

FUNDAMENTOS E PRÁTICAS

Pediátricas e Neonatais

Edição XIX

Capítulo 02

INFLUÊNCIAS GESTACIONAIS: O IMPACTO DA EXPOSIÇÃO A SUBSTÂNCIAS PSICOATIVAS NA EPIGENÉTICA FETAL

FLÁVIO DE OLIVEIRA FOLHA VERDE¹
THAINARA FERNANDA CINTRA DE SOUZA¹
THAIS HELENA PATURI RODRIGUES¹
CECÍLIA COGNETTI FREITAS¹
FRANCINI VISCONDI LOPES E MOURA²
SABRINA VISCONDI LOPES E MOURA³

¹Discente - Medicina na Universidade de Franca - UNIFRAN.

²Docente – Medicina na Universidade de Franca - UNIFRAN.

³Discente – Medicina na Universidade Professor Edson Antônio Velano - UNIFENAS.

Palavras-Chave: Epigenética; Transtornos Relacionados ao Uso de Substâncias; Retardo do Crescimento Fetal

10.59290/978-65-6029-164-5.2

INTRODUÇÃO

A epigenética é um ramo da genética que estuda metilações de DNA, modificações de histonas e microRNAs (miRNAs), as quais podem produzir mudanças fenotípicas. A interrupção dos padrões de expressão genética regulados pela epigenética pode resultar em condições patológicas como doenças autoimunes, câncer e outras patologias. Comparada a outras condições genéticas, como mutações, a epigenética é mais facilmente reversível, graças a marcadores preventivos, diagnósticos e terapêuticos. Por isso, a epigenética é considerada um campo promissor, com grande potencial para a prevenção de doenças (ZHANG *et al.*, 2020).

Na gestação, o conceito de epigenética continua sendo relevante, aplicando-se desde momentos anteriores à concepção, durante a gestação e até após o nascimento, por meio de mudanças nos padrões de metilação do DNA (metiloma). Com o tempo, surgiram evidências de que o ambiente gestacional determina e impacta a epigenética por dois principais mecanismos: a coordenação dos estágios de implantação e placentação e a remodelação dos padrões epigenéticos durante o desenvolvimento pré-natal. Essas alterações podem ter consequências a longo prazo para os filhos (ZUCARELLO *et al.*, 2022).

O consumo de álcool, bem como de outras drogas, como a maconha e cocaína, é considerado um grave problema à saúde pública, geralmente causando repercussões físicas aos usuários, mas, também, podem ser teratógenas e até causar comprometimento epigenético ao feto, se usado durante a gestação. Durante o pré-natal, as informações de seu uso podem ser omitidas, entretanto, ao longo do desenvolvimento do recém-nascido, podem ser observadas alterações relevantes causadas por tal consumo.

Entre os principais acometimentos, os prejuízos ao feto podem ser manifestados com Restrição do Crescimento Intrauterino (RCIU), baixo peso ao nascer, anomalias congênitas, parto prematuro, síndrome da abstinência neonatal, etc (DIAS *et al.*, 2013).

Diante do acima exposto, o objetivo deste estudo é levantar as evidências mais recentes da literatura sobre os padrões de alterações epigenéticas fetais resultantes do uso materno de substâncias psicoativas durante a gestação. Reconhecer essas alterações e suas consequências pode ser benéfico, pois permite a implementação de ações que minimizem seus efeitos ao binômio.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão sistemática com o intuito de compreender as alterações epigenéticas fetais decorrentes do uso das substâncias psicoativas mais prevalentes como álcool, tabaco e canabinoides durante a gestação.

