

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:**  
**PEDIATRIA**

**EXPOSIÇÃO PRÉ-NATAL À COCAÍNA**  
**E EFEITOS NEUROCOMPORTAMENTAIS NO**  
**RECÉM-NASCIDO**

GABRIELLE BOCCHESI DA CUNHA

TESE DE DOUTORADO

Porto Alegre, Brasil

2007

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:**  
**PEDIATRIA**

**EXPOSIÇÃO PRÉ-NATAL À COCAÍNA**  
**E EFEITOS NEUROCOMPORTAMENTAIS NO**  
**RECÉM-NASCIDO**

**GABRIELLE BOCCHESI DA CUNHA**

**Orientadora: Profa. Dra. Newra Tellechea Rotta**

A apresentação desta tese é exigência do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Pediatria, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Doutor.

Porto Alegre, Brasil

2007

## Ficha Catalográfica

**C972e** Cunha, Gabrielle Bocchese da  
Exposição pré-natal à cocaína e efeitos neurocomportamentais  
no recém-nascido / Gabrielle Bocchese da Cunha ; orient. Newra  
Tellechea Rotta. – 2007.  
242 f.

Tese (doutorado) – Universidade Federal Rio Grande do Sul.  
Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Ciências  
Médicas: Pediatria. Porto Alegre, BR-RS, 2007.

1. Transtornos relacionados ao uso de cocaína 2. Recém-  
nascido 3. Síndrome de abstinência neonatal 4. Manifestações  
neurocomportamentais I. Rotta, Newra Tellechea II. Título.

NLM: WS 421

*Às **crianças**, razão de tudo, ainda tão pouco compreendidas e respeitadas;*

*à minha pequena e querida **Marina**, que, preenchendo minha vida com sua alegria e seu carinho, me dá a oportunidade de recomeçar;*

*a meu filho **Bruno**, que participou desta pesquisa de uma forma mais que especial e que contagia meus dias com sua curiosidade infinita e com seu amor;*

*a meu marido **Eduardo**, pelo seu amor irrestrito, pelo apoio constante e fundamental para este estudo e por ter me proporcionado e auxiliado na construção da nossa família, sem a qual nada teria sido possível.*

## **AGRADECIMENTO ESPECIAL**

À Professora **Dra. Newra Tellechea Rotta**, por todos os ensinamentos, pelo exemplo de dedicação e competência e pela sensibilidade e compreensão com as quais me propiciou o tempo fundamental para que projetos e sonhos se tornassem realidade.

## **Agradecimentos**

Agradeço a todas as pessoas e instituições que contribuíram direta ou indiretamente para que este estudo fosse realizado e, de forma especial:

- aos professores do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Drs. **Paulo Roberto A. Carvalho**, **Eliana Trotta** e **Renato Soibelman Procianoy**, na ocasião, responsáveis, respectivamente, pelos Serviço de Pediatria, Departamento de Pediatria e Unidade de Neonatologia, que deram o aval para que esta pesquisa se realizasse;
- às enfermeiras **Clarice Zambrano**, **Ivete Pretto** e **Regina Weissheimer**, à época chefes, respectivamente, da Unidade de Terapia Intensiva Neonatal, do Centro Obstétrico e do Alojamento Conjunto, que, juntamente com toda a equipe de enfermagem, possibilitaram a realização deste trabalho;
- às colegas **Ana Lúcia Dieder**, **Ana Luiza Wolf** e **Regina Margis**, residentes e cursistas da Psiquiatria durante a realização da pesquisa, pela dedicação e competência na realização das entrevistas;
- aos colegas **Alexandre R. Silva**, **Carolina M. Moser**, **Flora F. Silva**, **Mariana Socal** e **Patrícia F. Silva**, estudantes de medicina à época, pelo entusiasmo, dedicação, competência e disponibilidade fundamentais em todas as etapas deste estudo;

- ao **Dr. Jarbas de Oliveira**, que abriu as portas do Laboratório Central do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e se responsabilizou pelo desenvolvimento e supervisão da execução da técnica laboratorial;
- à *Infant Development Unit*, da *Brown University*, nos Estados Unidos, em especial ao **Dr. Barry M. Lester** por ter possibilitado o contínuo intercâmbio e pelo apoio recebido na fase de delineamento deste estudo e pesquisa bibliográfica;
- ao **Dr. Flávio Pechansky**, por ter contribuído para a elaboração da tese através de sugestões importantes como avaliador da dissertação de mestrado, que englobou a primeira etapa do estudo;
- à **Dra. Thêmis R. da Silveira**, pelo incentivo e pelas sugestões pertinentes como parte da banca examinadora da minha dissertação de mestrado que contribuíram para o aperfeiçoamento da pesquisa;
- ao **Dr. Rudimar dos S. Riesgo**, pela ajuda profissional em diversos momentos e por ter também auxiliado a enriquecer esta pesquisa através de interessantes acréscimos como membro da banca examinadora da dissertação de mestrado;
- ao Núcleo de Assessoria Estatística do Grupo de Pós-Graduação e Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, em especial à **Daniela Benzano Bumaguin**, à **Vânia Naomi Hirakata** e ao **Mathias Bressel**, pela disponibilidade e auxílio, e ao **Dr. José Roberto Goldim**, por ter me assessorado no início do projeto;
- ao **Dr. Mário Bernardes Wagner**, pela fundamental assessoria estatística;
- aos **funcionários** do Centro Obstétrico, do Alojamento Conjunto, da Unidade de Terapia Intensiva Neonatal, dos Arquivos Médicos e dos Laboratórios de Pesquisa e de Radioimunoensaio, pelo auxílio fornecido na fase de coleta de dados;

- à professora **Maria do Horto Motta**, por sua disponibilidade e pela eficiência e responsabilidade com que corrigiu esta tese;
- à **Clair Azevedo**, pela competência profissional e disponibilidade com que realizou a formatação deste trabalho;
- ao grupo **Scientific**, pela eficiência na realização da tradução dos artigos científicos;
- às funcionárias **Rosane Blanguer** do Curso de Pós-Graduação em Pediatria e à **Helen Rose Flores de Flores** da biblioteca da Faculdade de Medicina, pela atenção dispensada;
- ao **Fundo de Incentivo à Pesquisa** (FIPE) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e à **Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior** (CAPES), pelo apoio financeiro, e à **Fundação de Amparo à Pesquisa do Rio Grande do Sul** (FAPERGS), pelo fornecimento de Bolsas de Iniciação Científica aos acadêmicos que participaram desta pesquisa;
- a todos os demais, **familiares, funcionários** ou **amigos**, que, de uma forma ou de outra, me auxiliaram durante a realização do trabalho.



---

## Sumário

---

<b>LISTA DE ABREVIATURAS</b> .....	xi
<b>LISTA DE TABELAS</b> .....	xiii
<b>RESUMO</b> .....	xv
<b>ABSTRACT</b> .....	xviii
<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	2
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	17
2.1 OBJETIVO GERAL .....	17
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	17
<b>3 METODOLOGIA</b> .....	20
3.1 DELINEAMENTO .....	20
3.2 LOCAL DE REALIZAÇÃO .....	20
3.3 POPULAÇÃO E AMOSTRA .....	21
<b>3.3.1 População em estudo</b> .....	21
<b>3.3.2 Amostra</b> .....	21
<b>3.3.3 Poder estatístico do estudo</b> .....	22
<b>3.3.4 Critérios de inclusão</b> .....	22
<b>3.3.5 Critérios de exclusão</b> .....	23
3.4 VARIÁVEIS EM ESTUDO .....	23
3.5 DESFECHOS DO ESTUDO .....	24
3.6 LOGÍSTICA .....	26
3.7 <i>NEONATAL INTENSIVE CARE UNIT NEUROBEHAVIORAL NETWORK</i> <i>SCALE (NNNS)</i> .....	27
<b>3.7.1 Habilitação do examinador</b> .....	32
3.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	32
3.9 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS .....	33
<b>4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	36

<b>5 ARTIGOS ORIGINAIS</b> .....	47
5.1 EXPOSIÇÃO PRÉ-NATAL À COCAÍNA NO SUL DO BRASIL: EFEITOS NA GESTANTE, NO FETO E NO RECÉM-NASCIDO .....	49
5.2 PRENATAL COCAINE EXPOSURE IN THE SOUTH OF BRAZIL: EFFECTS ON THE MOTHER, FETUS AND NEWBORN INFANT .....	83
5.3 EXPOSIÇÃO PRÉ-NATAL À COCAÍNA NO SUL DO BRASIL: EFEITOS NEUROCOMPORTAMENTAIS NO RECÉM-NASCIDO .....	120
5.4 PRENATAL COCAINE EXPOSURE IN THE SOUTH OF BRAZIL: NEUROBEHAVIORAL EFFECTS ON THE NEWBORN INFANT .....	159
<b>6 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	199
<b>7 APÊNDICES</b> .....	202
<b>Apêndice 1</b> - Formulário para Resultados da Aplicação da NNNS .....	203
<b>Apêndice 2</b> - Termo de Consentimento .....	210
<b>Apêndice 3</b> - Formulário de Recusa .....	211
<b>Apêndice 4</b> - Formulário para Dados Maternos e Neonatais .....	212
<b>Apêndice 5</b> - Formulário para Preenchimento de Dados sobre a Coleta do Mecônio .....	219
<b>Apêndice 6</b> - Formulário para Resultados dos Testes Meconiais .....	220
<b>8 ANEXOS</b> .....	221
<b>Anexo 1</b> - Certificado do Programa de Treinamento da NNNS .....	222
<b>Anexo 2</b> - Certificado do Treinamento Avançado da NNNS .....	223

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>ABP</b>	Associação Brasileira de Psiquiatria
<b>ABR</b>	<i>auditory brainstem response</i>
<b>AIDS</b>	<i>acquired immunodeficiency syndrome</i>
<b>ANOVA</b>	<i>analysis of variance</i>
<b>ANS</b>	<i>autonomic nervous system</i>
<b>APIB</b>	<i>Assessment of Preterm Infant Behavior</i>
<b>CAPES</b>	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
<b>CNS</b>	<i>central nervous system</i>
<b>CSF</b>	<i>cerebrospinal fluid</i>
<b>EUA</b>	Estados Unidos da América
<b>FAPERGS</b>	Fundação de Amparo à Pesquisa do Rio Grande do Sul
<b>FIPE</b>	Fundo de Incentivo à Pesquisa do HCPA
<b>FPIA</b>	fluorescência polarizada por imunoensaio
<b>GDP</b>	<i>gross domestic product</i>
<b>GPPG</b>	Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação
<b>HAS</b>	hipertensão arterial sistêmica
<b>HCPA</b>	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
<b>HIV</b>	<i>human immunodeficiency vírus</i>
<b>IQ</b>	<i>intelligence quotient</i>
<b>LCR</b>	líquido cefalorraquidiano
<b>MEC</b>	Ministério da Educação e Cultura
<b>MLS</b>	<i>Maternal Lifestyle Study</i>
<b>NAPI</b>	<i>Neurobehavioral Assessment of the Preterm Infant</i>
<b>NBAS</b>	<i>Neonatal Behavioral Assessment Scale</i>
<b>NICHD</b>	<i>National Institute of Child Health and Human Development</i>
<b>NICU</b>	<i>Neonatal Intensive Care Unit</i>
<b>NIDA</b>	<i>National Institute on Drug Abuse</i>
<b>NNNS</b>	<i>Neonatal Intensive Care Unit Network Neurobehavioral Scale</i>
<b>NNRSS</b>	<i>Neonatal Neurobehavioral Risk Summary Score</i>
<b>NSDU</b>	<i>National Survey on Drug Use and Health</i>
<b>ONU</b>	Organização das Nações Unidas

<b>PIB</b>	produto interno bruto
<b>QI</b>	quociente de inteligência
<b>RN</b>	recém-nascido
<b>SAMHSA</b>	<i>Substance Abuse and Mental Health Services Administration</i>
<b>SIDA</b>	síndrome da imunodeficiência adquirida
<b>SNA</b>	sistema nervoso autônomo
<b>SNC</b>	sistema nervoso central
<b>SPSS</b>	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
<b>SUS</b>	Sistema Único de Saúde
<b>UFRGS</b>	Universidade Federal do Rio Grande dos Sul
<b>USA</b>	<i>United States of America</i>
<b>UTIN</b>	unidade de tratamento intensivo neonatal

---

## LISTA DE TABELAS

---

<b>Tabela 1</b>	Estimativa para Tamanho do Efeito e Poder Estatístico Atingido.....	22
<b>Tabela 2</b>	Descrição dos Itens Neurocomportamentais da NNNS.....	28
<b>Tabela 3</b>	Descrição dos Itens de Estresse da NNNS .....	31

## RESUMO

## RESUMO

**Introdução:** Estudos de prevalência têm demonstrado a importância do problema do uso de cocaína e de outras drogas durante a gestação. Esta pesquisa foi a primeira realizada na América Latina com o objetivo de avaliar o neurocomportamento do recém-nascido (RN) exposto à cocaína. Foram estudadas também as repercussões obstétricas e neonatais.

**Metodologia:** A pesquisa foi realizada através de um estudo transversal. Foram incluídos 34 RNs expostos à cocaína durante o período pré-natal e 28 RNs não expostos nascidos no mesmo hospital. Os RNs foram caracterizados como expostos por uma entrevista materna positiva para o uso de cocaína ou pelo exame meconial positivo. Após a comparação de expostos e não expostos, os RNs foram divididos conforme a duração da exposição à cocaína durante a gestação em 3 grupos para análise dos dados: grupo 1 - RNs não expostos (n = 28); grupo 2 - RNs expostos durante parte da gestação (n = 27) e grupo 3 - RNs expostos durante toda a gestação (n = 7). Entre 24 e 48 horas de vida, a *Neonatal Intensive Care Unit Network Neurobehavioral Scale* (NNS) foi aplicada por um examinador cego para a situação de exposição. Os escores da escala foram comparados entre os grupos. **Resultados:** As características demográficas maternas, as características obstétricas e as neonatais não diferiram entre os grupos expostos ou não expostos. O uso de cocaína durante a gestação esteve associado ao de cigarros, e o uso durante toda a gestação, ao uso de cigarros e de outras substâncias (álcool e maconha). As usuárias de cocaína durante toda a gestação apresentaram taxas de complicações na gestação e de hospitalizações significativamente maiores do que as usuárias durante parte da gestação ou do que as não usuárias. Peso, comprimento e perímetro cefálico dos RNs do grupo 3 foram significativamente menores que os dos grupos 1 e 2. Os

RNs do grupo 3 foram menos amamentados ao seio de forma exclusiva do que os demais e apresentaram maiores taxas de internação em unidade de terapia intensiva neonatal e maior tempo de hospitalização do que os do grupo 2. Quanto ao exame neurocomportamental, RNs expostos apresentaram mais sinais de estresse ou de abstinência no sistema nervoso autônomo do que os não expostos. Não foram encontradas outras diferenças nos escores da NNNS quando comparados expostos e não expostos. Os RNs expostos durante toda a gestação apresentaram piores escores na auto-regulação, na qualidade dos movimentos e no item hipotonia. Foram observados mais sinais de estresse autonômicos nos RNs do grupo 3 em relação aos demais. **Conclusões:** O estudo não detectou diferenças entre usuárias e não usuárias de cocaína quanto às características obstétricas e neonatais. No entanto, o consumo de cocaína durante toda a gestação ocasionou aumento de complicações obstétricas, diminuição do crescimento fetal e maiores taxas de internação hospitalar durante a gestação e no período neonatal. Esta pesquisa demonstrou os efeitos neurocomportamentais precoces numa amostra de RNs expostos à cocaína no período fetal, confirmando dados de estudos anteriores. O consumo de cocaína esteve associado ao de outras drogas pela gestante, o que pode ter influenciado os resultados. No Brasil, são necessários novos estudos, envolvendo vários centros e amostras maiores, para avaliar a associação entre o uso de cocaína na gestação e suas conseqüências obstétricas e neonatais, incluindo os efeitos neurocomportamentais no RN, assim como o impacto socioeconômico do uso desta droga durante a gestação.



---

## **ABSTRACT**

---

## ABSTRACT

**Introduction:** Prevalence studies have demonstrated the importance of the gestational use of cocaine and other drugs. This was the first Latin American research aiming to evaluate the neurobehavioral of the cocaine exposed newborn infant. The obstetrical and neonatal consequences were also studied. **Methodology:** The study design was a cross-sectional. The sample comprised 34 newborn infants who had been exposed to cocaine during the prenatal period and 28 who had not been exposed, all born in the maternity unit of a general hospital. Exposure was identified either by means of interviews with mothers in which they reported cocaine use or by positive meconium test results. The infants were classified into three groups according to the duration of cocaine exposure during gestation: group 1 - infants who were not exposed (n = 28); group 2 - infants exposed during part of gestation (n = 27) and group 3 - infants exposed throughout gestation (n = 7). Between 24 and 48 hours of life, the Neonatal Intensive Care Unit Network Neurobehavioral Scale (NNS) was applied by an examiner who was blind to exposure status. The resultant scores were then compared between the three groups. **Results:** Maternal demographic, obstetric and neonatal characteristics did not differ between groups. Cocaine use during pregnancy was associated with use of cigarettes, while cocaine use throughout gestation was associated with use of other substances (cigarettes, alcohol and marijuana). Mothers who had taken cocaine throughout pregnancy exhibited significantly higher rates of complications during pregnancy and of hospital admissions than those who had been users during part of the pregnancy and than nonusers. The weights, lengths and head circumferences of the infants in group 3 were significantly smaller than those of the infants in groups 1 and 2. The exposed infants in group 3 were also

exclusively breastfed less and exhibited higher rates of admission to neonatal intensive care units and longer duration hospital stays than the infants in group 2. In the neurobehavioral assessment, the infants exposed exhibited more signs of autonomic stress than nonexposed. The infants exposed throughout pregnancy exhibited worse scores for self-regulation, quality of movements and hypotonia. More signs of autonomic stress were observed among the infants in group 3, compared with the others. **Conclusions:** This study was unable to detect differences between users and nonusers. However, using cocaine throughout pregnancy resulted in increased obstetrical complications, delayed fetal growth and increased rates of hospital admission both during pregnancy and during the neonatal period. Fetal exposure to cocaine throughout pregnancy resulted in early neurobehavioral effects on this sample of newborn infants, in confirmation of data from earlier studies. Cocaine use was associated with the use of other drugs by the expectant mothers, which could have affected results. In Brazil, new studies, involving more than one site and larger samples, should be carried out to evaluate the association between use of cocaine by pregnant women and neonatal consequences, including the neurobehavioral effects on the newborn infant, as well as the social and economic impact of the use of this drug.

## **1 INTRODUÇÃO**

---

## 1 INTRODUÇÃO

O consumo de drogas é um dos mais importantes problemas de saúde pública no mundo atual. Um documento da Organização das Nações Unidas (ONU), de 1998, refere que os custos identificáveis do abuso de drogas, incluindo crimes, questões legais e gastos com serviços de saúde, abrangem de 0,5% a 1,3% do produto interno bruto (PIB) na maioria dos países. A mortalidade relacionada ao abuso de substâncias ilícitas mais do que triplicou na última década (*UNITED NATIONS CHRONICLE*, 1998). Nos Estados Unidos da América (EUA), segundo o *National Institute on Drug Abuse* (NIDA), em 2000 as drogas ilícitas custaram ao país cerca de 160 bilhões de dólares. O estudo intitulado “*The Costs of Substance Abuse in Canada in 2002*” estima que os encargos decorrentes do abuso de substâncias ilícitas tiveram um custo social de 39,8 bilhões de dólares para o país em 2002 (REHM et al., 2006).

A cocaína é consumida mundialmente por 13,4 milhões de pessoas, o que corresponde a 0,3% da população entre 15 e 64 anos, mas vem se registrando um declínio moderado no consumo desde 2004, o que não ocorria há muito tempo. A maior parte da droga é usada nas Américas, especialmente na América do Norte, com 6,5 milhões de dependentes químicos, o que corresponde a quase metade da demanda mundial da droga. O consumo de cocaína se estabilizou no Brasil no período entre 1997 e 2004, depois de ter aumentado entre 1987 e 1997 (ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS - ONU, 2006). No entanto, o abuso de cocaína configura um grave problema social, estando relacionado com a criminalidade crescente no país.

Apesar de o uso de substâncias ilícitas estar apresentando gradual declínio desde o final da década de 1990, a cocaína foi a única droga ilícita que apresentou aumento de consumo por adultos na faixa etária de 18 a 25 anos entre 2004-2005 nos EUA (de 2,1% para 2,6%). Foram 2,4 milhões de usuários referindo utilizar a droga em 2005. Segundo dados da *National Survey on Drug Use and Health* (NSDU), as mulheres representam aproximadamente 30% da população adita (*SUBSTANCE ABUSE AND MENTAL HEALTH SERVICES ADMINISTRATION – SAMHSA, 2005*).

A exposição fetal a drogas de abuso tem sido tema de inúmeras pesquisas, desde a década de 1960, principalmente na América do Norte. O uso de cocaína por gestantes foi altíssimo na década de 1980 e início da de 1990 nos EUA. Dez a 45% das pacientes de hospitais urbanos públicos admitiam usar cocaína ou *crack* durante a gestação (VOLPE, 1992).

