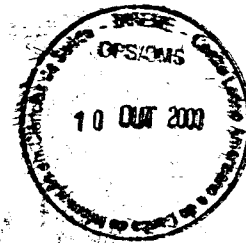
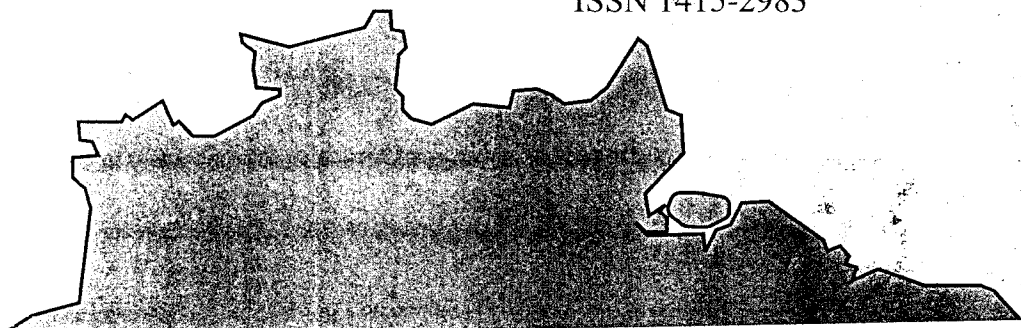


13539

Revista Brasileira de Toxicologia

ISSN 1415-2983



<http://sead.bireme.br/cgi-bin/wil.exe/sead>

BRI9804362

E-Mail:
orlandoap@uol.com.br

Pedido:020811-320

Usuario:Orlando Antonio Pereira

Rev. bras. toxicol
2000 13(1) pags. 5-10 / Corrêa, Cristiana L ; Ferreira,
Mara G ; / Consumo de álcool e gravidez: riscos
decorrentes desta associação [(iah) LILACS id:
271854]

Atendente:BR1.1
Fonte de referência (iah) LILACS id: 271854

Dr Orlando Antonio Pereira
Rua José Camilo da Silva 230
37130-000 - Alfenas - MG
BRASIL

BRI9804362

E-Mail:
orlandoap@uol.com.br



Pedido:020811-320

Rev. bras. toxicol
2000 13(1) pags. 5-10 / Corrêa, Cristiana L ; Ferreira,
Mara G ; / Consumo de álcool e gravidez: riscos
decorrentes desta associação [(iah) LILACS id:
271854]

Local: BR1.1
Opções: BR1.1 / CMT-EXT(ALC)

Atendido / Páginas:

Rejeitado / Motivo:

103 / 117

13539



Brazilian Journal of Toxicology

Órgão Oficial da Sociedade Brasileira de Toxicologia

Consumo de álcool e gravidez: riscos decorrentes desta associação

Cristiana L. Corrêa²; Mara G. Ferreira²; Ione P. Lemonica¹

Resumo

A associação entre o consumo de álcool durante a gestação e o aumento da incidência de efeitos embriofetotóxicos tem sido bem estabelecida, sendo a Síndrome Alcoólica Fetal (SAF) a manifestação mais severa deste efeito. Esta síndrome, em recém nascidos expostos intra uterinamente ao álcool, é caracterizada pela presença de malformações craniofaciais, retardo no crescimento e no desenvolvimento mental. As estimativas de ocorrência da SAF variam consideravelmente e oscilam entre 0,4 a 3,1 casos por 1000 nascimentos, sendo esta incidência significativamente maior entre mulheres alcoolistas (30 a 40%). A quantidade mínima de álcool ingerida capaz de afetar o conceito, assim como os mecanismos pelos quais o álcool exerce sua ação embriofetotóxica ainda não estão bem elucidados, porém diversos estudos têm contribuído para o entendimento destas importantes questões. O objetivo deste trabalho consiste em descrever os efeitos teratogênicos do álcool em humanos e esclarecer sobre as formas de exposição, a ocorrência, os mecanismos de ação e as características clínicas, revisadas recentemente da literatura.

Unitermos: síndrome alcoólica fetal, etanol, gravidez, embriofetotoxicidade.