A partir da temática principal descrita acima, estabeleceu-se a pergunta norteadora: Quais são as alterações epigenéticas fetais decorrentes do uso de substâncias psicoativas na gestação? Assim, realizou-se o levantamento após escolhas dos descritores “*epigenetic effects in human fetus*”, “*intrauterine growth restriction*”, “*addict pregnant*” e “*drug addict*” com o uso de operador booleano AND para os descritores. Houve o levantamento dos estudos nas plataformas BVS, SciELO, Google Acadêmico e Portal de Periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES). Como delimitação dos critérios de inclusão, foram utilizados os idiomas inglês, português e espanhol, estudos de revisão e metanálise publicados entre 2009 e 2023 e, como delimitação dos critérios de exclusão: não compatibilidade com o assunto, outras línguas que

não fosse inglês, espanhol e português, estudos em animais e critérios de inclusão estudos observacionais, ensaios, coorte, caso-controle, pois são estudos que investigam os efeitos do uso. Dessa busca, foram encontrados 26 artigos. Entretanto, após a aplicação dos critérios mencionados, 11 artigos foram eliminados do estudo. Sendo assim, foram selecionados quatro artigos da BVS, um artigo da SciELO, cinco artigos do Google Acadêmico e cinco artigos da CAPES, totalizando 15 artigos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Restrição de crescimento intrauterino

A restrição de crescimento intrauterino (RCIU) afeta até 10% das gestações no mundo, enquanto no ocidente se relaciona a cerca de 3% dos casos. Está ligada a uma alta taxa de mortalidade perinatal, além de impacto na saúde da prole a longo prazo, sendo que deficiências nutricionais maternas e problemas de perfusão uteroplacentária são causas comuns. Estudos indicam que a RCIU pode aumentar o risco de hipertensão, hiperlipidemia e outras doenças na vida adulta, a partir disso, teorias sugerem que pode acarretar diminuição do número de néfrons, aumentando o risco de hipertensão renal e sistêmica. Foi então elaborada pesquisa, buscando identificar diferenças nas medidas de volume renal ou fluxo sanguíneo entre fetos com e sem RCIU. Os resultados mostraram que fetos com RCIU apresentaram medidas menores e pesos ao nascer significativamente menores, além de menor volume renal, indicando associação com futuras complicações renais e hipertensão (MEISTER *et al.*, 2020; SILVER *et al.*, 2003).

O fluxo sanguíneo adequado útero-placentário e feto-placentário é crucial para o crescimento intrauterino normal. Há evidências sólidas de que o óxido nítrico (NO) produzido pela

unidade feto-placentária desempenha papel fundamental na regulação da resistência vascular do leito placentário. Os mecanismos que controlam a produção de NO na placenta normal são pouco compreendidos. As sintases de NO são expressas em diversos tipos de células na placenta humana, especialmente no sincitiotrofoblasto, o qual é responsável pelo transporte na placenta. Em gestações complicadas pela RCIU, foi observado que a atividade de alguns sistemas de transporte no sincitiotrofoblasto é alterada, sugerindo que essas mudanças podem ser uma parte significativa das patologias da gravidez. Portanto, realizou-se estudo que investigou a regulação gestacional do transporte de aminoácidos catiônicos na placenta humana. Os dados são limitados pela falta de placentas do período de 17 a 34 semanas de gestação, devido a restrições éticas e médicas. No entanto, algumas conclusões podem ser feitas ao analisar tendências em idades gestacionais diferentes. Embora não tenha ocorrido diferenças entre os grupos de pré-eclâmpsia, RCIU e controles, observou-se uma associação entre baixo peso ao nascer e RCIU. As concentrações de nitrito/nitrato não mostraram correlação significativa com a atividade dos transportadores e as mudanças na atividade do transportador de L-arginina sugerem uma regulação específica durante a gestação. Tal estudo destaca, ainda, a importância de investigações futuras sobre o transporte de aminoácidos em condições gestacionais adversas (AYUK *et al.*, 2002).

Hormônios tireoideanos

Os hormônios da tireoide desempenham um papel crucial no crescimento e desenvolvimento normais do ser humano, com deficiências graves ligadas a retardo mental em lactentes. Além disso, problemas como hipotireoidismo congênito e RCIU podem afetar negativamente o desenvolvimento neurológico. Estudos recen-

tes indicam que anormalidades na função tireoidiana podem afetar o sistema nervoso central fetal e a expressão de receptores de hormônios tireoidianos, sugerindo uma relação entre esses receptores e a RCIU. A partir desses dados, realizou-se estudo que investigou o papel dos hormônios da tireoide no desenvolvimento fetal, especialmente em relação à RCIU. Descobriu-se que as isoformas TRa e TRb estão presentes no córtex cerebral fetal desde as 10 semanas de gestação, aumentando conforme a idade gestacional. Em fetos com RCIU, observou-se uma redução na expressão de TR, sugerindo uma possível ligação entre os hormônios tireoidianos e o neurodesenvolvimento adverso. Esses achados podem apoiar a suplementação hormonal em bebês com RCIU para mitigar os efeitos negativos no desenvolvimento neurológico (NORTON *et al.*, 2022; OWENS, 1991).

