

Consequências neurológicas associadas aos transtornos do espectro alcoólico fetal

Neurological consequences associated with fetal alcohol spectrum disorders

DOI: 10.34119/bjhrv5n3-072

Recebimento dos originais: 14/02/2022

Aceitação para publicação: 28/03/2022

Beatriz Carvalho de Oliveira

Graduanda em Medicina pela Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC)
Instituição: Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC)
Endereço: Rua Engenheiro Agrônomo Andrey Cristian Ferreira, s/n - Trindade, Florianópolis
SC, Brasil, CEP: 88040-900
E-mail: carolibeatriz00@gmail.com

Eric Pasqualotto

Graduando em Medicina pela Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC)
Instituição: Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC)
Endereço: Rua Engenheiro Agrônomo Andrey Cristian Ferreira, s/n - Trindade, Florianópolis
SC, Brasil, CEP: 88040-900
E-mail: ericpasqualotto02@gmail.com

Amanda Carolina Fonseca da Silva

Graduanda em Medicina pela Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC)
Instituição: Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC)
Endereço: Rua Engenheiro Agrônomo Andrey Cristian Ferreira, s/n - Trindade, Florianópolis
SC, Brasil, CEP: 88040-900
E-mail: amanda.ufsc.grad@gmail.com

Suelen dos Santos

Graduanda em Medicina pela Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC)
Instituição: Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC)
Endereço: Rua Engenheiro Agrônomo Andrey Cristian Ferreira, s/n - Trindade, Florianópolis
SC, Brasil, CEP: 88040-900
E-mail: suelensantos.md@gmail.com

Vitor Mauricio Merlin Maschietto

Graduando em Medicina pela Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC)
Instituição: Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC)
Endereço: Rua Engenheiro Agrônomo Andrey Cristian Ferreira, s/n - Trindade, Florianópolis
SC, Brasil, CEP: 88040-900
E-mail: vtmauricio_mm@outlook.com

Sofia de Miranda Caçote

Graduanda em Medicina pela Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC)
Instituição: Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC)
Endereço: Rua Engenheiro Agrônomo Andrey Cristian Ferreira, s/n - Trindade, Florianópolis
SC, Brasil, CEP: 88040-900
E-mail: sofiacacote1912@gmail.com

Sofia Ferreira Machado

Graduanda em Medicina pela Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC)
Instituição: Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC)
Endereço: Rua Engenheiro Agrônomo Andrey Cristian Ferreira, s/n - Trindade, Florianópolis
SC, Brasil, CEP: 88040-900
E-mail: sofiamachado27@gmail.com

Mariá Lessa Silva

Graduanda em Medicina pela Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC)
Instituição: Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC)
Endereço: Rua Engenheiro Agrônomo Andrey Cristian Ferreira, s/n - Trindade, Florianópolis
SC, Brasil, CEP: 88040-900
E-mail: lessa.maria26@gmail.com

Eduardo Dalagnol Winkel dos Santos

Graduando em Medicina pela Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC)
Instituição: Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC)
Endereço: Rua Engenheiro Agrônomo Andrey Cristian Ferreira, s/n - Trindade, Florianópolis
SC, Brasil, CEP: 88040-900
E-mail: duduwinkel@gmail.com

Kevyn Felipe Mendes

Graduado em Odontologia pela Universidade Evangélica de Goiás (UniEVANGÉLICA)
Instituição: Universidade Evangélica de Goiás (UniEVANGÉLICA)
Endereço: Av. Universitária, s/n – Cidade Universitária, Anápolis – GO, Brasil
CEP: 75083-515
E-mail: kevinmedicina@gmail.com

RESUMO

As Doenças do Espectro Alcoólico Fetal têm elevada prevalência global e estão entre as mais comuns causas de alterações no neurodesenvolvimento, o que se relaciona ao consumo de álcool por cerca de 20% a 65% das gestantes, sendo que parte faz uso de quantidades que colocam o feto em risco de vida. Objetivou-se analisar a literatura acerca dos Transtornos do Espectro Alcoólico Fetal (TEAF) e suas consequências anatômicas, comportamentais e cognitivas, através de uma revisão integrativa de literatura. A busca foi feita nas bases de dados SciELO, PubMed e Lilacs, sendo incluídos estudos que tratavam sobre as consequências neurológicas associadas aos TEAF. Os desfechos negativos da exposição pré-natal ao álcool contemplam alterações anatômicas, como a redução do volume cerebelar e de regiões importantes do telencéfalo e do córtex. Ainda, alterações comportamentais são marcantes, levando à má qualidade de sono, deficiência nas funções sociais e maior ocorrência de Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH). Além disso, no que diz respeito às alterações cognitivas, a exposição ao álcool altera o processo somatossensorial, prejudica a memória, além de piorar a função executiva e intelectual.

Palavras-chave: transtornos do espectro alcoólico fetal, etanol, teratógenos, transtornos do neurodesenvolvimento.

ABSTRACT

The Fetal Alcohol Spectrum Disorders has high prevalence worldwide and also are among the most common neurodevelopmental disturbance causes, which is germane to alcohol consumption by 20% to 65% of pregnant women, and a portion of them consume in quantities that are life risking to the fetus. The aim was to analyze literature about the Fetal Alcohol Spectrum Disorders (FASD) and its anatomical, comportamental and cognitive consequences, by means of an integrative literature review. The research has been done under SciELO, PubMed and Lilacs databases, including studies that refer to the neurologic consequences of FASD. The negative outcomes of alcohol prenatal exposition include anatomical abnormalities, such as smaller cerebellar, cortical and telencephalon volumes. Also, behavioral disturbances are outstanding, leading to bad sleeping quality, impaired social functioning and higher occurrence of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). Besides, about cognitive concern, alcohol exposure affects the somatosensory processing, damages memory and also impairs executive and intellectual functioning.

Keywords: fetal alcohol spectrum disorders, etanol, teratogens, neurodevelopmental disorders.

1 INTRODUÇÃO

A Organização Mundial da Saúde estimou que, em 2016, a média de consumo per capita da população global adulta foi de 6,4 litros de álcool puro por ano, o que equivale a 13,9 gramas de álcool puro por dia. Com relação àqueles considerados bebedores atuais, ou seja, que fizeram consumo alcoólico nos últimos 12 meses (cerca de 43% da amostra), a média de consumo per capita foi de 15,1 litros de álcool puro anualmente, o que corresponde a 32,8 gramas de álcool/dia. Além disso, cerca de 55,5% da população adulta já consumiu e/ou consome álcool (ORGANIZATION, 2018).

Dentre as mulheres grávidas, 20% a 65% consomem álcool em algum momento ao longo da gravidez, sendo que 5% a 10% delas o fazem em quantidades que podem colocar o feto em risco (SBRANA *et al.*, 2016). A exposição sofrida pelo feto pode acontecer em diferentes e importantes momentos de seu desenvolvimento embriológico (DEJONG; OLYAEI; LO, 2019).

O uso de álcool na gravidez pode causar diversas consequências no feto, já que a substância é capaz de passar pela placenta e atingir o sangue fetal (ADDILA *et al.*, 2021). Alguns dos efeitos possíveis à saúde do feto são retardo de crescimento intrauterino, defeitos congênitos, parto prematuro e baixo peso ao nascer, aborto espontâneo e Transtornos do Espectro Alcoólico Fetal (TEAF) (HOYME *et al.*, 2005; LANGE *et al.*, 2017). O grau desses

efeitos está bastante relacionado aos níveis de exposição ao álcool durante a gestação, ao estágio de desenvolvimento fetal, além de nutrição e questões genéticas relacionadas à mãe (ADDILA *et al.*, 2021).