Abstract

The association between alcohol consumption during pregnancy and an increased incidence of teratogenic effects has been well established. The most severe manifestation of this effect is the Fetal Alcohol Syndrome (FAS), which is characterized by craniofacial malformation, grown retardation and developmental disability in affected children. Estimates of prevalence at birth of FAS range from 0,4 to 3,1 per 1000 births, depending on population, race, socioeconomic status, etc. Incidence is considerably higher among alcoholic women: approximately 30-40% in infants of alcoholic mothers. The minimum daily alcohol intake that affects the fetus and the mechanism of alcohol's toxic effect on the fetus are not well understood, but many studies have contributed to the understanding of these important questions. The following review focuses on major recent findings in this field.

Keywords: fetal alcohol syndrome, ethanol, pregnancy, teratogenesis.

Introdução

O amplo uso social de bebidas alcoólicas por mulheres na idade reprodutiva e o papel do etanol como agente teratogênico têm sido objeto de vários estudos (ARMANT, 1996).

Apesar dos efeitos embriofetotóxicos, resultantes da exposição pré-natal ao etanol, serem reconhecidos desde os tempos bíblicos, só foram formalmente descritos e classificados por volta de 1970 (ABEL, 1997; ARMANT, 1996;

BRIGGS, 1994; HABBICK, 1996; JONES, 1973; KONOVALOV, 1997; KOREN, 1996; KOREN e col, 1996; LEMOINE, 1968; SPAGNOLO, 1993). A Síndrome Alcoólica Fetal (SAF) é a manifestação mais grave deste efeito, apresentando uma combinação de características, que variam desde malformações craniofaciais, retardamento no crescimento, até incapacidade de desenvolvimento mental (KONOVALOV, 1997; SPAGNOLO, 1993; WEKSELMAN, 1995). O termo "Efeito Alcoólico Fetal" (EAF) descreve um padrão patológico menos definido, porém mais freqüente, resultante da

1. Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP

2. Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo – Av. Lineu Prestes, 580 Cidade Universitária– Caixa Postal 66355 – CEP-05508-900– São Paulo – S.P.

ingestão moderada de etanol durante a gravidez (ABEL, 1997; ARMANT, 1996; BRIGGS, 1994; KONOVALOV, 1997; KOREN, 1996; KOREN e col., 1996; SPAGNOLO, 1993; STROMLAND, 1996).

Os efeitos morfológicos e neurocomportamentais observados em humanos tem sido reproduzidos em animais de laboratório, com a finalidade de delinear as causas embriológicas da síndrome alcoólica fetal. Tais estudos demonstram que, embora o etanol possa apresentar efeitos embriofetotóxicos durante toda a gravidez, ele é particularmente danoso ao embrião durante o período da organogênese (ARMANT, 1996; MUNGER, 1996).

Pelo fato do álcool ser uma das substâncias psicoativas mais consumidas pela sociedade, e ser aceito culturalmente, seu uso pode acarretar diversos problemas, uma vez que mais da metade das mulheres jovens bebem socialmente e a maioria das gestações não são planejadas. Desta forma, por haver um desconhecimento do estado gestacional nos primeiros meses, o embrião ficará exposto ao etanol, justamente no período mais crítico e sensível da gestação (KOREN, 1996; KOREN e col., 1996; McGANN, 1997).

Portanto, este trabalho pretende descrever os efeitos teratogênicos do álcool em humanos, bem como as formas de exposição, a ocorrência, as características clínicas e os mecanismos de ação recentemente revisados na literatura. Assim, com um maior entendimento da embriofetotoxicidade do etanol, será possível o desenvolvimento de estratégias efetivas na identificação e prevenção de um dos maiores problemas de saúde pública.

Padrão de consumo de álcool em gestantes

Uma das questões mais discutidas sobre este assunto diz respeito à quantidade mínima de álcool ingerida capaz de afetar o concepto (DUERBECK, 1997).

Em virtude da quantidade de álcool segura ainda não estar determinada e a dose-resposta para os efeitos embriofetotóxicos do etanol não estar bem definida, diversos autores tem recomendado a abstinência de álcool durante todo o período gestacional, como uma forma de evitar os efeitos deletérios do álcool no concepto e na mãe (EGELAND, 1995; KOREN, 1996; KOREN e col., 1996; McGANN, 1997; OLSEN, 1995; UPDATE: TRENDS in, 1995). Contudo, alguns estudos têm demonstrado que a ingestão leve ou moderada de bebidas alcoólicas entre mulheres que conceberam seus filhos sem planejamento, não causou danos mensuráveis nos conceptos (KOREN e col., 1996; SPAGNOLO, 1993).