Tabagismo

Estudos contemporâneos sublinham o impacto dos eventos perinatais e pós-natais na saúde de longo prazo, com ênfase nos efeitos deletérios do tabagismo materno durante a gestação sobre o feto e o neonato. A exposição ao tabaco neste período está associada a múltiplas consequências adversas, incluindo alterações no desenvolvimento neurológico, além de um possível incremento no consumo de carboidratos em detrimento de proteínas em adultos jovens e ao sobrepeso e obesidade na infância. A revisão bibliográfica indica que fatores ambientais e maternos durante a gestação e a infância possuem impactos duradouros na saúde futura, conforme a teoria das Origens Desenvolvimentistas da Saúde e da Doença (DOHaD). Estudos prévios correlacionaram a exposição ao tabagismo materno durante a gestação a diversos riscos para a saúde futura, como sobrepeso, diabetes tipo 2 e distúrbios alimentares, possivelmente mediados por altera-

ções metabólicas e hormonais no período gestacional. A predileção por alimentos saborosos desde o nascimento pode influenciar padrões alimentares ao longo da vida. As reações faciais dos neonatos refletem o impacto hedônico dos gostos, com respostas positivas aos sabores doces. Pesquisas sobre a neuroanatomia do prazer sugerem a existência de estruturas cerebrais responsáveis pelo controle dos comportamentos de "gostar" e "querer", incluindo o núcleo accumbens e o tronco cerebral (AYRES, 2015).

Nesse contexto, foi realizado estudo para investigar se o tabagismo materno durante a gestação está relacionado a um padrão específico de expressões faciais hedônicas para o gosto doce em recém-nascidos. Com uma amostra de 200 neonatos, divididos entre expostos e não expostos ao tabaco, foi observado que os expostos apresentaram menos variabilidade nas reações faciais, sugerindo um "congelamento" das respostas hedônicas. Embora não houvesse diferença estatística significativa, esses recém-nascidos podem ter uma resposta hedônica alterada, potencialmente levando a um maior consumo de alimentos palatáveis e risco de obesidade ao longo da vida (AYRES, 2015).

A exposição à nicotina durante o período pré-natal contribui significativamente para problemas cognitivos e comportamentais em crianças, aumentando a probabilidade de dependência de drogas no futuro. A nicotina é facilmente transmitida ao feto, atingindo altos níveis no útero e expondo os bebês a efeitos prejudiciais que afetam negativamente o desenvolvimento neural. Essa exposição interfere no sistema colinérgico, comprometendo a transmissão sináptica e o desenvolvimento do cérebro. Além disso, impacta profundamente os sistemas monoaminérgicos, como o sistema noradrenérgico, causando hipoatividade temporária da noradrenalina. A exposição pré-natal à nicotina também afeta os sistemas de serotonina e dopami-

na, reduzindo sua atividade, e altera a sinalização do glutamato, modificando a sinalização dos receptores AMPA e NMDA. Estudos comportamentais sugerem que essa exposição está associada a alterações na atenção e a uma maior susceptibilidade à dependência. Leva a modificações das áreas cerebrais essenciais para a atenção, contribuindo para os déficits observados em crianças expostas (KOHLMEIER, 2015).

