



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Alterações cognitivas decorrentes da exposição ao álcool durante a gestação: uma revisão sistemática de literatura

Janna Freire Andrade Lima

Salvador (Bahia)
Outubro, 2018

FICHA CATALOGRÁFICA

Ficha catalográfica elaborada pelo Sistema Universitário de Bibliotecas (SIBI/UFBA),
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Lima, Janna Freire Andrade
Alterações cognitivas decorrentes da exposição ao
álcool durante a gestação: uma revisão sistemática de
literatura / Janna Freire Andrade Lima. -- Salvador,
2018.

34 f.

Orientadora: Suzana Braga de Souza.
TCC (Graduação - Medicina) -- Universidade Federal
da Bahia, Universidade Federal da Bahia, 2018.

1. Etanol. 2. Feto . 3. Sistema nervoso. 4.
Desenvolvimento infantil. 5. Aprendizagem. I. Souza,
Suzana Braga de. II. Título.



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Alterações cognitivas decorrentes da exposição ao álcool durante a gestação: uma revisão sistemática de literatura

Janna Freire Andrade Lima

Professora orientadora: **Dra. Suzana Braga de Souza**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)
Outubro, 2018

Monografia: *Alterações cognitivas decorrentes da exposição ao álcool durante a gestação: uma revisão sistemática de literatura*, de **Janna Freire Andrade Lima**.

Professora orientadora: **Dra. Suzana Braga de Souza**

COMISSÃO REVISORA:

- **Dra. Suzana Braga de Souza** (professora orientadora). **Professora associada de Fisiologia, Departamento de Biorregulação do Instituto de Ciências da Saúde - Universidade Federal da Bahia.**
- **Selma Alves Valente do Amaral Lopes.** **Professora de Pediatria, Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Bahia.**
- **Ivete Maria Santos Oliveira.** **Professora de Psicopatologia, Departamento de Neurociências e saúde mental da Faculdade de Medicina da Bahia.**

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO: Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no VIII Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em ____ de _____ de 2018.

*As misericórdias do Senhor são a causa de não sermos consumidos, porque as suas misericórdias não têm fim; Renovam-se cada manhã; grande é a tua fidelidade.
(Lamentações 3:22,23)*

À minha mãe, Maria de Fátima.

EQUIPE

- Janna Freire Andrade Lima, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA. Correio-e: jannafreires@hotmail.com.
- Dra. Suzana Braga de Souza (Professora orientadora). Professora Associada de Fisiologia, Departamento de Biorregulação do Instituto de Ciências da Saúde - Universidade Federal da Bahia.

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

- Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)
- Instituto de Ciências da Saúde (ICS)

FONTES DE FINANCIAMENTO

- | |
|-----------------------|
| 1. Recursos próprios. |
|-----------------------|

AGRADECIMENTOS

- ◆ À Deus.
- ◆ À minha família pela motivação, paciência e carinho.
- ◆ À doutora Suzana pela orientação.
- ◆ Às professoras Selma e Ivete por fazerem parte da minha comissão revisora.

SUMÁRIO

I. RESUMO	2
II. ABSTRACT	2
III. INTRODUÇÃO	3
IV. OBJETIVO	5
V. METODOLOGIA	6
VI. RESULTADOS	7
VII. DISCUSSÃO	18
VIII. CONCLUSÃO	23
IX. REFERÊNCIAS	24

I. RESUMO

Alterações cognitivas decorrentes da exposição ao álcool durante a gestação: uma revisão sistemática de literatura. O álcool é considerado o agente teratogênico mais frequente na atualidade. A exposição intrauterina a essa droga leva a uma série de desordens graves e permanentes, que podem ser estruturais ou funcionais, dependendo da idade gestacional na qual ocorreu a exposição. O álcool afeta o desenvolvimento sistema nervoso, e em particular causa desordens na cognição. Objetivo: Determinar os efeitos da exposição intrauterina ao álcool na cognição. Metodologia: Revisão sistemática da literatura utilizando as bases de dados PubMed e LILACS, de acordo com o método PRISMA. Resultados e discussão: A maioria dos estudos aponta que os indivíduos expostos ao álcool durante a gestação apresentam resultado cognitivo inferior em diversos aspectos, embora alguns autores relatem resultado cognitivo superior nas exposições leves. Quanto maior o consumo de bebidas alcoólicas, pior o resultado cognitivo.

Palavras chaves: 1. Etanol; 2. Feto; 3. Sistema nervoso; 4. Desenvolvimento infantil; 5. Aprendizagem; 6. Memória.

II. ABSTRACT

Cognitive alterations resulted of alcohol exposure during pregnancy: a systematic bibliographic review. Currently, alcohol is considered the most common teratogenic agent. The intrauterine exposure of this drug leads to a series of severe and permanent disorders, which can be functional or structural, depending on the pregnancy stage that the exposure occurred. The alcohol affects the development of the nervous system and, in particular, causes disorders in the cognitive abilities. Objective: to determine the effects of the intrauterine exposure to alcohol in the cognitive abilities. Methodolgy: Systematic bibliographic review using the databases of PubMed and Lilacs, according to the PRISMA method. Results and discussion: Individuals exposed to alcohol during pregnancy presents inferior cognitive results in many areas. The higher the consumption and the frequency of alcoholic beverages, higher the cognitive deficits. However, the effect of light to moderate exposures is controversial. Conclusion: alcohol consumption during pregnancy must be avoided.

Key-words: 1. Ethanol; 2. Fetus; 3. Nervous System; 4. Infant development; 5. Learning; 6. Memory.

III. INTRODUÇÃO

As drogas estão inseridas no contexto da humanidade há milhares de anos. Os seres humanos buscam usar essas substâncias por diversos motivos, entre eles questões religiosas, sociais, culturais ou motivos de saúde. A partir do século XX o consumo de substâncias psicoativas cresceu sobremaneira, e por conta dos impactos físicos, psíquicos e sociais a dependência química é atualmente considerada problema de saúde pública¹.

Nos últimos anos o consumo de drogas entre as mulheres tem aumentado, e isso pode ser relacionado à mudança no papel social da mulher e ao estímulo midiático ao consumo das drogas, que comumente são relacionadas a fatores positivos. Estudos apontam que a morbidade e mortalidade associada ao uso de drogas pode ser maior nas mulheres, principalmente devido ao uso de álcool, cocaína, maconha e as drogas tranquilizantes e estimulantes².

Outro fator preocupante em relação às mulheres é o fato de que elas podem permanecer usuárias de drogas durante a gestação. Essa prática pode trazer inúmeras consequências, tais como problemas fisiológicos para a gestante e o feto, abandono do pré-natal e desamparo da criança³. Existe certa dificuldade em estabelecer relação de causa e efeito entre as complicações do feto e uma droga específica, pois frequentemente existe associação de múltiplas drogas e outras condições que afetam a saúde do bebê, como infecções sexualmente transmissíveis, subnutrição e pobreza⁴.