O uso "social" do etanol faz com que a exposição a este agente químico seja comum durante o início da gestação, quando a maioria das mulheres ainda não sabem que estão grávidas. Por exemplo, nos Estados Unidos, cerca de 2 milhões de gestações ocorrem anualmente entre mulheres que bebem socialmente, e dentre estas, aproximadamente 1 milhão, concebem de forma não planejada, expondo o em-

brião a pequenas quantidades de etanol durante o início da gestação (KOREN e col., 1996).

Estudo realizado pela NMIHS (Nacional Maternal and Infant Healthy Survey - United States) com 13417 mulheres que tiveram seus filhos nascidos em 1988, mostrou que 45,4% das mulheres relataram ter consumido álcool durante os 3 primeiros meses de gestação, antes do conhecimento da gravidez e destas, 20,7% continuaram a consumi-lo. Isto demonstra que um número relativamente elevado de mulheres apresentam risco de gerar uma criança com malformações e/ou problemas neurocomportamentais pela exposição ao etanol durante o período da embriogênese (CDC, 1995d; CDC, 1997b).

Pesquisadores concordam que o consumo de mais de 42,5 g de etanol absoluto por dia (aproximadamente 3 latas de cerveja ou 3 taças de vinho) aumenta consideravelmente o risco de anomalias fetais e o consumo maior do que 60 g de etanol absoluto (equivalente a 3 doses de whisky) por dia ou doses elevadas esporadicamente, durante o período de embriogênese, tem uma forte associação com a SAF (DUERBECK, 1997).

Sendo assim, a exposição ao álcool durante a gravidez representa um espectro de efeitos, que depende de uma série de fatores, tais como a frequência e intensidade da ingestão de bebidas alcoólicas, o tempo de exposição, a duração de uso, o tipo de bebida alcoólica e o histórico de doenças relacionadas ao uso de álcool (LUNDSBERG, 1997).

Ocorrência da Síndrome Alcoólica Fetal

As estimativas da SAF variam consideravelmente de acordo com a população estudada, e segundo Spagnolo, podem oscilar entre 0,4 a 3,1 casos por 1000 nascimentos (SPAGNOLO, 1993). Esta incidência é significativamente maior entre mulheres alcoolistas, onde espera-se que de 30 a 40% dos recém nascidos venham a apresentar tal síndrome (BRIGGS, 1994; SPAGNOLO, 1993; WEKSELMAN, 1995).

Diversos estudos mostram as variações obtidas na prevalência da SAF em determinadas populações (CDC, 1995a; CDC, 1995b; CDC, 1995c; CDC, 1995e; EAGLAND, 1995; CDC, 1997a; SAMPSON, 1997), como pode ser visto na Tabela 1. Entretanto, os dados relatados nestes estudos estão sujeitos a uma série de limitações, que muitas vezes dificultam e subestimam os resultados apresentados (CDC, 1997a). Dentre estas limitações tem-se a interpretação subjetiva dos critérios de diagnóstico clínico, as diferenças na metodologia aplicada (estudos retrospectivos ou prospectivos) e a dificuldade no reconhecimento da SAF e dos efeitos alcoólicos fetais (EAF). Além disso, nas estimativas de populações específicas tem-se uma ampla variação devido em parte às diferenças socioeconômicas, à raça e aos padrões culturais de consumo de álcool (HABBICK, 1996; MILLER, 1995).

Tabela 1. Incidência da Síndrome Alcoólica Fetal (SAF) em populações específicas.

<i>Incidência da SAF / nascimento</i>	<i>População estudada</i>	<i>Período</i>	<i>Referência</i>
0,16/1000	Atlanta	1981-1989	SURVEILLANCE FOR fetal... 1997
0,22/1000	Estados Unidos	1979-1993	UPDATE: TRENDS in... 1995
0,23/1000	Georgia	1989-1992	BIRTH CERTIFICATES as... 1995
2,0/1000	Alaska	1986-1989	EGELAND, 1995
2,7/1000	Índios americanos	1981-1992	USE OF international... 1995
2,8/1000	Seattle	1975-1981	SAMPSON, 1997
3,1/1000	Alaska	1982-1985	EGELAND, 1995
4,6/1000	Cleveland	1979-1981	SAMPSON, 1997

Características clínicas

O diagnóstico da SFA baseia-se em 3 características específicas: a dismorfologia, com presença de anomalias faciais moderadas (Figura 1), o retardo do crescimento intra-uterino e o comprometimento do Sistema Nervoso Central, com deterioração cognitiva, dificuldade no aprendizado, impulsividade, entre outros (BRIGGS, 1994; JOHNSON, 1996; KENNER, 1997; KOREN, 1996; KOREN e col., 1996; LEVERSHA, 1995; SAMPSON, 1997; WEKSELMAN, 1995). Estas características clínicas estão detalhadas na Tabela 2.