Em 2001, o *Maternal Lifestyle Study* (MLS), o maior estudo até o momento sobre exposição pré-natal a drogas, realizado em quatro centros americanos, onde o uso de cocaína era um problema, detectou, através de entrevistas e análise meconial, que 9,1% das gestantes americanas avaliadas utilizavam cocaína (LESTER et al., 2001). O uso de drogas ilícitas foi referido por 4,3% das gestantes americanas nos anos de 2002-2003 e por 3,9% nos dois anos seguintes, não sendo considerada significativa esta diferença entre as taxas (SAMHSA, 2006).

Na Europa, a cocaína foi uma das drogas mais utilizadas por gestantes. Em Londres, o consumo de substâncias ilícitas detectado por análises urinárias alcançou a taxa de 10,6% durante o primeiro trimestre da gestação, sendo de 1,1% a de cocaína (FARKAS et al., 1995). Outros autores encontraram 0,4% de prevalência do uso de cocaína em gestantes através de amostras urinárias (SHERWOOD et al., 1999).

Martín Mardomingo et al. (2003) observaram uma taxa decrescente de utilização de drogas ilícitas por gestantes espanholas entre os anos de 1992 e 2001, com taxa média de

7,5%. No entanto, a partir de 1997, os autores constataram aumento no percentual de uso de metadona e cocaína e diminuição do uso de heroína. A Espanha apresenta as maiores taxas de consumo de cocaína pela população geral na Europa. Em 2003, 4,6% das mulheres em idade fértil (entre 20 e 35 anos) admitiram o uso de cocaína no último ano (*SPANISH NATIONAL SURVEY ON DRUG ABUSE*, 2003). Em Barcelona, através do estudo do mecônio de recém-nascidos (RNs), encontrou-se uma positividade para drogas de abuso de 7,9%. A exposição à cocaína ocorreu em 4,4% deles. Entrevistas maternas estruturadas detectaram o uso de cocaína em apenas 40,9% das usuárias (PICHINI et al., 2005). Segundo o *European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction*, houve aumento do consumo de cocaína na Inglaterra e na Espanha nas duas últimas décadas (*EUROPEAN MONITORING CENTRE FOR DRUGS AND DRUG ADDICTION, STATISTICAL BULLETIN*, 2006).

A prevalência do uso de drogas lícitas e ilícitas foi estudada em 107 cidades brasileiras no ano de 2001. Foram 8.589 pessoas entrevistadas na faixa etária de 12 a 65 anos, utilizando o questionário do SAMHSA adaptado à realidade nacional. A prevalência do uso de álcool, cigarro, maconha e cocaína em algum momento da vida foi de 68,7%, 41,1%, 6,9% e 2,3%, respectivamente. O percentual de uso de cocaína foi semelhante ao de países como Espanha, Inglaterra, Holanda e superior ao observado em outros países como Dinamarca, Colômbia, França, Grécia, Suécia, Bélgica e Alemanha, assim como muito inferior ao encontrado nos EUA, de 11,2% da população pesquisada. O uso de *crack* ocorreu em 0,7% da população. A Região Sul do Brasil foi a que mostrou as mais altas taxas de uso de cocaína, com 3,6% da população, seguida da Região Sudeste, com 2,6%, e das Regiões Nordeste e Centro-Oeste, com 1,4%. A Região Norte apresentou a taxa de 0,8% (GALDURÓZ et al., 2005).

Na América do Sul, são raros os estudos epidemiológicos sobre a exposição pré-natal à cocaína. No Brasil, Costa et al., em 1998, pesquisaram o uso de cocaína em gestantes vinculadas a acompanhamento pré-natal num hospital geral de São Paulo, através de entrevistas, não

tendo encontrado casos positivos. Wong (2000) registrou, em pesquisas na urina, no mecônio e no cabelo dos RNs, incidência de 20,5% de exposição pré-natal à cocaína em uma amostra de 44 RNs de baixo peso ao nascer em São Paulo. No mesmo estado, Martins-Celini (2001) observou a incidência do uso de cocaína na gestação de 6%, identificada mediante entrevista materna e triagem toxicológica em 479 puérperas. de Moraes Barros et al., pesquisando os efeitos da exposição pré-natal à maconha, analisaram amostras de cabelo materno e de mecônio, encontrando, respectivamente, 4,6% e 1,8% de uso de maconha e de cocaína durante a gestação em adolescentes (de MORAES BARROS et al., 2006). Pesquisando gestantes adolescentes na cidade de São Paulo, Mitsuhiro et al. verificaram que 6% utilizaram drogas ilícitas no último trimestre da gestação (maconha 4%, cocaína 1,7%, ambas 0,3%) (MITSUHIRO et al., 2006).

Em uma amostra de 739 RNs no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), através de entrevistas associadas às análises meconiais, encontrou-se uma taxa de 4,6% de exposição fetal à cocaína em 1999. O uso de cocaína durante a gestação apresentou associação significativa com a situação de monoparentalidade e com renda familiar baixa. Além disso, o uso de uma ou mais drogas associadas à cocaína ocorreu em 71% dos casos (CUNHA, 2000; CUNHA et al., 2001).

Com as transformações econômicas e sociais nas últimas décadas, houve aumento no consumo de drogas entre crianças e mulheres tanto nos países desenvolvidos quanto nos subdesenvolvidos. Considerando que muitas usuárias estão em idade reprodutiva, os efeitos nos fetos são uma crescente preocupação (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE PSIQUIATRIA - ABP, 2005).

Das gestantes que utilizam drogas, 28% relatam suspender o uso no primeiro trimestre da gravidez e 93% o fazem durante o terceiro trimestre, mas, no puerpério, o percentual de mulheres que se mantêm em abstinência é de apenas 24% (ABP, 2005). No estudo realizado



em Porto Alegre, 43,7% das usuárias de cocaína suspenderam o uso após o primeiro trimestre da gestação (CUNHA, 2000; CUNHA et al., 2001).

As pesquisas sobre a exposição pré-natal à cocaína iniciaram na década de 80, mas foi a partir de 1989-1990 que ocorreu um aumento de publicações a esse respeito (LESTER et al., 1998a).

O uso da cocaína durante a gestação foi associado com hipertensão arterial, taquicardia e hipertermia maternas e fetais. A supressão do apetite que a droga ocasiona na mãe associada à diminuição do fluxo sanguíneo uterino e a alteração do transporte de substâncias pela placenta resultam em hipoxemia e redução do aporte de nutrientes ao feto. A vasoconstrição causa complicações como abortamento espontâneo, trabalho de parto prematuro e prematuridade, descolamento prematuro de placenta e hemorragia intracraniana no feto (GANAPATHY et al., 1999; SCHILLER & ALLEN, 2005). A cocaína e seus metabólitos atravessam a placenta rapidamente, podem concentrar-se no feto e acumulam-se no líquido amniótico, transformando-o num reservatório da droga (MOFENSON & CARACCIO, 1987; SZETO, 1989; CORRADINI, 1996; ROSEN, 1997).

Em 1994, Lester e Tronick revisaram as pesquisas iniciais sobre a exposição pré-natal à cocaína e resumiram os estudos sobre o problema. Observaram que o uso da cocaína durante a gestação resultava em complicações obstétricas e perinatais graves como abortamentos, descolamento prematuro de placenta, prematuridade, baixo peso ao nascer, diminuição do comprimento e do perímetro cefálico, crescimento intra-uterino retardado, malformações congênitas, apnéia, síndrome da morte súbita do lactente, infartos cerebrais, hemorragia intraventricular, convulsões, leucomalácia periventricular e baixo índice de Apgar. No entanto, esses estudos iniciais podem ser considerados limitados por sérios problemas metodológicos.

Como conseqüências da atividade da cocaína, a literatura descreve abortamento e morte fetal (CHASNOFF et al., 1985; RYAN et al., 1987; LUTIGER et al., 1991; PICHINI et

al., 2005); descolamento prematuro de placenta (CHASNOFF et al., 1987; ORO & DIXON, 1987; COHEN et al., 1991; SHIONO et al., 1995; BAUER et al., 2002); líquido amniótico meconial (CHASNOFF et al., 1987; MASTROGIANNIS et al., 1990); síndrome de aspiração de mecônio, contratilidade uterina anormal, ruptura uterina, prematuridade (CHASNOFF et al., 1987; MACGREGOR et al., 1987; ORO & DIXON, 1987; CHOUTEAU et al., 1988; CHASNOFF et al., 1989; MASTROGIANNIS et al., 1990; COHEN et al., 1991; LUTIGER et al., 1991; COLES et al., 1992; CORWIN et al., 1992; WOODS et al., 1993; SINGER et al., 2000; BADA et al., 2002; BAUER et al., 2005); placenta prévia, rompimento prematuro de membranas, crescimento intra-uterino retardado, com diminuição do peso, do comprimento e do perímetro cefálico médio dos RNs (ORO & DIXON, 1987; RYAN et al., 1987; CHOUTEAU et al., 1988; CHASNOFF et al., 1989; FULROTH et al., 1989; HADEED & SIEGEL, 1989; COHEN et al., 1991; LESTER et al., 1991; COLES et al., 1992; CORWIN et al., 1992; MAYES et al., 1993; SEHGAL et al., 1993; KING et al., 1995; MIROCHNICK et al., 1995; TRONICK et al., 1996; DATTA-BHUTADA et al., 1998; SINGER et al., 2000; MORROW et al., 2001; BADA et al., 2002; COVINGTON et al., 2002; MINNES et al., 2005; PICHINI et al., 2005) e asfixia perinatal (RYAN et al., 1987). Malformações congênicas geniturinárias (LUTIGER et al., 1991), visuais (TSAY et al., 1996), auditivas (SALAMY & ELDREDGE, 1994; LESTER et al., 2003), cardiovasculares (MEHTA et al., 2001; 2002; REGALADO et al., 2001), esqueléticas e gastrointestinais foram associadas à exposição pré-natal à cocaína.

Outras complicações neonatais podem ocorrer associadas à exposição fetal à droga, como anemia (ORO & DIXON, 1987); hipertensão neonatal persistente (HORN, 1992); hemorragia intraventricular (FRANK et al., 1998); isquemia miocárdica transitória (MEHTA et al., 1993) e arritmias com alterações eletrocardiográficas no RN (ORIOLE et al., 1993; FRASSICA et al., 1994); aumento do risco para infecção urinária e enterocolite necrotizante (TELSEY et al., 1988; SEHGAL et al., 1993); infecção pelo *Human Immunodeficiency Virus*

(HIV) (MESSINGER et al., 2004); aumento da taxa de internação em unidade de tratamento intensivo neonatal (UTIN) e da duração da hospitalização (BAUER et al., 2005).

Os resultados das pesquisas com maior número de pacientes e melhor controle metodológico não definiram todas estas associações (BAUER et al., 2002; BAUER et al., 2005; SCHILLER & ALLEN, 2005). No estudo MLS, os RNs expostos à cocaína durante o período fetal apresentaram diminuição no crescimento fetal e maiores taxas de taquipnéia transitória, apnéias, retinopatia da prematuridade, sepse e outras infecções como hepatite, lues e HIV. Outros trabalhos mais recentes têm demonstrado aumento de patologias neonatais em RNs expostos à cocaína (BENNETT et al., 2002; BENDERSKY et al., 2006; DENNIS et al., 2006). Alguns autores descreveram sinais de instabilidade autonômica nos RNs expostos a essa droga durante o período fetal (ORO & DIXON, 1987; EISEN et al., 1991; PHILLIPS et al., 1996; RICHARDSON et al., 1996; BADA et al., 2002).

O aleitamento materno foi menos freqüente nos RNs expostos à cocaína no estudo de Bauer et al. (2005). Dificuldades de amamentação e alimentação foram relatadas por outros autores (LAGASSE et al., 2003; MINNES et al., 2005).

Os efeitos do uso da cocaína durante a gestação podem ser diretos, relacionados à droga em si, ou indiretos, vinculados à má nutrição induzida pela droga, causando problemas no crescimento e desenvolvimento do feto. Além disso, outras variáveis, como a ausência de cuidados pré-natais, infecções congênitas, uso concomitante de outras drogas, doenças mentais maternas, baixo nível socioeconômico, ambientes físicos e psicológicos adversos e uso continuado da droga pela mãe no período pós-natal, influenciam a evolução dessas crianças (NAUD et al., 1993; ZUCKERMAN, 1996; SISON et al., 1997; LESTER, 1998; LESTER et al., 1998a; 2002; MAYES, 2002).

A ação da cocaína sobre o sistema nervoso central (SNC) do feto depende do momento em que ele foi exposto. O desenvolvimento do SNC inicia no 28º dia após a concepção e continua durante a gestação e toda a infância, conferindo-lhe uma vulnerabilidade biológica continuada a insultos tóxicos (MALANGA & KOSOFSKY, 1999; RODIER, 2004). Em 1990, Salamy et al. descreveram alterações na transmissão cerebral questionando uma mielinização alterada associada à exposição pré-natal à cocaína. A cocaína pode influir no desenvolvimento cerebral por hipóxia fetal devido à vasoconstrição da artéria uterina materna e também vasoconstrição arterial fetal modificando a perfusão de territórios vasculares cerebrais através do mecanismo de injúria pós-isquêmica (THADANI, 1995; MALANGA & KOSOFSKY, 1999; MAYES, 2002).

A cocaína, simulando a ação ou modificando a atividade dos sistemas de neurotransmissores, ocasiona alterações no crescimento cerebral e na arquitetura do córtex, principalmente por alteração da laminação cortical, sugerindo desordens na diferenciação neuronal e na migração (SLOTKIN, 1998; MALANGA & KOSOFSKY, 1999; GLATT et al., 2000; MAYES, 2002).

Maone et al. (1992) observaram respostas exageradas de sucção possivelmente relacionadas à atividade dopaminérgica alterada em RNs expostos à cocaína intra-útero. Needleman et al. (1993) encontraram diminuição do ácido homovanílico no líquido cefalorraquidiano (LCR) de RNs expostos, concluindo que a cocaína ocasiona modificações do sistema dopaminérgico central. Em animais, foi observado que a cocaína exerce efeitos na ontogênese: desenvolvimento do sistema monoaminérgico; nos fatores de crescimento cerebral; nos canais de íons e no desenvolvimento do transporte de monoaminas; em outros sistemas neurotransmissores; em neuropeptídios ou ainda na expressão genética precoce (MIROCHNICK et al., 1991; OLSEN & WEIL, 1995; BARABAN & SCHWARTZKROIN, 1996; MIROCHNICK et al., 1997; MAYES, 2002; SNOW et al., 2004).

O estudo sobre a exposição pré-natal a drogas é complexo, pois há dificuldade na comparação entre os dados existentes em razão da grande variabilidade metodológica entre as pesquisas publicadas. Há questões metodológicas como a diferença entre métodos diagnósticos, a seleção das populações (pacientes obstétricas em geral ou em tratamento, meio urbano e rural, nível socioeconômico, idade dos RNs ao exame), o uso de múltiplas substâncias, os métodos para avaliação sobre os efeitos das drogas, o controle de variáveis de confusão e o seguimento dos pacientes estudados (SINGER et al., 1991; RICHARDSON et al., 1993; RICHARDSON et al., 1996; MYERS et al., 2003). Poucas pesquisas investigaram sistematicamente as relações entre o tempo de uso da cocaína durante a gestação, as quantidades consumidas e o neurocomportamento do RN (EYLER et al., 1998).

As escalas empregadas para avaliar os efeitos da exposição pré-natal à cocaína foram:

- *The Neurological and Adaptive Capacity Scale*, desenvolvida por Amiel-Tison et al. (1982) e utilizada por Parker et al. (1990);
- *Neonatal Neurobehavioral Assessment Scale* (NBAS), desenvolvida por Brazelton (1984) e utilizada por vários autores (CHASNOFF et al., 1985; CHASNOFF et al., 1987; EISEN et al., 1991; MIROCHNICK et al. 1991; RICHARDSON & DAY, 1991; COLES et al., 1992; MAYES et al., 1993; WOODS et al., 1993; VAN BAAR et al., 1994; DI PIETRO et al., 1995; DELANEY-BLACK et al., 1996; PHILLIPS et al., 1996; RICHARDSON et al., 1996; SCAFIDI et al., 1996; TRONICK et al., 1996; MIROCHNICK et al., 1997; EYLER et al., 1998; SCHULER & NAIR, 1999; EYLER et al., 2001; MORROW et al., 2001; BENHKE et al., 2002; MYERS et al., 2003);
- *Neonatal Neurobehavioral Risk Summary Score* (NNRSS), desenvolvida por O'Brien (1984) e utilizada por Martin et al. (1996);
- *Neonatal Abstinence Score*, desenvolvida por Finnegan (1986) e utilizada por Oro e Dixon (1987), Anday et al. (1989) e King et al. (1995);

- *The Neurobehavioral Assessment of the Preterm Infant* (NAPI), desenvolvida por Korner e Thom (1990) e utilizada por Espy, Francis e Riese (2000);

- *Neonatal Stress Scale* (EISEN et al., 1991);

- *Neonatal Intensive Care Unit Network Neurobehavioral Scale* (NNNS) desenvolvida por Tronick & Lester (1996) e utilizada por Napiorkowski et al. (1996), Lester (1998), Lester et al. (2002), Miller-Loncar et al. (2005), Sheinkopf et al. (2006) e Salisbury et al. (2007).

Utilizando a *Neurological and Adaptive Capacity Scale*, Parker et al. (1990) descreveram uma tendência aos RNs expostos à cocaína apresentarem mais tremores no período neonatal.

A exposição pré-natal à cocaína, avaliada pela NBAS, foi associada a tremores no RN. Quando a exposição à cocaína esteve associada ao álcool, alterações na atenção, na qualidade dos movimentos e no tono foram observadas. O mesmo estudo relatou que o estresse materno foi o elemento modulador dos efeitos das drogas na atenção do RN (SINGER et al., 2000). Eyler et al. (2001) descreveram alterações na regulação autonômica e tremores em RNs expostos, e Morrow et al. (2001) demonstraram alterações em todos os escores da NBAS (efeito mediado pelo crescimento fetal), com exceção de reflexos anormais, sendo mais intensas se a exposição ocorrera durante os três trimestres da gestação. Alterações nos escores da NBAS, como regulação dos estados de consciência, habituação, sinais de estresse, regulação autonômica, excitabilidade, maturidade motora, orientação, atenção e reflexos anormais, foram descritas por outros autores (CHASNOFF et al., 1985; CHASNOFF et al., 1987; EISEN et al., 1991; MIROCHNICK et al. 1991; RICHARDSON & DAY, 1991; COLES et al., 1992; MAYES et al., 1993; VAN BAAR et al., 1994; DI PIETRO et al., 1995; DELANEY-BLACK et al., 1996; PHILLIPS et al., 1996; RICHARDSON et al., 1996; SCAFIDI et al., 1996; TRONICK et al., 1996; MIROCHNICK et al., 1997; EYLER et al., 1998; SCHULER & NAIR, 1999; BEHNKE et al., 2002; MYERS et al., 2003).

A exposição fetal à cocaína foi associada a piores escores na NNRSS, com alterações na sucção, nos reflexos e no controle dos estados de consciência (MARTIN et al., 1996). Padrões de sono anormais, alterações na alimentação, tremores e hipertonia foram descritos em RNs expostos à cocaína com a utilização da escala de Finnegan (ORO & DIXON, 1987). RNs prematuros avaliados pela NAPI apresentaram piora da capacidade de atenção e orientação (ESPY et al., 2000). Em 1991, Eisen et al., utilizando a *Neonatal Stress Scale*, demonstraram sinais de estresse, como tremores, irritabilidade, choro agudo, hipertonia, alterações dos reflexos, bocejos, taquipnéia, alterações gastrointestinais e outras manifestações de instabilidade autonômica, em RNs de mães que utilizaram cocaína (EISEN et al., 1991).

Os efeitos da exposição pré-natal à cocaína também foram estudados através do exame proposto por Dubowitz et al. (1970) e utilizado por van Baar et al. (1994) e King et al. (1995); da interação mãe-bebê (GOTTWALD & THURMAN, 1994; LAGASSE et al., 2003; MINNES et al., 2005; TRONICK et al., 2005) e do exame visual (HAJNAL et al., 2004).

Os efeitos neurocomportamentais da cocaína observados foram inúmeros. Alterações ecográficas (DIXON & BEJAR, 1989; SMIT et al., 1994; KING et al., 1995) e eletroencefalográficas (DOBERCZACK et al., 1988; DIXON & BEJAR, 1989; LEGIDO et al., 1992); dificuldades na alimentação e no sono (MAONE et al., 1992; REGALADO et al., 1995; GEWOLB et al., 2004) e abstinência (ORO & DIXON, 1987; LESTER et al., 1991; KING et al., 1995) são alguns dos efeitos atribuídos à cocaína.