A adolescência, fase de novos comportamentos e experiências, torna-os vulneráveis ao tabagismo, aumentando o risco de consolidação do vício com o avançar da idade. A literatura indica que o início do hábito de fumar geralmente ocorre antes dos 18 anos, sendo mais comum entre 10 e 13 anos. Tal estudo buscou entender os fatores que influenciam os jovens a experimentarem cigarro, destacando a influência da família, amigos, mídia e fatores epigenéticos. A presença de pais fumantes e amigos que fumam tem impacto significativo na decisão dos jovens de experimentarem o tabaco. Além disso, o contexto social, como representado em filmes e propagandas, exerce influência na iniciação ao fumo. As alterações epigenéticas fetais aumentam a predisposição à dependência tabágica na vida adulta do RN (JÚNIOR, 2015).

Álcool e outras drogas de abuso

Historicamente, a dependência, inicialmente associada a uma "personalidade fraca", começou a ganhar atenção científica substancial na segunda metade do século XX. A metadona, desenvolvida nas décadas de 1960 e 1970, representou um marco ao se estabelecer como o primeiro tratamento eficaz para a dependência de heroína e outros opiáceos. Esforços subsequentes, particularmente na década de 1980, visaram desenvolver tratamentos farmacológicos eficazes para o alcoolismo e a cocaína. Atu-

almente, reconhece-se que os vícios são doenças cerebrais, influenciadas por efeitos diretos das substâncias, neuroadaptações, alterações epigenéticas, mentalidade do viciado e fatores sociais. Além disso, variantes genéticas e condições comórbidas desempenham um papel significativo na vulnerabilidade à dependência (KREEK *et al.*, 2012).

Nos últimos dez anos, houve um estudo extensivo sobre a epigenética em distúrbios neuronais, especialmente na regulação genética associada a comportamentos aditivos. Canabinoides e álcool desestabilizam o epigenoma ao longo da vida, tornando-se cada vez mais pertinentes na fisiopatologia da dependência e distúrbios psiquiátricos. Pesquisas evidenciam associações entre modulações epigenômicas e a exposição a cannabis e álcool, sublinhando uma lacuna de conhecimento que impede avanços nos tratamentos para abuso de substâncias. O sistema endocanabinoide, com moléculas como anandamida e 2AG, regula atividades fisiológicas cruciais e está correlacionado a alterações epigenéticas. A exposição ao álcool em diferentes idades afeta a função da cromatina, com impactos duradouros e influência na expressão gênica transmitida às gerações subsequentes. Investigações limitadas exploraram as modificações epigenéticas induzidas por canabinoides, evidenciando a necessidade de mais pesquisa nesta área. A acetilação e metilação de histonas são ensaios cruciais para a compreensão da expressão gênica e dos efeitos persistentes das drogas no sistema nervoso (DOBS & ALI, 2019).

Os Transtornos por Uso de Álcool (TUA), como abuso e dependência, possuem bases genéticas e ambientais, com influências hereditárias e eventos epigenéticos, especialmente na metilação de CpG. O consumo crônico de álcool provoca mudanças na metilação do DNA, envolvendo mais de 28 milhões de sítios CpG.

Pesquisas indicam que perfis de metilação podem servir como biomarcadores clínicos. São investigadas alterações na metilação em regiões promotoras de genes e sua relação com a expressão gênica, apontando complexidades na etiologia dos TUA. Estudos sugerem que a variação epigenética pode explicar a "hereditariedade ausente" dos TUA, destacando a importância de integrar pesquisas epigenéticas e genéticas para compreender esses mecanismos. Modelos animais e neurônios derivados de células-tronco são utilizados para explorar adaptações neuroepigenéticas ao álcool (ZHANG & GELERNTER, 2017).

Há ainda o aspecto concernente aos efeitos do álcool na gestante, no feto e no recém-nascido são os desafios enfrentados por crianças acometidas pelo espectro de desordens fetais alcoólicas (FASD). O estudo estabelece uma correlação entre o consumo de álcool durante a gestação e problemas como aborto, malformações congênitas e retardo mental na prole, além de ressaltar a importância de estudos em humanos e animais para elucidar os mecanismos dos danos ocasionados pelo álcool. Ademais, aborda-se a identificação de fatores de risco associados à exposição pré-natal ao álcool, incluindo características demográficas, saúde mental e padrões de consumo de álcool anteriores à gravidez. Enfatiza-se a influência dos fatores genéticos e epigenéticos nos efeitos do álcool no desenvolvimento fetal, bem como os impactos deletérios do consumo de álcool entre adolescentes. Discute-se ainda as intervenções terapêuticas e de suporte para crianças afetadas, assim como estratégias de prevenção, como conscientização pública e políticas de controle do consumo de álcool. Examina-se ainda o prognóstico e o acompanhamento do recém-nascido com SAF, destacando os desafios enfrentados por essas crianças, tais como problemas de saúde mental, dificuldades educacionais e compor-