O termo TEAF é usado para descrever variadas condições derivadas da exposição pré-natal ao álcool. Inclusa nesta classificação, a Síndrome Alcoólica Fetal (SAF) é caracterizada por anormalidades faciais, retardo no crescimento e disfunções no sistema nervoso central (HOYME *et al.*, 2005). O espectro também inclui formas menos específicas de danos substanciais ao corpo e ao cérebro, abrangendo, assim, os Distúrbios Neurológicos Relacionados ao Álcool (DNRA) e os Defeitos Congênitos Relacionados ao Álcool (DCRA) (HOYME *et al.*, 2005, 2016). Os TEAF apresentam elevada prevalência global e são umas das condições de acometimento do neurodesenvolvimento mais comuns (POPOVA *et al.*, 2017; ROOZEN *et al.*, 2016).

O quadro mais problemático de acometimento fetal em decorrência da exposição teratogênica do álcool na gravidez relaciona-se à discretas alterações encefálicas em uma variedade de funções ou domínios cerebrais que podem resultar em manifestações de distúrbios comportamentais, sociais (KULLY-MARTENS *et al.*, 2012) e cognitivos (MATTSON; BERNES; DOYLE, 2019; MCDUGALL *et al.*, 2020) durante o crescimento e desenvolvimento da criança (POPOVA *et al.*, 2018; STREISSGUTH; BARR; SAMPSON, 1990). Apesar de não haver cura (JOYA *et al.*, 2015), o diagnóstico precoce permite que as famílias e crianças acometidas tenham acesso a serviços adequados que melhorem o prognóstico e a qualidade de vida dos envolvidos (DENNY; COLES; BLITZ, 2017).

Normalmente, os casos de TEAF são identificados apenas a partir do momento em que torna-se possível a avaliação neuropsicológica, sendo ideal o diagnóstico na janela entre 2 e 16 anos de idade (PAINTNER; WILLIAMS; BURD, 2012). Na busca por sinais e sintomas de atraso no neurodesenvolvimento pelo perfil neuropsicológico de crianças afetadas pelo álcool durante o período gestacional, encontram-se déficits no processamento de informações, de atenção e memória, de função executiva e intelectual (KULLY-MARTENS *et al.*, 2012). Essas alterações nas funções motoras e cognitivas e em outros aspectos neurológicos devem-se a alterações estruturais comumente observadas nos lóbulos parietal e frontal, no corpo caloso, nos gânglios basais e no cerebelo (GARCIA; ROSSI; GIACHETI, 2007). Além disso, observa-se que o álcool induz no cérebro do feto em desenvolvimento a neuroapoptose, o que faz com que a exposição alcoólica durante a gravidez seja a principal causa de retardo mental (LUO, 2012).

Diante do exposto, este artigo objetiva analisar a literatura recente acerca dos TEAF e suas alterações anatômicas, comportamentais e cognitivas, através de uma revisão integrativa de literatura.

2 METODOLOGIA

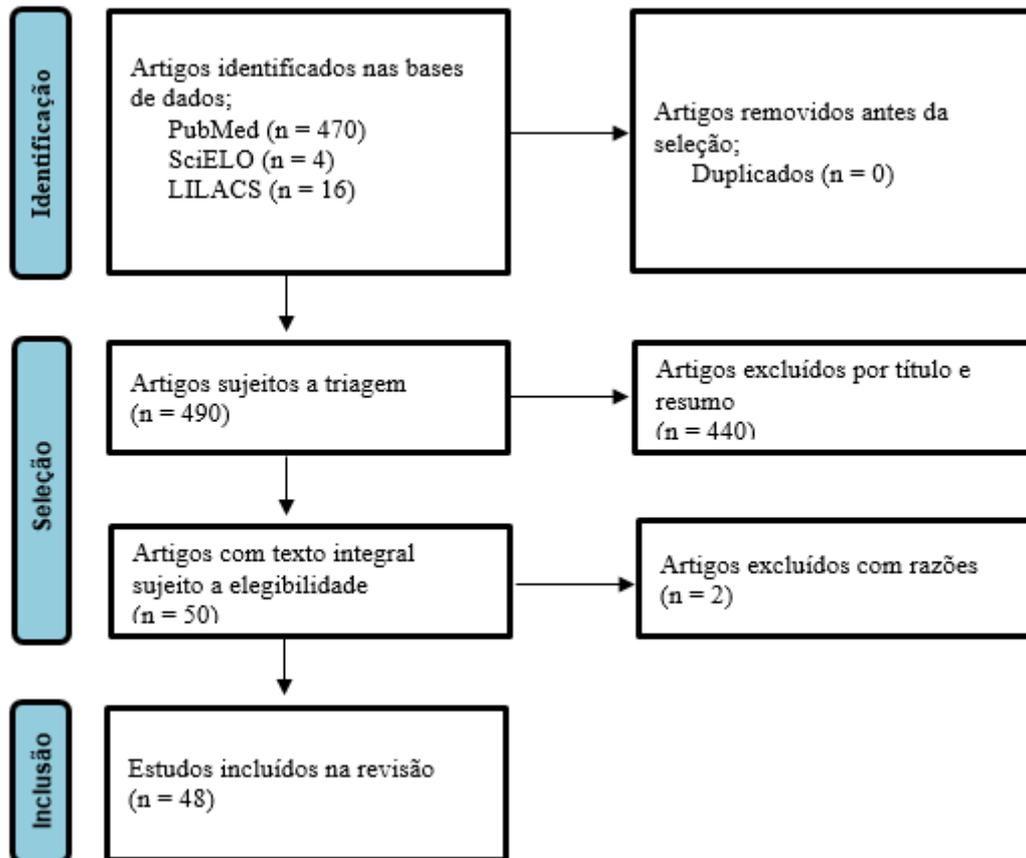
2.1 ESTRATÉGIA DE PESQUISA

Este trabalho consiste em uma revisão integrativa de literatura, de natureza qualitativa, no qual se realizou uma ampla pesquisa bibliográfica nas seguintes bases de dados: Scientific Eletronic Library Online (SciELO), National Library of Medicine National Institutes of Health (PubMed) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs), de janeiro de 2017 a outubro de 2021, quando a análise foi concluída. Foram utilizados os termos de pesquisa dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): “Transtornos do Espectro Alcoólico Fetal” e “Fetal Alcohol Spectrum Disorders”, os quais foram associados por meio do operador booleano “OR” da seguinte maneira: “Transtornos do Espectro Alcoólico Fetal” OR “Fetal Alcohol Spectrum Disorders”. Foi utilizada a filtragem por idioma: português, inglês e espanhol. A busca foi feita pelos autores independentemente.

2.2 SELEÇÃO DE ESTUDOS

Os estudos selecionados para a pesquisa foram artigos que tratavam sobre as consequências neurológicas associadas aos Transtornos do Espectro Alcoólico Fetal. O processo de revisão seguiu as recomendações da lista de conferência Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) (PAGE *et al.*, 2021). Um diagrama de fluxo é ilustrado na Figura 1.