O retardo na transmissão neuronal, ocasionado por atrasos na mielinização, foi documentado por vários autores que avaliaram RNs expostos à cocaína através de *auditory brainstem response* (ABR) (SHIH et al., 1988; SALAMY et al., 1990; POTTER et al., 2000; LESTER et al., 2003; TAN-LAXA et al., 2004). O estudo do choro dos RNs expostos demonstrou dois padrões distintos: aumento da excitabilidade associado ao efeito direto da cocaína e padrão menos reativo, que decorre do efeito da cocaína sobre a nutrição fetal e está

associado à redução do peso do RN (LESTER et al., 1991). Outros autores descreveram uma relação entre a quantidade de uso e os efeitos no choro do RN (CORWIN et al., 1992).

Numa metanálise desenvolvida em 1999, Held et al., revisando 18 pesquisas sobre o efeito neurocomportamental da exposição pré-natal à cocaína publicadas entre os anos de 1985 e 1998, encontraram diferenças no desenvolvimento motor, nos reflexos anormais e na presença de alterações do sistema nervoso autônomo (SNA), mas apontaram como principal achado a pequena magnitude dos efeitos da cocaína sobre o neurocomportamento do RN (HELD et al., 1999).

Efeitos neurocomportamentais sutis não devem ser considerados menos importantes dos pontos de vista clínico ou epidemiológico. Diferenças de alguns pontos no quociente de inteligência (QI) das crianças expostas e dificuldades escolares e emocionais têm intenso impacto pessoal, social e econômico (LESTER, 1998; LESTER et al., 1998a/1998b).

Após as pesquisas iniciais, no seguimento do estudo da exposição pré-natal à cocaína, os autores buscaram um melhor controle metodológico, a criação de instrumentos capazes de detectar efeitos neurocomportamentais mais sutis, a avaliação das influências do ambiente no desenvolvimento das crianças, incluindo os fatores protetores, assim como a evolução em longo prazo.

A NNNS foi originalmente desenvolvida para o *National Institute of Child Health and Human Development* (NICHD) dos EUA, para utilização na pesquisa multicêntrica MLS, como parte de um conjunto de exames para avaliação neurocomportamental de RNs expostos a substâncias intra-útero ou de outros lactentes de alto risco (LESTER & TRONICK, 2004). O uso desta escala foi documentado por vários autores no estudo da exposição fetal a drogas (cocaína, cigarro e maconha) e da interação com a mãe no neurocomportamento do RN (NAPIORKOWSKI et al., 1996; LESTER, 1998; JOHNSON et al., 2002; LESTER et al.,



2002; LAW et al., 2003; MILLER-LONCAR et al., 2005; de MORAES BARROS, et al., 2006; SHEINKOPF et al., 2006; SALISBURY et al., 2007).

Esta escala foi desenvolvida para fornecer uma avaliação abrangente das distúrbios neurocomportamentais de RNs expostos a substâncias durante o período fetal. O conceito sugerido na literatura de que a exposição pré-natal à cocaína resulta em alterações na regulação do comportamento que se manifestam através da atenção, do controle dos estados de consciência, do afeto e da percepto-motricidade forneceu o embasamento teórico da escala (LESTER & TRONICK, 1994; BOUKYDIS & LESTER, 1999). Ela avalia a organização neurocomportamental do RN, os reflexos neurológicos, o desenvolvimento motor, o tônus ativo e passivo e os sinais de estresse ou de abstinência (BOUKYDIS & LESTER, 1999). Foi inspirada em outros métodos de avaliação, como a NBAS (BRAZELTON, 1984); o Exame Neurológico do Recém-Nascido a Termo (PRECHTL, 1977); o Exame Neurológico da Maturidade do Recém-Nascido (AMIEL-TISSON, 1968); a NAPI (KORNER & THOM, 1990); a *Assessment of Preterm Infant Behavior* (APIB) (ALS et al., 1982); e a *Neonatal Abstinence Score* (FINNEGAN, 1986; LESTER & TRONICK, 2004).

A NNNS pode ser aplicada em RNs a termo normais, em RNs prematuros e nos que se encontram em situações de risco, como os expostos a substâncias durante a gestação, desde que estejam clinicamente estáveis. RNs com idade gestacional (ou idade gestacional corrigida) entre 30 e 46 semanas ou mais podem ser elegíveis para a aplicação desta escala (BOUKYDIS & LESTER, 1999; LESTER & TRONICK, 2004a). A NNNS foi utilizada por Napiorkowski et al., em 1996, no exame de RNs a termo. Os bebês expostos à cocaína associada à maconha, ao álcool e ao tabaco apresentaram imaturidade motora, hipertonia, hiperatividade, tremores, mioclonias, postura em opistótono, sinais de estresse do SNC e pior orientação visual e auditiva.

Lester et al. (2002) publicaram os resultados da pesquisa MLS, onde foram observados, utilizando a NNNS, baixos limiares de excitabilidade, pior qualidade dos movimentos e de auto-regulação, mais hipertonia e reflexos alterados em RNs expostos à cocaína durante o período pré-natal. Bada et al. (2002) descreveram um risco aumentado de os RNs expostos apresentarem alterações do SNC e autonômicas nesse mesmo estudo.

As pesquisas iniciais trouxeram algumas contribuições importantes para o conhecimento nesta área, esclarecendo que o problema da cocaína durante a gestação é complexo, pois, na verdade, se relaciona ao uso de múltiplas drogas e às condições socioculturais nas quais estas crianças crescem. A exposição pré-natal é o marcador de situações adversas de vida, como o uso de outras drogas, a pobreza, a monoparentalidade, a baixa escolaridade materna, as doenças sexualmente transmissíveis e as doenças psiquiátricas (LESTER & TRONICK, 1994; LESTER et al., 1998a; CUNHA, 2000; EIDEN et al., 2007).

A interação entre a vulnerabilidade neurocomportamental desses bebês e a resposta do ambiente cuidador é que determinará a evolução em longo prazo (LESTER & TRONICK, 1994). A associação entre o uso da droga na gestação com distúrbios emocionais da mãe e ambientes desfavoráveis ao desenvolvimento foram apontados como fatores que predizem a evolução das crianças (EYLER et al., 2001; BEHNKE et al., 2002; SHEINKOPF et al., 2006).

A literatura tem demonstrado ser este um problema de alta prevalência, cujas conseqüências, precoces e tardias, não se restringem ao aumento da incidência de patologias maternas, fetais e neonatais, mas envolvem alterações da interação do bebê ou da criança e seus pais (JOHNSON et al., 2002; MINNES et al., 2005; TRONICK et al., 2005); distúrbios do desenvolvimento cognitivo e da linguagem (JACOBSON et al., 1996; SINGER et al., 2001; MILLER-LONCAR et al., 2005); anormalidades neurológicas (CHIRIBOGA et al., 1995; CHIRIBOGA et al., 2007), além de problemas comportamentais (DELANEY-BLACK et al., 1996; BENNETT et al., 2002; BENDERSKY et al., 2006; DENNIS et al., 2006).

## **2 OBJETIVOS**

---

## **2 OBJETIVOS**

### 2.1 OBJETIVO GERAL

- Avaliar os efeitos neurocomportamentais da exposição pré-natal à cocaína numa amostra de RNs de um hospital geral público do Brasil.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar a associação de variáveis maternas, como idade, cor, união estável, escolaridade, renda familiar e trabalho materno durante a gestação, com a exposição pré-natal à cocaína.
- Avaliar o efeito da exposição pré-natal à cocaína na evolução da gestação, do parto e do puerpério.
- Avaliar o efeito da exposição pré-natal à cocaína nas características neonatais e no exame neurocomportamental do RN.
- Avaliar a associação do uso de cocaína durante a gestação com o de cigarro, álcool e maconha.
- Avaliar a associação de variáveis maternas, como idade, cor, união estável, escolaridade, renda familiar e trabalho materno durante a gestação, com a duração da exposição pré-natal à cocaína.
- Avaliar o efeito da duração da exposição pré-natal à cocaína na evolução da gestação, do parto e do puerpério.
- Avaliar o efeito da duração da exposição pré-natal à cocaína nas características neonatais e no exame neurocomportamental do RN.

- Avaliar a associação da duração do uso de cocaína durante a gestação com os padrões de uso de cigarro, álcool e maconha.

### **3 METODOLOGIA**

---

### **3 METODOLOGIA**

O material deste estudo é parte de uma pesquisa que inicialmente enfocou a epidemiologia da exposição à cocaína, na qual foram estudados 739 RNs oriundos do centro obstétrico do HCPA (CUNHA et al., 2001).

#### **3.1 DELINEAMENTO**

Foi realizado um estudo transversal que determinou a exposição pré-natal à cocaína como fator de risco comparando os grupos expostos a um grupo controle.

O fator em estudo foi a presença de exposição pré-natal à cocaína, e os desfechos foram os relacionados às alterações na gestação, no parto, na evolução neonatal e no neurocomportamento dos RNs.

#### **3.2 LOCAL DE REALIZAÇÃO**

O estudo foi realizado no Centro Obstétrico e no Serviço de Neonatologia do HCPA, um hospital de nível terciário, que atende a uma população oriunda da cidade de Porto Alegre, da Grande Porto Alegre e do interior do Estado. O atendimento é feito principalmente por intermédio do convênio Ministério da Educação e Cultura (MEC) – Sistema Único de Saúde (SUS), mas também por outros convênios e em âmbito privado.

O Centro Obstétrico do HCPA constava de sete salas de pré-parto, dois consultórios e 4 salas de parto. O Serviço de Neonatologia do HCPA constava de 20 leitos de tratamento intensivo neonatal e de 27 leitos de internação neonatal, além de 10 leitos de admissão de RNs normais e de 45 leitos no alojamento conjunto.

A análise do mecônio coletado durante o estudo foi realizada nos laboratórios de pesquisa e de imunoensaio do HCPA.

Para complementação de dados, a revisão dos prontuários foi efetuada no Setor de Arquivos Médicos do HCPA.

A análise estatística e a assessoria epidemiológica foram realizadas no Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação (GPPG) do HCPA.

### 3.3 POPULAÇÃO E AMOSTRA

#### 3.3.1 População em estudo

A população em estudo constituiu-se dos 739 RNs oriundos do centro obstétrico do HCPA que nasceram no período de 23 de março de 1999 a 01 de junho de 1999.

#### 3.3.2 Amostra

A amostra deste estudo foi composta por 62 RNs oriundos do estudo de prevalência sobre a exposição pré-natal à cocaína (CUNHA et al., 2001) que incluiu 739 RNs nascidos no Centro Obstétrico do HCPA no período de 23 de março de 1999 a 01 de junho de 1999. Dos RNs, 28 eram controles (sem exposição à cocaína) e 34 apresentaram algum grau de exposição pré-natal à cocaína. Destes expostos foram formados um grupo de 27 pacientes



cuja exposição ocorreu durante parte da gestação e outro de 7 pacientes cuja exposição ocorreu em toda a gestação.

### 3.3.3 Poder estatístico do estudo

Partindo-se dos dois grupos com 28 e 34 pacientes, foi calculado que o estudo apresentaria um poder igual a 97,1% para detectar diferenças entre médias de qualquer escore do NNNS entre os grupos a partir de uma magnitude de efeito de 1 unidade de desvio padrão (magnitude de efeito grande) e um nível de significância  $\alpha = 0,05$ . A tabela 1 apresenta o cálculo do tamanho do efeito e o poder estatístico correspondente.

**Tabela 1** - Estimativa para Tamanho do Efeito e Poder Estatístico Atingido

Diferença entre Médias dos Escores	Poder (%)
0,5	48,7
0,8	87,0
1,0	97,1
1,2	99,6
1,5	99,9
2,0	99,9

### 3.3.4 Critérios de inclusão

Foram incluídos como expostos todos os RNs e suas mães que apresentaram entrevista materna positiva para o uso de cocaína durante a gestação atual ou um exame meconial positivo. Como não expostos foram incluídos os RNs e suas mães cujo parto ocorreu

imediatamente após o nascimento de cada RN exposto, que apresentaram dois exames meconiais negativos e entrevista materna negativa para o uso de cocaína durante a gestação.

### 3.3.5 Critérios de exclusão

Foram considerados critérios de exclusão a recusa dos responsáveis a participar da pesquisa, a alta hospitalar antes de 48 horas de vida ou o óbito sem que o exame neurocomportamental tivesse sido realizado e a ausência de condições para a aplicação da NNNS, como idade gestacional inferior a 30 semanas e ausência de condições clínicas estáveis (uso de oxigênio, incubadora, necessidade de monitorização, infusão venosa, fototerapia, ventilação mecânica, malformações congênitas graves ou uso de medicações depressoras do SNC no dia do exame) (LESTER et al., 2004a).

## 3.4 VARIÁVEIS EM ESTUDO

As variáveis estudadas foram obtidas através da testagem dos mecônios, das entrevistas maternas e da revisão de prontuários.

Foram consideradas variáveis:

- resultado dos testes meconiais;
- história clínica do uso de cocaína;
- duração do uso de cocaína;
- idade materna;
- cor materna;
- escolaridade;
- união estável;

- renda familiar;
- trabalho materno durante a gestação;
- realização de exames pré-natais;
- número de consultas pré-natais;
- número de gestações;
- patologias maternas;
- complicações materno-fetais durante a gestação;
- hospitalização durante a gestação;
- idade gestacional;
- tipo de analgesia;
- tipo de parto;
- tipo de medicação administrada à mãe no período pós-parto;
- exposição pré-natal a outras drogas (cigarro, álcool e maconha);
- sexo do RN;
- peso de nascimento;
- comprimento;
- perímetro cefálico;
- índice de Apgar no primeiro minuto;
- índice de Apgar no quinto minuto;
- necessidade de reanimação do RN;
- internação em UTIN;
- tipo de alimentação do RN;
- sinais de instabilidade autonômica;
- tempo de hospitalização.

### 3.5 DESFECHOS DO ESTUDO

Foram considerados desfechos os efeitos da exposição pré-natal à cocaína na evolução da gestação, do parto, do puerpério e do RN.

O principal efeito avaliado foram as alterações neurocomportamentais dos RNs aferidas através dos resultados da aplicação da escala NNNS (Apêndice 1), agrupadas de forma sumária em escores:

- habituação;
- orientação/atenção;
- reatividade;
- auto-regulação;
- necessidade de medidas de apoio durante a orientação;
- qualidade dos movimentos;
- excitabilidade;
- letargia;
- reflexos alterados;
- reflexos assimétricos;
- hipertonia;
- hipotonia;
- sinais gerais de estresse ou de abstinência;
- sinais fisiológicos de estresse;
- sinais autonômicos de estresse;
- sinais de estresse no SNC;
- sinais cutâneos de estresse;
- sinais visuais de estresse;
- sinais gastrointestinais de estresse;
- sinais de estresse no controle dos estados de consciência.

### 3.6 LOGÍSTICA

No período de 23/03/1999 a 01/06/1999, como parte do estudo sobre a epidemiologia da exposição pré-natal à cocaína (CUNHA et al., 2001), foram avaliados os 34 RNs expostos à cocaína durante o período pré-natal e 28 RNs não expostos, entre 24 e 48 horas de vida, por uma única examinadora certificada (autora da pesquisa) e não conhecedora da situação de exposição dos RNs.

A exposição pré-natal à cocaína foi definida pela ocorrência de uma entrevista materna positiva para qualquer uso de cocaína na gestação atual ou pela positividade do exame meconial do RN. Qualquer um desses dois critérios positivos incluía o caso no grupo de RNs expostos à cocaína. O grupo controle foi formado pelos RNs nascidos seqüencialmente após cada RN exposto, cujos testes meconiais e cuja entrevista materna tivessem sido negativos para a exposição pré-natal à cocaína.

Os RNs e suas mães foram avaliados por uma equipe de pesquisa composta por quatorze pessoas: uma neonatologista, uma neuropediatra, três psiquiatras, três enfermeiras obstétricas e neonatais, cinco estudantes de medicina e um bioquímico. A neonatologista realizou a aplicação da NNNS em todos os RNs, sob supervisão da neuropediatra. As psiquiatras forneceram às mães as explicações sobre a pesquisa, solicitaram a assinatura dos termos de consentimento (Apêndice 2), preencheram os formulários de recusa (Apêndice 3) e realizaram as entrevistas semi-estruturadas coletando dados sobre o uso de drogas durante a gestação (Apêndice 4). As enfermeiras do centro obstétrico, do alojamento conjunto e da UTIN foram responsáveis pela coleta dos mecônios, pelo preenchimento dos formulários de coleta (Apêndice 5) e pela armazenagem dos mecônios. Os estudantes de medicina realizaram o transporte e a testagem dos mecônios sob supervisão do bioquímico responsável pelo laboratório de pesquisa do hospital, preencheram os formulários com os resultados dos exames (Apêndice 6) e foram os responsáveis pela seleção dos casos e dos controles e por informar ao médico

examinador o grupo de RNs, sem identificação de casos ou controles, para a aplicação da NNNS (TRONICK & LESTER, 1996; LESTER & TRONICK, 2004). A revisão dos prontuários e o preenchimento do formulário para dados maternos e neonatais (Apêndice 4) foram realizados pela neonatologista e pelos estudantes de medicina.

O primeiro mecônio de cada RN era coletado, refrigerado e encaminhado ao laboratório de pesquisa do hospital, onde era armazenado e processado dentro de no máximo 48 horas após a coleta conforme a técnica de fluorescência polarizada por imunoensaio (FPIA) para medir os níveis de benzoilecgonina (CUNHA, 2000; CUNHA et al., 2001).

A amostra de cada RN foi submetida a duas testagens simultâneas.

Para a realização do exame neurocomportamental foi utilizada a NNNS por uma única examinadora certificada (autora da pesquisa) e não conhecedora da situação de exposição de cada RN. Os resultados do exame foram armazenados no formulário de resultados da NNNS (Apêndice 1).

### 3.7 NEONATAL INTENSIVE CARE UNIT NEUROBEHAVIORAL NETWORK SCALE (NNNS)

A NNNS consiste de exame neurológico, incluindo a avaliação do tono ativo e passivo, os reflexos primitivos e itens que refletem a integridade do SNC e a maturidade neurológica do RN, bem como avaliação comportamental, compreendendo o exame dos estados de consciência, do sensorio, das atividades regulatórias e das respostas interativas, e os itens utilizados na avaliação da abstinência ou do estresse, apropriados para lactentes de alto risco. A aplicação é realizada em pacotes, cuja ordem é relativamente invariável, iniciando pela observação pré-exame, seguida dos componentes neurológico e comportamental (Tabela 2). A escala de estresse/abstinência é baseada nos sinais observados no decorrer do exame (LESTER et al., 2004a).

**Tabela 2** - Descrição dos Itens Neurocomportamentais da NNNS

<b>Pacotes</b>	<b>Itens</b>
Observação pré-exame	Estado de consciência
Habituação	Decréscimo de resposta à luz Decréscimo de resposta ao chocalho Decréscimo de resposta ao sino
Sem roupas e em posição supina	Postura Cor da pele Textura da pele Movimentação Resposta à estimulação tátil da planta dos pés
Reflexos de membros inferiores	Preensão plantar Sinal de Babinski Clono do tornozelo Resistência à extensão passiva Retorno à posição de flexão após extensão Movimentação ativa das pernas Ângulo poplíteo
Reflexos de membros superiores e faciais	Sinal do cachecol Resistência à extensão passiva Retorno à posição de flexão após extensão Movimentação ativa dos braços Procura Sucção Preensão palmar Tono do tronco Resposta ao sentar
Respostas na posição vertical	Apoio plantar Marcha Suspensão ventral Encurvação
Respostas na posição de pronação	Propulsão Resposta apenas com estimulação Elevação da cabeça
No colo do examinador	Acomodação nos braços Acomodação no ombro
Em posição supina, no colo do examinador	Orientação (ordem variável): - Estímulo animado visual e auditivo - Estímulo animado visual - Estímulo animado auditivo - Estímulo inanimado visual e auditivo - Estímulo inanimado visual - Estímulo inanimado auditivo
Girando o bebê	Desvio tônico da cabeça e dos olhos Nistagmo
Em posição supina, no berço	Reação defensiva Reflexo tônico assimétrico do pescoço Reflexo de Moro
Observação pós-exame	Estado de consciência

(LESTER et al., 2004a)

A NNNS identifica as respostas normais ou ótimas, mas reconhece-se a existência de uma ampla variação da normalidade, sabendo-se que a resposta ótima significa somente um referencial (BOUKYDIS et al., 2004; LESTER et al., 2004a).

A parte crucial da avaliação neurológica diz respeito à avaliação do tono muscular, que exerce contínua influência nos movimentos ativos e passivos. Desta forma, o tono ativo e passivo é avaliado. O ativo é verificado mediante a observação da atividade motora espontânea, incluindo os esforços para a auto-sustentação. O passivo é aferido através da postura, do sinal do cachecol, do ângulo poplíteo, do recolhimento do antebraço e da perna e da resistência do antebraço e da perna. Tanto um como outro podem ser influenciados pelo estado de consciência, pela posição do bebê (pronação, supina em pé com suporte) ou ainda pelos efeitos da atividade dos reflexos posturais. A distribuição (proximal ou distal) e o tipo (extensor ou flexor) de tono muscular são descritos, pois, no bebê, o tono proximal da região cervical e do tronco difere do tono distal das extremidades (BOUKYDIS et al., 2004; LESTER et al., 2004a).