tamentais. Realça-se a importância da intervenção precoce e do suporte contínuo, bem como o investimento em programas de prevenção e apoio para mitigar o impacto social e econômico das FASD (SEGRE, 2017).

A maconha, frequentemente utilizada durante a gravidez, suscita preocupações devido ao tetraidrocanabinol (THC), seu componente psicoativo, que pode impactar o feto, devido ao fato de a Cannabis sativa, planta de longa data utilizada para fins medicinais, religiosos e recreativos, conter mais de 101 canabinoides, incluindo o THC e o CBD. A legalização em alguns países aumenta a incerteza quanto aos seus efeitos em grupos vulneráveis. Estudos indicam que o uso crônico pode resultar em problemas como restrição do crescimento fetal. Embora suas propriedades terapêuticas sejam bem documentadas, existem preocupações sobre a crescente potência da maconha e seu potencial de abuso. Os mecanismos de ação envolvem a ligação aos receptores canabinoides CB1 e CB2, distribuídos em várias regiões do corpo, inibindo a liberação de neurotransmissores. Estudos sobre os efeitos dos canabinoides durante a gestação são limitados, mas sugerem possíveis efeitos transgeracionais. A prevalência do abuso de drogas recreativas entre mulheres jovens aumentou, com destaque para o uso crescente de cannabis, especialmente entre grávidas. Os efeitos negativos da exposição fetal à cannabis são preocupantes, uma vez que o THC, seu composto ativo, pode atravessar a barreira placentária, impactando o desenvolvimento do feto. Essa exposição também pode ocorrer através do leite materno, apresentando riscos adicionais ao neonato (SILVA *et al.*, 2019).

Os genes desempenham um papel preponderante na vulnerabilidade ao vício, com estudos indicando uma influência genética variável entre diferentes substâncias, uma vez que o me-

tabolismo e os receptores específicos associados aos genes do sistema citocromo P450 contribuem para predisposições ao vício. A epigenética destaca as modificações na estrutura da cromatina, influenciando a expressão gênica, sendo que a complexidade genética demanda abordagens personalizadas no tratamento da dependência. Por tanto, evidenciase que a variabilidade nas patologias psiquiátricas dos pacientes toxicodependentes, são passíveis de tratamentos individualizados. A compreensão da intrincada interação entre cérebro, genes e substâncias revela que superar o vício transcende a mera força de vontade do paciente, sendo uma doença crônica que requer um tratamento abrangente. A detecção precoce de traços comportamentais pode ser crucial para informar os riscos e possibilitar uma abordagem preventiva mais eficaz (CONTRERAS *et al.*, 2010).

Dentre os estudos ocorreram avaliações sobre o impacto do uso de crack durante a gestação, tanto para as mães quanto para os bebês, abordando aspectos biomoleculares, comportamentais e sociais. Diante da preocupante prevalência do consumo de crack entre gestantes e dos efeitos adversos conhecidos dessa substância no desenvolvimento fetal, por tanto, o estudo propõe preencher lacunas no conhecimento científico, especialmente no que tange à identificação de biomarcadores que possam indicar precocemente problemas de saúde e guiar intervenções terapêuticas. A revisão da literatura revela a escassez de estudos específicos sobre os efeitos do crack durante a gestação, destacando a necessidade de compreender melhor os mecanismos biológicos subjacentes e identificar marcadores que possam sinalizar riscos para mães e bebês. Nesse contexto, biomarcadores como interleucinas, estresse oxidativo e fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) emergem como alvos promissores de investigação. As interleucinas, mediadoras da

resposta inflamatória, podem ser moduladas pelo uso de cocaína, indicando uma ativação do sistema imunológico tanto em gestantes quanto em bebês expostos. Da mesma forma, o estresse oxidativo, resultante do aumento na produção de radicais livres, pode ser um indicador significativo dos danos celulares provocados pela cocaína. Por fim, o BDNF, que desempenha um papel crucial no desenvolvimento neuronal, pode ser afetado pela exposição ao crack, sugerindo possíveis alterações na neuroplasticidade e no desenvolvimento cerebral (MARDINI, 2016).