As drogas de abuso mais comumente utilizadas na gestação são o álcool, a cocaína, o tabaco e a maconha, sendo esta última a qual as gestantes mais fazem uso⁵. Em estudo realizado no Brasil, a droga mais utilizada pelas gestantes foi o crack, logo seguida do álcool, o que provavelmente tem relação com o menor custo dessas substâncias em comparação com as demais, o que condiz com a realidade socioeconômica do país⁶.

Nos últimos anos observou-se uma tendência de queda nas taxas de mortalidade infantil por causas infecciosas. Por outro lado, há tendência de aumento nas mortes por malformações congênitas, sendo que um fator contribuinte para tal é o uso do álcool, atualmente considerado o agente teratogênico mais comum^{7,8}. Como ainda não foram estabelecidas quantidades seguras do consumo dessa droga na gestação, recomenda-se abstinência completa durante esse período⁵.

O álcool atravessa a placenta e em pouco tempo atinge no líquido amniótico concentrações semelhantes às do sangue materno. Essa substância provoca vasoconstrição no cordão umbilical, e

isso aliado ao fato de que a placenta e o fígado fetal tem capacidade limitada de metabolizá-la farão com que o etanol esteja disponível no líquido amniótico por mais tempo do que no sangue da gestante. O feto ingere o líquido amniótico contendo álcool e até a vigésima semana é capaz de absorver a droga através da pele⁹. Os efeitos da exposição intrauterina ao álcool variam de acordo com o período da gestação. Até a oitava semana podem ser provocadas malformações estruturais, enquanto da oitava à quadragésima semana as alterações são observadas no sistema nervoso central¹⁰.

Ao conjunto de alterações no embrião e feto expostos ao álcool na vida intrauterina dá-se o nome de espectro de desordens fetais alcoólicas (EDFA). Esse espectro compreende os defeitos congênitos relacionados ao álcool, as desordens de neurodesenvolvimento relacionadas ao álcool e a síndrome alcoólica fetal (SAF), que se destaca pela maior gravidade de alterações. Estima-se que no mundo a cada 1000 nascidos vivos 0,5 a 2 crianças apresentem SAF, e para cada uma delas, outras três não apresentem todas as características da síndrome. Como o recém-nascido nem sempre apresenta as alterações características, muitos casos não são diagnosticados nessa idade precoce. O diagnóstico torna-se mais fácil dos dois aos doze anos de idade pois é essa a faixa etária na qual os sintomas clínicos se tornam mais evidentes⁷.

A SAF é caracterizada por três critérios mínimos. Um desses critérios são as dismorfias faciais, que provocam principalmente fissuras palpebrais curtas, um filtro labial pouco proeminente e um lábio superior de espessura reduzida. Outro critério é o déficit de crescimento, que se mantém tanto na vida intrauterina quanto na extrauterina. O critério restante e que leva aos efeitos mais profundos são as anormalidades do sistema nervoso central, que podem ser da estrutura cerebral, da função neurológica ou da circunferência da cabeça. Essas anormalidades terão como consequência uma perturbação da cognição, motricidade e comportamento^{10,11}.

Estudos apontam que quanto maior o nível de exposição ao álcool na vida intrauterina, menor o nível de funcionalidade cognitiva das crianças e adolescentes. O EDFA tem sido relacionado com problemas de memória, aprendizagem, inteligência reduzida, dificuldade de compreensão verbal, vocabulário e QI reduzidos, além de desenvolvimento mental e psicomotor pobre quando comparado às crianças não expostas¹².

A exposição intrauterina ao álcool pode levar a alterações graves e permanentes ao sistema nervoso⁷. Este trabalho teve como objetivo realizar uma revisão sistemática da literatura sobre as alterações cognitivas decorrentes da exposição ao álcool durante a gestação.

IV. OBJETIVO

Descrever as alterações cognitivas decorrentes da exposição ao álcool durante a gestação.

V. METODOLOGIA

Método do estudo:

Este estudo foi realizado através de uma revisão sistemática da literatura utilizando as bases de dados PubMed e LILACS, de acordo com o protocolo PRISMA¹³.

Critérios de busca e de seleção:

Foram incluídos no estudo os trabalhos indexados nos últimos 10 anos (entre os anos 2008 e 2018); nos idiomas português e inglês; que foram realizados em humanos; e que possuem versão completa disponível na internet. Foram excluídos do estudo os trabalhos: que não atenderam os critérios de inclusão; que não atendem ao objetivo proposto; que estão duplicados; e cuja metodologia é uma revisão de literatura. No PubMed foram ativados os filtros “Full text”, “published in the last 10 years”, “Humans”, “English”, “Portuguese” e foram usadas as palavras chave “alcohol AND prenatal AND cognition”. Na base de dados LILACS foi feita uma busca avançada com as palavras chave “alcohol AND fetus AND cognition”, sendo ativado o filtro “inglês” e selecionados os artigos indexados a partir de 2008.

Variáveis pesquisadas:

As variáveis pesquisadas foram: álcool, gestação, cognição, função adaptativa, capacidade aritmética, capacidade de reconhecer emoções, função executiva, escore escolar, QI, anormalidades neuroanatômicas, linguagem, integração visual-motora, capacidade de resolver problemas, planejamento, memória, memória de trabalho.