A escala de estresse/abstinência da NNNS engloba itens da escala de Finnegan (1986) e outros sinais de estresse relacionados especificamente à exposição à cocaína ou outras situações de risco, como a prematuridade (ALS et al, 1982; LESTER & TRONICK, 2004).

Para a aplicação da NNNS, o RN era levado a uma sala com temperatura agradável, iluminação não intensa e sem ruídos externos. O exame neurocomportamental era realizado no período neonatal imediato, entre 24 e 48 horas de vida, procurando padronizar a idade dos RNs avaliados, diminuir possíveis efeitos imediatos do choque do nascimento e incluir todos os RNs expostos antes da alta hospitalar, que usualmente ocorre entre 24 e 72 horas após o nascimento (RIESGO et al., 1996)

Durante o período que antecede o exame, é feita a observação do RN, preferencialmente dormindo, em pronação e sem roupas. O estado de consciência inicial é classificado de 1 a 6



conforme os critérios de Prechtl (1977). Os itens com decréscimo de resposta são aplicados com o RN dormindo, nos estados 1 ou 2, e codificados em escalas que incluem critérios para quando o bebê cessa a resposta e critérios para quando o item é descontinuado. Quando o RN está despido nos estados de consciência 1 a 5, e em posição supina, a postura, a cor e a textura da pele são observadas. A movimentação do RN é observada nos estados 1 a 4. Os itens são pontuados em escalas que incluem critérios para normalidade, hiporresponsividade e hiperresponsividade. A estimulação tátil da planta dos pés é testada com o RN nos estados 1 a 3. Os sete reflexos dos membros inferiores, os nove dos membros superiores e faciais, os quatro em posição vertical e os três em pronação são avaliados com o bebê nos estados 3 a 5 (de sonolência a estados de alerta sem choro) e incluem reflexos clássicos, medidas do tono e ângulos, que são pontuados em escalas que também incluem critérios apropriados para normalidade, hiporresponsividade e hiperresponsividade. O bebê, no estado 4 ou 5, é então colocado no colo e aconchegado, pontuando-se separadamente o aconchego nos braços ou nos ombros do examinador. Os seis itens que avaliam a orientação são observados no RN também em estado 4 ou 5. Os tipos de medidas de apoio ou aconchego utilizados para manter o bebê nestes dois estados durante a avaliação da orientação são pontuados junto com as respostas da orientação. O RN, nos estados 3 a 5, é então colocado no colo novamente para a realização do “giro”, recolocado no berço para finalização da avaliação dos reflexos e, então, observado durante algum tempo (LESTER et al., 2004a).

A escala de abstinência é dividida conforme os sistemas corporais. Cada item é pontuado como presente ou ausente durante todo o período da aplicação da escala NNNS (LESTER et al., 2004a) (Tabela 3).

**Tabela 3** - Descrição dos Itens de Estresse da NNNS

<b>Pacotes</b>	<b>Itens</b>
Sinais fisiológicos	Disfunção respiratória Batimento de asas do nariz
Sinais do sistema nervoso autônomo	Sudorese Vômito/regurgitação Soluços Espirros Obstrução nasal Bocejos
Sinais do sistema nervoso central	Sucção anormal Movimentos coreiformes Movimentos ou posturas atetóides Tremores Movimentos clônicos Sustos Hipertonia Opistótono Mãos cerradas Polegar incluso Tremores mioelônicos Crises convulsivas generalizadas Postura anormal
Sinais na pele	Palidez Moteamento Lividez Cianose generalizada Cianose perioral Cianose periocular
Sinais visuais	Eversão do olhar durante a orientação Mudança para estados de consciência inferiores durante a orientação Choro ou irritabilidade durante a orientação Acompanhamento obrigatório durante a orientação Nistagmo ao olhar lateral Nistagmo sustentado espontâneo Olhar vago Hiperalerta Sinal do sol poente Outros movimentos anormais (ataxia) Estrabismo Franzir o olhar Outros sinais anormais
Sinais gastrointestinais	Soluços ou engasgo Fezes líquidas ou semilíquidas Excesso de ruídos ou eliminação de flatos
Estados de consciência	Choro agudo Choro monótono Choro fraco Ausência de choro Irritabilidade extrema Mudanças súbitas dos estados Incapacidade de atingir o estado de consciência alerta calmo

(LESTER et al., 2004a)

Os resultados da aplicação da NNNS são resumidos nos seguintes escores: habituação, orientação/atenção, reatividade, auto-regulação, necessidade de medidas de apoio durante a orientação, qualidade dos movimentos, excitabilidade, letargia, reflexos alterados, reflexos assimétricos, hipertonia, hipotonia, sinais de estresse ou de abstinência (LESTER et al., 2004a).

Os escores resumidos da escala foram desenvolvidos e testados no estudo MLS (LESTER et al., 2002; LESTER et al., 2004b; LESTER & TRONICK, 2004).

A validação da escala para uso em pesquisa foi documentada em várias publicações (NAPIORKOWSKI et al., 1996; LESTER, 1998; LESTER et al., 2002; LAW et al., 2003; LESTER et al., 2004b; TRONICK et al., 2004; de MORAES BARROS et al., 2006).

### **3.7.1 Habilitação do examinador**

O uso da escala NNNS exige examinadores habilitados. Os critérios para habilitação envolvem a capacidade de administração do exame e da pontuação da escala adquirida através de treinamento e certificação pelos autores da escala (LESTER et al., 2004a).

A autora do estudo realizou o treinamento e certificação para o uso da escala em 1998, sob a supervisão dos professores que elaboraram ou orientavam a aplicação da NNNS (Barry M. Lester, PhD e C.F. Zachariah Boukydis, PhD), junto à *Infant Development Unit - Brown University, Providence, RI, USA* (Anexos 1 e 2).

## **3.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA**

Os dados categóricos foram descritos por contagens e percentuais. Variáveis quantitativas foram expressas por média e desvio padrão. Na situação de assimetria, utilizou-se a mediana

com os valores mínimo e máximo. A significância dos atributos foi obtida pelo teste do qui-quadrado, ou pelo teste exato de Fisher, quando necessário. Comparações múltiplas entre proporções foram realizadas pelo método descrito por Zar. As médias foram comparadas por análise de variância (sigla em inglês - ANOVA) com procedimento de *post hoc* de Duncan. Nos casos de ajuste por potenciais fatores de confusão, foi usada a regressão logística (dados categóricos) ou a ANOVA (dados quantitativos). O nível de significância foi estabelecido em  $\alpha = 0,05$ .

Os dados foram processados e analisados com o auxílio do programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 12.

### 3.9 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Os responsáveis pelos RNs receberam explicações oral e escrita sobre os objetivos da pesquisa e noções gerais sobre o assunto em estudo, sendo após solicitado o consentimento por escrito (Apêndice 2). Foi-lhes informado que os resultados dos exames não seriam utilizados para qualquer outra finalidade a não ser a da pesquisa e que os resultados, se tornados públicos, não teriam identificação dos casos.

De acordo com as normas de pesquisa em saúde do Conselho Nacional de Saúde, que rege a pesquisa em seres humanos, o exame de fluidos corporais não invasivo, a entrevista e o exame físico são considerados de risco mínimo para o paciente.

O projeto da pesquisa foi submetido à Comissão de Ética e Pesquisa do GPPG do HCPA, identificado pelo nº 98.145, tendo sido considerado metodológica e eticamente adequado, de acordo com as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos (Resolução nº 196/96, do Conselho Nacional de Saúde) e com as Resoluções Normativas do GPPG do HCPA.

Esta pesquisa recebeu suporte financeiro do Fundo de Incentivo à Pesquisa do HCPA (FIPE), da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), através do Curso de Pós-Graduação em Pediatria, e da Fundação de Amparo à Pesquisa do Rio Grande do Sul (FAPERGS), sob forma de bolsas de iniciação científica fornecida aos estudantes de medicina que dela participaram.

## **4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

---

## 4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Als H, Lester BM, Tronick EC, Brazelton TB. Towards a research instrument for the assessment of preterm infants' behaviour (A.P.I.B.). In: Fitzgerald HE, Lester BM, Yogman MW (eds.). *Theory and Research in Behavioral Pediatrics*, New York: Plenum. 1982;1:85-132.

Amiel-Tisson C. Neurological evaluation of the maturity of newborn infants. *Arch Dis Child*. 1968;43:89-93.

Amiel-Tison C, Barrier G, Shnider SM, Levinson G, Hughes SC, Stefani SJ. A new neurologic and adaptive capacity scoring system for evaluating obstetric medications in full-term newborns. *Anesthesiol*. 1982;56(5):340-50.

Anday EK, Cohen ME, Kelley NE, Leitner DS. Effect of in utero cocaine exposure on startle and its modification. *Dev Pharmacol Ther*. 1989;12(3):137-45.

Associação Brasileira de Psiquiatria (ABP), 2005. Maconha e gravidez. Disponível em: <http://www.abpbrasil.org.br/departamentos/coordenadores/coordenador/noticias/?not=82&dep=62>. Acesso em: 15 abr. 2007.

Bada HS, Das A, Bauer CR, Shankaran S, Lester BM, Wright LL, et al. Central and autonomic system signs with in utero drug exposure. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2002; 87(2):F106-12.

Baraban SC, Schwartzkroin PA. Effects of prenatal cocaine exposure on the developing hippocampus: intrinsic and synaptic physiology. *Am Physiol Soc*. 1996;126-36.

Bauer CR, Langer JC, Shankaran S, Bada HS, Lester B, Wright LL, et al. Acute neonatal effects of cocaine exposure during pregnancy. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2005;159:824-34.

Bauer CR, Shankaran S, Bada HS, Lester B, Wright LL, Krause-Steinrauf H, et al. The maternal lifestyle study: drug exposure during pregnancy and short-term maternal outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;186(3):487-95.

Behnke M, Eyler FD, Garvan CW, Wobie K, Hou W. Cocaine exposure and developmental outcome from birth to 6 months. *Neurotoxicol Teratol*. 2002;24(3):283-95.

- Bendersky M, Bennett D, Lewis M. Aggression at age 5 as a function of prenatal exposure to cocaine, gender, and environmental risk. *J Pediat Psychol*. 2006;31(1):71-84.
- Bennett DS, Bendersky M, Lewis M. Children's intellectual and emotional-behavioral adjustment at 4 years as a function of cocaine exposure, maternal characteristics, and environmental risk. *Dev Psychol*. 2002;38(5):648-58.
- Boukydis CFZ, Bigsby R, Lester BM. Clinical use of the Neonatal Intensive Care Unit Network Neurobehavioral Scale. *Pediatrics*. 2004;113(3):679-89.
- Boukydis CFZ, Lester BM. The NICU network neurobehavioral scale: Clinical use with drug-exposed infants and their mothers. In: Lester BM (ed.). *Clin Perinatol*. 1999;26(1):213-30.
- Brazelton TB. Neonatal behavioral assessment scale. 2nd ed. Clinics in developmental medicine, n. 88. Philadelphia: Lippincott; 1984.
- Chasnoff IJ, Burns KA, Burns WJ. Cocaine use in pregnancy: perinatal morbidity and mortality. *Neurotoxicol Teratol*. 1987;9(4):291-3.
- Chasnoff IJ, Burns WJ, Schonoll SH, Burns KA. Cocaine use in pregnancy. *N Engl J Med*. 1985;313:666-9.
- Chasnoff IJ, Griffith DR, MacGregor S, Dirkes K, Burns KA. Temporal patterns of cocaine use in pregnancy: perinatal outcome. *JAMA*. 1989;261(12):1741-4.
- Chiriboga CA, Kuhn L, Wasserman GA. Prenatal cocaine exposures and dose-related cocaine effects on infant tone and behavior. *Neurotoxicol Teratol*. 2007;29(3):323-30.
- Chiriboga CA, Vibbert M, Malouf R, Suarez MS, Abrams EJ, Heagarty MC, et al. Neurological correlates of fetal cocaine exposure: transient hypertonia of infancy and early childhood. *Pediatrics*. 1995;96(6):1070-77.
- Chouteau M, Namerow PB, Leppert P. The effect of cocaine abuse on birth weight and gestational age. *Obstet Gynecol*. 1988;72(3 Pt 1):351-4
- Cohen HR, Green JR, Crombleholme WR. Peripartum cocaine use: estimating risk of adverse pregnancy outcome. *Int J Gynecol Obstet*. 1991;35(1):51-4.
- Coles CD, Platzman KA, Smith I, James ME, Falek A. Effects of cocaine and alcohol use in pregnancy on neonatal growth and neurobehavioral status. *Neurotoxicol Teratol*. 1992;14(1):23-33.
- Corradini HB. Cocaína: efeitos na gestante e nas crianças. *Pediatrics*. 1996;18(2):170-4.
- Corwin MJ, Lester BM, Sepkoski C, McLaughlin S, Kayne H, Golub HL. Effects of in utero cocaine exposure on newborn acoustical cry characteristics. *Pediatrics*. 1992;89:1199-203.
- Costa MTZ, Quintal VS, Haro FMB, Picchi M, Salgado MVS, Okay Y, et al. Drogas de abuso na gestação: as orientações no pré-natal são suficientes? *Pediatrics*. 1998;20(4):316-22.



Covington CY, Nordstrom\_Klee B, Ager J, Sokol R, Delaney-Black V. Birth to age 7 growth of children prenatally exposed to drugs: a prospective cohort study. *Neurotoxicol Teratol.* 2002;24(4):489-96.

Cunha GB. Epidemiologia da exposição pré-natal à cocaína em uma amostra de recém-nascidos do HCPA [dissertação]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2000.

Cunha GB, Rotta NT, Silva AR, Dieder AL, Wolf AL, Moser C, et al. Prevalência da exposição pré-natal à cocaína em uma amostra de recém-nascidos de um hospital geral universitário. *J Pediatr (Rio J).* 2001;77(5):369-73.

Datta-Bhutata S, Johnson HL, Rosen TS. Intrauterine cocaine and crack exposure: neonatal outcome. *J Perinatol.* 1998;18(3):183-8.

de Moraes Barros MC, Guinsburg R, Peres CA, Mitsuhiro S, Chalem E, Laranjeira RR. Exposure to marijuana during the pregnancy alters neurobehavior in the early neonatal period. *J Pediatr.* 2006;149(6):781-7.

Delaney-Black V, Covington C, Ostrea Jr E, Romero A, Baker D, Tagle M-T. Prenatal cocaine and neonatal outcome: evaluation of dose-responses relationship. *Pediatrics.* 1996;98(4):735-40.

Dennis T, Bendersky M, Ramsay D, Lewis M. Reactivity and regulation in children prenatally exposed to cocaine. *Dev Psychol.* 2006;42(4):688-97.

DiPietro JA, Suess PE, Wheeler JS, Smouse PH, Newlin DB. Reactivity and regulation in cocaine-exposed neonates. *Infant Behav Dev.* 1995;18(4):407-14.

Dixon SD, Bejar R. Echoencephalographic findings in neonates associated with maternal cocaine and methamphetamine use: incidence and clinical correlates. *J Pediatr.* 1989;115:770-8.

Doberczak TM, Shanzer S, Senie RT, Kandall SR. Neonatal neurologic and electroencephalographic effects of intrauterine cocaine exposure. *J Pediatr.* 1988;113(2):354-8.

Dubowitz LM, Dubowitz V, Goldberg C. Clinical assessment of gestational age in the newborn infant. *J Pediatr.* 1970;77(1):1-10.

Eiden RD, Foote A, Schuetze P. Maternal cocaine use and caregiving status: group differences in caregiver and infant risk variables. *Add Behav.* 2007;32:465-76.

Eisen LN, Field TM, Bandstra ES, Roberts JP, Morrow C, Larson SK, et al. Perinatal cocaine effects on neonatal stress behavior and performance on the Brazelton Scale. *Pediatrics.* 1991;88(3):477-80.

Espy KA, Francis DJ, Riese ML. Prenatal cocaine exposure and prematurity: neurodevelopmental growth. *J Dev Behav Pediatr.* 2000;21(4):262-70.

European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Statistical bulletin 2006. Annual report 2006. Disponível em: <http://stats06.emcdda.europa.eu>. Acesso em: 3 mai 2007.

Eyler FD, Behnke M, Conlon M, Woods NS, Wobie K. Birth outcome from a prospective, matched study of prenatal crack/cocaine use: II. Interactive and dose effects on neurobehavioral assessment. *Pediatrics*. 1998;101(2):237-41.

Eyler FD, Behnke M, Garvan CW, Woods NS, Wobie K, Conlon M. Newborn evaluations of toxicity and withdrawal related to prenatal cocaine exposure. *Neurotoxicol Teratol*. 2001; 23(5):399-411.

Farkas AG, Colbert DL, Erskine KJ. Anonymous testing for drug abuse in an antenatal population. *Br J Obstet Gynaecol*. 1995;102(7):563-5.

Finnegan LP. Neonatal abstinence syndrome: Assessment and pharmacotherapy. In: Rubatelli FF, Granati B (eds.). *Neonatal therapy and update*. New York: Excerpta Medica; 1986. p. 122-46.

Frank DA, Augustin M, Zuckerman BS. Neonatal neurobehavioral and neuroanatomic correlates of prenatal cocaine exposure: problems of dose and confounding. *Ann N Y Acad Sci*. 1998;846:40-50.

Frassica JJ, Orav J, Walsh EP, Lipshultz SE. Arrhythmias in children prenatally exposed to cocaine. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1994;148:1163-9.

Fulroth R, Phillips B, Durand DJ. Perinatal outcome of infants exposed to cocaine and/or heroin in utero. *Am J Dis Child*. 1989;143(8):905-10.

Galduróz JC, Noto AR, Nappo SA, Carlini EA. Household survey on drug abuse in Brazil: study involving the 107 major cities of the country-2001. *Addict Behav*. 2005;30(3):545-56.

Ganapathy V, Prasad PD, Ganapathy ME, Leibach FH. Drugs of abuse and placental transport. *Advance Drug Delivery Reviews*. 1999;38:99-110.

Gewolb IH, Fishman D, Qureshi MA, Vice FL. Coordination of suck-swallow-respiration in infants born to mothers with drug-abuse problems. *Dev Med Child Neurol*. 2004;46(10):700-5.

Glatt SJ, Bolaños CA, Trksak GH, Jackson D. Effects of prenatal cocaine exposure on dopamine system development: A meta-analysis. *Neurotoxicol Teratol*. 2000;22:617-29.

Gottwald SR, Thurman SK. The effects of prenatal cocaine exposure on mother-infant interaction and infant arousal in the newborn period. *TECSE*. 1994;14(2):217-31.

Hadeed AJ, Siegel SR. Maternal cocaine use during pregnancy: effect on the newborn infant. *Pediatrics*. 1989;84(2):205-10.

Hajnal BL, Ferriero DM, Partridge JC, Dempsey DA, Good WV. Is exposure to cocaine or cigarette smoke during pregnancy associated with infant visual abnormalities? *Dev Med Child Neurol*. 2004;46:520-5.

Held JR, Riggs ML, Dorman C. The effect of prenatal cocaine exposure on neurobehavioral outcome: a meta-analysis. *Neurotoxicol Teratol.* 1999;21(6):619-25.

Horn PT. Persistent hypertension after prenatal cocaine exposure. *J Pediatr.* 1992;121:288-91.

Jacobson SW, Jacobson JL, Sokol RJ, Martier SS, Chiodo LM. New evidence for neurobehavioral effects of in utero cocaine exposure. *J Pediatr.* 1996 Oct;129(4):581-90.

Johnson AL, Morrow CE, Accornero VH, Xue L, Anthony JC, Bandstra ES. Maternal cocaine use: estimated effects on mother-child play interactions in the preschool period. *Dev Behav Pediatr.* 2002;23(4):191-202.

King TA, Perlman JM, Laptook AR, Rollins N, Jackson G, Little B. Neurologic manifestations of in utero cocaine exposure in near-term and term infants. *Pediatrics.* 1995;96(2 Pt 1):259-64.

Korner AF, Thom VA. Neurobehavioral assessment of the preterm infant. New York, The Psychological Corporation, 1990.

LaGasse LL, Messinger D, Lester BM, Seifer R, Tronick EZ, Bauer CR, et al. Prenatal drug exposure and maternal and infant feeding behaviour. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2003;88(5):F391-F399.

Law KL, Stroud LR, LaGasse LL, Niaura R, Liu, J, Lester BM. Smoking during pregnancy and newborn neurobehavior. *Pediatrics.* 2003;111(6 Pt 1):1318-23.

Legido A, Clancy RR, Spitzer AR, Finnegan LP. Electroencephalographic and behavioral-state studies in infants of cocaine-addicted mothers. *Am J Dis Child.* 1992;146:748-52.

Lester BM. The maternal lifestyle study. *Ann N Y Acad Sci.* 1998;846:296-305.

Lester BM, Corwin MJ, Sepkoski C, Seifer R, Peucker M, McLaughlin S, et al. Neurobehavioral syndromes in cocaine-exposed newborn infants. *Child Dev.* 1991;62(4):694-705.

Lester BM, ElSohly M, Wright LL, Smeriglio VL, Verter J, Bauer CR, et al. The Maternal Lifestyle Study (MLS): drug use by meconium toxicology and maternal self-report. *Pediatrics.* 2001;107(2):309-17.