Figura 1. Fluxograma da pesquisa: identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos artigos científicos na revisão integrativa, conforme Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses (PRISMA).



Fonte: Autoral

2.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Os critérios de exclusão da pesquisa abrangeram os artigos de revisão, aqueles que não tiveram foco em humanos e os estudos que não correspondem à temática proposta.

2.4 EXTRAÇÃO DE DADOS

Os dados dos estudos que se enquadraram nos aspectos de elegibilidade foram recolhidos e organizados em planilhas de extração. Dez revisores independentes realizaram este processo. Foram coletados os seguintes parâmetros: nome do primeiro autor; ano de publicação; periódico de publicação e consequências neurológicas associadas aos TEAF. A elaboração das tabelas e a organização dos dados coletados se deu nos softwares Microsoft® Excel® e Microsoft® Word®.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram identificados 490 estudos nas bases de dados: PubMed (n=470), Lilacs (n=16) e SciELO (n=4), sendo que não foram encontradas duplicatas. Posteriormente, por não atenderem aos critérios de inclusão, 442 estudos foram excluídos por leitura de título, resumo e artigo completo. Por meio dessa estratégia, foram incluídos 48 estudos na presente revisão integrativa.

Dentre os estudos selecionados, todos foram publicados entre janeiro de 2017 e outubro de 2021, pondo em foco os efeitos do álcool no neurodesenvolvimento anatômico, comportamental e cognitivo.

3.1 MALFORMAÇÕES ANATÔMICAS

As alterações mais observadas nos estudos se relacionam com a diminuição de volume de regiões do Sistema Nervoso Central (SNC) em pacientes que sofreram exposição ao álcool no período fetal, quando comparadas às mesmas regiões em grupos controle de pacientes que não tiveram essa exposição. Percebe-se uma redução gradativa no volume cerebelar, além de reduções volumétricas no corpo caloso, lobo caudado, putâmen e em subcampos hipocâmpais, como o CA2, CA4, subículo, pré-subículo e cauda (SULLIVAN *et al.*, 2020; INKELIS *et al.*, 2020; ROEDIGER *et al.* 2021). Em adição às alterações volumétricas, nota-se a presença de variações hemodinâmicas relacionadas à desoxigenação das regiões medial e lateral do córtex pré-frontal (KABLE.; COLES; MATTSON, 2020). No estudo de Biffen *et al.* (2018) também se observou redução do volume cerebral total em crianças com SAF, quando comparadas aos grupos controle: a exposição fetal ao álcool promoveu a diminuição dos volumes subcorticais no núcleo caudado e hipocampo, além de uma redução desproporcional no tamanho do corpo caloso.

Em uma análise acerca dos volumes das paredes lateral e medial do sulco intraparietal pela exposição ao álcool, demonstrou-se que ambos os volumes da parede lateral do sulco intraparietal esquerdo e da parede medial do sulco intraparietal esquerdo foram menores em crianças com TEAF, especificamente na SAF (MILES *et al.*, 2021).

Entre outras anormalidades anatômicas do SNC, a girificação, que corresponde ao dobramento do córtex cerebral para acomodar maior quantidade de córtex no crânio, é um dos processos prejudicados. A girificação é importante para aumentar a eficiência das conexões neurais, e, nas áreas frontais, associa-se a melhor função executiva e maiores quocientes de inteligência (QI). Esse processo ocorre principalmente durante a gestação, e é muito sensível a fatores ambientais, como o álcool. Diversos estudos demonstraram relevante diminuição da

girificação em crianças e adolescentes com exposição alcoólica pré-natal, quando comparados aos indivíduos com desenvolvimento típico (KILPATRICK *et al.*, 2021).

Entretanto, apesar de conhecidas, a diminuição de volume não parece revelar um padrão consistente com valor diagnóstico para a síndrome em exames de ressonância magnética (RM) de rotina (TREIT *et al.*, 2020). Quando essa análise é realizada levando em consideração tanto a RM, quanto imagens faciais 3D de alta resolução, usando modelos de superfície densa de características da face e formato da superfície do corpo caloso e núcleo caudado, há uma melhor identificação daqueles com TEAF (SUTTIE *et al.*, 2018). A eletroencefalografia, por sua vez, pode ajudar no diagnóstico da síndrome, entretanto, estudos mais robustos se fazem necessários para confirmar o real valor desse exame (BORONAT *et al.*, 2017).

Achados de neuroimagem de grupos com TEAF em estudo de Kodali *et al.* (2017) revelaram menor ativação do córtex orbitofrontal inferior, região cingulada anterior e do córtex frontal superior bilateral, quando comparado a grupos controles de adultos e crianças com desenvolvimento típico. Além disso, observou-se que o grupo com TEAF obteve menor ativação significativa em regiões bilaterais do lobo temporal e ínsula. Em contrapartida, esse mesmo grupo apresentou maior resposta dependente do nível de oxigênio no sangue no córtex frontal médio lateral e no córtex frontal superior esquerdo.

Em relação ao desenvolvimento do SNC, há evidências de que a rede de citocinas está relacionada ao desenvolvimento neurológico. Alterações do sistema imunológico materno podem levar a desvios no equilíbrio das citocinas fetais, potentes moléculas moduladoras do desenvolvimento cerebral, e que promovem alterações no desenvolvimento nervoso típico quando alteradas. Observou-se que, relacionado ao consumo de álcool, uma série de citocinas maternas potencialmente podem se relacionar a um atraso no desenvolvimento neurológico, o que inclui o aumento nos níveis de IL-15, IL-10, MDC e TARC no segundo trimestre (BODNAR *et al.*, 2018). Em estudo publicado no Journal of Neuroinflammation, analisaram-se 4 grupos: o grupo controle, com baixa ou nenhuma exposição ao álcool no pré-natal e com desenvolvimento neurológico típico, o grupo controle com desenvolvimento neurológico atrasado, o grupo teste, com exposição pré-natal ao álcool e com desenvolvimento típico e o grupo teste com desenvolvimento atrasado. Identificou-se que ambos os grupos testes apresentavam características em comum na rede de citocinas, distintas dos grupos controles. Identificou-se, também, que os grupos com desenvolvimento neurológico atrasado apresentavam padrões distintos de rede de citocinas (BODNAR *et al.*, 2020).

Como já apresentado em outros estudos desta revisão, há significativa redução geral de todas as estruturas cerebrais. De acordo com estudo de Zhou *et al.* (2017), a menor espessura

do córtex está associada com maiores graus de exposição pré-natal ao álcool. Porém, a espessura cortical nesses casos é mais variável e mais estudos são necessários para entender se a simetria da substância cinzenta cortical é influenciada no desenvolvimento do SNC pós-parto em indivíduos com TEAF. Zhou *et al.* (2017) apontou para uma redução global e regional da espessura cortical nesse grupo, enquanto o padrão e grau de assimetria da espessura cortical é preservada, com maior assimetria direita na lateral do lobo parietal, e a maior assimetria esquerda na lateral do córtex frontal. Isso demonstra que a assimetria do córtex direito e esquerdo em indivíduos com exposição pré-natal ao álcool seguiu padrões típicos de desenvolvimento, apesar de serem mais finos quando comparados aos controles.