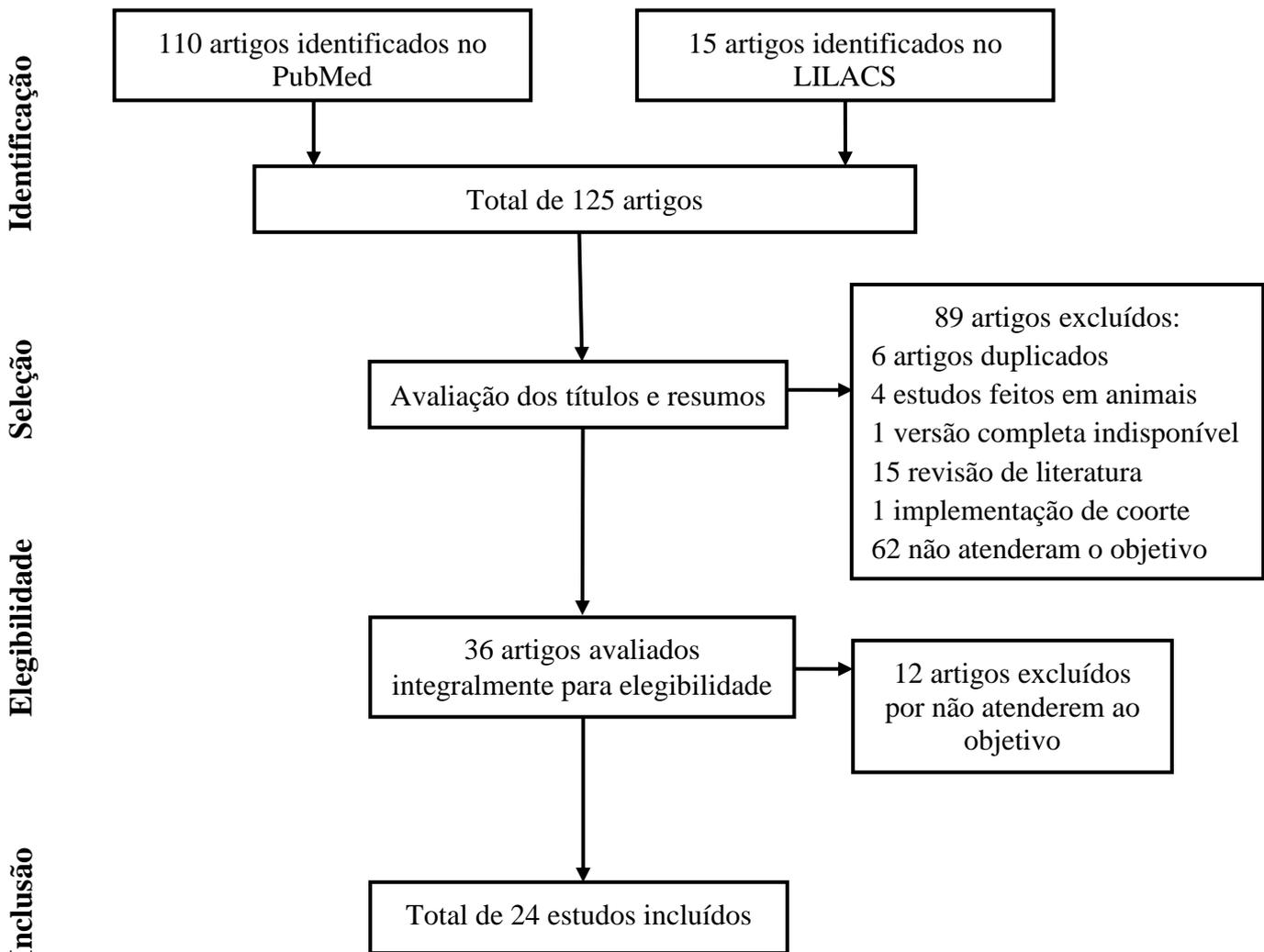
Considerações éticas, bioéticas e deontológicas:

Neste estudo não se aplicou a submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), uma vez que se trata de uma revisão sistemática da literatura.

VI. RESULTADOS

De acordo com a metodologia referida, foram encontrados 110 artigos no PubMed e 15 artigos no LILACS, totalizando 125 artigos. Após a leitura dos títulos e resumos e aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram excluídos 89 artigos. Restaram, então, 36 artigos, e após leitura completa 12 foram excluídos por não atenderem ao objetivo proposto. Dessa forma, foram incluídos 24 artigos para análise qualitativa. Maior detalhamento da seleção dos artigos foi demonstrado na figura a seguir (Figura). Os principais resultados encontrados pelos estudos selecionados são demonstrados no Quadro 1, e o segundo quadro (Quadro 2) contém informações acerca da metodologia.

Figura – Fluxograma de seleção dos artigos



Quadro 1–Principais resultados dos artigos selecionados na base de dados Pubmed e Lilacs

Artigo	Autor/ano	Principais resultados
Relationships between Head Circumference, Brain Volume and Cognition in Children with Prenatal Alcohol Exposure.	Treit et al., 2016 ¹⁴	Os grupo exposto ao álcool na gestação teve resultado pior em todos os testes cognitivos realizados, menor circunferência da cabeça e menor volume cerebral. Não houve correlação estatisticamente significativa entre a circunferência e volume do cérebro e pontuação cognitiva.
Prenatal alcohol exposure, adaptive function, and entry into adult roles in a prospective study of young adults.	Lynch et al., 2015 ¹⁵	Comparando indivíduos expostos ao álcool na gestação com diferentes graus de comprometimento, os pesquisadores encontraram pior resultado cognitivo naqueles com dismorfismo. Os indivíduos expostos sem comprometimento na cognição foram os que tiveram melhor resultado nos testes, mesmo quando comparados com controles saudáveis.
Volume changes and brain-behavior relationships in white matter and subcortical gray matter in children with prenatal alcohol exposure.	Gautam et al., 2015 ¹⁶	Indivíduos expostos ao álcool na gestação apresentaram de forma significativa volumes menores em todo o cérebro, piores escores aritméticos e maiores problemas de atenção e conduta. Aspectos da cognição se relacionaram com o aumento de volume das regiões frontal, temporal e parietal.
Emotion recognition in children with Fetal Alcohol Spectrum Disorders.	Kerns et al., 2016 ¹⁷	As crianças expostas ao álcool avaliadas tiveram resultado pior nos testes, principalmente QI, funcionalidade social e discriminação de emoções através das expressões faciais e entonação da fala. Essa dificuldade em interpretar emoções esteve relacionada com pior comportamento adaptativo, problemas comportamentais e de relacionamento interpessoal.
Association of fatty acid ethyl esters in meconium and	Min et al., 2015 ¹²	Níveis elevados de ésteres etílicos de ácidos graxos no mecônio foram relacionados com pior resultado nos testes de compreensão verbal, menor índice de memória de

cognitive development during childhood and adolescence.		trabalho e QI mais baixo. Não foi encontrada relação com o índice de raciocínio perceptivo e de velocidade de processamento.
Prevalence and characteristics of fetal alcohol spectrum disorders.	May et al., 2014 ¹⁸	As crianças com distúrbio do espectro alcoólico fetal apresentaram resultado significativamente pior nos testes que avaliaram QI verbal, memória de trabalho, capacidade geral e conceitual e comportamento adaptativo.
Effects of prenatal alcohol exposure on the development of white matter volume and change in executive function.	Gautam et al., 2014 ¹⁹	Os indivíduos expostos apresentaram volume menor de substância branca e pior desempenho em todos os testes cognitivos, principalmente flexibilidade mental, atenção, memória de trabalho verbal e recordação livre.
Effect of prenatal alcohol exposure on childhood academic outcomes: contrasting maternal and paternal associations in the ALSPAC study.	Alati et al., 2013 ²⁰	O estudo apontou que já existe associação entre o consumo moderado e mais frequente de álcool pela gestante e uma menor capacidade acadêmica nos filhos, mas não houve associação com o consumo leve.
Prenatal alcohol exposure and offspring cognition and school performance. A 'Mendelian randomization' natural experiment.	Zuccolo et al., 2013 ²¹	Neste estudo os pesquisadores encontraram associação positiva entre o consumo moderado de álcool no primeiro trimestre da gestação e a pontuação escolar das crianças, mas o consumo alto provocou efeito prejudicial notas.
Maternal alcohol consumption producing fetal alcohol spectrum disorders (FASD):	May et al., 2013 ²²	Os autores observaram que quanto maior a quantidade de álcool consumida durante a gestação maiores os problemas com QI não verbal, comportamento problemático, atenção da criança e problemas na memória de trabalho.