Lester BM, LaGasse LL, Bigsby R. Prenatal cocaine exposure and child development: what do we know and what do we do? *Semin Speech Lang.* 1998a;19(2):123-46.

Lester BM, LaGasse LL, Seifer R. Cocaine exposure and children: the meaning of subtle effects. *Science.* 1998;282(5389):633-4.

Lester BM, LaGasse L, Seifer R, Tronick EZ, Bauer CR, Shankaran S, et al. The Maternal Lifestyle Study (MLS): effects of cocaine and/or opiate exposure on auditory brain response at one month. *J Pediatr.* 2003;142(3):279-85.

Lester BM, Tronick EZ. The effects of prenatal cocaine exposure and child outcome. *Infant Ment Health J.* 1994;15:107-20.

Lester BM, Tronick EZ. History and description of the Neonatal Intensive Care Unit Network Neurobehavioral Scale. *Pediatrics*. 2004;113(3 Pt 2):634-40.

Lester BM, Tronick EZ, Brazelton TB. The Neonatal Intensive Care Unit Network Neurobehavioral Scale procedures. *Pediatrics*. 2004a;113(3 Pt 2):641-67.

Lester BM, Tronick EZ, LaGasse L, Seifer R, Bauer CR, Shankaran S, et al. The maternal lifestyle study: effects of substance exposure during pregnancy on neurodevelopmental outcome in 1-month-old infants. *Pediatrics*. 2002;110(6):1182-92.

Lester BM, Tronick EZ, LaGasse L, Seifer R, Bauer CR, Shankaran S, et al. Summary statistics of Neonatal Intensive Care Unit Network Neurobehavioral Scale Scores from the maternal lifestyle study: A quasinformative sample. *Pediatrics*. 2004b;113(3):668-75.

Lutiger B, Graham K, Einarson TR, Koren G. Relationship between gestational cocaine use and pregnancy outcome: a meta-analysis. *Teratol*. 1991;44(4):405-14.

MacGregor SN, Keith LG, Chasnoff IJ, Rosner MA, Chisum GM, Shaw P, et al. Cocaine use during pregnancy: adverse perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 1987;157:686-90.

Malanga III CJ, Kosofsky BE. Mechanisms of action of drugs of abuse on the developing fetal brain. *Clin Perinatol*. 1999;26:17-37.

Maone TR, Mattes, RD, Beauchamp GK. Cocaine-exposed newborns show an exaggerated sucking response to sucrose. *Physiol Behav*. 1992;51(3):487-91.

Martin JC, Barr HM, Martin DC, Streissguth AP. Neonatal neurobehavioral outcome following prenatal exposure to cocaine. *Neurotoxicol Teratol*. 1996;18(6):617-25.

Martin Mardomingo MA, Solis Sanchez G, Malaga Guerrero S, Cuadrillero Quesada C, Perez Mendez C, Matesanz Pérez JL. Consumo de drogas durante el embarazo y morbilidad neonatal: cambios epidemiológicos en los últimos 10 años. *An Pediatr (Barc)*. 2003 Jun;58(6):574-9.

Martins-Celini FP. Prevalência da exposição fetal à cocaína: métodos de detecção e características maternas [dissertação]. Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo, 2001

Mastrogiannis DS, Decavalas GO, Verma U, Tejani N. Perinatal outcome after recent cocaine usage. *Obstet Gynecol*. 1990;76(1):8-11.

Mayes LC. A behavioral teratogenic model of the impact of prenatal cocaine exposure on arousal regulatory systems. *Neurotoxicol Teratol*. 2002;24(3):385-95.

Mayes LC, Granger RH, Frank MA, Schottenfeld R, Bornstein MH. Neurobehavioral profiles of neonates exposed to cocaine prenatally. *Pediatrics*. 1993;91(4):778-83.

Mehta SK, Finkelhor RS, Anderson RL, Harcar-Sevcik RA, Wasser TE, Bahler RC. Transient myocardial ischemia in infants prenatally exposed to cocaine. *J Pediatr*. 1993;122:945-9.

Mehta SK, Super DM, Connuck D, Kirchneer HL, Salvator A, Singer L, et al. Autonomic alterations in cocaine-exposed infants. *Am Heart J.* 2002;144(6):1109-15.

Mehta SK, Super DM, Salvator A, Singer L, Connuck D, Fradley LG, Harcar-Sevcik RA, Kaufman ES. Heart rate variability in cocaine-exposed newborn infants. *Am Heart J.* 2001;142(5):828-32.

Messinger DS, Bauer CR, Das A, Seifer R, Lester BM, LaGasse LL. The maternal lifestyle study: cognitive, motor, and behavioral outcomes of cocaine-exposed and opiate-exposed infants through three years of age. *Pediatrics.* 2004;113(6):1677-85.

Miller-Loncar C, Lester BM, Seifer R, Lagasse LL, Bauer CR, Shankaran S, et al. Predictors of motor development in children prenatally exposed to cocaine. *Neurotoxicol Teratol.* 2005;27(2):213-20.

Minnes S, Singer LT, Arendt R, Satayathum S. Effects of prenatal cocaine/polydrug use on maternal-infant feeding interactions during the first year of life. *Dev Behav Pediatr.* 2005;26(3):194-200.

Mirochnick M, Frank DA, Cabral H, Turner A, Zuckerman B. Relation between meconium concentration of the cocaine metabolite benzoylecgonine and fetal growth. *J Pediatr.* 1995;126(4):636-8.

Mirochnick M, Meyer J, Cole J, Herren T, Zuckerman B. Circulating catecholamine concentrations in cocaine-exposed neonates: a pilot study. *Pediatrics.* 1991;88(3):481-5.

Mirochnick M, Meyer J, Frank DA, Cabral H, Tronick EZ, Zuckerman B. Elevated plasma norepinephrine after in utero exposure to cocaine and marijuana. *Pediatrics.* 1997;99(4):555-9.

Mitsuhiro SS, Chalem E, Barros MM, Guinsburg R, Laranjeira R. Gravidez na adolescência: uso de drogas no terceiro trimestre e prevalência de transtorno psiquiátricos. *Rev Bras Psiquiatr.* 2006;28(2):122-5.

Mofenson HC, Caraccio TR. Cocaine. *Pediatr Ann.* 1987;16:864-74.

Morrow CE, Bandstra ES, Anthony JC, Ofir AY, Xue L, Reyes ML. Influence of prenatal cocaine exposure on full-term infant neurobehavioral functioning. *Neurotoxicol Teratol.* 2001; 23(6):533-44.

Myers BJ, Dawson KS, Britt GCR, Lodder DE, Meloy LD, Saunders MK, et al. Prenatal cocaine exposure and infant performance on the Brazelton Neonatal Behavioral Assessment Scale. *Substance Use & Misuse.* 2003;38(14):2065-96.

Napiorkowski B, Lester BM, Freier C, Brunner S, Dietz L, Nadra A, et al. Effects of in utero substance exposure on infant neurobehavior. *Pediatrics.* 1996;98(1):71-5.

National Institute on Drug Abuse (NIDA), 2000. Disponível em: <http://www.nida.nih.gov>. Acesso em: 22 abr. 2007.

Naud P, Sprinz E, Nonnenmacher B, Diehl CF, Chaves EM, Bisotto MH, et al. Perfil sexual das mulheres HIV positivas do ambulatório de doenças sexualmente transmissíveis do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. *Rev HCPA*. 1993;13:77-9.

Needlman R, Zuckerman B, Anderson GM, Mirochnick M, Cohen DJ. Cerebrospinal fluid monoamine precursors and metabolites in human neonates following in utero cocaine exposure: a preliminary study. *Pediatrics*. 1993;92(1):55-60.

O'Brien, PC. Procedures for comparing samples with multiple endpoints. *Biometr*. 1984;40:1079-87.

Olsen GD, Weil JA. Neonatal ventilatory changes following in utero cocaine exposure: a minireview of the Guinea pig and rabbit models. *Neurotoxicol*. 1995;16(1):153-8.

Oriol NE, Bennett FM, Rigney DR, Goldberger AL. Cocaine effects on neonatal heart rate dynamics: preliminary findings and methodological problems. *Yale J Biol Med*. 1993;66:75-84.

Oro AS, Dixon SD. Perinatal cocaine and methamphetamine exposure: maternal and neonatal correlates. *J Pediatr*. 1987;111(4):571-8.

Parker S, Zuckerman B, Bauchner H, Frank D, Vinci R, Cabral H. Jitteriness in full-term neonates: prevalence and correlates. *Pediatrics*. 1990;85(1):17-23.

Phillips RB, Sharma R, Premachandra BR, Vaughn AJ, Reyes-Lee M. Intrauterine exposure to cocaine: effect on neurobehavior of neonates. *Inf Behav Dev*. 1996;19:71-81.

Pichini S, Puig C, Zuccaro P, Marchei E, Pellegrini M, Murillo J, et al. Assessment of exposure to opiates and cocaine during pregnancy in a Mediterranean city: preliminary results of the "Meconium Project". *Forensic Sci Intern*. 2005;153:59-65.

Potter SM, Zelazo PR, Stack DM, Papageorgiou AN. Adverse effects of fetal cocaine exposure on neonatal auditory information processing. *Pediatrics*. 2000;105(3):E40.

Prechtl HFR. *The neurological examination of the newborn infant*, 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: Lippincott; 1977.

Regalado MG, Schechtman VL, Del Angel AP, Bean XD. Sleep disorganization in cocaine-exposed neonates. *Inf Behav Dev*. 1995;18(3):319-27.

Regalado MG, Schechtman VL, Khoo MC, Bean XD. Spectral analysis of heart rate variability and respiration during sleep in cocaine-exposed neonates. *Clin Physiol*. 2001;21(4):428-36.

Rehm J, Baliunas D, Brochu S, Fischer B, Gnam W, Patra J, et al. *The costs of substance abuse in Canada 2002*. Ottawa: Canadian Centre of Substance Abuse (CCSA); 2006. Disponível em: <http://www.ccsa.ca/NR/rdonlyres/18F3415E-2CAC-4D21-86E2-CEE549EC47A9/0/ccsa0113322006.pdf>. Acesso em: 3 mai. 2007

Richardson GA, Day NL. Maternal and neonatal effects of moderate cocaine use during pregnancy. *Neurotoxicol Teratol*. 1991;13(4):455-60.

Richardson GA, Day NL, MCGauhey, PJ. The impact of prenatal marijuana and cocaine use on the infant and child. *Clin Obst Gynecol*. 1993;36(2):302-18.

Richardson GA, Hamel SC, Goldschmidt L, Day NL. The effects of prenatal cocaine use on neonatal neurobehavioral status. *Neurotoxicol Teratol*. 1996;18(5):519-28.

Riesgo RS, Rotta AT, Rotta NT. Shock of birth. Evaluation of neurologic status of term newborn in the first 48 hours of life. *Arq neuropsiquiatr*. 1996;54(3):361-8.

Rodier PM. Environmental causes of central nervous system maldevelopment. *Pediatrics*. 2004;113(4):1076-83.

Rosen TS. Infants of addicted mothers. In: Fanaroff AA, Martin RJ. *Neonatal-perinatal medicine: diseases of the fetus and infant*. 6<sup>th</sup> ed. Saint Louis: Mosby, 1997. p. 672-82.

Ryan L, Ehrlich S, Finnegan L. Cocaine abuse in pregnancy: effects on the fetus and newborn. *Neurotoxicol Teratol*. 1987;9(4):295-9.

Salamy A, Eldredge L. Risk for ABR abnormalities in the nursery. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1994;92(5):392-5.

Salamy A, Eldredge L, Anderson J, Bull D. Brain-stem transmission time in infants exposed to cocaine in utero. *J Pediatr*. 1990;117(4):627-9.

Salisbury AL, Lester BM, Seifer R, LaGasse L, Bauer CR, Shankaran S, et al. Prenatal cocaine use and maternal depression: effects on infant neurobehavior. *Neurotoxicol Teratol*. 2007;29:331-40.

Scafidi FA, Field TM, Wheeden A, Schanberg S, Kuhn C, Symanski R, et al. Cocaine-exposed preterm neonates show behavioral and hormonal differences. *Pediatrics*. 1996;97(6):851-5.

Schiller C, Allen PJ. Follow-up of infants prenatally exposed to cocaine. *Pediatr Nursing*. 2005;31(5):427-36.

Schuler ME, Nair P. Brief report: frequency of maternal cocaine use during pregnancy and infant neurobehavioral outcome. *J Pediatr Psychol*. 1999;24(6):511-4.

Sehgal S, Ewing C, Waring P, Findlay R, Bean X, Taeusch HW. Morbidity of low-birthweight infants with intrauterine cocaine exposure. *J Natl Med Assoc*. 1993;85(1):20-4.

Sheinkopf SJ, Lester BM, LaGasse LL, Seifer R, Bauer CR, Shankaran S, et al. Interactions between maternal characteristics and neonatal behavior in the prediction of parenting stress and perception of infant temperament. *J Pediatr Psychol*. 2006;31:27-40.

Sherwood RA, Keating J, Kavvadia V, Greenough A, Peters TJ. Substance misuse in early pregnancy and relationship to fetal outcome. *Eur J Pediatr*. 1999;158(6):488-92.

Shih L, Cone-Wesson B, Reddix B. Effects of maternal cocaine abuse on the neonatal auditory system. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1988;15(3):245-51.

Shiono PH, Klebanoff MA, Nugent RP, Cotch MF, Wilkins DG, Rollins DE et al. The impact of cocaine and marijuana use on low birth weight and preterm birth: a multicenter study. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;172(1 Pt 1):19-27.

Singer LT, Arendt R, Minnes S, Farkas K, Salvator A. Neurobehavioral outcomes of cocaine-exposed infants. *Neurotoxicol Teratol.* 2000;22(5):653-66.

Singer LT, Arendt R, Minnes S, Salvator A, Siegel AC, Lewis BA. Developing language skills of cocaine-exposed infants. *Pediatrics.* 2001;107(5):1057-64.

Singer LT, Garber R, Kliegman R. Neurobehavioral sequelae of fetal cocaine exposure. *J Pediatr.* 1991;667-72.

Sison CG, Ostrea EM Jr, Reyes MP, Salari V. The resurgence of congenital syphilis: a cocaine-related problem. *J Pediatr.* 1997;130(2):289-92.

Slotkin TA. Fetal nicotine or cocaine exposure: which one is worse? *J Pharmacol Exp Ther.* 1998;285(3):931-45.

Smit BJ, Boer K, van Huis AM, Lie-A-Ling ISE, Schmidt SC. Cocaine use in pregnancy in Amsterdam. *Acta Paediat.* 1994;(Suppl. 404):32-5.

Snow DM, Carman HM, Smith JD, Booze RM, Welch MA, Mactutus CF. Cocaine-induced inhibition of process outgrowth in locus coeruleus neurons: role of gestational exposure period and offspring sex. *Int J Dev Neuroscience.* 2004;22(5-6):297-308.

Spanish National Survey on Drug Abuse, 2003. Disponível em:  
<http://www.annualreport.emcdda.eu.int> e <http://www.mir.es/pnd/publica/pdf/oed-6.pdf>.  
Acesso em: 12 abr. 2007.

Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA). Results from the 2005 National Survey on Drug Use and Health: National Findings (Office of Applied Studies, NSDUH Series H-30, DHHS Publication No. SMA 06-4194). Rockville: SAMHSA; 2006. Disponível em: <http://www.samhsa.gov/nhsda/2k3nsduh/2k3results.htm>. Acesso em: 27 abr. 2007.

Szeto HH. Maternal-fetal pharmacokinetics and fetal dose-response relationships. *Ann N Y Acad Sci.* 1989;562:42-55.

Tan-Laxa MA, Sison-Switala C, Rintelman W, Ostrea Jr EM. Abnormal auditory brainstem response among infants with prenatal cocaine exposure. *Pediatrics.* 2004;113(2):357-60.

Telsey AM, Merrit TA, Dixon SD. Cocaine exposure in a term neonate: necrotizing enterocolitis as a complication. *Clin Pediatr.* 1988;27:547-50.

Thadani, PV. Biological mechanisms and perinatal exposure to abused drugs. *NIDA Res Monogr.* 1995;19:228-32.

Tronick EZ, Frank DA, Cabral H, Mirochnick M, Zuckerman B. Late dose-response effects of prenatal cocaine exposure on newborn neurobehavioral performance. *Pediatrics.* 1996;98(1):76-83.



Tronick EZ, Lester BM. The NICU Network Neurobehavioral Scale: a comprehensive instrument to assess substance-exposed and high-risk infants. *NIDA Res Monogr.* 1996;166:198-204.

Tronick EZ, Olson K, Rosenberg R, Bohne L, Lu J, Lester BM. Normative neurobehavioral performance of healthy infants on the neonatal intensive care unit network neurobehavioral scale. *Pediatrics.* 2004;113(3 Pt 2):676-8

Tronick EZ, Weinberg MK, Seifer R, Shankaran S, Wright LL, Messinger DS, et al. Cocaine exposure is associated with subtle compromises of infants' and mothers' social-emotional behavior and dyadic features of their interaction in the face-to-face still-face paradigm. *Dev Psychol.* 2005;41(5):711-22.

Tsay CH, Partridge JC, Villarreal SF, Good WV, Ferriero DM. Neurologic and ophthalmologic findings in children exposed to cocaine in utero. *J Child Neurol.* 1996;11:25-30.

United Nations Chronicle. Department of Public Information [online edition]. 1998;XXV(2). Disponível em: <http://www.un.org/Pubs/chronicle/1998/issue2/0298p7.html>. Acesso em: 27 abr. 2007.

Organização das Nações Unidas (ONU). Relatório Mundial de drogas, Centro de Informações da ONU, maio de 2006.

Disponível em: [http://www.unodc.org/unodc/world\\_drug\\_report](http://www.unodc.org/unodc/world_drug_report). Acesso em: 27 abr. 2007.

van Baar AL, Soepatmi S, Gunning WB, Akkerhuis GW. Development after prenatal exposure to cocaine, heroin and methadone. *Acta Paediatr.* 1994;(Suppl. 404):40-6.

Volpe JJ. Effect of cocaine use on the fetus. *N Engl J Med.* 1992;327(6):399-407.

Wong A. Cocaína/crack, canabinóides, anfetaminas e opiáceos no cabelo, urina e mecônio de recém-nascidos de baixo peso e a correlação destes no cabelo e urina das mães [tese]. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. São Paulo, 2000.

Woods NS, Eyler FD, Behnke M, Conlon M. Cocaine use during pregnancy: maternal depressive symptoms and infant neurobehavior over the first month. *Inf Behav Dev.* 1993;16:83-98.

Zuckerman B. Parental substance abuse. In: Rudolph A (ed.). *Rudolph's pediatrics.* 20 ed. Stanford: Appleton & Lange; 1996. p. 192-3.

## **5 ARTIGOS ORIGINAIS**

---

**5.1 EXPOSIÇÃO PRÉ-NATAL À COCAÍNA NO SUL DO BRASIL: EFEITOS  
NA GESTANTE, NO FETO E NO RECÉM-NASCIDO**

**EXPOSIÇÃO PRÉ-NATAL À COCAÍNA NO SUL DO BRASIL:  
EFEITOS NA GESTANTE, NO FETO E NO  
RECÉM-NASCIDO**

Gabrielle Bocchese da Cunha,<sup>1</sup> Newra Tellechea Rotta,<sup>2</sup> Clarice Zambrano,<sup>3</sup> Ivete Pretto,<sup>3</sup>  
Regina Weissmeier,<sup>3</sup> Ana Lúcia Dieder,<sup>4</sup> Ana Luiza Wolf,<sup>4</sup> Regina Margis,<sup>4</sup> Alexandre  
Rodrigues da Silva,<sup>5</sup> Flora Silva,<sup>5</sup> Mariana Socal,<sup>5</sup> Patrícia Silva<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Médica pediatra, neonatologista. Mestre em Pediatria pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

<sup>2</sup> Neuropediatra. Livre-docente em Neurologia. Professora do Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

<sup>3</sup> Enfermeira. Grupo de Enfermagem do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

<sup>4</sup> Médica psiquiatra.

<sup>5</sup> Médicos.

**Correspondência para o autor:**

Gabrielle Bocchese da Cunha

Pedro Chaves Barcelos, 745/701, Mont'Serrat

CEP 90450-010 - Porto Alegre, RS

Tel.: +55-51-3333-6638

E-mail: gabcunha@portoweb.com.br

## Resumo

**Objetivos:** Foi realizado um estudo transversal para avaliar a relação entre a exposição pré-natal à cocaína e os dados maternos e neonatais numa amostra de recém-nascidos (RN) de um hospital geral público do Brasil.

**Metodologia:** A amostra incluiu 34 RNs expostos à cocaína durante o período pré-natal e 28 RNs não expostos. Após a comparação dos RNs expostos e não expostos, os RNs foram divididos conforme o tempo de exposição à cocaína durante a gestação em 3 grupos para análise das características: grupo 1 - não expostos (n = 28); grupo 2 - expostos durante parte da gestação (n = 27) e grupo 3 - expostos durante toda a gestação (n = 7).

