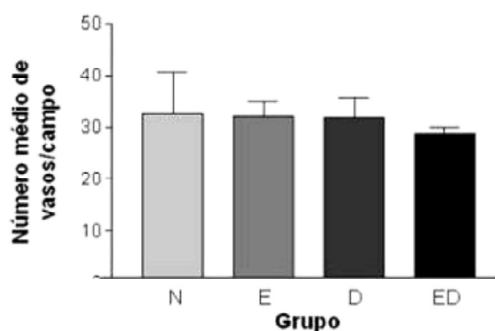


Figura 8 - Densidade média dos vasos sanguíneos (média  $\pm$  desvio padrão) do córtex visual de ratos machos Wistar, procriados e amamentados por mães nutridas (Labina) ou desnutridas (DBR), tratadas por gavagem com 3,8mL/dia de água (grupos N e D) e etanol (3g/Kg – grupos E e ED).

Notas: a = diferente do grupo N

b = diferente do grupo E

c = diferente do grupo D

Finalmente, a análise relacionada apenas à dieta empregada mostrou que, nos 3 períodos estudados, o peso médio dos grupos N e D diferiam significativamente entre si, sendo mais baixos nesse último.

A análise dos valores médios relativos ao peso encefálico aos 40 dias de vida (P40) de-

monstrou que não houve diferença significativa do grupo E quando comparado com o grupo N. Em relação aos desnutridos, observou-se diferença significativa entre os grupos D e ED. Por outro lado, a comparação entre grupos com o mesmo tratamento, porém com dietas diferentes, isto é, E x ED, demonstrou que a diferença de peso era significativa. Finalmente, a comparação entre os grupos com dietas diferentes e não tratados (N x D) permitiu observar que o peso encefálico do grupo D era estatisticamente menor que o grupo N (FIGURA 7).

### Densidade de vasos sanguíneos

Apesar de não haver diferenças estatísticas entre os grupos tratados entre si e comparados com o grupo (N) (FIGURA 8), foi verificado um discreto aumento no número de vasos no grupo D.

## DISCUSSÃO

### Pesos corporal e encefálico

Em relação aos efeitos do tratamento durante a gestação (P3), observou-se concordância dos nossos resultados com aqueles obtidos por Abel e Hanningan (1996), já que os animais nutridos que receberam etanol apresentaram peso menor quando comparados com os tratados com água. Além disso, supomos que a diminuição do peso em P3 (pós-natal precoce) foi decorrente dos efeitos indiretos do álcool relacionados à mãe, pelo fato de não ter havido diferença estatística entre os pesos dos animais tratados nutridos (E) e desnutridos (ED) entre si. Tais efeitos seriam decorrentes da interferência do etanol em todas as três fases da nutrição fetal, isto é, a nutrição materna, a transferência placentária e o metabolismo fetal, como evidenciado por Shibley, McIntire e Pennington (1999). No contexto da nutrição materna, Brody (1998) enfatizou a anorexia como importante fator de desnutrição.

No presente trabalho, foi verificado que, durante a gestação, algumas matrizes demonstravam irritabilidade no momento da gavagem para administração do etanol, além de apresen-

tarem sinais de embriaguez com demora na recuperação. Tais condições, em intensidade variável entre as gestantes, retardaram a procura pelo alimento. Diante da possibilidade da técnica de gavagem e o álcool administrado contribuírem para a anorexia, por causar alterações na mucosa gástrica, foram realizadas autópsias em gestantes que morreram espontaneamente durante a gestação, não sendo observados sinais de agressão mecânica ou química das mucosas em nenhum dos casos. Essa observação levou-nos a acreditar que a irritabilidade pela intolerância ao álcool e o estado de embriaguez são fatores que interferem, de forma também importante, na nutrição materna, pelo menos experimentalmente. Em estudos clínicos, no entanto, não se observa intolerância, já que a ingestão, nesse caso, é voluntária.

Em relação a P25, há concordância entre os resultados obtidos neste experimento e aqueles apresentados por Abel (1995) com relação ao grupo etanol, já que esse autor encontrou diminuição do peso ao nascer e nenhuma diferença no dia do desmame em animais expostos à mesma dose. No nosso trabalho, os filhotes sob os efeitos indiretos do tratamento com álcool e da desnutrição apresentavam hiperatividade e déficit de atenção, fatos esses que podem ter contribuído para uma menor procura pelo alimento. Tais condições comportamentais "anormais", observadas no alcoolismo fetal e na desnutrição (WAINWRIGHT, 2001), poderiam justificar nossos resultados, já que, em P25, os animais ainda se encontravam sob o efeito do tratamento com álcool e da desnutrição. Em P40, a evolução ponderal permaneceu prejudicada apenas pela desnutrição, já que o tratamento com etanol havia sido suspenso.