Na complexa e intrincada neurobiologia molecular e genética da dependência de opiáceos e cocaína, destaca-se a importância do sistema receptor de opioides, dos neuropeptídeos e suas interações com os sistemas dopaminérgicos. Na neurobiologia da dependência de agonistas dos receptores opióides mu (MOP-r) e da cocaína, há uma ativação pronunciada dos sistemas dopaminérgicos, com neuroadaptações duradouras que contribuem para a natureza crônica das doenças viciantes. A regulação positiva do sistema KOP-r/dinorfina durante a exposição crônica a drogas está associada a estados aversivos e disfóricos. Os tratamentos atuais, como a metadona e a buprenorfina, são ligantes de receptores opioides. A cocaína, ao elevar os níveis de dopamina, apresenta desafios consideráveis no desenvolvimento de intervenções farmacoterapêuticas eficazes. O abuso de opiáceos, incluindo a heroína, continua a ser um grave problema de saúde pública. A genética, especialmente o gene MOP-r (OPRM1) e a farmacogenética do tratamento com metadona destacam-se como elementos cruciais para a compreensão da predisposição e da resposta variável à terapia. Em síntese, os efeitos das drogas, as adaptações cerebrais, as variantes genéticas e os fatores ambientais são determinantes no desenvolvimento de doenças vician-

tes. Estudos laboratoriais e translacionais são essenciais para elucidar a neurobiologia molecular e os fatores associados às dependências, com o objetivo de aprimorar as intervenções precoces em doenças viciantes, que impõem custos significativos em vidas humanas, produtividade e despesas sociais (KREEK *et al.*, 2012).

CONCLUSÃO

Conclui-se que a epigenética, ao descortinar os intrincados mecanismos pelos quais o ambiente intrauterino influencia a expressão gênica, emerge como um campo de estudo de suma importância na medicina contemporânea. A modulação epigenética, suscetível a fatores como a nutrição materna, o tabagismo, o consumo de álcool e outras substâncias psicoativas, exerce uma influência profunda e duradoura sobre a saúde e o desenvolvimento fetal. Os achados referentes à Restrição de Crescimento Intrauterino (RCIU) e ao papel dos hormônios tireoidianos ilustram as complexas interações entre fatores epigenéticos e genéticos, destacando a necessidade de intervenções preven-

tivas e terapêuticas adequadas para mitigar os impactos adversos.

Ademais, a investigação das adaptações neuroepigenéticas e da susceptibilidade ao vício revela a profundidade com que as exposições pré-natais podem influenciar a saúde mental e comportamental ao longo da vida. As descobertas sobre os efeitos deletérios do tabagismo materno, da exposição ao álcool e à cannabis durante a gestação enfatizam a imperiosidade de políticas públicas robustas e programas de conscientização voltados para a prevenção dessas práticas.