**Resultados:** O uso de cocaína durante a gestação esteve associado ao de cigarros, e o uso durante toda a gestação, ao de cigarros e de outras substâncias (álcool e maconha). As mães do grupo 3 apresentaram taxas de complicações na gestação e de hospitalizações significativamente maiores que as dos outros grupos. Peso, comprimento e perímetro cefálico dos RNs do grupo 3 foram significativamente menores do que os dos grupos 1 e 2. Os RNs do grupo 3 foram menos amamentados ao seio de forma exclusiva do que os demais e apresentaram maiores taxas de internação em unidade de terapia intensiva neonatal e maior tempo de hospitalização do que os do grupo 2. Houve maior incidência de hipertensão arterial sistêmica e infecções urinárias nas mães do grupo 3.

**Conclusões:** Somente o uso de cigarros foi associado ao de cocaína. No entanto, o consumo de cocaína durante toda a gestação ocasionou aumento de complicações na gestante, diminuição de crescimento no feto e maiores taxas de internação hospitalar durante a gestação e no período neonatal. No Brasil, são necessários novos estudos para avaliar a associação entre o uso de cocaína na gestação e suas conseqüências obstétricas e neonatais, assim como o impacto socioeconômico do uso desta droga durante a gestação.

**Palavras-chave:** abuso de cocaína, complicações na gestação, complicações neonatais.

## Introdução

Apesar de o uso de substâncias ilícitas vir exibindo gradual declínio desde o final da década de 1990, a cocaína foi a única droga ilícita que apresentou aumento de consumo por adultos na faixa etária de 18 a 25 anos entre 2004-2005 nos Estados Unidos da América (EUA) (de 2,1% para 2,6%). Em 2005, o número de usuários que referiam utilizar cocaína foi de 2,4 milhões. As mulheres representam aproximadamente 30% da população adita.<sup>1</sup>

A exposição fetal a drogas de abuso tem sido tema de inúmeras pesquisas, desde a década de 1960, principalmente na América do Norte. O uso de cocaína por gestantes foi muito alto na década de 1980 e início da década de 1990 nos EUA. Dez a 45% das gestantes atendidas em hospitais urbanos públicos admitiam usar cocaína ou *crack* durante a gestação.<sup>2</sup>

Entre 1993 e 1995, o *Maternal Lifestyle Study* (MLS), estudo multicêntrico sobre exposição pré-natal a drogas realizado em quatro centros dos EUA onde o uso de cocaína era um problema, detectou, através de entrevistas e análise meconial, que 9,1% das gestantes americanas avaliadas utilizavam cocaína.<sup>3</sup>

A utilização de drogas ilícitas foi referida por 4,3% das gestantes americanas nos anos de 2002-2003 e por 3,9% nos dois anos seguintes, não sendo considerada significativa esta diferença entre as taxas.<sup>1</sup>

Em Londres, foram encontradas taxas de uso de cocaína através de análises urinárias na gestação de 0,4% e 1,1%.<sup>4,5</sup> A Espanha apresenta as maiores taxas de consumo de cocaína pela população geral na Europa. Em 2003, 4,6% das mulheres em idade fértil (entre 20 e 35 anos) admitiram o uso da droga no último ano.<sup>6</sup> Em Barcelona, a exposição à cocaína detectada através de análise meconial ocorreu em 4,4% dos recém-nascidos (RN).<sup>7</sup>

No Brasil, foram observadas taxas de 1,7% a 6% de uso de cocaína detectado por entrevistas e análises toxicológicas durante a gestação e, em RNs de baixo peso, a taxa de exposição foi de 20,5%.<sup>8-11</sup>

Na Região Sul do Brasil, pesquisando uma amostra de 739 RNs no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), através de entrevistas associadas às análises meconiais, encontrou-se uma taxa de 4,6% de exposição fetal à cocaína em 1999. O uso de cocaína durante a gestação apresentou associação significativa com a situação de monoparentalidade e com renda familiar baixa. O uso de uma ou mais drogas associadas à cocaína ocorreu em 71% dos casos.<sup>12,13</sup>

Muitos estudos que buscaram identificar a prevalência da exposição pré-natal à cocaína não envolveram testagens toxicológicas, o que pode ter subestimado o grau de exposição.

Com as transformações econômicas e sociais nas últimas décadas, houve um aumento no consumo de drogas entre crianças e mulheres tanto nos países desenvolvidos quanto nos subdesenvolvidos. Considerando que muitas usuárias estão em idade reprodutiva, os efeitos nos fetos são uma crescente preocupação.<sup>14</sup>

Das gestantes que utilizam drogas, 28% relatam suspender o uso no primeiro trimestre da gravidez e 93% o fazem durante o terceiro trimestre, mas, no puerpério, o percentual de mulheres que se mantêm em abstinência é de apenas 24%.<sup>14</sup> No estudo realizado em Porto Alegre, das gestantes usuárias de cocaína, 43,7% suspenderam o uso após o primeiro trimestre da gestação.<sup>12,13</sup>

O consumo de cocaína durante a gestação foi associado com hipertensão arterial, taquicardia e hipertermia maternas e fetais. A supressão do apetite que a droga ocasiona na mãe associada à diminuição do fluxo sanguíneo uterino resulta em hipoxemia e redução do aporte de nutrientes ao feto. A vasoconstrição causa complicações como abortamento espontâneo, trabalho de parto prematuro e prematuridade, descolamento prematuro de placenta e hemorragia intracraniana no feto.<sup>15</sup> A cocaína e seus metabólitos atravessam a placenta rapidamente, podem

concentrar-se no feto e acumulam-se no líquido amniótico, transformando-o num reservatório da droga.<sup>16</sup>

Como conseqüências da atividade da cocaína, a literatura descreve abortamento e morte fetal;<sup>7, 17-19</sup> descolamento prematuro de placenta;<sup>20-24</sup> líquido amniótico meconial;<sup>22, 25</sup> síndrome de aspiração de mecônio, contratilidade uterina anormal, ruptura uterina, prematuridade;<sup>19, 21-23, 25-34</sup> placenta prévia, rompimento prematuro de membranas, crescimento intra-uterino retardado, com diminuição do peso, do comprimento e do perímetro cefálico médio dos RNs<sup>7, 18, 21, 23, 27-30, 32, 33, 35-40</sup> e asfixia perinatal.<sup>18</sup>

Malformações congênitas geniturinárias,<sup>19</sup> visuais,<sup>41</sup> auditivas,<sup>42, 43</sup> cardiovasculares,<sup>44-46</sup> esqueléticas e gastrointestinais foram associadas à exposição pré-natal à cocaína, no entanto os resultados das pesquisas não definiram esta associação.<sup>15</sup>

Apesar de o uso de cocaína durante a gestação ter sido associado a inúmeras conseqüências, problemas metodológicos em grande parte dos estudos podem comprometer os resultados apresentados. No estudo multicêntrico MLS, apenas algumas associações foram confirmadas. O uso de cocaína pela gestante foi associado à cor materna negra, à maior idade materna, à situação de monoparentalidade, à menor escolaridade, ao uso de múltiplas drogas e à presença de infecção pelo *Human Immunodeficiency Virus* (HIV), à síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA), a hepatite, sífilis, gonorréia, hipertensão arterial sistêmica (HAS) e a doenças psiquiátricas. Além disso, vinculou-se a maior risco de complicações da gestação, como descolamento prematuro de placenta, ruptura prematura de membranas, menos consultas médicas pré-natais e maiores taxas de hospitalização durante a gestação ocasionada por situação de violência ou para desintoxicação. Os RNs expostos apresentaram mais sinais de instabilidade autonômica, tremores, sucção excessiva e choro mais agudo. Foram mais freqüentemente classificados como pequenos para idade gestacional e receberam



mais alimentação artificial que os não expostos. Além disso, a equipe médica indicou com maior frequência exames ecográficos e terapias.<sup>34</sup>

Os efeitos do uso da cocaína durante a gestação podem ser diretos, relacionados à droga em si, ou indiretos, relacionados à má nutrição induzida pela droga, causando problemas no crescimento e desenvolvimento do feto. Outras variáveis, como ausência de cuidados pré-natais, infecções congênitas, uso concomitante de outras drogas, doenças mentais maternas, baixo nível socioeconômico, ambientes físicos e psicológicos adversos e uso continuado da droga pela mãe no período pós-natal influenciam a evolução dessas crianças.<sup>47-52</sup>

Neste artigo, em seguimento a um dos primeiros estudos epidemiológicos da América Latina sobre exposição pré-natal à cocaína,<sup>12, 13</sup> foi avaliada a relação entre a exposição e as características maternas e neonatais numa amostra de RNs de um hospital geral público do Brasil.

## **Metodologia**

A pesquisa foi realizada no Centro Obstétrico e no Serviço de Neonatologia do HCPA, Rio Grande do Sul, Brasil, hospital de nível terciário, que atende a uma população urbana. O atendimento é principalmente público, mas também por seguros de saúde e em âmbito privado.

O delineamento foi o de um estudo transversal, identificando grupos expostos ao fator de risco e grupo controle. Os fatores em estudo foram a ocorrência de exposição pré-natal à cocaína e o tempo de exposição, e o desfecho, as características das mães, da gestação, do parto e dos RNs.

A amostra deste estudo foi composta por 62 RNs oriundos do estudo de prevalência sobre a exposição pré-natal à cocaína que incluiu 739 RNs nascidos no período de 23 de

março a 01 de junho de 1999 no HCPA.<sup>13</sup> Destes 62 RNs, 34 apresentaram algum grau de exposição pré-natal à cocaína e 28 eram controles obtidos de forma seqüencial. Os RNs tiveram seus mecônios testados para a detecção de metabólitos de cocaína, as respectivas mães foram entrevistadas visando-se obter dados obstétricos e neonatais e os prontuários foram revisados para coleta de informações complementares.

Utilizando os critérios exposição e duração da exposição, foram definidos três grupos distintos, com as seguintes características e números de pacientes: grupo 1 - RNs não expostos à cocaína durante a gestação (n = 28); grupo 2 - RNs expostos durante parte da gestação (n = 27) e grupo 3 - RNs expostos durante toda a gestação (n = 7).

Considerou-se que o estudo, contando com dois grupos de 28 e 34 pacientes, apresentaria um poder de 97,0% para detectar diferenças nas médias entre os grupos a partir de uma magnitude de efeito de 1 unidade de desvio padrão (magnitude de efeito grande).

Foram incluídos como expostos todos os RNs e suas mães que apresentaram entrevista materna positiva para o uso de cocaína durante a gestação atual ou um exame meconial positivo. Como não expostos foram incluídos os RNs e suas mães cujo parto ocorreu imediatamente após o nascimento de cada RN exposto, que apresentaram dois exames meconiais negativos e entrevista materna negativa para o uso de cocaína durante a gestação.

Os critérios de exclusão considerados foram a recusa dos responsáveis a participar da pesquisa e a alta hospitalar ou óbito antes de 48 horas de vida. Nenhum paciente preencheu os critérios de exclusão.

As variáveis estudadas, obtidas através da testagem dos mecônios, das entrevistas e da revisão dos prontuários foram: resultado dos testes meconiais; história clínica do uso de cocaína; duração do uso da cocaína; idade materna; cor materna; escolaridade; união estável; renda familiar; trabalho materno durante a gestação; realização de exames pré-natais; número de consultas pré-natais; número de gestações; tipo de analgesia; tipo de medicação administrada

à mãe no período pós-parto; exposição pré-natal a outras drogas (cigarro, álcool e maconha) e sexo do RN.

Os desfechos basearam-se nas entrevistas e da revisão dos prontuários. Foram considerados desfechos: patologias maternas; complicações materno-fetais durante a gestação; hospitalização durante a gestação; tipo de parto; peso de nascimento; comprimento; perímetro cefálico; índice de Apgar no primeiro minuto; índice de Apgar no quinto minuto; necessidade de reanimação do RN; idade gestacional; internação em unidade de terapia intensiva neonatal (UTIN); tipo de alimentação do RN; tempo de hospitalização e sinais de instabilidade autonômica.

Os RNs e suas mães foram avaliados por uma equipe de pesquisa composta por uma neonatologista, uma neuropediatra, três psiquiatras, três enfermeiras obstétricas e neonatais, quatro médicos e um bioquímico. As psiquiatras realizaram as entrevistas semi-estruturadas coletando dados sobre o uso de drogas durante a gestação. As enfermeiras do centro obstétrico, do alojamento conjunto e da UTIN foram responsáveis pela coleta dos mecônios. Os estudantes de medicina e o bioquímico responsável pelo laboratório de pesquisa do hospital realizaram as testagens nos mecônios. A neonatologista efetuou e supervisionou a revisão de prontuários e encarregou-se da análise dos dados sob a orientação da neuropediatra.

O primeiro mecônio de cada RN era coletado, refrigerado e encaminhado ao laboratório de pesquisa do hospital, onde era armazenado e processado dentro de 48 horas. A amostra de cada RN era submetida a duas testagens simultâneas para medir os níveis de benzoilecgonina através da técnica de fluorescência polarizada por imunoensaio (FPIA).<sup>12, 13</sup>

Os responsáveis pelos RNs assinaram o termo de consentimento após explicação oral e escrita sobre os objetivos da pesquisa e noções gerais sobre o assunto em estudo.

O projeto deste estudo foi submetido à Comissão de Ética e Pesquisa do HCPA, do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação (GPPG) do HCPA, tendo sido considerado metodológica e eticamente adequado, de acordo com as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos (Resolução nº 196/96, do Conselho Nacional de Saúde) e com as Resoluções Normativas do GPPG do HCPA.

Para a análise estatística, os dados categóricos foram descritos por contagens e percentuais. Variáveis quantitativas foram expressas por média e desvio padrão. Na situação de assimetria, utilizou-se a mediana com os valores mínimo e máximo. A significância dos atributos foi obtida pelo teste do qui-quadrado, ou pelo teste exato de Fisher, quando necessário. Variáveis contínuas foram avaliadas utilizando-se os testes *t* de Student e Mann-Whitney. A comparação dos três grupos foi realizada por análise de variância (sigla em inglês ANOVA) seguida do procedimento de Duncan ou pelo teste qui-quadrado seguido do procedimento do Zar. Para o ajuste por potenciais fatores de confusão, definidos *a priori*, foi usada a regressão logística (dados categóricos) ou a ANOVA (dados quantitativos). O nível de significância foi estabelecido em  $\alpha = 0,05$ .

Os dados foram processados e analisados com o auxílio do programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 12.

## **Resultados**

As pacientes foram classificadas, segundo a entrevista, em não usuárias (51 pacientes) e usuárias de cocaína na gestação (11 pacientes). Da análise dos testes meconiais resultaram 30 pacientes com FPIA negativa e 31 com FPIA positiva. Uma paciente, classificada como usuária na entrevista, não teve o mecônio de seu RN testado.

Considerando os dois critérios, 28 pacientes foram classificadas como comprovadamente não usuárias (entrevista e dois exames meconiais negativos) e 34 como usuárias (entrevista ou um ou dois exames meconiais positivos). Destas últimas, 7 utilizaram a droga durante toda a gestação e 27 em parte dela. Nenhum paciente foi excluído.

A análise estatística comparou, inicialmente, dois grupos (expostos e não expostos). Posteriormente, considerando o critério duração da exposição, os pacientes foram classificados em três grupos de exposição: grupo 1 - RNs não expostos à cocaína durante a gestação (28 pacientes), grupo 2 - RNs expostos durante parte da gestação (27 pacientes) e grupo 3 - RNs expostos durante toda a gestação (7 pacientes).

Foram estudadas as características da mãe, da gestação, do parto e dos RNs.

Não foram detectadas diferenças significativas nas características maternas capazes de diferenciar não usuárias e usuárias. A idade materna média ( $\pm$  desvio padrão) foi de 24,6 ( $\pm$  5,2) anos nas não usuárias e de 24,9 ( $\pm$  6,2) anos nas usuárias ( $P = 0,82$ ). A cor branca correspondeu a 85,7% e a 67,6% em não usuárias e usuárias, respectivamente ( $P = 0,14$ ). A situação de manter uma união estável ocorreu em 79,4% das mães não usuárias e em 78,6% das usuárias ( $P = 0,99$ ). Quanto à escolaridade, as mães foram classificadas como tendo primeiro grau incompleto (menos de 8 anos de estudo) ou primeiro grau completo (8 anos ou mais de estudo). Percentuais de 60,7% e 45,5% das mulheres não usuárias e usuárias, respectivamente, não concluíram o primeiro grau ( $P = 0,35$ ). A renda familiar inferior ou igual a três salários mínimos ocorreu em 60% das não usuárias e em 59,1% das usuárias durante a gestação ( $P = 0,99$ ). O trabalho materno durante a gestação também não diferiu entre os grupos ( $P = 0,83$ ). As taxas de desemprego foram de 66,7% e 60,6% para não usuárias e usuárias de cocaína, respectivamente. Quando as características demográficas das mães nos grupos 1, 2 e 3 foram comparadas, nenhuma diferença significativa foi observada.

Das 11 pacientes que informaram ser usuárias na entrevista, nenhuma utilizou cocaína diariamente; duas utilizaram a droga 3 a 6 dias por semana, tendo uma persistido nesta frequência por toda a gestação; cinco utilizaram cocaína 1 ou 2 dias por semana no primeiro trimestre e, destas, três o fizeram durante toda a gestação. Três gestantes usaram cocaína 1 a 3 dias por mês e duas delas durante toda a gestação. Uma paciente usou 1 a 2 dias em cada três meses e por toda a gestação.

Das usuárias de cocaína avaliadas, 29,4% usaram cocaína de forma isolada, e 70,6%, associada a uma ou mais drogas. A associação entre o consumo de cocaína com o de outras drogas está descrita na Tabela 1.

Foi observada associação entre o uso de cocaína e de cigarros durante toda a gestação (Tabela 2). O consumo de cocaína durante toda a gestação ocorreu de forma concomitante ao uso de cigarro e de outras substâncias, como álcool e maconha durante toda a gestação, sendo as associações significativas ( $P = 0,04$ ;  $P = < 0,01$ ;  $P < 0,01$ ).

As características da gestação, do parto e dos RNs estão mostradas na Tabela 3. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre não expostos e expostos em relação às características estudadas. Quando as pacientes foram categorizadas em três grupos utilizando como critério a duração da exposição foram detectadas diferenças em algumas características obstétricas (Tabela 4) e neonatais (Tabela 5). As complicações da gestação (oligodrâmnios, polidrâmnios, pré-eclâmpsia, placenta prévia, descolamento prematuro de placenta, ruptura prolongada de membranas, corioamnionite, arritmias fetais e sofrimento fetal agudo) foram mais frequentes no grupo 3 do que nos demais. Entre as complicações da gestação, pré-eclâmpsia foi uma variável que diferiu quando analisada de forma isolada, ocorrendo em 43% das pacientes do grupo 3 em relação a 3,6% e 7,4% dos casos nos demais grupos ( $P = 0,02$ ). Sofrimento fetal agudo foi observado em 43% das pacientes do grupo 3 e em 14% e 19% das dos grupos 1 e 2, respectivamente; esta diferença não mostrou significância

estatística. Não houve diferenças significativas em relação às demais complicações da gestação de forma isolada.

As patologias maternas estudadas foram: tuberculose, hepatite, HIV, sífilis, herpes genital, gonorréia, infecção urinária, diabetes, hipertensão arterial e distúrbios hemorrágicos. De forma geral, não foram observadas diferenças nas taxas de patologias maternas entre os grupos. No entanto, a ocorrência de infecções urinárias e de hipertensão arterial foi maior no grupo 3, diferindo significativamente dos grupos 1 e 2 ( $P = 0,03$  e  $P = 0,02$ , respectivamente). Ocorreu um único caso de hepatite numa gestante do grupo 3.

A taxa geral de hospitalizações foi de 8,1%, mas 42,9% das usuárias do grupo 3 foram hospitalizadas durante a gestação atual. Tais pacientes foram hospitalizadas com maior frequência do que as que utilizaram a droga de forma parcial.

Houve uma tendência das mulheres que utilizaram cocaína durante toda a gestação a realizarem mais cesarianas, o que ocorreu em 71,4% dos casos.

Não foram detectadas diferenças em relação ao sexo, à classificação de baixo peso ao nascer (menos de 2.500 g), ao índice de Apgar, à necessidade de reanimação na sala de parto, à idade gestacional e aos sinais de instabilidade autonômica entre os RNs dos três grupos. O peso de nascimento médio, o comprimento e o perímetro cefálico dos RNs do grupo de uso de cocaína durante toda a gestação foram significativamente menores do que os dos demais grupos. Os RNs expostos durante toda a gestação internaram com maior frequência em UTIN e apresentaram médias de dias de hospitalização maiores do que os expostos em parte da gestação. Os RNs do grupo 3 receberam mais alimentação mista ou artificial do que os dos outros grupos.

Os sinais de alteração do sistema nervoso autônomo (SNA) (soluços, espirros, sudorese, hipertonia, hipotonia, obstrução nasal, bradicardia, taquicardia, moteamento, deficiência de sucção, excesso de sucção, hiperalerta e tremores) foram pesquisados. Moteamento e taquicardia

foram as alterações mais frequentes, porém não foi possível detectar diferenças significativas entre os grupos 1, 2 e 3. Nenhum RN apresentou idade gestacional inferior a 32 semanas ou índice de Apgar no quinto minuto abaixo de 7.