Muitas vezes o retardo mental apresentado supera aquele encontrado na Síndrome de Down e, conforme a criança afetada se torna mais velha, as características faciais devidas à síndrome podem regredir, mas a deficiência mental não (DUERBECK, 1997).

Por sua vez, as crianças que apresentam efeitos alcoólicos fetais (EAF) podem exibir dismorfologia menor ou ausência desta, porém podem manifestar aberrações comportamentais ou deficiências cognitivas associadas (WEKSELMAN, 1995).

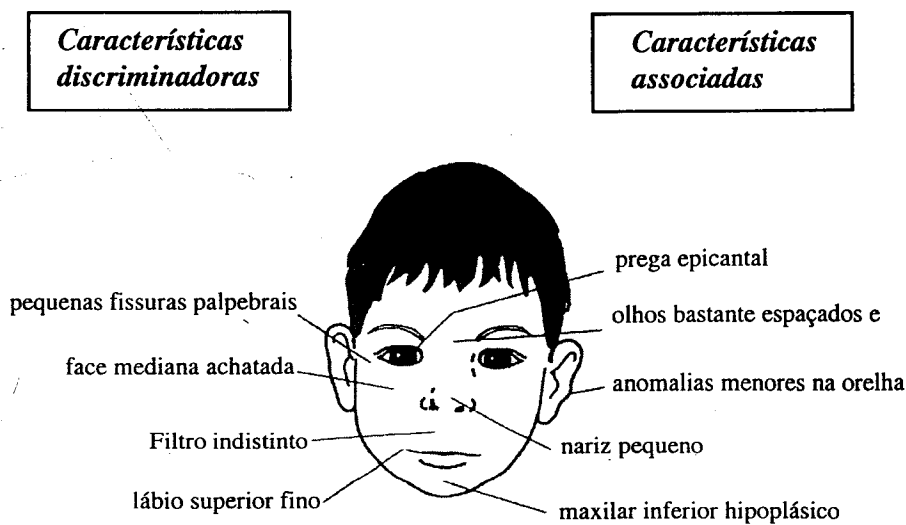


Figura 1. Características faciais comumente encontradas em crianças com Síndrome Alcoólica Fetal.

Tabela 2. Características clínicas da SAF.

Restrição no crescimento	- Decréscimo inferior a 10% no peso e no Comprimento, pré e pós natal
Envolvimento do Sistema Nervoso Central (SNC)	- Hipotonia; - Atraso no desenvolvimento; - Retardo mental moderado a severo; - Disfunção comportamental; - Hiperatividade; - Problemas motores, visuais e auditivos; - Dificuldade com pensamentos abstratos, adaptação social, atenção, memória, coeficiente de inteligência, compreensão verbal, memória de reconhecimento visual, linguagem, tempo de reação, etc.
Anormalidades faciais	- Microcefalia (circunferência da cabeça inferior a 3%) - Dismorfologia facial (ver Figura 1)
Outros	- Cardíacos: defeitos no septo ventricular e atrial, anomalia dos vasos maiores, etc. - Esqueléticos: escoliose, unhas hipoplásicas, xifóide bífido, Quinto dígito pequeno, etc. - Muscular: hérnia no diafragma, etc. - Cutâneo: hemangiomas, hirsutismo na infância; - Genitourinário: hipoplasia labial, defeitos renais, hipoplasia, displasia ou aplasia renal, etc.

Mecanismos tóxicos

Os mecanismos dos efeitos embriofetotóxicos do etanol ainda não estão bem elucidados, pois envolvem uma série de fatores que podem interferir direta ou indiretamente na formação e desenvolvimento do conceito (ACEVEDO, 1997; SPAGNOLO, 1993).