quantity, frequency, and timing of drinking.		
Light drinking versus abstinence in pregnancy - behavioural and cognitive outcomes in 7-year-old children: a longitudinal cohort study.	Kelly et al., 2013 ²³	Neste trabalho foi observado que as crianças nascidas de mães bebedoras leves tiveram menor dificuldade comportamental e testes cognitivos mais favoráveis que as nascidas de mães abstêmias para leitura, matemática e habilidades espaciais.
A longitudinal study of the long-term consequences of drinking during pregnancy: heavy in utero alcohol exposure disrupts the normal processes of brain development.	Lebel et al., 2012 ²⁴	Os autores observaram pior desempenho nos testes do grupo exposto ao álcool em relação aos controles, sendo significativamente menor para o QI. Os indivíduos expostos apresentaram menor volume de substância branca e menores variações de volume com o tempo que os controles.
Higher functioning children with prenatal alcohol exposure: is there a specific neurocognitive profile?	Quattlebaum et al., 2013 ²⁵	As análises encontraram pontuações piores no grupo exposto em todos os aspectos avaliados, incluindo funcionamento executivo, atenção, memória de trabalho e visuoespacial, abstração linguística, comportamento adaptativo, funcionamento emocional, comportamento e cognição social.
Caudate volume predicts neurocognitive performance in youth with heavy prenatal alcohol	Fryer et al., 2012 ²⁶	Neste estudo o grupo exposto teve resultados piores em todos os testes cognitivos, principalmente em relação ao QI, e volume cerebral menor. O volume dos núcleos caudados foi considerado preditor do desempenho neuropsicológico.

exposure.		
Cognitive and social development in preschool children born to women using substances.	Irner et al., 2012 ²⁷	Neste estudo os pesquisadores encontraram resultado significativamente pior nos testes cognitivos do grupo exposto ao álcool comparados aos expostos a polidrogas ou nenhuma droga. Essa diferença surgiu apenas na idade pré-escolar.
Developmental cortical thinning in fetal alcohol spectrum disorders.	Zhou et al., 2011 ²⁸	Os participantes expostos ao álcool tiveram resultado geral nos testes cognitivos menor que o padrão, e a diferença foi significativa para memória, habilidades visuomotoras, vocabulário, matemática e leitura. Além disso, o volume total do cérebro e o volume cortical estiveram reduzidos neste grupo, e não houve correlação significativa entre os escores cognitivos e a espessura cortical.
Understanding specific effects of prenatal alcohol exposure on brain structure in young adults.	Chen et al., 2012 ²⁹	A análise apontou que a exposição pré-natal ao álcool afetou de forma significativa o volume total do cérebro e o QI, de forma que quanto maior a quantidade de álcool utilizada, menor o volume e o QI, o que não foi observado nos não expostos.
Neuropsychological comparison of children with heavy prenatal alcohol exposure and an IQ-matched comparison group.	Vaurio et al., 2011 ³⁰	Este estudo apontou que os indivíduos expostos tiveram, no geral, um resultado pior nos testes, principalmente para os que avaliavam aprendizagem verbal, memória e problemas de comportamento, cuja diferença foi significativa.
Inter-hemispheric functional connectivity disruption in children with prenatal alcohol exposure.	Wozniak et al., 2011 ³¹	Os autores observaram que os indivíduos expostos tiveram resultado significativamente pior em todos os aspectos neuropsicológicos e menores conexões inter-hemisféricas. A relação entre a medida da conexão inter-hemisférica e o funcionamento cognitivo não foi significativa.
Neurodevelopmental	Chasnoff et al.,	Os autores observaram que os indivíduos com síndrome

functioning in children with FAS, pFAS, and ARND.	2010 ³²	alcoólica fetal apresentaram resultados cognitivos piores que portadores da síndrome alcólica fetal parcial e distúrbio do neurodesenvolvimento relacionado ao álcool, que por sua vez tiveram resultado semelhantes nos testes.
Sensory processing and adaptive behavior deficits of children across the fetal alcohol spectrum disorder continuum.	Carr et al., 2010 ³³	Foram encontrados resultados piores nos testes cognitivos dos indivíduos diagnosticados com síndrome alcoólica fetal parcial e transtorno do desenvolvimento neurológico relacionado ao álcool quando comparados com aqueles com histórico de exposição à droga, mas sem critérios para diagnóstico do transtorno.
Social information processing skills in children with histories of heavy prenatal alcohol exposure.	McGee et al., 2009 ³⁴	Foi observado que o grupo exposto teve resultado pior nos testes, principalmente aqueles com diagnóstico de síndrome alcoólica fetal. Além disso, houve uma provável relação entre a dificuldade em processar informações sociais e um pensamento crítico mais fraco e menor habilidade de resolver problemas.
Executive function deficits in children with fetal alcohol spectrum disorders (FASD) measured using the Cambridge Neuropsychological Tests Automated Battery (CANTAB).	Green et al., 2009 ³⁵	A análise demonstrou que os indivíduos expostos ao álcool na gestação tiveram mais dificuldade para resolver as tarefas propostas e aqueles com síndrome alcoólica fetal tiveram resultado pior que os que tem a síndrome parcial ou transtorno do neurodesenvolvimento relacionado ao álcool.
Light drinking in pregnancy, a risk for behavioural problems and cognitive deficits at 3 years of age?	Kelly et al., 2009 ³⁶	Os autores observaram que as crianças filhas de mães que beberam pouco durante a gravidez tiveram menos dificuldades nos testes cognitivos quando comparadas com as crianças cujas mães não ingeriram álcool durante esse período, enquanto àquelas filhas de mães cujo consumo foi moderado, pesado ou compulsivo tiveram piores resultados.