Por fim, levando-se em consideração a influência nas alterações cerebrais de outros fatores de risco para o feto, o estudo de Hemingway *et al.* (2020) identificou a proporcionalidade desses componentes pré e pós natais, como múltiplas colocações domiciliares, abuso físico/sexual, baixo nível socioeconômico, exposição ao tabaco e outras drogas ilícitas, nas anormalidades estruturais e funcionais presentes em crianças com TEAF. Cada um desses riscos já é individualmente conhecido por contribuir com alterações no desenvolvimento neurológico, porém a pesquisa concluiu que a exposição fetal ao álcool favorece, em porcentagens mais significativas, nas variâncias dos resultados cerebrais (HEMINGWAY *et al.*, 2020).

3.2 DISTÚRBIOS COMPORTAMENTAIS

Dentre os possíveis distúrbios comportamentais relacionados a problemas psiquiátricos presentes em pacientes com TEAF, um estudo analisou a evidente correlação entre exposição ao álcool no pré-natal com prevalência de ideias suicidas e de tentativas graves em 54 adolescentes entre 13 e 18 anos diagnosticados de acordo com Diretrizes Clínicas Atualizadas para o Diagnóstico de Distúrbios do Espectro Alcoólico Fetal. Os achados dessa pesquisa mostraram que o risco de ocorrência de idealização suicida em adolescentes estadunidenses com TEAF é quase o dobro se comparados aos adolescentes com desenvolvimento típico da mesma região, e ainda, notou-se que adolescentes com TEAF são, aproximadamente, 5 vezes mais propensos a efetuar uma tentativa de suicídio quando comparados com outros adolescentes (O'CONNOR *et al.*, 2019).

Outro problema psiquiátrico comum entre portadores do TEAF é o Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH). Um apontamento feito em uma pesquisa com mães que relataram uso de álcool durante a gravidez, publicada no *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, relatou transtornos mentais em 45,6% das crianças,

sendo que 22,2% possuíam transtorno internalizante e 32,1% transtorno externalizante, relacionados com o consumo de álcool a qualquer tempo da gestação, predominando o TDAH (81% dos transtornos externalizantes). Neste caso, o estudo demonstrou ser 5 vezes maior a chance de TDAH associado a casos de beber copiosamente durante a gravidez em qualquer trimestre ou em doses moderadas ou baixas em todos os trimestres (PAGNIN *et al.*, 2019).

Outro trabalho também produziu evidência ao avaliar a relação entre o Transtorno Opositor Desafiador (TOD) e Transtorno de Conduta (TC) e TEAF, com medidas diretas (avaliação neuropsicológica) e indiretas (relato paterno) de funções executivas. Foi observado que, em jovens com exposição pré-natal ao álcool, a presença do TOD e TC foi significativamente associado a relatos paternos de prejuízos em funções executivas, com relevância clínica, ainda que com tratamento para TDAH. Os dados permitiram concluir que jovens submetidos a intensa exposição alcoólica pré-natal apresentam déficit de funções executivas e altos índices de psicopatologias, sendo que se evidenciou que a presença do TOD em pacientes deste perfil associa-se a déficits na regulação do comportamento, ainda que não se evidencie nas medidas diretas (avaliação neuropsicológica). No contexto cognitivo, a exposição alcoólica pré-natal afeta funções executivas além dos transtornos de oposição e conduta ou TDAH, mas a associação entre transtorno opositor ou de conduta e a exposição pré-natal ao álcool tem resultados piores na avaliação indireta (relato paterno) (DOYLE *et al.*, 2019).

Além de todas essas alterações mencionadas, um estudo empenhou-se em obter um registro de níveis de sono e ansiedade em crianças entre 6 e 16 anos diagnosticadas com TEAF. Tais registros foram analisados contrapondo-se com um grupo controle de crianças com desenvolvimento típico. Concluiu-se que o grupo com TEAF obteve níveis significativamente mais altos de resistência à hora de dormir, atraso no início do sono, ansiedade do sono e despertares noturnos, o que contribuiu para confirmação da ideia inicial de que problemas do sono são amplamente relatados entre tais indivíduos, assumindo com confiança uma associação significativa entre distúrbios do sono e o aumento dos níveis de ansiedade em crianças que tiveram alta exposição ao álcool no pré-natal (MUGHAL *et al.*, 2020).

Ainda em relação ao sono, foi publicado no *Italian Journal of Pediatrics*, um estudo exploratório com 40 crianças de idades de 6 a 8 anos diagnosticadas com TEAF e 40 de idades de 8 a 13 anos com desenvolvimento regular. Os resultados encontrados na primeira fase da pesquisa corroboraram com a literatura predominante e expuseram que 55% do grupo teste apresentaram problemas de sono contra 20% do grupo controle. Para a segunda fase, o resultado também permitiu concluir que problemas de sono são características marcantes dentre as

peças com TEAF, em especial a arquitetura do sono alterada e maior prevalência de eventos de apneias e hipopneias (DYLAG *et al.*, 2021).

3.3 DISTÚRBIOS COGNITIVOS

Em estudo de Dodge *et al.* (2019), ao se comparar crianças com TEAF e crianças com desordens de desenvolvimento motor, observou-se que a performance da coordenação motora não apresentou diferença significativa entre os grupos, enquanto distúrbios de comportamentos do processamento sensorial de crianças com TEAF foi maior (HEN-HERBST *et al.* 2020). Já, ao analisar a influência do TEAF na navegação espacial, estudo de Dodge *et al.* (2019) demonstrou que há déficits na navegação espacial em indivíduos com TEAF.

Outro estudo analisou a neurofisiologia sensorial por meio da magnetoencefalografia durante a estimulação auditiva passiva, somatossensorial e multissensorial em adolescentes com TEAF e controles. A análise concluiu que existe uma redução considerável no poder oscilatório gama em condições unissensoriais e multissensoriais no grupo TEAF com relação ao controle. Isso pode refletir em uma capacidade restrita de processar estímulos somatossensoriais e multissensoriais durante as interações do dia-a-dia. Essas alterações nas oscilações neurais podem estar associadas aos déficits neurocomportamentais vivenciados por adolescentes com TEAF e podem se estender até a idade adulta (BOLAÑOS *et al.*, 2017).

Levando-se em consideração os domínios visuais e auditivos, percebe-se que, em indivíduos expostos ao álcool no período pré-natal, o processamento neural é atrasado nessas áreas. Deformações na substância branca provocadas por essa exposição indicam alterações na conectividade cortical em indivíduos com TEAF. A integração multissensorial exige grande coordenação entre as áreas corticais díspares, e indivíduos com TEAF apresentam integração multissensorial prejudicada em comparação ao grupo controle de participantes saudáveis, e que tanto o processamento unissensorial quanto multissensorial é alterado nesse grupo (COFFMAN; CANDELARIA-COOK; STEPHEN, 2020). Além dessas deficiências de desenvolvimento, o condicionamento eyeblink (EBC) constitui outra importante alteração (CHENG *et al.*, 2016).

Um dos estudos selecionados utilizou testes eletrofisiológicos para investigar a influência da exposição pré-natal ao etanol no processo de maturação das vias auditivas corticais de crianças que não possuíam qualquer tipo de perda auditiva severa ou unilateral. Assim, o estudo expôs que as dificuldades auditivas encontradas nas crianças com TEAF que não possuem nenhuma forma de surdez mecânica são provavelmente causadas por defasagens no processamento auditivo supraliminar (SIMÕES *et al.*, 2021).