## **Discussão**

Os dados demográficos das usuárias de drogas encontrados na literatura refletem as características de populações de alto risco, pois, em muitos hospitais, as testagens toxicológicas só são realizadas em grupos específicos, como os compostos por mulheres negras e de baixo nível socioeconômico.<sup>53-55</sup>

A ausência de diferenças demográficas entre as não usuárias de cocaína e as usuárias em distintos períodos da gestação que ocorreu neste estudo pode estar relacionado ao número pequeno de pacientes. Em 2000, pesquisa realizada no HCPA, em Porto Alegre, encontrou associação entre a situação do uso de cocaína durante a gestação com ausência de companheiro fixo e com baixa renda familiar quando avaliadas 739 mães, sendo 4,6% usuárias de cocaína durante a gestação.<sup>13</sup>

No estudo multicêntrico MLS, 93% das mães identificadas como usuárias de cocaína ou de opiáceos utilizavam uma combinação de álcool, nicotina ou maconha, em contraste com 42% das não usuárias,<sup>20</sup> associação também observada em outras publicações.<sup>7, 20, 29, 33, 34, 56-60</sup> No presente trabalho, 70,6% das gestantes que utilizaram cocaína o fizeram em associação com uma ou mais drogas. Foi demonstrada uma relação entre maior tempo de uso de cocaína com aumento do tempo de uso das outras drogas, potencializando os efeitos na gestante e no feto.

A cocaína altera a adaptação fisiológica do organismo materno à gestação. Induz, no organismo materno, um aumento dos níveis de catecolaminas periféricas, causando vasoconstrição e aumento da contratilidade uterina. Como consequência, ocorre redução do



fluxo placentário, aumento da incidência de descolamento prematuro de placenta e trabalho de parto prematuro. A diminuição do fluxo placentário provoca diminuição do aporte de nutrientes e da pressão parcial de oxigênio no feto, podendo causar retardo de crescimento intra-uterino.<sup>2</sup>

O aumento da incidência de complicações na gestação em geral e, especificamente, a elevação das taxas de pré-eclâmpsia e de patologias maternas, como hipertensão arterial e hepatite, observados neste estudo, podem ser explicados pelos efeitos da cocaína ou das múltiplas drogas utilizadas, ou pelas patologias associadas. Bishai & Koren<sup>61</sup> alertaram que o uso de cocaína na gestante pode se apresentar como um quadro de pré-eclâmpsia. Outros autores registraram maiores taxas de patologias associadas e complicações gestacionais.<sup>15, 18, 20, 33, 34, 48, 58, 61, 62</sup>

No estudo ora desenvolvido, a taxa de hospitalização durante a gestação foi significativamente maior entre as usuárias de cocaína durante toda a gestação, provavelmente associada às complicações clínicas mais frequentes neste grupo de pacientes ou a pior estrutura domiciliar e mais dificuldades de acesso ao sistema de saúde ambulatorial, o que causa uma tendência ao aumento de indicação de cuidados hospitalares no Brasil.

Nesta pesquisa, como na de Tronick<sup>39</sup>, não foi possível observar diferenças relativas à variável número de gestações, mas outros autores demonstraram aumento do número de gestações e de partos em usuárias de cocaína.<sup>7, 32, 40, 58, 63</sup> Reduzida busca por assistência médica pré-natal pela usuária de cocaína foi constatada em pesquisas.<sup>32, 33, 38, 40</sup> Neste estudo, não se observaram diferenças significativas em relação à realização de pré-natal.

Não têm sido encontradas diferenças no tipo de parto entre usuárias de cocaína e não usuárias.<sup>38, 63</sup> Na atual pesquisa, parece haver uma tendência a mais cesarianas nas gestantes que utilizaram cocaína em toda a gestação, provavelmente associada a complicações da gestação, com importante impacto médico e socioeconômico. A elevação do índice de

cesarianas pode ocasionar o aumento potencial de complicações no puerpério, dificuldades na amamentação, maior tempo de separação da mãe e do RN e maiores dificuldades na formação do apego, além da elevação de custos médicos.<sup>64-67</sup> Como a puérpera usuária de cocaína apresenta uma situação de risco para a interação com seu bebê,<sup>68</sup> o tipo de parto e os primeiros momentos com o RN são muito importantes na tentativa de favorecer o vínculo.

A diminuição da idade gestacional foi citada por vários autores.<sup>19, 21, 23, 26, 27, 29-34, 57, 59, 69-70</sup> Nesta pesquisa, o uso de cocaína na gestação não se associou a aumento nas taxas de prematuridade, no entanto, um percentual maior de prematuros foi observado no grupo de RNs expostos durante toda a gestação. Apesar de a maior parte dos estudos descrever aumento da incidência da prematuridade relacionada ao uso dessa droga, outros trabalhos demonstraram resultados semelhantes ao desta série.<sup>22</sup>

Vasoconstricção da artéria uterina e conseqüente má nutrição fetal, associadas aos efeitos nocivos no organismo materno provocados pela ação da cocaína, estão associadas ao retardo de crescimento no feto.<sup>2</sup> A diminuição do peso de nascimento ou um maior percentual de RNs de baixo peso relacionados à exposição pré-natal à cocaína têm sido relatados em inúmeros estudos.<sup>7, 18, 21, 23, 26, 28-36, 39, 40, 56, 69, 71, 72</sup> Alguns trabalhos sugeriram que as alterações no crescimento intra-uterino seriam o resultado de situações de comorbidade médicas e sociais relacionadas ao uso de drogas e não somente um efeito direto da cocaína.<sup>56, 70</sup> Somente algumas pesquisas mais antigas não encontraram diferenças no peso de nascimento, comprimento e perímetro cefálico dos RNs.<sup>17, 22</sup> Na presente pesquisa, o peso de nascimento diferiu significativamente entre os RNs expostos durante toda a gestação quando comparados aos outros dois grupos, confirmando a maior parte dos trabalhos publicados.

A associação entre uso de cocaína na gravidez e baixo peso ao nascer está descrita em muitas publicações.<sup>32-34, 40</sup> Assim como o estudo ora desenvolvido, outros trabalhos não

registraram diferenças no risco de RNs expostos a cocaína apresentarem a característica de baixo peso ao nascer (peso inferior a 2.500 gramas).<sup>73, 74</sup>

O comprimento dos RNs foi relacionado à exposição à cocaína, tendo ocorrido decréscimo dessa medida com o uso da droga durante a gestação.<sup>7, 18, 21, 28-30, 32-34, 36, 39, 40, 59, 69, 70, 73, 75, 76</sup> Outros autores não encontraram associação entre a situação de exposição pré-natal à cocaína e o comprimento dos RNs.<sup>17, 22, 31, 63, 71, 74</sup> Foi observada diferença estatisticamente significativa no atual estudo entre os RNs expostos durante toda a gestação e os expostos durante parte da gestação ou não expostos à cocaína em relação ao comprimento.

A anormalidade cerebral mais frequentemente encontrada nos RNs expostos à cocaína durante o período pré-natal é a microcefalia, causada por alteração na proliferação celular.<sup>2, 21, 29, 30, 32-34, 63, 73</sup> Alguns autores não encontraram redução do perímetro cefálico associada à exposição pré-natal à cocaína.<sup>17, 22, 31, 71, 74</sup> Na presente pesquisa, foi observado um menor perímetro cefálico nos RNs com exposição pré-natal à cocaína durante toda a gestação.

A divisão da amostra ora avaliada em categorias relacionadas ao período da exposição ilustra os efeitos da cocaína sobre o crescimento fetal. Somente os RNs expostos à cocaína durante toda a gestação apresentaram menores peso, comprimento e perímetro cefálico em relação aos não expostos. É interessante notar que os RNs expostos durante parte da gestação não diferiram dos não expostos em relação ao peso, ao comprimento e ao perímetro cefálico ao nascer.<sup>77-79</sup> A explicação para tais resultados é que o pico de crescimento fetal ocorre na segunda metade da gestação, e o uso da droga apenas no início dela não apresenta o mesmo efeito que o uso no final, quando o crescimento fetal é mais acelerado e suscetível aos efeitos vasoconstritores da cocaína. Da mesma forma, o uso de cocaína durante toda a gestação poderia ser um marcador do uso mais freqüente ou em maior quantidade da droga, ocasionando efeitos mais graves no crescimento fetal.

A redução no índice de Apgar foi relatada por alguns autores.<sup>18, 57</sup> No entanto, na maior parte dos estudos, o uso da cocaína durante a gestação não afetou o Apgar dos RNs expostos.<sup>17, 29-31, 39, 63, 73</sup> Há indicação de maior necessidade de reanimação em sala de parto dos RNs expostos à cocaína.<sup>34</sup> O índice de Apgar no primeiro minuto não foi alterado pela situação de exposição à cocaína neste estudo. É importante ressaltar que houve um predomínio do índice de Apgar no primeiro minuto igual ou superior a 7. Quanto ao Apgar aos cinco minutos, não se registrou nenhum índice abaixo de 7.

A ocorrência de complicações neonatais pode associar-se à exposição fetal à droga, tais como: anemia,<sup>21</sup> hipertensão;<sup>80</sup> hemorragia intraventricular;<sup>81</sup> isquemia miocárdica transitória<sup>82</sup> e arritmias com alterações eletrocardiográficas no RN;<sup>83, 84</sup> aumento do risco para infecção urinária e enterocolite necrotizante;<sup>37, 85</sup> aumento da taxa de internação em UTIN e da duração da hospitalização. Os RNs expostos à cocaína durante o período fetal apresentaram maiores taxas de taquipnéia transitória, apnéias, retinopatia da prematuridade, sepse e outras infecções, como hepatite, lues e HIV.<sup>34</sup> Os RNs expostos à cocaína durante todo o período fetal avaliados na presente pesquisa tiveram mais necessidade de internação em UTIN e permaneceram hospitalizados por mais tempo, dados que podem indicar maiores taxas de complicações neonatais, como doenças respiratórias e infecções, semelhantes às registradas por outros autores.<sup>21, 34, 37, 80, 82-85</sup>

Aleitamento materno exclusivo foi menos freqüente nos RNs expostos durante toda a gestação, dado superponível ao de Bauer et al.,<sup>34</sup> provavelmente relacionado à proscricção da amamentação ao seio pela puérpera usuária de cocaína ou à impossibilidade deste tipo de alimentação em RNs com múltiplas complicações neonatais e mães com prejuízo na capacidade de interação.

A exposição fetal à cocaína já foi associada a sinais de abstinência no RN. No entanto, a presença de uma síndrome de abstinência após a exposição pré-natal à cocaína não está

definida. As anormalidades observadas em alguns estudos podem estar relacionadas a efeitos continuados da droga.<sup>86</sup> Alguns autores encontraram sinais de instabilidade autonômica e no sistema nervoso central nos RNs expostos.<sup>33, 34, 58</sup> O uso de cocaína associado a outras drogas tem sido relacionado mais freqüentemente a sinais de abstinência, principalmente a opiáceos.<sup>33, 58</sup> Neste estudo, não foi observado aumento de sinais de instabilidade autonômica.

Nesta pesquisa, não foi possível demonstrar efeitos obstétricos e neonatais da exposição à cocaína em algum momento da gestação, no entanto, no grupo de pacientes que utilizaram a droga por toda a gestação, foram observados aumento de complicações gestacionais e diminuição de crescimento fetal. Talvez a ausência de diferenças entre não usuárias e usuárias durante parte da gestação esteja relacionada a características demográficas semelhantes e aos mesmos cuidados pré-natais. O menor uso de cocaína neste grupo pode não ter ocasionado as complicações pela ausência de fatores de risco associados.

Um achado importante deste trabalho foi o aumento significativo das taxas de hospitalização durante a gestação, das taxas de internação em UTIN e do tempo de hospitalização dos RNs. Poucos estudos encontraram tais resultados e nenhum demonstrou taxas de hospitalização maiores em gestantes usuárias de cocaína. Mesmo tendo observado este aumento de taxas somente em gestantes que utilizaram a droga por toda a gestação, as repercussões socioeconômicas dessas diferenças estatísticas são muito importantes, em particular num país com graves problemas de assistência à saúde como o Brasil. Taxas maiores de internação hospitalar e em UTIN trazem consigo maior incidência de muitas outras patologias agudas e crônicas que se somam à situação de risco dos RNs expostos a drogas intra-útero e de suas mães.<sup>34</sup>

A associação do uso de cocaína com outras drogas, como cigarro, álcool e maconha, pode ter aumentado os efeitos nocivos da cocaína.<sup>87, 88</sup> No entanto, o estudo dos efeitos da

cocaína de forma isolada é muito difícil e raramente ocorre, pois a típica usuária, além de consumir outras drogas de abuso, apresenta situações de comorbidade associadas.

Finalmente, os achados desta pesquisa sobre a amamentação exclusiva ao seio materno podem ser analisados sob dois enfoques. O primeiro é que o desmame mais freqüente nas mães que utilizaram cocaína durante toda a gestação é uma consequência tanto das complicações médicas da gestante e do RN como da proscrição da amamentação para evitar a continuidade da exposição. O segundo é que as taxas de 89% e 29% de amamentação exclusiva ao seio observadas nos RNs cuja exposição ocorreu de forma parcial e em toda a gestação, respectivamente, constituem um dado muito preocupante, podendo significar paralelamente as taxas de exposição de lactentes à cocaína através do leite materno uma vez que a pesquisa foi desenvolvida num contexto onde não é realizada triagem toxicológica para drogas de abuso, como o que ocorre nos hospitais do Brasil.

O desenvolvimento de estudos com maior número de casos e que avaliem os efeitos do uso de cocaína e de outras drogas ilícitas, assim como de drogas lícitas (cigarro e álcool), sobre a gestante, o feto e o RN, e o impacto socioeconômico destas situações, em países não desenvolvidos é muito necessário. Novas pesquisas são importantes para a expansão dos conhecimentos sobre os efeitos das drogas e para o embasamento de condutas médicas e de políticas públicas que obrigatoriamente terão de ser adotadas, mediante a constatação da alta prevalência e das graves consequências da exposição pré-natal a drogas.

### **Agradecimentos**

Os autores agradecem à Fundação de Amparo à Pesquisa do Rio Grande do Sul (FAPERGS), à Fundação de Incentivo à Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE), à Pós-Graduação em Pediatria da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo

suporte financeiro, assim como aos funcionários do centro obstétrico, do alojamento conjunto, da UTIN, dos Laboratórios de Pesquisa e Imunoensaio, do Setor de Arquivos Médicos e do GPPG do HCPA que, através de sua colaboração, tornaram possível a realização deste estudo.

Agradecemos ao Dr. Barry M. Lester pelas importantes sugestões.

## Referências

1. Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA). Results from the 2005 National Survey on Drug Use and Health: National Findings (Office of Applied Studies, NSDUH Series H-30, DHHS Publication No. SMA 06-4194). Rockville: SAMHSA; 2006. Disponível em: <http://www.samhsa.gov/nhsda/2k3nsduh/2k3results.htm>. Acesso em: 27 abr. 2007.
2. Volpe JJ. Effect of cocaine use on the fetus. *N Engl J Med*. 1992;327:399-407.
3. Lester BM, ElSohly M, Wright LL, Smeriglio VL, Verter J, Bauer CR, et al. The Maternal Lifestyle Study (MLS): drug use by meconium toxicology and maternal self-report. *Pediatrics*. 2001;107(2):309-17.
4. Farkas AG, Colbert DL, Erskine KJ. Anonymous testing for drug abuse in an antenatal population. *Br J Obstet Gynaecol*. 1995;102(7):563-5.
5. Sherwood RA, Keating J, Kavvadia V, Greenough A, Peters TJ. Substance misuse in early pregnancy and relationship to fetal outcome. *Eur J Pediatr*. 1999;158(6):488-92.
6. Spanish National Survey on Drug Abuse, 2003. Disponível em: <http://www.annualreport.emcdda.eu.int> e <http://www.mir.es/pnd/publica/pdf/oed-6.pdf>. Acesso em: 12 abr. 2007.
7. Pichini S, Puig C, Zuccaro P, Marchei E, Pellegrini M, Murillo J, et al. Assessment of exposure to opiates and cocaine during pregnancy in a Mediterranean city: preliminary results of the “Meconium Project”. *Forensic Sci Intern*. 2005;153:59-65.
8. Wong A. Cocaína/crack, canabinóides, anfetaminas e opiáceos no cabelo, urina e mecônio de recém-nascidos de baixo peso e a correlação destes no cabelo e urina das mães [tese]. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. São Paulo, 2000.



9. Martins-Celini FP. Prevalência da exposição fetal à cocaína: métodos de detecção e características maternas [dissertação]. Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo, 2001.
10. de Moraes Barros MC, Guinsburg R, de Araújo Peres C, Mitsuhiro S, Chalem E, Laranjeira RR. Exposure to marijuana during the pregnancy alters neurobehavior in the early neonatal period. *J Pediatr*. 2006;149(6):781-7.
11. Mitsuhiro SS, Chalem E, Barros MM, Guinsburg R, Laranjeira R. Gravidez na adolescência: uso de drogas no terceiro trimestre e prevalência de transtorno psiquiátricos. *Rev Bras Psiquiatr*. 2006;28(2):122-5.
12. Cunha GB. Epidemiologia da exposição pré-natal à cocaína em uma amostra de recém-nascidos do HCPA [dissertação]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2000.
13. Cunha GB, Rotta NT, Silva AR, Dieder AL, Wolf AL, Moser C, et al. Prevalência da exposição pré-natal à cocaína em uma amostra de recém-nascidos de um hospital geral universitário. *J Pediatr (Rio J)*. 2001;77(5):369-73.
14. Associação Brasileira de Psiquiatria (ABP), 2005. Maconha e gravidez. Disponível em: <http://www.abpbrasil.org.br/departamentos/coordenadores/coordenador/noticias/?not=82&dep=62>. Acesso em: 15 abr. 2007.
15. Schiller C, Allen PJ. Follow-up of infants prenatally exposed to cocaine. *Pediatr Nurs*. 2005;31(5):427-36.
16. Szeto HH. Maternal-fetal pharmacokinetics and fetal dose-response relationships. *Ann N Y Acad Sci*. 1989;562:42-55.
17. Chasnoff IJ, Burns WJ, Schonoll SH, Burns KA. Cocaine use in pregnancy. *N Engl J Med*. 1985;313:666-9.
18. Ryan L, Ehrlich S, Finnegan L. Cocaine abuse in pregnancy: effects on the fetus and newborn. *Neurotoxicol Teratol*. 1987;9(4):295-9.

19. Lutiger B, Graham K, Einarson TR, Koren G. Relationship between gestational cocaine use and pregnancy outcome: a meta-analysis. *Teratology*. 1991;44(4):405-14.
20. Bauer CR, Shankaran S, Bada HS, Lester B, Wright LL, Krause-Steinrauf H et al. The maternal lifestyle study: drug exposure during pregnancy and short-term maternal outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;186(3):487-95.
21. Oro AS, Dixon SD. Perinatal cocaine and methamphetamine exposure: maternal and neonatal correlates. *J Pediatr*. 1987;111(4):571-8.
22. Chasnoff IJ, Burns KA, Burns WJ. Cocaine use in pregnancy: perinatal morbidity and mortality. *Neurotoxicol Teratol*. 1987;9(4):291-3.
23. Cohen HR, Green JR, Crombleholme WR. Peripartum cocaine use: estimating risk of adverse pregnancy outcome. *Int J Gynecol Obstet*. 1991;35(1):51-4.
24. Shiono PH, Klebanoff MA, Nugent RP, Cotch MF, Wilkins DG, Rollins DE et al. The impact of cocaine and marijuana use on low birth weight and preterm birth: a multicenter study. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;172(1 Pt 1):19-27.
25. Mastrogiannis DS, Decavalas GO, Verma U, Tejani N. Perinatal outcome after recent cocaine usage. *Obstet Gynecol*. 1990;76(1):8-11.
26. MacGregor SN, Keith LG, Chasnoff IJ, Rosner MA, Chisum GM, Shaw P, et al. Cocaine use during pregnancy: adverse perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 1987;157:686-90.
27. Chouteau M, Namerow PB, Leppert P. The effect of cocaine abuse on birth weight and gestational age. *Obstet Gynecol*. 1988;72(3 Pt 1):351-4.
28. Chasnoff IJ, Griffith DR, MacGregor S, Dirkes K, Burns KA. Temporal patterns of cocaine use in pregnancy: perinatal outcome. *JAMA*. 1989;261(12):1741-4.