Fonte: criado pela autora

Quadro 2 – Aspectos da metodologia dos artigos selecionados

Título	Tipo de estudo	Local	N	População	Faixa etária
Relationships between Head Circumference, Brain Volume and Cognition in Children with Prenatal Alcohol Exposure ¹⁴	Caso- controle	Canadá	289	Pacientes de clínicas canadenses de diagnóstico do Transtorno Alcoólico fetal e controles saudáveis recrutados por meio de publicidade	Idade média de 12 anos
Prenatal alcohol exposure, adaptive function, and entry into adult roles in a prospective study of young adults ¹⁵	Caso- controle	Estados Unidos da América	236	Afro-americanos de baixa condição socioeconômica acompanhados em um hospital de Atlanta e alunos de escolas de educação especial	Acompanhamento ao nascimento, aos 7 anos de idade e em meados da adolescência
Volume changes and brain-behavior relationships in white matter and subcortical gray matter in children with prenatal alcohol exposure ¹⁶	Caso - controle	Califórnia e África do Sul	139	Pacientes de clínicas de referência, participantes de estudos anteriores ou recrutados por meio de publicidade	Idade média de 12 anos
Emotion recognition in children with Fetal Alcohol Spectrum Disorders ¹⁷	Caso- controle	Canadá	44	Os pacientes expostos ao álcool foram recrutados por meio de anúncios distribuídos a profissionais que atendem a esses pacientes	Crianças de 8 a 14 anos
Association of fatty acid ethyl esters in meconium and cognitive development during childhood and adolescence ¹²	Análise de coorte prospectiva	Estados Unidos da América	216	Crianças nascidas entre setembro de 1994 a junho de 1996 em um hospital urbano	Crianças foram avaliadas aos 9, 11 e 15 anos de idade

Prevalence and characteristics of fetal alcohol spectrum disorders ¹⁸	Caso-controle	Estados Unidos da América	1433	70,5% das crianças matriculadas na primeira série em todas as escolas de uma cidade do centro-oeste dos EUA e encaminhamentos de professores. Os controles foram selecionados aleatoriamente nas escolas	Crianças de 6 a 7 anos de idade
Effects of prenatal alcohol exposure on the development of white matter volume and change in executive function ¹⁹	Caso-controle	Los Angeles, Califórnia	103	Recrutamento através de publicidade	Crianças de 6 a 17 anos, com idade média de 12
Effect of prenatal alcohol exposure on childhood academic outcomes: contrasting maternal and paternal associations in the ALSPAC study ²⁰	Análise de coorte	Inglaterra	7062	Mulheres grávidas em Bristol, Sudoeste da Inglaterra	Desempenho avaliado aos 11 anos
Prenatal alcohol exposure and offspring cognition and school performance. A 'Mendelian randomization' natural experiment ²¹	Análise de coorte	Inglaterra	12000	Mulheres grávidas em Bristol, Sudoeste da Inglaterra	Desempenho avaliado aos 8 e 11 anos de idade
Maternal alcohol consumption producing fetal alcohol spectrum disorders (FASD): quantity, frequency, and timing of drinking ²²	Caso-controle	África do Sul	357	Crianças com suspeita de TEAF e controles selecionados aleatoriamente	Em média 6 anos de idade
Light drinking versus abstinence in	Análise	Reino	10534	Crianças nascidas entre 2000 e 2002 selecionadas	Entrevista aos 9 meses

pregnancy - behavioural and cognitive outcomes in 7-year-old children: a longitudinal cohort study ²³	de coorte	Unido		através de um cadastro governamental	completos das crianças e avaliação cognitiva aos 3 anos de idade
A longitudinal study of the long-term consequences of drinking during pregnancy: heavy in utero alcohol exposure disrupts the normal processes of brain development ²⁴	Caso-controle	Califórnia e África do Sul	133	Recrutamento através de estudos locais sobre a temática, anúncios, boca a boca ou registros nacionais	-
Higher functioning children with prenatal alcohol exposure: is there a specific neurocognitive profile? ²⁵	-	Califórnia	129	Recrutamento através de outro trabalho que investigou exposição pré-nata ao álcool e déficits sociais	Crianças de 6 a 12 anos
Caudate volume predicts neurocognitive performance in youth with heavy prenatal alcohol exposure ²⁶	Caso-controle	Califórnia	28	Seleção a partir de participantes de uma coorte retrospectiva matriculados em um curso na Universidade Estadual de San Diego	Jovens de 9 a 21 anos, idade média de 13 anos
Cognitive and social development in preschool children born to women using substances ²⁷	Análise de coorte	Dinamarca	101	Gestantes que fizeram parte de um programa de acompanhamento pré e pós natal nos hospitais FamilyCenter , Copenhagen University Hospital, ou Hvidovre in Denmark no período de 1993-95	Crianças dos 3 aos 7 anos de idade
Developmental cortical thinning in	-	Canadá	33	Recrutamento através de clínicas de referência de	Idade entre 6 e 30 anos

fetal alcohol spectrum disorders ²⁸				transtorno do espectro alcoólico fetal e comunidades de referência	
Understanding specific effects of prenatal alcohol exposure on brain structure in young adults ²⁹	Caso-controle	-	94	Amostra recrutada entre os participantes de uma coorte	Análise do desempenho cognitivo ao nascimento, aos 7 anos de idade e meia adolescência
Neuropsychological comparison of children with heavy prenatal alcohol exposure and an IQ-matched comparison group ³⁰	Caso-controle	Califórnia	110	Recrutamento a partir de um estudo maior de coorte sobre teratogenicidade do álcool	Crianças de 6 a 16 anos de idade
Inter-hemispheric functional connectivity disruption in children with prenatal alcohol exposure ³¹	Caso-controle	Minnesota	44	Recrutamento numa clínica de referência e controles recrutados através de anúncios	Crianças de 10 a 17 anos de idade
Neurodevelopmental functioning in children with FAS, pFAS, and ARND ³²	-	Estados Unidos da América	78	Crianças adotivas e adotadas	Crianças de 6 anos a 11 anos e 11 meses
Sensory processing and adaptive behavior deficits of children across the fetal alcohol spectrum disorder continuum ³³	-	Canadá	46	Participantes recrutados de uma amostra original de outro estudo realizado	Crianças de 3 a 14 anos de idade
Social information processing skills	Caso-	Califórnia	52	Crianças recrutadas de uma coorte sobre a	Crianças de 7 a 11 anos

in children with histories of heavy prenatal alcohol exposure ³⁴	controle			teratogenicidade do álcool	
Executive function deficits in children with fetal alcohol spectrum disorders (FASD) measured using the Cambridge Neuropsychological Tests Automated Battery (CANTAB) ³⁵	Caso - controle	Canadá	189	Crianças recrutadas em clínicas locais de referência em diagnóstico	Crianças de 8 a 15 anos
Light drinking in pregnancy, a risk for behavioural problems and cognitive deficits at 3 years of age? ³⁶	Análise de coorte	Reino Unido	12500	Crianças nascidas entre 2000 e 2002 selecionadas através de um cadastro governamental.	Entrevista aos 9 meses completos das crianças e avaliação cognitiva aos 3 anos de idade

Fonte: criado pela autora

VII. DISCUSSÃO

VII.I Efeitos cognitivos da exposição ao álcool durante a gestação

A maioria dos estudos encontrou resultado pior nos testes cognitivos aplicados em indivíduos expostos ao álcool na gestação quando comparados com controles saudáveis^{12, 14,16,17,18,19,22,24,25,26,27,29,30,31,32,34,35} ou escores padrão²⁸. As crianças expostas ao álcool tiveram resultado cognitivo pior mesmo quando comparadas com aquelas expostas a polidrogas, diferença esta que só pôde ser identificada na idade pré-escolar²⁷.