Quanto à conectividade funcional das redes cerebrais, um dos estudos analisados revelou que crianças com alta exposição pré-natal ao álcool possuem mais chances de apresentarem conectividades funcionais atípicas, quando comparadas aos controles. Entre os participantes, uma diferença de 1% na eficiência da rede local foi associada a uma diferença de 36 pontos no funcionamento cognitivo global. Ainda no mesmo estudo, observou-se a presença de conectividade funcional atípica em 27% do grupo com exposição pré-natal ao álcool, ao passo que ninguém do grupo controle apresentou essa alteração (WOZNIAK et al., 2017).

Um outro estudo também se debruçou sobre as alterações na conectividade funcional de crianças com SAF ao comparar os resultados de ressonâncias magnéticas funcionais de estado de repouso (rs-fMRI, resting-state functional MRI) de 38 crianças com TEAF (19 com SAF ou SAF parcial, e 19 não sindrômicas de alta exposição) com os resultados de 19 crianças do grupo controle. Foi observado que as imagens obtidas revelaram níveis diminuídos de conectividade funcional em estado de repouso em regiões de cinco redes cerebrais nas crianças com SAF ou SAF parcial, comparadas com as crianças do grupo controle. O estudo ressalta que as redes de estado de repouso alteradas no TEAF estão relacionadas com o controle cognitivo de ordem superior, regulação afetiva e atenção. Ele também nota que as redes relacionadas às funções somatossensoriais e à percepção visual não aparentam ser afetadas ao se comparar os pacientes com TEAF ao grupo controle. Vale notar também que os achados que apontam diminuição na conectividade funcional nas redes que comandam a atenção e o controle executivo são consistentes com os déficits já conhecidos na função cognitiva de indivíduos com TEAF (FAN et al., 2017).

Também usando a ressonância magnética funcional (fMRI), uma outra publicação buscou examinar as diferenças na ativação cerebral associada à exposição pré-natal ao álcool em cinco regiões parietais envolvidas no processamento de números. Para realizar essa análise foi elaborada uma tarefa de comparação de números não simbólicos com vários graus de dificuldade. Desse modo, usando-se um modelo linear geral com preditores para comparação de números e nível de dificuldade, foram examinadas cinco regiões de interesse do cérebro: sulcos intraparietais horizontais bilaterais (IPS), lóbulos parietais superiores posteriores bilaterais (PSPL) e giro angular esquerdo (AG esquerdo). A pesquisa concluiu que, apesar de os grupos não diferirem no desempenho, os controles ativaram mais o PSPL direito durante a comparação de números não simbólicos do que as crianças expostas, e o IPS direito mais do que as crianças com SAF ou SAF parcial. Crianças mais expostas recrutaram o GA esquerdo em maior extensão à medida que a dificuldade da tarefa aumentava, possivelmente para compensar, em parte, deficiências na função no PSPL e IPS. Notavelmente, em crianças não

sindrômicas fortemente expostas, a ativação foi prejudicada no PSPL direito, mas poupada no IPS direito (WOODS *et al.*, 2017).

Pelo prisma da formação da memória, um estudo examinou os padrões de ativação neural preditivos de formação de memória bem-sucedida em crianças com TEAF. Foram relatados efeitos na capacidade de memória em uma amostra pediátrica afetada pela exposição pré-natal ao álcool, permitindo examinar os efeitos dessa exposição nos padrões de ativação durante a fase de codificação na formação bem-sucedida da memória. Dentro do grupo de crianças afetadas por TEAF, foi observada uma redução na ativação dos giros para-hipocampais, a qual parece ser compensada pelo recrutamento de regiões neurais adicionais que estão fora da rede de memória analisada, bem como aumento na ativação do hipocampo. O estudo demonstrou, dessa forma, que crianças com TEAF recrutam além de processamento compensatório de atenção, outros recursos neurais que apoiam a formação de memória bem-sucedida (LEWIS *et al.*, 2021).

Na esteira dessas descobertas, um dos estudos selecionados investigou as correlações estruturais neurais entre o aprendizado verbal e a capacidade de lembrança em jovens com histórico de alta exposição ao álcool no período pré-natal. Os achados sugerem que crianças que foram submetidas a altas taxas de exposição alcoólica no período pré-natal manifestam menor capacidade de memória verbal, bem como menor volume e/ou área de superfície de regiões cerebrais indispensáveis para a memória verbal. O estudo também encontrou dados que apontam que diversas relações entre a memória verbal e estruturas cerebrais não são apenas diferentes em crianças com TEAF quando comparadas ao grupo controle, mas muitas vezes apresentam comportamentos completamente opostos (GROSS *et al.*, 2018).

Levando em consideração a memória de trabalho espacial (SWM, spatial working memory), um estudo que submeteu dois grupos, um com crianças de 10 a 16 anos que possuem história de exposição pré-natal pesada ao álcool (EA) e outro um grupo controle (CON), a exames de ressonância magnética funcional durante a execução de uma tarefa de SWM, tomou como análise da conectividade funcional relacionada à tarefa das regiões do cérebro de sementes do córtex pré-frontal dorsolateral bilateral (DLPFC - functional connectivity of bilateral dorsolateral pré-frontal córtex) e do córtex parietal posterior bilateralmente (PPC - posterior parietal córtex) a fim de estimar a interação psicofisiológica durante a realização de tais tarefas. Nessa análise, observou-se uma menor precisão na realização das tarefas pelo grupo EA, o que se concretizou com o registro de uma conectividade funcional negativa entre as redes do DLPFC e de regiões da rede fronto-parietal, enquanto que o grupo CON apresentou conectividade funcional positiva. Porém, o contrário se observou ao relatar as conectividades

das regiões do PPC, o que pode ser interpretado como uma realocação compensatória de recursos cognitivos no grupo EA. Tais resultados sugerem que o pior desempenho em tarefas que envolvem SWM está relacionado com a má coordenação das respostas neurais em crianças com histórico de exposição pré-natal ao álcool (INFANTE *et al.*, 2017).

Um outro estudo avaliou em pessoas com exposição pré-natal ao álcool duas características bastante estudada na neurociência: uma delas são as funções executivas, uma família de processos cognitivos, dentre as quais se destaca a inibição e o controle inibitório, memória operacional, planejamento e gestão de adversidade. Em suma, a habilidade de fazer planos e metas, adaptar-se e autovigiar-se. E as funções sociais, interação social e habilidade de comunicação. Ocorre que há uma relação entre as funções executivas e sociais, pois estão associadas às mesmas regiões anatômicas do SNC: o córtex cingulado anterior e o pré-frontal. O estudo avaliou a magnitude de déficit de funções executivas e sociais em crianças com exposição pré-natal ao álcool, a relação entre esses déficits em momentos diferentes do desenvolvimento, as mudanças longitudinais de funções executivas e sociais por 4 anos em crianças com exposição pré-natal ao álcool e se a associação entre funções sociais e executivas se diferem entre adolescentes que tenham sido expostos ao álcool no período pré-natal e entre os que não tenham sido. O estudo concluiu que crianças com exposição pré-natal ao álcool mostraram déficits em ambas as funções sociais e executivas em vários estágios de desenvolvimento. A partir de 8 anos, uma relação entre esses dois déficits era perceptível, diferentemente de indivíduos na tenra idade, na qual, mesmo no grupo controle, não havia tal relação (ROCKHOLD *et al.*, 2021).