O campo da epigenética, portanto, não apenas enriquece a compreensão dos processos biológicos subjacentes ao desenvolvimento fetal, mas também abre novos horizontes para a promoção da saúde pública. A contínua elucidação dos mecanismos epigenéticos promete revolucionar as abordagens preventivas e terapêuticas, oferecendo a perspectiva de intervenções mais precisas e eficazes. Assim, o aprofundamento nas pesquisas epigenéticas configura-se como um imperativo para a promoção do bem-estar e a prevenção de doenças ao longo do ciclo vital humano.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AYRES, C. Tabagismo materno durante a gestação e reações faciais hedônicas ao gosto doce em recém-nascidos. Tese (Doutorado em Saúde da criança e do adolescente) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul; Porto Alegre - RS, 2015.
- AYUK, P.T.Y. *et al.* L-arginine transport by the microvillous plasma membrane of the syncytio-trophoblast from human placenta in relation to nitric oxide production: effects of gestation, pree-clampsia, and intrauterine growth restriction. *The Journal Of clinical Endocrinology e Metabolism*, v. 87, n. 2, p. 747, 2002. doi 10.1210/jcem.87.2.8204.
- CONTRERAS, A.E.R. *et al.* El cérebro, las drogas e los genes. *Salud Mental*, v. 33, n. 6, p. 535, 2010.
- DIAS, D.R. *et al.* O consumo de álcool e outras drogas na gestação: revisão integrativa. *Revista de Enfermagem UFPE Online*, v. 7(esp), p. 7188, 2013. doi:10.5205/reuol.4767-42136-1-ED.0712esp201329.
- DOBS, Y.E. & ALI, M.M. The epigenetic modulation of alcohol/ethanol and cannabis exposure/co-exposure during different stages. *Open Biology*, v. 9, n. 1, p. 180115, 2019. doi: 10.1098/rsob.180115.
- JÚNIOR, J.M.C. Choques econômicos durante a gravidez, peer effects e a iniciação ao hábito de fumar entre adolescentes no Brasil: evidência a partir da pesquisa nacional de saúde do escolar 2012. Dissertação (Mestrado em Economia da Saúde) - Universidade Federal do Ceará; Fortaleza - CE, 2015.
- KOHLMEIER, K.A. Nicotine during pregnancy: changes induced in neurotransmission, which could heighten proclivity to addict and induce maladaptive control of attention. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*, v. 6, n. 3, p. 169, 2015. doi:10.1017/S2040174414000531.
- KREEK, M.J. *et al.* Opiate addiction and cocaine addiction: underlying molecular neurobiology and ge-netics. *Journal of Clinical Investigation*, v. 122, n. 10, p. 3387, 2012. doi: 10.1172/JCI60390.
- MARDINI, V. Avaliação dos níveis séricos de IL-6, IL-10, BDNF e TBARS em gestantes usuárias de crack e no sangue do cordão umbilical dos seus filhos. Tese (Doutorado em Psiquiatria) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul; Porto Alegre - RS, 2016.
- MEISTER, S. *et al.* Sex-specific epigenetic gene activation profiles are differentially modulated in human placentas affected by intrauterine growth restriction. *Journal of Reproductive Immunology*, v. 139, p. 103124, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2020.103124>.
- NORTON, C. *et al.* Different human placental epigenetics changes in pregnancies affected with pre-eclampsia and intrauterine growth restriction. *The FASEB Journal*, v. 36, n. S1, 2022. DOI: 10.1096/fa-sebj.2022.36.S1.R5103.
- OWENS, J.A. Endocrine and substrate control of fetal growth: placental and maternal influences and insulin-like growth factors. *Reproduction, Fertility and Development*, v. 3, n. 5, p. 501, 1991. <https://doi.org/10.1071/rd9910501>.
- SEGRE, C.A.M. Efeitos do álcool na gestante, no feto e no recém-nascido, São Paulo: Sociedade de Pediatria de São Paulo, 2ª Edição, 2017.
- SILVA, I.A.N. *et al.* Cannabis sativa and pregnancy. *Biotemas*, v. 32, n. 2, p. 1, 2019. doi 10.5007/2175-7925.2019v32n2p1.
- SILVER, L.E. *et al.* Intrauterine growth restriction is accompanied by decreased renal volume in the human fetus. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, v. 188, n. 5, p. 1320, 2003. <https://doi.org/10.1067/mob.2003.270>.
- ZHANG, H. & GELERNTER, J. Review: DNA methylation and alcohol use disorders: Progress and challenges. *American Journal on Addictions*, v. 26, n. 5, p. 502, 2017. doi: 10.1111/ajad.12465.
- ZHANG, L. *et al.* Epigenetics in Health and Disease. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, v. 1253, p. 3, 2020. doi: 10.1007/978-981-15-3449-2_1.
- ZUCCARELLO, D. *et al.* Epigenetics of pregnancy: looking beyond the DNA code. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, v. 39, n. 4, p. 801, 2022. doi: 10.1007/s10815-022-02451-x.