Alguns autores avaliaram a influência da quantidade de álcool ingerida, e quantidades altas sempre estiveram relacionadas a déficits cognitivos maiores^{20,36}; quanto maior a quantidade²² e a frequência²⁰ no consumo, maiores os problemas na cognição. No entanto, o consumo moderado ora esteve relacionado a déficits^{20,36} e ora se relacionou com resultado superior nos testes cognitivos, quando a ingestão ocorreu no primeiro trimestre da gestação²¹. Já para as crianças filhas de mães bebedoras leves, não houve relação entre o consumo e a cognição²⁰ ou esta relação foi positiva^{23,36}.

Quando as comparações foram feitas entre os diferentes grupos afetados pela exposição pré-natal ao álcool, Lynch et al. (2015) relatou que os indivíduos dismórficos apresentaram pior desempenho cognitivo que os grupos de indivíduos sem dismorfismo e afetados cognitivamente e o grupo dos não dismórficos e não afetados cognitivamente. O autor relata ainda que este último grupo apresentou melhor desempenho nos testes, mesmo quando comparado com controles saudáveis¹⁵.

Quando comparados quanto ao diagnóstico, foi observado que aqueles com diagnóstico de síndrome alcoólica fetal tem resultado pior nos testes cognitivos que os portadores da síndrome parcial ou de transtorno do neurodesenvolvimento relacionado ao álcool^{32,34,35}. Carr et al. (2010), por sua vez, analisou seus resultados agrupando os indivíduos com diagnóstico de síndrome alcoólica fetal parcial, transtorno do neurodesenvolvimento relacionado ao álcool e histórico de exposição ao álcool sem critérios para o transtorno, encontrando resultado pior nos testes aplicados nos dois primeiros grupos³³.

O desempenho cognitivo geral foi avaliado pelo quociente de inteligência (QI), e todos os pesquisadores que realizaram uma avaliação desse parâmetro encontraram QI menor nos indivíduos expostos ao álcool na gestação^{12,14,17,18,21,22,24,26,27,29,31,32,33}. Também foi observado pior desempenho escolar^{20,32}, com médias escolares mais baixas, menos anos de estudo¹⁵ e pior pontuação no Key Stage^{20,21}. Entretanto, Lynch et al. (2015) encontrou em sua amostra uma porcentagem maior de

pessoas frequentando a faculdade ou universidade no grupo de expostos ao álcool mas não cognitivamente afetados, quando comparados com controles saudáveis¹⁵. Chasnoff et al. (2010) não encontrou diferenças entre as habilidades acadêmicas dos indivíduos com diagnóstico de síndrome alcoólica fetal, da síndrome parcial ou do transtorno do neurodesenvolvimento relacionado ao álcool³².

Alguns autores testaram habilidades específicas em matemática, e os indivíduos expostos ao álcool também obtiveram resultado pior nesse quesito^{14,16,28}, embora Kelly et al. (2013) tenha encontrado resultado superior para as crianças filhas de mães bebedoras leves quando comparadas a controles saudáveis²³. Irner TB et al. (2012) e Wozniak JR et al. (2011) encontraram prejuízos no raciocínio dos indivíduos expostos ao álcool^{27,31}.

Em relação à linguagem, os indivíduos expostos ao álcool durante a gestação obtiveram resultado pior nos testes que avaliaram leitura e escrita¹⁴, compreensão verbal^{12,31}, flexibilidade mental¹⁹ e abstração linguística²⁵ quando comparadas com controles não expostos. Zhou et al. (2011) encontrou resultado pior que o padrão para as habilidades verbais dos indivíduos expostos, incluindo leitura e vocabulário²⁸.

Quando comparados com controles de QI semelhante, os indivíduos expostos ao álcool obtiveram pior desempenho nos testes que avaliaram linguagem receptiva e expressiva e fluência verbal³⁰. Kerns et al. (2016), por sua vez, relatou que as crianças expostas ao álcool tiveram menor capacidade de discriminar emoções através da mímica facial e da prosódia, o que esteve relacionado com pior comportamento adaptativo, problemas comportamentais e de relacionamento interpessoal¹⁷. O estudo de Kelly et al. (2013) foi o único que relatou resultado superior para os indivíduos expostos acerca da linguagem, e isto ocorreu em testes que avaliaram a leitura²³.

Numerosos estudos relataram um comprometimento na atenção dos indivíduos expostos ao álcool na vida intra-uterina^{14,16,19,22,25,28,30}. Foi relatado também um comprometimento da função executiva²⁵, principalmente naqueles com diagnóstico de síndrome alcoólica fetal³², tendo sido observado nesse grupo mais dificuldade na realização das tarefas¹⁷, maior número de erros^{17,35}, menor tempo pensando e traçando estratégias para resolvê-las³⁵, e maior tempo para completá-las^{27,35}. Kelly et al. (2009) mais uma vez encontrou resultados que divergiram dos demais, descrevendo que em sua amostra as crianças filhas de mães que beberam pouco durante a gravidez tiveram menos dificuldades nos testes cognitivos, quando comparadas com as crianças cujas mães não ingeriram álcool durante esse período³⁶.

Estudos também relataram prejuízo na função adaptativa^{15,18,25}. Carr et al. (2010) encontrou relação significativa entre o comportamento adaptativo e o processamento sensorial, apontando uma influência de uma dessas variáveis sobre a outra³³.

Dos estudos selecionados somente três pesquisaram alterações nas habilidades motoras. Entre esses, Irner et al. (2012) encontrou um comprometimento nas crianças expostas ao álcool, mesmo quando comparadas a crianças filhas de mães usuárias de polidrogas²⁷. Zhou et al. (2011), por sua vez, obteve resultado inferior ao padrão nas crianças expostas ao álcool no período intra-uterino²⁸. Vaurio et al. (2011) também encontrou resultado pior para os indivíduos expostos ao álcool, que foram comparados a controles saudáveis e controles de QI semelhante, atenuando a interferência do QI na análise³⁰.

Lynch et al. (2015) relatou menor independência nas atividades da vida e menor participação social num grupo de pacientes dismórficos com comprometimento cognitivo pela exposição ao álcool¹⁵. McGee et al. (2009), encontrou correlação entre a capacidade de resolver problemas e de processar informação social, indicando que um pensamento crítico mais fraco e menor habilidade de resolver problemas pode ser consequência da dificuldade em processar informações sociais³⁴. Como o QI do grupo exposto foi significativamente menor, os autores buscaram excluir esse possível fator confundidor e as diferenças foram atenuadas, mas os déficits cognitivos permaneceram³⁴.

A memória foi outro tópico da cognição que esteve alterado nas crianças expostas ao álcool, de forma geral²⁸ ou em seus diversos aspectos: memória de trabalho^{12,18,22,25,31}, memória de trabalho verbal¹⁹, recordação livre^{19,26}, recuperação de dígitos e blocos¹⁴ e memória visuoespacial²⁵.