Pensando nos impactos práticos do TEAF no dia-a-dia de crianças com esse transtorno, devemos lembrar que, dentre as diferentes capacidades cognitivas que podem ser afetadas pela exposição pré-natal ao álcool, encontramos a função executiva. Desse modo, uma das pesquisas selecionadas estudou a convergência dos dados obtidos na realização de diferentes testes que analisam a função executiva em pacientes com TEAF. O estudo comparou a concordância entre avaliações próprias, de pais e professores do questionário BRIEF (Behavior Rating Inventory of Executive Function) com os resultados de exames neuropsicológicos avaliadores de função executiva. No artigo, também foi analisada a confiabilidade das diferentes avaliações de função executiva no teste de BRIEF em uma mesma criança com TEAF, comparando as respostas dadas pelos pais, professores e pelo próprio indivíduo. Foram encontradas correlações baixas para médias nas medidas obtidas entre os resultados do BRIEF e dos métodos neuropsicológicos em crianças com TEAF, expondo uma divergência nas análises escalares de comportamento e em estudos baseados na performance de avaliação, independente de

diagnóstico clínico. Também foi detectado que há uma concordância nos resultados das avaliações BRIEF de crianças com TEAF realizadas pelos pais e pelos professores. Dessa maneira, depreende-se que análises comportamentais apesar de poderem ser usadas como auxiliaadoras para medidas laboratoriais, não podem ser utilizadas sozinhas como método de aferição de habilidades cognitivas, na presença de diagnóstico clínico ou não. (BERNES *et al.*, 2021).

Também vale lembrar que a função adaptativa e a função intelectual geral são dois domínios importantes e muitas vezes correlacionados. Embora os jovens com exposição pré-natal ao álcool frequentemente demonstrem deficiências em ambos os domínios, não está claro se a relação entre esses domínios é consistente entre os níveis de habilidade ou se, por exemplo, a função adaptativa é menos afetada pela função intelectual em níveis mais altos de habilidade. Pensando nisso, foi desenvolvido um estudo visando testar essa relação em jovens com e sem exposição pré-natal ao álcool. Os achados sugerem que a função adaptativa e o QI não estão tão fortemente relacionados entre os jovens expostos ao álcool em comparação com os não expostos, sugerindo que outros domínios cognitivos ou comportamentais podem contribuir mais para os déficits de função adaptativa experimentados por essa população. Desse modo, embora as deficiências no funcionamento intelectual sejam comuns e importantes, elas não explicam suficientemente os déficits observados no comportamento adaptativo, que ocorrem em toda a faixa do nível geral de habilidade. Vale lembrar ainda que essa relação diferencial entre comportamento adaptativo e QI se deve principalmente ao desempenho no domínio da comunicação; a correlação entre QI e comunicação tornou-se mais fraca com o aumento do QI e essa relação não foi significativa na faixa de QI alto entre os jovens expostos ao álcool. A função adaptativa e as habilidades de comunicação prejudicadas podem impedir que esses indivíduos funcionem de forma independente e impactar os domínios acadêmico, social e ocupacional (DOYLE *et al.*, 2019).

Nesse sentido, um outro estudo avaliou as variáveis cognitivas que predizem a capacidade de comunicação de jovens com histórias de exposição pré-natal pesada ao álcool. Os achados sugerem que os adolescentes expostos ao álcool podem confiar mais no armazenamento verbal aprendido ou na fluência para a comunicação diária, enquanto os adolescentes não expostos podem confiar mais no pensamento abstrato e na eficiência verbal (DOYLE *et al.*, 2018).

Pensando em fins diagnósticos, outro estudo se empenhou em examinar um grupo de crianças expostas ao álcool no pré-natal e que possui ausência de características físicas relacionadas ao SAF, porém com transtornos de neurodesenvolvimento relacionado ao álcool,

como déficits cognitivos e/ou comportamentais, a fim de fornecer um padrão único de ARND capaz de facilitar o diagnóstico clínico. Observou-se que uma porcentagem significativa de crianças que apresentam problemas cognitivos também apresenta problemas comportamentais, mas não foi possível adquirir um padrão fenotípico potencial para o diagnóstico relacionado ao risco de PAE (COLES *et al.*, 2020).

Por fim, uma pesquisa estudou como a exposição pré-natal ao álcool pode alterar regiões do cérebro responsáveis pela interpretação do afeto facial em três grupos de crianças (com TEAF, não sindrômicas fortemente expostas e controles). Todos os três grupos de crianças avaliaram com precisão todas as cinco emoções em uma tarefa de avaliação afetiva relativamente simples. No entanto, em comparação com os controles, o grupo TEAF apresentou maior sinal de resposta BOLD em duas importantes regiões de processamento afetivo ao processar faces neutras quando comparado a imagens pixeladas, e resposta de sinal BOLD menor em duas regiões afetivas do cérebro ao processar rostos irritados em comparação com rostos felizes. Embora a avaliação afetiva do grupo TEAF seja precisa em resposta a estímulos afetivos inanimados, esses dados sugerem que essas crianças provavelmente terão maior dificuldade em avaliar com precisão o afeto neutro e a raiva em contextos sociais mais desafiadores e dinâmicos. Essa falha em avaliar o afeto corretamente pode, por sua vez, resultar em respostas inadequadas ao comportamento do outro, com base em uma interpretação errônea de suas intenções (LINDINGER *et al.*, 2021).

De acordo com estudo de Kambeitz *et al* (2019), a prevalência de experiências negativas na infância, como abuso e negligência, são significativamente maiores em indivíduos com TEAF, quando comparados a indivíduos com desenvolvimento neurotípico. Essas experiências associam-se ao maior risco de surgimento de desordens de desenvolvimento neural e impactos negativos nos sintomas do transtorno, e a prevenção desses eventos é capaz de reduzir a severidade dos sinais do TEAF (KAMBEITZ *et al.* 2019). Em oposição, outro estudo observou que a negligência pós-natal não afetou significativamente o desenvolvimento de indivíduos com TEAF, o que sugere que a exposição alcoólica pré-natal influencia de maneira independente os desfechos, e não possui interferência dos cuidados pós-natais (MUKHERJEE *et al.* 2019).

4 CONCLUSÕES

Reuniu-se, destarte, significativo montante de evidências científicas que confluem para o que a literatura consolidada já apontava, de sorte a refinar entendimentos da saúde e reafirmar a importância da profilaxia contra exposição pré-natal ao álcool, tanto em âmbito de saúde individual quanto coletiva e pública. Reafirmou-se que não há níveis seguros de consumo de

álcool durante a gestação, e que, embora haja períodos de maior sensibilidade, mesmo doses pequenas ou moderadas a qualquer tempo de gestação podem trazer alguns dos desfechos negativos associados à exposição pré-natal ao álcool, sendo necessário forte desencorajamento.