Como resultado da cinética do etanol e por causa das enzimas necessárias para a biotransformação de drogas estarem ausentes no embrião e presentes somente em pequenas quantidades durante o desenvolvimento fetal, o líquido amniótico age como uma reserva de álcool e de seu principal produto de biotransformação, o acetaldeído. Desta forma, o conceito é exposto a ambos os compostos no organismo materno, por longos períodos (DUERBECK, 1997; SAMPSON, 1997; SPAGNOLO, 1993).

Com isso, a etiologia da SAF tem sido atribuída ao potencial mutagênico do acetaldeído, à habilidade do etanol alterar a fluidez da membrana celular e interferir na síntese protéica, entre outros fatores (BRIGGS, 1994; DUERBECK, 1997; SPAGNOLO, 1993). O álcool pode promover alterações nos níveis de prostaglandinas fetais, resultando em vasoconstrição, favorecendo conseqüentemente um quadro de hipóxia crônica no ambiente uterino. O resultado desta hipóxia não é somente o desenvolvimento anormal das cé-

lulas fetais, mas também decréscimo no número absoluto de células, quando comparado com fetos não expostos ao álcool (DUERBECK, 1997; SAMPSON, 1997; SPAGNOLO, 1993).

Estudos recentes sugerem que o etanol, dependendo da dose, pode ser capaz de aumentar o crescimento e desenvolvimento embrionário durante o período de pré e peri-implantação, indicando assim um rompimento da sincronia materno-fetal já no início da embriogênese (ARMAND, 1996).

A deficiência materna de zinco foi proposta como um dos mecanismos primários na dismorfogênese fetal induzida pelo álcool. O consumo excessivo de álcool pode levar a deficiência grave de zinco, provavelmente via hiperzincúria. Contudo, algumas mulheres que tiveram filhos com esta síndrome, mostraram níveis normais de zinco no plasma (SPAGNOLO, 1993).

Em 1991, Duester e Pullarkat, separada e simultaneamente, publicaram uma hipótese sobre um mecanismo causal único da SAF. Esta hipótese é sustentada em parte pelos recentes achados científicos sobre a função e metabolismo do retinol. Recentemente, foi descoberto que o ácido retínico, produto de oxidação do retinol e retinal, é uma molécula de controle ou de sinal do desenvolvimento fetal

normal (WHITMIRE, 1995). Sendo assim, a inibição da síntese de ácido retinóico pelo álcool, pode ter um papel importante na especificação do padrão espacial durante a morfogênese do sistema nervoso e do tecido límbico (SPAGNOLO, 1993).

A placenta é a principal interface materno-fetal na gravidez humana e facilita a transferência de nutrientes essenciais. Portanto, o prejuízo na função celular placentária promovida pelo etanol pode afetar o desenvolvimento fetal adversamente, contribuindo para a fisiopatologia da SFA (ACEVEDO, 1997).

Outro fator que pode contribuir diz respeito às condições maternas, que também afetam a probabilidade de geração de uma criança com malformações (ACEVEDO, 1997). O álcool pode causar malnutrição por deslocar nutrientes devido ao consumo excessivo de calorias sem valor nutricional ou ainda, secundariamente, por prejudicar a digestão e/ou absorção de nutrientes, resultando em complicações gastrointestinais durante seu consumo crônico (AHMED, 1995). Associado à situação nutricional da mãe, tem-se que a gravidez naturalmente promove um estresse no organismo, resultando em aumento da carga de trabalho e das vias metabólicas. Assim sendo, quando repetidas gestações coexistem com mínimos cuidados pré-natais, deficiência nutricional e ingestão freqüente de bebidas alcoólicas, o risco de aparecimento da SAF é aumentado. Uma típica mãe biológica de crianças com esta síndrome, tem idade superior a 30 anos, longa história de alcoolismo e diversas gestações (KENNER, 1997; WEKSELMAN, 1995).

Considerações finais

A associação entre o consumo de álcool durante a gestação e o aumento da incidência de anomalias no desenvolvimento do concepto tem sido bem estabelecida em humanos e em diversas outras espécies de mamíferos (SPAGNOLO, 1993), sendo que o risco de aparecimento da SAF ou EAF parece estar relacionado com a quantidade e freqüência de consumo, assim como com a idade gestacional do embrião ou feto no momento da exposição, não esquecendo dos processos multifatoriais (DUERBECK, 1997; LUNDSBERG, 1997).