Estudos encontraram resultado pior nos testes de avaliação do comportamento daqueles indivíduos expostos ao álcool^{14,24,25} e maiores problemas de conduta¹⁶, comportamento problemático²² e comportamento patológico³⁰. Kelly et al., (2009 e 2013), no entanto, encontraram menor dificuldade comportamental e menos problemas de conduta nas crianças filhas de mães bebedoras leves quando comparadas com controles saudáveis^{23,36}. Chasnoff et al., (2010) não encontrou diferenças entre o comportamento dos indivíduos com diagnóstico de síndrome alcoólica fetal, da síndrome parcial ou do transtorno do neurodesenvolvimento relacionado ao álcool³². Carr et al. (2010) pesquisou em sua amostra uma correlação entre o comportamento e o QI, mas não encontrou relação significativa entre essas duas variáveis³³.

Kelly et al. (2013) encontrou em sua amostra testes cognitivos de habilidades espaciais mais favoráveis nas crianças nascidas de mães bebedoras leves quando comparadas a crianças filhas de mães abstêmias. Nenhum outro estudo descreveu ter realizado testes cognitivos para avaliar tal variável²³.

Vaurio et al. (2011) selecionou uma amostra pareando casos e controles de QI semelhante para avaliar se os déficits cognitivos se devem de fato à exposição ao álcool na gestação ou estão relacionados ao QI mais baixo, anulando o efeito deste possível fator confundidor³⁰. Porém, a análise dos seus resultados não permitiram chegar a uma conclusão³⁰. McGee et al. (2009) também fizeram uma análise estatística com o objetivo de excluir a influência da variável QI em seu estudo, já que o grupo exposto ao álcool obteve QI significativamente menor³⁴. Após a análise, a diferença entre o grupo caso e os controles saudáveis foi atenuada, mas os déficits permaneceram³⁴.

Kelly et al. (2009) obteve resultados que divergem da maioria dos demais estudos, pois descreveu que as crianças cujas mães beberam pouco na gravidez tiveram resultado cognitivo superior que as crianças filhas de mães abstêmias ou filhas de mães que ingeriram volumes maiores de álcool³⁶. Em alguns aspectos da cognição essa relação foi atenuada pelo ajuste dos fatores socioeconômicos, mas continuou significativa³⁶. Kelly et al. (2013) também obteve resultados controversos aos demais e semelhantes aos do estudo citado anteriormente, pois em sua amostra as crianças filhas de bebedoras leves obtiveram resultado superior quando comparadas com filhas de mães abstêmias²³. Após análise excluindo fatores confundidores, que eram marcadores do contexto familiar, a diferença perdeu a significância estatística em alguns aspectos, tornando os dois grupos semelhantes²³. Esses achados merecem destaque pois ambos os estudos são relevantes do ponto de vista metodológico, com N expressivo e amostragem adequada.

VII.II Outras observações relatadas devido a exposição ao álcool durante a gestação

Lynch et al. (2015) relatou que os adultos-jovens expostos ao álcool na gestação com dismorfismo e alterações na cognição apresentaram pior status socioeconômico, eram menos empregados e apresentaram maior chance de estarem desempregados¹⁵.

Estudos encontraram menor circunferência da cabeça¹⁴, menor volume cerebral total^{14,16,26,29}, menor volume de substância branca^{19,24}, menor variação de volume com o tempo²⁴ e menores conexões funcionais inter-hemisféricas³¹ nos indivíduos expostos ao álcool na gestação. Não foi encontrada correlação estatisticamente significante entre a circunferência e volume total do cérebro e

a pontuação cognitiva¹⁴, e também não houve relação entre esta e o tamanho das conexões inter-hemisféricas³¹.

Porém, outros autores conseguiram encontrar relações significativas entre a variação do volume cerebral com o tempo e alteração da capacidade cognitiva^{16,19,24} ou entre o volume de áreas cerebrais específicas e o desempenho neuropsicológico, podendo essas relações serem consideradas preditoras da cognição²⁶. Chen et al. (2012) encontrou no seu estudo que quanto maior a quantidade de álcool utilizada, menor o volume cerebral²⁹.

Min et al. (2015) encontrou correlação entre níveis elevados de ésteres etílicos de ácidos graxos no mecônio e alterações cognitivas, podendo a dosagem desta substância servir como possível marcador para identificar o risco de atraso no desenvolvimento cognitivo secundário a exposição ao álcool¹².

VIII. CONCLUSÃO

A partir da análise dos trabalhos selecionados, pôde-se perceber que inúmeras alterações cognitivas podem ser relacionadas à exposição ao álcool na gestação. Em sua maioria, essas alterações são maléficas e causam grande impacto para o desenvolvimento das crianças, principalmente se tratando do consumo intenso dessa droga. São necessários mais estudos avaliando o impacto do consumo leve a moderado, pois é precipitado concluir que este é indiferente ou benéfico. Por ora, é prudente evitar o consumo de álcool durante a gestação, já que não existem evidências de quantidades seguras.

IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pratta EMM, Santos MA. O Processo Saúde-Doença e a Dependência Química: Interfaces e Evolução. *Psic.: Teor. e Pesq* 2009 Abr-Jun;25 (2):203-211.
2. Marangoni SR, Oliveira MLF. Fatores desencadeantes do uso de drogas de abuso em mulheres. *Texto Contexto Enferm* 2013 Jul-Set;22(3):662-70.
3. Yabuuti PLK, Bernardi CCF. Perfil de gestantes usuárias de drogas atendidas em um centro de atenção psicossocial. *Revista Baiana de Saúde Pública* 2014 Abr-Jun;38(2):344-356.
4. Silva CA. O consumo de drogas lícitas e/ou ilícitas na gestação: repercussões sobre a saúde do recém-nascido. Porto Alegre. Trabalho de conclusão de curso [Bacharel em Enfermagem] – Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2014.
5. Yamaguchi ET, Cardoso MMSC, Torres MLA, Andrade AG. Drogas de abuso e gravidez. *Rev. Psiqu. Clín* 2008 Fev;1:44-47.
6. Maia JÁ, Pereira LA, Menezes FA. Consequências do uso de Drogas durante a gravidez. *Revista Enfermagem Contemporânea* 2015 Jul-Dez;4(2):121-128.
7. Mesquita MA, Segre CAM. Frequência dos efeitos do álcool no feto e padrão de consumo de bebidas alcoólicas pelas gestantes de maternidade pública da cidade de São Paulo. *Rev Bras Crescimento Desenvolvimento Hum.* 2009 Nov;19(1):63-77.
8. Rocha RS, Bezerra SC, Lima JWO, Costa FS. Consumo de medicamentos, álcool e fumo na gestação e avaliação dos riscos teratogênicos. *Rev Gaúcha Enferm.* 2013 Abr;34(2):37-45.
9. Grinfeld H. Consumo nocivo de álcool durante a gravidez. In: Andrade AG, Anthony JC, Silveira CM. *Álcool e suas consequências: uma abordagem multiconceitual.* São Paulo (Barueri): Minha Editora; 2009. 179-199.
10. Segre CAM. Síndrome alcoólica fetal. *Pediatra Moderna* 2012 Jul;48(7):261-270.
11. Riley EP, Infante MA, Warren KR. Fetal Alcohol Spectrum Disorders: An Overview. *Neuropsychol Rev.* 2011 Jun;21(2):73–80.
12. Min MO, Singer LT, Minnes S, Wu M, Baerer CF. Association of Fatty Acid Ethyl Esters in Meconium and Cognitive Development during Childhood and Adolescence. *The Journal of Pediatrics* 2015 Apr;166(4):1042-1047.
13. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. Disponível em: www.prisma-statement.org.
14. Treit S, Zhou D, Chudley AE, Andrew G, Rasmussen C, Nikkel S, *et al.* Relationships between Head Circumference, Brain Volume and Cognition in Children with Prenatal Alcohol Exposure. *Journal PLoS One* 2016 Feb;11(2):e0150370.