De forma geral, os desfechos negativos podem estar contemplados entre constatações de alterações anatômicas, quais sejam: diminuição de volume do cerebelo, de regiões importantes do telencéfalo e do córtex - em razão de prejuízos no processo de formação de giros. Outro grupo de desfechos negativos está na constatação de alterações comportamentais, marcadamente em piora da qualidade de sono, deficiência nas funções sociais, maior prevalência de TDAH e de distúrbios opositores, como o transtorno opositor desafiador. Na constatação de alterações cognitivas, há um terceiro grupo de desfechos negativos, nos quais se destaca a alteração no processamento somatossensorial, prejuízos de memória, prejuízo na função adaptativa e na função intelectual e na função executiva.

Ainda não há concordância na literatura científica sobre o peso da exposição pré-natal ao álcool em si no neurodesenvolvimento e transtornos típicos do TEAF, comparado com fatores ambientais e sociais estressores vivenciados por grande parte dos indivíduos que tenham sido expostos ao álcool antes do nascimento e que contribuem negativamente em tais transtornos neurais. Sugere-se que sejam executados estudos que possam compreender qual o peso da negligência pós-natal e quanto os fatores socioambientais podem dirimir desfechos negativos associados à TEAF.

REFERÊNCIAS

- ADDILA, A. E. *et al.* The effects of maternal alcohol consumption during pregnancy on adverse fetal outcomes among pregnant women attending antenatal care at public health facilities in Gondar town, Northwest Ethiopia: a prospective cohort study. **Substance Abuse Treatment, Prevention, and Policy**, v. 16, n. 1, p. 64, dez. 2021.
- BERNES, G. A. *et al.* Validity and Reliability of Executive Function Measures in Children With Heavy Prenatal Alcohol Exposure: correspondence between multiple raters and laboratory measures. **Alcoholism: Clinical and Experimental Research**, v. 45, n. 3, p. 596-607, 15 fev. 2021.
- BIFFEN, S. C. *et al.* Reductions in Corpus Callosum Volume Partially Mediate Effects of Prenatal Alcohol Exposure on IQ. **Frontiers In Neuroanatomy**, [S.L.], v. 11, p. 1-12, 12 jan. 2018.
- BODNAR, T. S. *et al.* Altered maternal immune networks are associated with adverse child neurodevelopment: impact of alcohol consumption during pregnancy. **Brain, Behavior, And Immunity**, [S.L.], v. 73, p. 205-215, out. 2018.
- BODNAR, T. S. *et al.* Immune network dysregulation associated with child neurodevelopmental delay: modulatory role of prenatal alcohol exposure. **Journal Of Neuroinflammation**, [S.L.], v. 17, n. 1, p. 39, 28 jan. 2020.
- BORONAT, S. *et al.* Seizures and electroencephalography findings in 61 patients with fetal alcohol spectrum disorders. **European Journal of Medical Genetics**, v. 60, n. 1, p. 72-78, jan. 2017.
- CHENG, D. T.; *et al.* Functional MRI of Human Eyeblink Classical Conditioning in Children with Fetal Alcohol Spectrum Disorders. **Cerebral Cortex**, [S.L.], v. 27, n. 7, p. 3752-3767, 5 out. 2016.
- COFFMAN, B. A.; CANDELARIA-COOK, F. T.; STEPHEN, J. M.. Unisensory and Multisensory Responses in Fetal Alcohol Spectrum Disorders (FASD): effects of spatial congruence. **Neuroscience**, [S.L.], v. 430, p. 34-46, mar. 2020.
- DEJONG, K.; OLYAEI, A.; LO, J. O. Alcohol Use in Pregnancy. **Clinical Obstetrics & Gynecology**, v. 62, n. 1, p. 142-155, mar. 2019.
- DENNY, L.; COLES, S.; BLITZ, R. Fetal Alcohol Syndrome and Fetal Alcohol Spectrum Disorders. **American Family Physician**, [S.L.], v. 96, n. 8, p. 9, 2017.
- DODGE, N. C. *et al.* Reduced Hippocampal Volumes Partially Mediate Effects of Prenatal Alcohol Exposure on Spatial Navigation on a Virtual Water Maze Task in Children. **Alcoholism: Clinical and Experimental Research**, [S.L.], v. 44, n. 4, p. 844-855, 20 mar. 2020.
- DODGE, N. C.; *et al.* Spatial Navigation in Children and Young Adults with Fetal Alcohol Spectrum Disorders. **Alcoholism: Clinical and Experimental Research**, [S.L.], v. 43, n. 12, p. 2536-2546, 23 out. 2019.
- DOYLE, L.R.; *et al.* CIFASD. Relation Between Oppositional/Conduct Behaviors and Executive Function Among Youth with Histories of Heavy Prenatal Alcohol Exposure. **Alcohol Clin Exp Res**. v. 43, n. 6, p.1135-1144, jun. 2019.

DYLAG, K.A.; *et al.* Sleep problems among children with Fetal Alcohol Spectrum Disorders (FASD)- an explorative study. **Ital J Pediatr.** v. 47, n. 1, p. 113, maio 2021.

FAN, J. *et al.* Localized reductions in resting-state functional connectivity in children with prenatal alcohol exposure. **Human Brain Mapping**, v. 38, n. 10, p. 5217-5233, jul. 2017.

GARCIA, R.; ROSSI, N. F.; GIACHETI, C. M. Perfil de habilidades de comunicação de dois irmãos com a Síndrome Alcoólica Fetal. **Revista CEFAC**, v. 9, n. 4, p. 461–468, dez. 2007.

GROSS, L. A. *et al.* Neural correlates of verbal memory in youth with heavy prenatal alcohol exposure. **Brain Imaging And Behavior**, v. 12, n. 3, p. 806-822, 27 jun. 2017.

HEN-HERBST, L.; JIRIKOWIC, T.; HSU, L.; MCCOY, S. W.. Motor performance and sensory processing behaviors among children with fetal alcohol spectrum disorders compared to children with developmental coordination disorders. **Research In Developmental Disabilities**, [S.L.], v. 103, p. 103680, ago. 2020.

HOYME, H. E. *et al.* A Practical Clinical Approach to Diagnosis of Fetal Alcohol Spectrum Disorders: Clarification of the 1996 Institute of Medicine Criteria. **Pediatrics**, v. 115, n. 1, p. 39–47, jan. 2005.

HOYME, H. E. *et al.* Updated Clinical Guidelines for Diagnosing Fetal Alcohol Spectrum Disorders. **Pediatrics**, v. 138, n. 2, p. e20154256, ago. 2016.

INKELIS, S. M. *et al.* Neurodevelopment in adolescents and adults with fetal alcohol spectrum disorders (FASD): A magnetic resonance region of interest analysis. **Brain Research**, v. 1732, p. 146654, abr. 2020.

JACOBSON, S. W. *et al.* Heavy Prenatal Alcohol Exposure is Related to Smaller Corpus Callosum in Newborn MRI Scans. **Alcoholism: Clinical and Experimental Research**, [S.L.], v. 41, n. 5, p. 965-975, 3 abr. 2017.

JOYA, X. *et al.* Advances in the development of novel antioxidant therapies as an approach for fetal alcohol syndrome prevention: Antioxidant Therapies for FAS Prevention. **Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology**, v. 103, n. 3, p. 163–177, mar. 2015.