Sendo assim, a embriofetotoxicidade do etanol representa um dos maiores problemas de saúde pública em diversos países do mundo, renovando a necessidade de se obter maiores conhecimentos nesta área, para o desenvolvimento de medidas preventivas, para serem tomadas principalmente por profissionais da área da saúde (SPAGNOLO, 1993).

A prevenção da SAF e de outros problemas de nascimento relacionados à ingestão de bebidas alcoólicas somente poderão ser concluídos através de um sistema estratégico e articulado de intervenção, incluindo programas educacionais na comunidade, intervenção terapêutica da mãe alcoólista e a identificação precoce e o acompanhamento das crianças afetadas por tal síndrome (HABBICK, 1996; SPAGNOLO, 1993; WEKSELMAN, 1995).

Referências bibliográficas

- CDC - Centers for Disease Control and Prevention. Update: trends in fetal alcohol syndrome - United States, 1979-1993. *MMWR*, Atlanta, v.44, n.13, p.249-251, 1995a.
- CDC - Centers for Disease Control and Prevention. Birth certificates as a source for fetal alcohol syndrome case ascertainment - Georgia, 1989 - 1992. *MMWR*, Atlanta, v.44, n.13, p.251-253, 1995b.
- CDC - Centers for Disease Control and Prevention. Use of international classification of diseases coding to identify fetal alcohol syndrome - Indian health service facilities, 1981-1992. *MMWR*, Atlanta, v.44, n.13, p.253-261, 1995c.
- CDC - Centers for Disease Control and Prevention. Sociodemographic and behavioral characteristics associated with alcohol consumption during pregnancy - United States, 1988. *MMWR*, Atlanta, v.44, n.13, p.261-263, 1995d.
- CDC - Centers for Disease Control and Prevention. Update: trends in fetal alcohol syndrome - United States, 1979-1993. *JAMA*, Chicago, v.273, n. 18, p. 1406, 1995e.
- CDC - Centers for Disease Control and Prevention. Surveillance for fetal alcohol syndrome using multiple sources - Atlanta, Georgia, 1981-1989. *MMWR*, Atlanta, v. 46, n. 47, p. 1118- 1120, 1997a.
- CDC - Centers for Disease Control and Prevention. Alcohol consumption among pregnant and childbearing-aged women - United States, 1991 and 1995. *MMWR*, Atlanta, v.46, n. 16, p.346-350, 1997b.
- ABEL, E. L. - Was the fetal alcohol syndrome recognised in the ancient near east? *Alcohol Alcohol.*, Oxford, v. 32, n.1, p.3-7, 1997.
- ACEVEDO, C. G.; HUAMBACHANO, A.; PEREZ, E.; ROJAS, S.; BRAVO, I.; CONTRERAS, E. - Effect of ethanol on human placental transport and metabolism of adenosine. *Placenta*, London, v.18, p.387-392, 1997.
- AHMED, F.E. - Toxicological effects of ethanol on human health. *Crit. Rev. Toxicol.*, Boca Raton, v.25, n.4, p.347-367, 1995.
- ARMANT, D.R.; SAUNDERS, D.E. - Exposure of embryonic cells to alcohol: contrasting effects during preimplantation and postimplantation development. *Seminars in Perinatology*, New York, v.20, n.2, p.127-139, 1996.
- BRIGGS, G. G.; FREEMAN, R. K.; YAFEE, S.J. - *A reference guide to fetal and neonatal risk drugs in pregnancy and lactation*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1994, p.343-351.
- DUERBECK, N. B. - Fetal alcohol syndrome. *Comprehensive therapy*, Harvard, v.23, n.3, p.179-183, 1997.
- EGELAND, G. M.; PERHAM-HESTER, K. A.; HOOK, E. B. - Use of capture-recapture analyses in fetal alcohol syndrome surveillance in Alaska. *Am. J. Epidemiol.*, Baltimore, v.141, n.4, p.335-341, 1995.
- HABBICK, B. F.; NANSON, J. L.; SNYDER, R. E.; CASEY, R. E.; SHULMAN, A. L. - Foetal alcohol syndrome in Saskatchewan: unchanged incidence in a 20-year period.