15. Lynch ME, Kable JA, Coles CD. Prenatal alcohol exposure, adaptive function, and entry into adult roles in a prospective study of young adults. *Neurotoxicology and teratology* 2015 Sep-Oct;51:52-60.
16. Gautam P, Lebel C, Narr KL, Mattson SN, May PA, Adnams CM, *et al.* Volume changes and brain-behavior relationships in white matter and subcortical gray matter in children with prenatal alcohol exposure. *Human brain mapping* 2015 Jun;36(6):2318-19.
17. Kerns KA, Siklos S, Baker L, Müller U. Emotion recognition in children with Fetal Alcohol Spectrum Disorders. *Child Neuropsychol.* 2016 Feb;22(3):255-75.
18. May PA, Baete A, Russo J, Elliott AJ, Blankenship J, Kalberg WO, *et al.* Prevalence and characteristics of fetal alcohol spectrum disorders. *Pediatrics* 2014 Nov;134(5):855-66.
19. Gautam P, Nuñez SC, Narr KL, Kan EC, Sowell ER. Effects of prenatal alcohol exposure on the development of white matter volume and change in executive function. *NeuroimageClin.* 2014 Jun;5:19-27.
20. Alati R, Davey Smith G, Lewis SJ, Sayal K, Draper ES, Golding J, *et al.* Effect of prenatal alcohol exposure on childhood academic outcomes: contrasting maternal and paternal associations in the ALSPAC study. *PLoS One* 2013 Oct;8(10):e74844.
21. Zuccolo L, Lewis SJ, Smith GD, Sayal K, Draper ES, Fraser R, *et al.* Prenatal alcohol exposure and offspring cognition and school performance. A 'Mendelian randomization' natural experiment. *International journal of epidemiology* 2013 Oct;42(5):1358-70.
22. May PA, Blankenship J, Marais AS, Gossage JP, Kalberg WO, Joubert B, *et al.* Maternal alcohol consumption producing fetal alcohol spectrum disorders (FASD): quantity, frequency, and timing of drinking. *Drug and alcohol dependence* 2013 Dec;133(2):502-12.
23. Kelly Y, Iacovou M, Quigley MA, Gray R, Wolke D, Kelly J, *et al.* Light drinking versus abstinence in pregnancy - behavioural and cognitive outcomes in 7-year-old children: a longitudinal cohort study. *BJOG.* 2013 Oct;120(11):1340-7.
24. Lebel C, Mattson SN, Riley EP, Jones KL, Adnams CM, May PA, *et al.* A longitudinal study of the long-term consequences of drinking during pregnancy: heavy in utero alcohol exposure disrupts the normal processes of brain development. *J Neurosci.* 2012 Oct; 32(44): 15243-51.
25. Quattlebaum JL, O'Connor MJ. Higher functioning children with prenatal alcohol exposure: is there a specific neurocognitive profile? *Child Neuropsychol.* 2013 Aug;19(6):561-78.
26. Fryer SL, Mattson SN, Jernigan TL, Archibald SL, Jones KL, Riley EP. Caudate volume predicts neurocognitive performance in youth with heavy prenatal alcohol exposure. *Alcohol ClinExp Res.* 2012 Nov;36(11):1932-1941.
27. Irner TB, Teasdale TW, Olofsson M. Cognitive and social development in preschool children born to women using substances. *Journal of addictive diseases* 2012;31(1):29-44.

28. Zhou D, Lebel C, Lepage C, Rasmussen C, Evans A, Wyper K,*et al.* Developmental cortical thinning in fetal alcohol spectrum disorders. *NeuroImage* 2011 Sep;58(1):16-25.
29. Chen X, Coles CD, Lynch ME, Hu X. Understanding specific effects of prenatal alcohol exposure on brain structure in young adults. *Human brain mapping* 2012 Jul;33(7):1663-76.
30. Vaurio L, Riley EP, Mattson SN. Neuropsychological comparison of children with heavy prenatal alcohol exposure and an IQ-matched comparison group. *J IntNeuropsychol Soc.* 2011 May;17(13):463-73.
31. Wozniak JR, Mueller BA, Muetzel RL, Bell CJ, Hoecker HL, Nelson ML,*et al.* Inter-hemispheric functional connectivity disruption in children with prenatal alcohol exposure. *Alcohol ClinExp Res.* 2011 May;35(5):849-61.
32. Chasnoff IJ, Wells AM, Telford E, Schmidt C, Messer G. Neurodevelopmental functioning in children with FAS, pFAS, and ARND. *J DevBehavPediatr.* 2010 Apr;31(3):192-201.
33. Carr JL, Agnihotri S, Keightley M. Sensory processing and adaptive behavior deficits of children across the fetal alcohol spectrum disorder continuum. *Alcohol ClinExp Res.* 2010 Jun;34(6):1022-32.
34. McGee CL, Bjorkquist OA, Price JM, Mattson SN, Riley EP. Social Information Processing Skills in Children with Histories of Heavy Prenatal Alcohol Exposure. *J Abnorm Child Psychol.* 2009 Aug;37(6):817-830.
35. Green CR, Mihic AM, Nikkel SM, Stade BC, Rasmussen C, Munoz DP,*et al.* Executive function deficits in children with fetal alcohol spectrum disorders (FASD) measured using the Cambridge Neuropsychological Tests Automated Battery (CANTAB). *J Child Psychol Psychiatry.* 2009 Jun;50(6):688-97.
36. Kelly Y, Sacker A, Gray R, Kelly J, Wolke D, Quigley MA. Light drinking in pregnancy, a risk for behavioural problems and cognitive deficits at 3 years of age? *Int J Epidemiol.* 2009 Feb;38(1):129-40.