Os resultados em relação ao peso encefálico mostraram uma acentuada influência da desnutrição sobre esse parâmetro, uma vez que apenas os animais do grupo tratado desnutrido e do grupo desnutrido foram diferentes do controle. Já para a ação do álcool, apesar de vários protocolos experimentais apontarem a influência do mesmo sobre o peso encefálico, as análises comparativas entre os re-

sultados obtidos no presente trabalho e outros experimentos são dificultadas pela utilização de diferentes metodologias pelos diversos autores. A microcefalia, no alcoolismo experimental ou em humanos (ROSENBERG, 1996), seria o principal fator apontado para justificar a redução da massa cerebral. Trabalhos mais recentes (HARPER; MATSUMOTO, 2005) apontam a neurodegeneração apoptótica como principal responsável pela perda de massa cerebral.

Segundo Miller e Potempa (1990), em trabalho semelhante ao nosso e referindo-se à presença dessa característica em animais com noventa dias de idade, a microcefalia seria decorrente da redução da quantidade e do volume dos neurônios e dos componentes da neurópila, que diminuiriam a massa do córtex cerebral pesado isoladamente. Porém, como no nosso experimento consideramos o peso encefálico total, excluindo-se o bulbo olfatório e o cerebelo, essa diferença metodológica poderia explicar a divergência entre os nossos resultados e os dos autores citados, em relação aos animais tratados e nutridos.

Entretanto, parece-nos ocorrer concordância em relação aos tratados desnutridos, já que os resultados obtidos demonstraram significativa redução do peso em relação ao controle, apontando a importância da desnutrição como co-fator que influencia o desenvolvimento embrionário cerebral. Esse aspecto ficou bem evidenciado pela observação de que o peso encefálico do grupo etanol desnutrido (ED) é significativamente menor que o do grupo desnutrido (D).

#### Densidade de vasos sanguíneos

O discreto aumento no número absoluto de vasos do grupo D, observado neste estudo, pode ser justificado pela miniaturização (empacotamento) do cérebro, segundo as idéias defendidas por Rosenberg (1996). Esse efeito, que é determinado pela redução dos componentes celulares e da neurópila, faz com que os vasos aglutinem-se, dando a falsa impressão de maior número. Esse fato nos leva a acreditar que o álcool e a desnutrição não interferem na angiogênese da região cortical durante o desenvolvimento do órgão.

## CONCLUSÕES

As condições experimentais promovem redução de peso corporal e encefálico no período pós-natal precoce e no córtex visual, mas não há diferença na densidade vascular. Pode-se,

então, concluir que ratos jovens, submetidos indiretamente ao etanol e à desnutrição durante o desenvolvimento perinatal, apresentaram alterações morfológicas importantes no tecido cerebral, e muitas dessas alterações são intensificadas pelo estado de desnutrição protéica.

## *Ethanol exposure and malnutrition effects on visual cortex during perinatal development*

### **Abstract**

*To evaluate the ethanol and malnutrition effects on body and brain weights development and the histologic alterations of visual cortex. Wistar male rats were generated and suckled by dams submitted to a commercial laboratory diet ("Labina®" 23% protein; group N) or to a low-protein diet ("Basic Regional Diet", BRD - 8% protein; group D). Each group was subdivided in 2, according to the gavage treatment, with filtered water or ethanol (E), resulting 4 groups (N, D, E and ED). Regarding body weights, 3 periods were analysed: 3<sup>rd</sup> (P3), 25<sup>th</sup> (P25) and 40<sup>th</sup> (P40) postnatal days. For histochemical study, histological brain slices were stained with HE, Masson Trichrome, Periodic Acid-Schiff and Van Gienson. At P3 body weights of groups E, D and ED were lower than the group N. At P25 and P40, the body weight differences ( $p < 0,05$ ) were found: group ED < N; ED < D; and ED < E. Concerning brain weights (P40), there were differences between groups ED and D and between D and N. There was not difference among the groups for vessels density. Collagen and/or elastic fibers storages were not seen in the neuropil. The group N presented higher number and regular distribution of PAS+ cells when compared with other groups. Both experimental conditions reduce body and brain weights during early postnatal period and in the visual cortex, the animals do not show differences related with vessels density.*

**Keywords:** Ethanol exposure- Malnutrition- Peri-natal development -Visual cortex

## REFERÊNCIAS

- ABEL, E.L. An update on incidence of SAF: SAF is not an equal opportunity birth defect. **Neurotoxicol. Teratol.**, New York, v.17, p.437-443, 1995.
- ABEL, E.L.; HANNINGAN, J.N. Risk factors pathogenesis. In: SPOOHR, H.L.; STEINHAUSEN, H.A. **Alcohol, pregnancy, and developing child**. Cambridge: Cambridge University Press, 1996. p.63-75.
- ALBERTS, B. et al. **Biologia molecular da célula**. Porto Alegre: Artes Médicas, 1997.
- ARCHIBALD, S.L. et al. Brain dysmorphology in individuals with severe prenatal alcohol exposure. **Dev. Med. Child. Neurol.**, London, v.43, p.148-154, 2001.
- BOOKSTEIN, F.L. et al. Corpus callosum shape and neuropsychological deficits in adult males with heavy fetal alcohol exposure. **Neuroimage**, Orlando, v.15, n.1, p.233-251, 2002.
- BRODY, T. Alcohol. In: \_\_\_\_\_ **Nutritional biochemistry**. San Diego: Academic Press, 1998. p.201-220.
- CHAMPE, P.C.; HARVEY, R.A. **Bioquímica ilustrada**. Porto Alegre: Artes Médicas, 2000.
- CRABB, D.W. et al. Overview of the role of alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase and their variants in the genesis of alcohol-related pathology. **Proc. Nutr. Soc.**, Wallingford, v.63, p.49-63, 2004.