- Canadian Journal of Public Health*, Ottawa, v.87, n.3, p.204-207, 1996.
- JOHNSON, V.P.; SWAYZE II, V.W.; SATO, Y.; ANDREASEN, N. C. – Fetal alcohol syndrome: craniofacial and central nervous system manifestations. *American Journal of Medical Genetics*, New York, v.61, p.329-339, 1996.
- JONES, K. L.; SMITH, D. W. – Recognition of the fetal alcohol syndrome in early infancy. *Lancet*, London, v.2, p. 999-1001, 1973.
- KENNER, C.; D'APOLITO, K. – Outcomes for children exposed to drugs in utero. *J. Obstet. Gynecol. Neonatal Nurs.*, v.26, n.6, p.595-603, 1997.
- KONOVALOV, H. V.; KOVETSKY, N. S.; BOBRYSHV, Y. V.; ASHWELL, K. W. S. – Disorders of brain development in the progeny of mothers who used alcohol during pregnancy. *Early Human Development*, Amsterdam, v.48, p.153-166, 1997.
- KOREN, G. – Alcohol consumption in early pregnancy. *Canadian Family Physician*, Willowdale, v.42, p.2141-2143, 1996.
- KOREN, G.; KOREN, T.; GLADSTONE, J. – Mild maternal drinking and pregnancy outcome: perceived versus true risks. *Clinica Chimica Acta*, Amsterdam, v. 246, p.155-162, 1996.
- LEMOINE, P.; HAROUSSEAU, H.; BORTEYRU, J. P.; et al. – Les enfants de parents alcooliques: anomalies observées à propos de 127 cas. *Quest. Medical*, v.25, p. 476-482, 1968.
- LEVERSHA, A. M.; MARKS, R. E. – The prevalence of fetal alcohol syndrome in New Zealand. *New Zealand Medical Journal*, Wellington, v.108, p.502-505, 1995.
- LUNDSBERG, L. S.; BRACKEN, M. B.; SAFTLAS, A.F. – Low-to-moderate gestational alcohol use and intrauterine growth retardation, low birthweight, and preterm delivery. *Ann. Epidemiol.*, New York, v.7, n.7, p. 498-508, 1997.
- McGANN, K. P.; SPANGLER, J. G. – Alcohol, tobacco, and illicit drug use among women. *Primary care*, Philadelphia, v.24, n.1, p.113-121, 1997.
- MILLER, L. A.; SHAIKH, T. S.; STANTON, C.; MONTGOMERY, A.; RICKARD, R.; KEEFER, S.; HOFFMAN, R. – Surveillance for fetal alcohol syndrome in Colorado. *Public Health Reports*, Washington, v.110, p. 690-697, 1995.
- MUNGER, R. G.; ROMITTI, P. A.; DAACK-HIRSCH, S.; BURNS, T. L.; MURRAY, J. C.; HANSON, J. – Maternal alcohol use and risk of orofacial cleft birth defects. *Teratology*, Philadelphia, v.54, p. 27-33, 1996.
- OLSEN, J.; TUNTISERANEE, P. – Is moderate alcohol intake in pregnancy associated with the craniofacial features related to the fetal alcohol syndrome? *Scan. J. Soc. Med.*, Stockholm, v.23, n.3, p.156-161, 1995.
- SAMPSON, P. D.; STREISSGUTH, A. P.; BOOKSTEIN, F. L.; LITTLE, R. E.; CLARREN, S. K.; DEHAENE, P.; HANSON, J. W.; GRAHAM, J. M. – Incidence of fetal alcohol syndrome and prevalence of alcohol-related neurodevelopmental disorder. *Teratology*, Philadelphia, v. 56, p.317-326, 1997.
- SPAGNOLO, A. Teratogenesis of alcohol. *Ann. Ist. Super. Sanità*, Rome, v.29, n.1, p.89-96, 1993.
- STRÖMLAND, K.; SUNDELIN, K. – Paediatric and ophthalmologic observations in offspring of alcohol abusing mothers. *Acta Paediatr.*, Stockholm, v.85, p.1463-8, 1996.
- WEKSELMAN, K.; SPIERING, K.; HETTEBERG, C.; KENNER, C.; FLANDERMEYER, A. – Fetal alcohol syndrome from infancy through childhood: a review of the literature. *Journal of Pediatric Nursing*, Philadelphia, v.10, n.5, p.296-303, 1995.
- WHITMIRE, D.; BOWEN, J.P.; SHIM, J.Y.; WHITMIRE, P.S. – Computation modeling of a putative fetal alcohol syndrome mechanism. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, v.19. n.6, p.1587-1593, 1995.