KABLE, J. A.; COLES, C. D.; MATTSON, S. N. Neurodevelopmental Outcomes Associated with Prefrontal Cortical Deoxygenation in Children with Fetal Alcohol Spectrum Disorders. **Developmental Neuropsychology**, v. 45, n. 1, p. 1–16, 2 jan. 2020.

KAMBEITZ, C. *et al.* Association of adverse childhood experiences and neurodevelopmental disorders in people with fetal alcohol spectrum disorders (FASD) and non-FASD controls. **Bmc Pediatrics**, [S.L.], v. 19, n. 1, p. 498, dez. 2019.

KILPATRICK, L. A. *et al.* Cortical gyrification in children with attention deficit-hyperactivity disorder and prenatal alcohol exposure. **Drug And Alcohol Dependence**, [S.L.], v. 225, p. 108817, ago. 2021.

KODALI, V. N. *et al.* Differential Recruitment of Brain Regions During Response Inhibition in Children Prenatally Exposed to Alcohol. **Alcoholism: Clinical and Experimental Research**, [S.L.], v. 41, n. 2, p. 334-344, 11 jan. 2017.

KULLY-MARTENS, K. *et al.* A Review of Social Skills Deficits in Individuals with Fetal Alcohol Spectrum Disorders and Prenatal Alcohol Exposure: Profiles, Mechanisms, and

Interventions: SOCIAL SKILLS DEFICITS IN FASD AND PAE. **Alcoholism: Clinical and Experimental Research**, v. 36, n. 4, p. 568–576, abr. 2012.

LANGE, S. *et al.* Actual and predicted prevalence of alcohol consumption during pregnancy in Latin America and the Caribbean: systematic literature review and meta-analysis. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 41, p. 1, 19 jun. 2017.

LUO, J. Mechanisms of Ethanol-Induced Death of Cerebellar Granule Cells. **The Cerebellum**, v. 11, n. 1, p. 145–154, mar. 2012.

MATTSON, S. N.; BERNES, G. A.; DOYLE, L. R. Fetal Alcohol Spectrum Disorders: A Review of the Neurobehavioral Deficits Associated With Prenatal Alcohol Exposure. **Alcoholism: Clinical and Experimental Research**, p. acer.14040, 2 maio 2019.

MCDUGALL, S. *et al.* A qualitative examination of the cognitive and behavioural challenges experienced by children with fetal alcohol spectrum disorder. **Research in Developmental Disabilities**, v. 104, p. 103683, set. 2020.

MILES, M. *et al.* Effects of Prenatal Alcohol Exposure on the Volumes of the Lateral and Medial Walls of the Intraparietal Sulcus. **Frontiers In Neuroanatomy**, [S.L.], v. 15, p. 1-11, 7 jun. 2021.

MUGHAL, R.; *et al.* Sleep disturbance as a predictor of anxiety in children with Fetal Alcohol Spectrum Disorders and typically developing children. **Res Dev Disabil.** v. 101, p. 103610, jun. 2020.

MUKHERJEE, R. A.s.; COOK, P. A.; NORGATE, S. H.; PRICE, A. D.. Neurodevelopmental outcomes in individuals with fetal alcohol spectrum disorder (FASD) with and without exposure to neglect: clinical cohort data from a national fasd diagnostic clinic. **Alcohol**, [S.L.], v. 76, p. 23-28, maio 2019.

O’CONNOR, M. J.; *et al.* Suicide risk in adolescents with fetal alcohol spectrum disorders with fetal alcohol spectrum disorders. **Birth Defects Res.** 2019 Jul 15; v.111, n. 12, p.822-828, 15 jul. 2019.

ORGANIZATION, World Health. Global Status Report on Alcohol and Health 2018. Suíça: **World Health Organization**, 2018. 450 p.

PAGE, M. J.; *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ**, v. 372, p. n71, 2021.

PAGNIN, D.; ZAMBONI, M.L.G.; FURTADO, E.F.. Prenatal alcohol use as a risk for attention-deficit/hyperactivity disorder. **Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.** v.269, n. 6, p.681-687, set. 2019.

PAINTNER, A.; WILLIAMS, A. D.; BURD, L. Fetal Alcohol Spectrum Disorders—Implications for Child Neurology, Part 2: Diagnosis and Management. **Journal of Child Neurology**, v. 27, n. 3, p. 355–362, mar. 2012.

POPOVA, S. *et al.* Estimation of national, regional, and global prevalence of alcohol use during pregnancy and fetal alcohol syndrome: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet Global Health**, v. 5, n. 3, p. e290–e299, mar. 2017.

POPOVA, S. *et al.* Global prevalence of alcohol use and binge drinking during pregnancy, and

fetal alcohol spectrum disorder. **Biochemistry and Cell Biology**, v. 96, n. 2, p. 237–240, abr. 2018.

ROEDIGER, D. J. *et al.* Hippocampal subfield abnormalities and memory functioning in children with fetal alcohol Spectrum disorders. **Neurotoxicology and Teratology**, v. 83, p. 106944, jan. 2021.

ROOZEN, S. *et al.* Worldwide Prevalence of Fetal Alcohol Spectrum Disorders: A Systematic Literature Review Including Meta-Analysis. **Alcoholism: Clinical and Experimental Research**, v. 40, n. 1, p. 18–32, jan. 2016.

SBRANA, M. *et al.* Alcohol consumption during pregnancy and perinatal results: a cohort study. **Sao Paulo Medical Journal**, v. 134, n. 2, p. 146–152, 18 mar. 2016.

SIMÕES, H. O.; ZANCHETTA, S.; FURTADO, E. F. Differential Cortical Pattern in Auditory Task Oddball Paradigm in Children Exposed to Alcohol during Pregnancy. **Neuroscience**, v. 458, p. 54-63, mar. 2021.

STEPHEN, J. M. *et al.* Examining the effects of prenatal alcohol exposure on corticothalamic connectivity: a multimodal neuroimaging study in children. **Developmental Cognitive Neuroscience**, [S.L.], v. 52, p. 101019, dez. 2021.

STREISSGUTH, A. P.; BARR, H. M.; SAMPSON, P. D. Moderate Prenatal Alcohol Exposure: Effects on Child IQ and Learning Problems at Age 7 1/2 Years. **Alcoholism: Clinical and Experimental Research**, v. 14, n. 5, p. 662–669, out. 1990.

SULLIVAN, E. V. *et al.* Graded Cerebellar Lobular Volume Deficits in Adolescents and Young Adults with Fetal Alcohol Spectrum Disorders (FASD). **Cerebral Cortex**, v. 30, n. 9, p. 4729–4746, 14 abr. 2020.

SUTTIE, M. *et al.* Combined Face-Brain Morphology and Associated Neurocognitive Correlates in Fetal Alcohol Spectrum Disorders. **Alcoholism: Clinical and Experimental Research**, v. 42, n. 9, p. 1769–1782, 20 jul. 2018.

TREIT, S. *et al.* Radiological Findings on Structural Magnetic Resonance Imaging in Fetal Alcohol Spectrum Disorders and Healthy Controls. **Alcoholism: Clinical and Experimental Research**, v. 44, n. 2, p. 455–462, 2 jan. 2020.

ZHOU, D. *et al.* Preserved cortical asymmetry despite thinner cortex in children and adolescents with prenatal alcohol exposure and associated conditions. **Human Brain Mapping**, [S.L.], v. 39, n. 1, p. 72-88, 28 set. 2017.