- CRABBE, J.C. Use of genetic analyses to refine phenotypes related to alcohol tolerance and dependence. **Alcohol. Clin. Exp. Res.**, Oxford, v.25, n.2, p.288-292, 2001.
- FLANAGAN, R.J.; CONNALLY, G. Interpretation of analytical toxicology results in life and at postmortem. **Toxicol. Rev.**, Auckland, v.24, n.1, p.51-62, 2005.
- GUERRINI, I.; THOMSON, A.D.; GURLING, H.D. The importance of alcohol misuse, malnutrition and genetic susceptibility on brain growth and plasticity. **Neurosci. Biobehav. Rev.**, New York, v.31, n.2, p.212-220, 2007.
- HARPER, C.; MATSUMOTO, I. Ethanol and brain damage. **Curr. Opin. Pharmacol.**, Oxford, v.5, n.1, p.73-78, 2005.
- JONES, K.L., SMITH, D.W. Recognition of the fetal alcohol syndrome in early infancy. **Lancet**, London, v.2, n.7836, p.999-1001, Nov. 1973.
- KUGELBERG, F.C.; JONES, A.W. Interpreting results of ethanol analysis in postmortem specimens: a review of the literature. **Forensic Sci. Int.**, Limerick, v.165, n.1, p.10-29, Jan. 2007.
- LEVITSKY, D.A.; STRUPP, B.J. Malnutrition and the brain: changing concepts, changing concerns. **J. Nutr.**, Bethesda, v.125, p.2212S-2220S, 1995.
- LIEBER, C.S. Relationships between nutrition, alcohol use, and liver disease. **Alcohol Res. Health**, Rockville, v.27, n.3, p.220-231, 2003.
- MELO-JÚNIOR, M.R. et al. Avaliação histoquímica da mucosa gastrointestinal de ratos expostos ao álcool. **R. Paraense Med.**, Belém, v.20, n.4, p.7-12, 2006.
- MILLER, M.W.; POTEMPA, G. Number of neurons and glia in mature rat somatosensory cortex: effects of prenatal exposure to alcohol. **J. Comp. Neurol.**, New York, v.293, n.1, p.92-102, 1990.
- MONTANHA-ROJAS, E.A. et al. Myelin basic protein accumulation is impaired in a model of protein deficiency during development. **Nutr. Neurosci.**, London, v.8, n.1, p.49-56, 2005.
- NIXON, K.; CREWS, F.T. Binge ethanol exposure decreases neurogenesis in adults rats hippocampus. **J. Neurochem.**, New York, v.83, p.1087-1093, 2002.
- ÖZER, E.; SARIOGLU, S.; GÜRE, A. Effects of prenatal exposure on neuronal migration, neuronogenesis and brain myelination in the mice brain. **Clin. Neuropathol.**, Munich, v.19, n.1, p.21-25, 2000.
- PHILLIPS, D.K.; HENDERSON, G.I.; SCHENKER, S. Pathogenesis of fetal alcohol syndrome: overview with emphasis on the possible role of nutrition. **Alcohol Health Res. World**, Rockville, v.13, n.3, p.219-227, 1989.
- ROSENBERG, A. Brain damage caused by prenatal alcohol exposure **Sci. Med.**, Narberth, v.3, p.42-51, 1996.
- SHIBLEY, I.A.; MCINTYRE, T.A.; PENNINGTON, S.N. Experimental models used to measure direct and indirect ethanol teratogenicity. **Alcohol Alcohol.**, Oxford, v.34, n.2, p.125-140, 1999.
- SPOHR, H.L.; STEINHAUSEN, H.C. (Ed.) **Alcohol, pregnancy, and the developing child**. Cambridge, UK: Cambridge University Press, 1996.
- THOMAS, J.D.; GOODLETT, C.R.; WEST, J.R. Alcohol-induced Purkinje cell loss depends on developmental timing of alcohol exposure and correlates with motor performance. **Brain Res. Dev. Brain Res.**, Amsterdam, v.105, n.2, p.159-166, 1998.
- VELEZ-DOMINGUES, L.C. Neuronal migration disorders. **Gac. Méd. Mex.**, México, DF, v.134, p.207-215, 1998.
- WAINWRIGHT, P.E. The role of nutritional factors in behavior development in laboratory mice. **Behav. Brain Res.**, Amsterdam, v.125, n.1/2, p.75-80, 2001.

Recebido em / *Received*. 18/07/2007  
 Aceito em / *Accepted*. 2/08/2007