29. Coles CD, Platzman KA, Smith I, James ME, Falek A. Effects of cocaine and alcohol use in pregnancy on neonatal growth and neurobehavioral status. *Neurotoxicol Teratol.* 1992;14(1):23-33.
30. Corwin MJ, Lester BM, Sepkoski C, McLaughlin S, Kayne H, Golub HL. Effects of in utero cocaine exposure on newborn acoustical cry characteristics. *Pediatrics.* 1992;89:1199-203.
31. Woods NS, Eyler FD, Behnke M, Conlon M. Cocaine use during pregnancy: maternal depressive symptoms and infant neurobehavior over the first month. *Inf Behav Dev.* 1993;16:83-98.
32. Singer LT, Arendt R, Minnes S, Farkar K, Salvador A. Neurobehavioral outcomes of cocaine-exposed infants. *Neurotoxicol Teratol.* 2000;22(5):653-66.
33. Bada HS, Das A, Bauer CR, Shankaran S, Lester BM, Wright LL, et al. Central and autonomic system signs with in utero drug exposure. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2002; 87(2):F106-12.
34. Bauer CR, Langer JC, Shankaran S, Bada HS, Lester B, Wright LL et al. Acute neonatal effects of cocaine exposure during pregnancy. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2005;159(9): 824-34.
35. Fulroth R, Phillips B, Durand DJ. Perinatal outcome of infants exposed to cocaine and/or heroin in utero. *Am J Dis Child.* 1989;143(8):905-10.
36. Hadeed AJ, Siegel SR. Maternal cocaine use during pregnancy: effect on the newborn infant. *Pediatrics.* 1989;84(2):205-10.
37. Sehgal S, Ewing C, Waring P, Findlay R, Bean X, Tausch HW. Morbidity of low-birthweight infants with intrauterine cocaine exposure. *J Natl Med Assoc.* 1993;85(1):20-4.

38. King TA, Perlman JM, Laptook AR, Rollins N, Jackson G, Little B. Neurologic manifestations of in utero cocaine exposure in near-term and term infants. *Pediatrics*. 1995;96(2 Pt 1):259-64.
39. Tronick EZ, Frank DA, Cabral H, Mirochnick M, Zuckerman B. Late dose-response effects of prenatal cocaine exposure on newborn neurobehavioral performance. *Pediatrics*. 1996;98(1):76-83.
40. Minnes S, Singer LT, Arendt R, Satayathum S. Effects of prenatal cocaine/polydrug use on maternal-infant feeding interactions during the first year of life. *Dev Behav Pediatr*. 2005;26(3):194-200.
41. Tsay CH, Partridge JC, Villarreal SF, Good WV, Ferriero DM. Neurologic and ophthalmologic findings in children exposed to cocaine in utero. *J Child Neurol*. 1996;11(1):25-30.
42. Salamy A, Eldredge L. Risk for ABR abnormalities in the nursery. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1994;92(5):392-5.
43. Lester BM, LaGasse L, Seifer R, Tronick EZ, Bauer CR, Shankaran S, et al. The Maternal Lifestyle Study (MLS): effects of cocaine and/or opiate exposure on auditory brain response at one month. *J Pediatr*. 2003;142(3):279-85.
44. Mehta SK, Super DM, Salvator A, Singer L, Connuck D, Fradley LG, Harcar-Sevcik RA, Kaufman ES. Heart rate variability in cocaine-exposed newborn infants. *Am Heart J*. 2001;142(5):828-32.
45. Mehta SK, Super DM, Connuck D, Kirchner HL, Salvator A, Singer L et al. Autonomic alterations in cocaine-exposed infants. *Am Heart J*. 2002;144(6):1109-15.
46. Regalado MG, Schechtman VL, Khoo MC, Bean XD. Spectral analysis of heart rate variability and respiration during sleep in cocaine-exposed neonates. *Clin Physiol*. 2001;21(4):428-36.

47. Naud P, Sprinz E, Nonnenmacher B, Diehl CF, Chaves EM, Bisotto MH, et al. Perfil sexual das mulheres HIV positivas do ambulatório de doenças sexualmente transmissíveis do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. *Rev HCPA*. 1993;13:77-9.
48. Sison CG, Ostrea EM Jr, Reyes MP, Salari V. The resurgence of congenital syphilis: a cocaine-related problem. *J Pediatr*. 1997;130(2):289-92.
49. Lester BM. The maternal lifestyle study. *Ann N Y Acad Sci*. 1998;846:296-305.
50. Lester BM, LaGasse LL, Bigsby R. Prenatal cocaine exposure and child development: what do we know and what do we do? *Semin Speech Lang*. 1998;19(2):123-46.
51. Lester BM, LaGasse LL, Seifer R. Cocaine exposure and children: the meaning of subtle effects. *Science*. 1998;282(5389):633-4.
52. Mayes LC. A behavioral teratogenic model of the impact of prenatal cocaine exposure on arousal regulatory systems. *Neurotoxicol Teratol*. 2002;24(3):385-95.
53. Hans SL. Demographic and psychosocial characteristics of substance-abusing pregnant women. *Clin Perinatol*. 1999;26(1):55-74.
54. Zuckerman B, Amaro H, Cabral H. Validity of self-reporting of marijuana and cocaine use among pregnant adolescents. *J Pediatr*. 1989;115(5 Pt 1):812-5.
55. LaGasse LL, Seifer R, Lester BM. Interpreting research on prenatal substance exposure in the context of multiple confounding factors. *Clin Perinatol*. 1999;26(1):39-54.
56. Frank DA, Zuckerman BS, Amaro H, Aboagye K, Bauchner H, Cabral H, et al. Cocaine use during pregnancy: prevalence and correlates. *Pediatrics*. 1988;82(6):888-95.
57. McCalla S, Minkoff HL, Feldman J, Delke I, Salwin M, Valencia G, et al. The biologic and social consequences of perinatal cocaine use in an inner-city population: results of an anonymous cross-sectional study. *Am J Obstet Gynecol*. 1991;164(2):625-30.
58. Richardson GA, Hamel SC, Goldschmidt L, Day NL. The effects of prenatal cocaine use on neonatal neurobehavioral status. *Neurotoxicol Teratol*. 1996;18(5):519-28.

59. Matera C, Warren WB, Moomjy M, Fink DJ, Fox HE. Prevalence of use of cocaine and other substances in an obstetric population. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;163(3):797-801.
60. Messinger DS, Bauer CR, Das A, Seifer R, Lester BM, LaGasse LL. The maternal lifestyle study: cognitive, motor, and behavioral outcomes of cocaine-exposed and opiate-exposed infants through three years of age. *Pediatrics.* 2004;113(6):1677-85.
61. Bishai R, Koren G. Maternal and obstetric effects of prenatal drug exposure. *Clin Perinatol.* 1999;26(1):75-86.
62. Bauer CR. Perinatal effects of prenatal drug exposure: neonatal aspects. *Clin Perinatol.* 1999;26(1):87-106.
63. Tan-Laxa MA, Sison-Switalla C, Rintelman W, Ostrea Jr EM. Abnormal auditory brainstem response among infants with prenatal cocaine exposure. *Pediatrics.* 2004;113(2):357-60.
64. Rocha SM, Simpionato E, de Mello DF. Mother-child bonding: comparative study of mothers after normal delivery and cesarean section. *Rev Bras Enferm.* 2003;56(2):125-9.
65. Allen VM, O'Connell CM, Farrell SA, Baskett TF. Economic implications of method of delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193(1):192-7.
66. Allen VM, O'Connell CM, Baskett TF. Cumulative economic implications of initial method of delivery. *Obstet Gynecol.* 2006 Sep;108(3 Pt 1):549-55.
67. Chien LY, Tai CJ. Effect of delivery method and timing of breastfeeding initiation on breastfeeding outcomes in Taiwan. *Birth.* 2007;34(2):123-30.
68. Brooks CS, Zuckerman B, Bamforth A, Cole J, Kaplan-Sanoff, M. Clinical issues related to substance-involved mothers and their infants. *Infant Ment Health J.* 1994;15:202-17.
69. Gillogley KM, Evans AT, Hansen RL, Samuels SJ, Batra KK. The perinatal impact of cocaine, amphetamine, and opiate use detected by universal intrapartum screening. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;163(5 Pt 1):1535-42.

70. Zuckerman BS, Frank DA, Hingson R, Amaro H, Levenson SM, Kayne H, et al. Effects of maternal marijuana and cocaine use on fetal growth. *N Engl J Med.* 1989;320(12):762-8.
71. Richardson GA, Day NL. Maternal and neonatal effects of moderate cocaine use during pregnancy. *Neurotoxicol Teratol.* 1991;13(4):455-60.
72. Neerhof MG, MacGregor SN, Retzky SS, Sullivan TP. Cocaine abuse during pregnancy: peripartum prevalence and perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;161(3):633-8.
73. Singer LT, Arendt R, Minnes S, Salvator A, Siegel AC, Lewis BA. Developing language skills of cocaine-exposed infants. *Pediatrics.* 2001;107(5):1057-64.
74. Myers BJ, Dawson KS, Britt GCR, Lodder DE, Meloy LD, Saunders MK, et al. Prenatal cocaine exposure and infant performance on the Brazelton Neonatal Behavioral Assessment Scale. *Substance Use Misuse.* 2003;38(14):2065-96.
75. Mirochnick M, Frank DA, Cabral H, Turner A, Zuckerman B. Relation between meconium concentration of the cocaine metabolite benzoylecgonine and fetal growth. *J Pediatr.* 1995;126(4):636-8.
76. Datta-Bhutada S, Johnson HL, Rosen TS. Intrauterine cocaine and crack exposure: neonatal outcome. *J Perinatol.* 1998;18(3):183-8.
77. Kuhn L, Kline J, Ng S, Levin B, Susser M. Cocaine use during pregnancy and intrauterine growth retardation: new insights based on maternal hair tests. *Am J Epidemiol.* 2000;152(2):112-9.
78. Bandstra ES, Morrow CE, Anthony JC, Churchill SS, Chitwood DC, Steele BW, et al. Intrauterine growth of full-term infants: impact of prenatal cocaine exposure. *Pediatrics.* 2001;108(6):1309-19.

79. Bada HS, Das A, Bauer CR, Shankaran S, Lester B, Wright LL, et al. Gestational cocaine exposure and intrauterine growth: maternal lifestyle study. *Obstet Gynecol.* 2002;100(5 Pt 1):916-24.
80. Horn PT. Persistent hypertension after prenatal cocaine exposure. *J Pediatr.* 1992;121:288-91.
81. Frank DA, Augustin M, Zuckerman BS. Neonatal neurobehavioral and neuroanatomic correlates of prenatal cocaine exposure: problems of dose and confounding. *Ann N Y Acad Sci.* 1998;846:40-50.
82. Mehta SK, Finkelhor RS, Anderson RL, Harcar-Sevcik RA, Wasser TE, Bahler RC. Transient myocardial ischemia in infants prenatally exposed to cocaine. *J Pediatr.* 1993;122:945-9.
83. Oriol NE, Bennett FM, Rigney DR, Goldberger AL. Cocaine effects on neonatal heart rate dynamics: preliminary findings and methodological problems. *Yale J Biol Med.* 1993;66:75-84.
84. Frassica JJ, Orav J, Walsh EP, Lipshultz SE. Arrhythmias in children prenatally exposed to cocaine. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1994;148:1163-9.
85. Telsey AM, Merrit TA, Dixon SD. Cocaine exposure in a term neonate: necrotizing enterocolitis as a complication. *Clin Pediatr.* 1988;27:547-50.
86. American Academy of Pediatrics. Neonatal drug withdrawal. *Pediatrics.* 1998;101:1079-88.
87. Hurd YL, Wang X, Anderson V, Beck O, Minkoff H, Dow-Edwards D. Marijuana impairs growth in mid-gestation fetuses. *Neurotoxicol Teratol.* 2005;27(2):221-9.
88. Bada HS, Das A, Bauer CR, Shankaran S, Lester BM, Gard CC, et al. Low birth weight and preterm births: etiologic fraction attributable to prenatal drug exposure. *J Perinatol.* 2005 Oct;25(10):631-7.



**Tabela 1** - Associação entre Exposição Pré-Natal à Cocaína e Exposição a Outras Drogas

Droga Associada	Duração da Exposição à Cocaína					
	Exposição Parcial Durante a Gestação Grupo 2 (n = 27)		Exposição Durante Toda a Gestação Grupo 3 (n =7 )		Total (n = 34)	
	n	%	n	%	n	%
Só Cocaína	10	37,0	0	–	10	29,4
1 droga	11	40,8	1	14,2	12	35,3
2 drogas	5	18,5	3	42,9	8	23,5
3 drogas	1	3,7	3	42,9	4	11,8
<b>Total</b>	<b>27</b>	<b>100,0</b>	<b>7</b>	<b>100,0</b>	<b>34</b>	<b>100,0</b>

**Tabela 2** - Associação entre Exposição Pré-Natal à Cocaína e Exposição a Cigarros, Álcool e Maconha

Droga Associada	Duração da Exposição à Cocaína				P
	Ausência de Exposição (n = 28)		Exposição (n = 34)		
	n	%	n	%	
<b>Cigarro</b>					
Exposição durante toda a gestação	4	14,3	15	44,1	<b>0,01*</b>
<b>Álcool</b>					
Exposição durante toda a gestação	6	21,4	14	41,2	0,11
<b>Maconha</b>					
Exposição durante toda a gestação	0	0	4	11,8	0,12

\* $P < 0,05$

**Tabela 3 - Características da Gestação, do Parto e dos Recém-Nascidos**  
 Não Expostos e Expostos à Cocaína

Características	Duração da Exposição à Cocaína		<i>P</i>	
	Não Expostos (n = 28)	Expostos (n = 34)	Não Ajustado	Ajustado
<b>Gestação e Parto</b>				
Número de gestações mediana (amplitude)	3 (1-5)	3 (1-5)	0,97	0,65
Realização de pré-natal n (%)	25 (89,3)	30 (88,2)	0,99	0,74
Número de consultas mediana (amplitude)	6 (2-13)*	6 (1-10)*	0,24	0,26
Complicações na gestação n (%)	7 (25,0)	15 (44,1)	0,19	0,47
Patologias maternas n (%)	9 (32,1)	13 (38,2)	0,82	0,73
Hospitalização na gestação n (%)	2 (7,1)	3 (8,8)	0,99	0,75
Analgesia com potencial efeito no SNC n (%)	14 (50,0)	14 (41,2)	0,66	0,32
Parto vaginal n (%)	14 (50,0)	22 (64,7)	0,36	0,11
Opiáceos prescritos no período pós-parto n (%)	14 (50,0)	14 (41,2)	0,66	0,19
<b>Recém-Nascidos</b>				
Sexo feminino n (%)	12 (42,9)	19 (55,9)	0,44	0,49
Peso de nascimento (g) m ± DP	3.251 ± 667	3.122 ± 516	0,39	0,11
Peso de nascimento inferior a 2.500 g n (%)	4 (14,3)	4 (11,8)	0,99	0,80
Comprimento (cm) m ± DP	49,1 ± 2,8†	48,2 ± 2,3	0,18	0,06
Perímetro cefálico (cm) m ± DP	34,1 ± 1,9†	33,7 ± 1,7	0,43	0,33
Apgar < 7 no 1º minuto n (%)	5 (17,9)	6 (17,6)	0,99	0,73
Reanimação n (%)	13 (46,4)	17 (50,0)	0,98	0,63
Prematuridade n (%)	3 (10,7)	3 (9,1)	0,99	0,70
Seio materno exclusivo n (%)	17 (63,0)	26 (76,5)	0,39	0,15
Internação em UTIN n (%)	9 (32,1)	5 (14,7)	0,18	0,08
Dias de hospitalização mediana (amplitude)	3 (2-22)	2 (0-25)	0,13	0,24

\* Informação obtida de 25 pacientes.

† Características obtidas em 27 pacientes.

Ajustes feitos para uso de cigarros por ANOVA ou por regressão logística.

*P* < 0,05

**Tabela 4 -** Características da Gestação e do Parto nos Grupos de Recém-Nascidos Não Expostos, Expostos em Parte da Gestação e Expostos Durante Toda a Gestação

Características	Duração da Exposição à Cocaína			P
	Ausência de Exposição Grupo 1 (n = 28)	Exposição Parcial Durante a Gestação Grupo 2 (n = 27)	Exposição Durante Toda a Gestação Grupo 3 (n = 7)	
Número de gestações mediana (amplitude)	3 (1-5)	2 (1-5)	3 (1-5)	0,70
Realização de pré-natal n (%)	25 (89,3)	24 (88,9)	6 (85,7)	0,96
Número de consultas mediana (amplitude)	6 (2-13) <sup>††</sup>	6 (1-10) <sup>†</sup>	5,5 (2-6)	0,36
Complicações na gestação n (%)	7 (25,0) <sup>a</sup>	9 (33,3) <sup>a</sup>	6 (85,7) <sup>b</sup>	<b>0,01*</b>
Patologias maternas n (%)	9 (32,1)	8 (29,6)	5 (71,4)	0,11
Hospitalização na gestação n (%)	2 (7,1) <sup>a</sup>	0 (0) <sup>a</sup>	3 (42,9) <sup>b</sup>	<b>&lt; 0,01*</b>
Analgesia com potencial efeito no SNC n (%)	14 (50,0)	9 (33,3)	5 (71,4)	0,15
Parto vaginal n (%)	14 (50,0)	20 (74,1)	2 (28,6)	0,06
Opiáceos prescritos no período pós-parto n (%)	14 (50,0)	11 (40,7)	3 (42,9)	0,78

Letras-índices não coincidentes representam diferenças estatisticamente significativas ao teste de *post hoc*.

<sup>††</sup> Informação obtida de 25 pacientes.

<sup>†</sup> Informação obtida de 19 pacientes.

\*  $P < 0,05$

**Tabela 5** - Características dos Recém-Nascidos nos Grupos de Recém-Nascidos Não Expostos, Expostos em Parte da Gestação e Expostos Durante Toda a Gestação

Características	Duração da Exposição à Cocaína			P
	Ausência de Exposição Grupo 1 (n = 28)	Exposição Parcial Durante a Gestação Grupo 2 (n = 27)	Exposição Durante Toda a Gestação Grupo 3 (n = 7)	
Sexo feminino n (%)	12 (42,9)	14 (51,9)	5 (71,4)	0,39
Peso de nascimento (g) m ± DP	3.251 ± 667 <sup>a</sup>	3.267 ± 400 <sup>a</sup>	2.561 ± 556 <sup>b</sup>	<b>0,01*</b>
Peso de nascimento inferior a 2.500 g n (%)	4 (14,3)	2 (7,4)	2 (28,6)	0,29
Comprimento (cm) m ± DP	49,1 ± 2,8 <sup>a†</sup>	48,8 ± 1,6 <sup>a</sup>	46,0 ± 3,4 <sup>b</sup>	<b>0,01*</b>
Perímetro cefálico (cm) m ± DP	34,1 ± 1,9 <sup>a†</sup>	34,2 ± 1,5 <sup>a</sup>	31,8 ± 0,8 <sup>b</sup>	<b>&lt; 0,01*</b>
Apgar < 7 no 1 <sup>o</sup> minuto n (%)	5 (17,9)	5 (18,5)	1 (14,3)	0,99
Reanimação n (%)	13 (46,4)	12 (44,4)	5 (71,4)	0,49
Prematuridade n (%)	3 (10,7)	1 (3,8)	2 (28,6)	0,15
Seio materno exclusivo n (%)	17 (63,0) <sup>a</sup>	24 (88,9) <sup>a</sup>	2 (28,6) <sup>b</sup>	<b>&lt; 0,01*</b>
Internação em UTIN n (%)	9 (32,1) <sup>a, b</sup>	1 (3,7) <sup>b</sup>	4 (57,1) <sup>a</sup>	<b>&lt; 0,01*</b>
Dias de hospitalização mediana (amplitude)	3 (2-22) <sup>a, b</sup>	2 (0-8) <sup>b</sup>	3 (2-25) <sup>a</sup>	<b>0,02*</b>

Letras-índices não coincidentes representam diferenças estatisticamente significativas ao teste de *post-hoc*.

† Informação obtida de 27 pacientes.

\*  $P < 0,05$

**5.2 PRENATAL COCAINE EXPOSURE IN THE SOUTH OF BRAZIL:  
EFFECTS ON THE MOTHER, FETUS AND NEWBORN INFANT**

**Prenatal cocaine exposure in southern Brazil: effects on the mother,  
fetus and newborn infant**

Gabrielle Bocchese da Cunha,<sup>1</sup> Newra Tellechea Rotta,<sup>2</sup> Clarice Zambrano,<sup>3</sup> Ivete Pretto,<sup>3</sup>  
Regina Weissmeier,<sup>3</sup> Ana Lúcia Dieder,<sup>4</sup> Ana Luiza Wolf,<sup>4</sup> Regina Margis,<sup>4</sup> Alexandre  
Rodrigues da Silva,<sup>5</sup> Flora Silva,<sup>5</sup> Mariana Socal,<sup>5</sup> Patrícia Silva<sup>5</sup>

<sup>1</sup> MD. Pediatrician, neonatologist. Masters in Pediatrics, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brazil.

<sup>2</sup> Pediatric neurologist. Lecturer in Neurology. Professor, Pediatrics Department, UFRGS, Porto Alegre, RS, Brazil.

<sup>3</sup> Nurse. Nursing team, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS, Brazil.

<sup>4</sup> MD, psychiatrist.

<sup>5</sup> MD.

**Corresponding author:**

Gabrielle Bocchese da Cunha

Pedro Chaves Barcelos, 745/701, Mont'Serrat

CEP 90450-010 - Porto Alegre, RS

Tel.: +55-51-3333-6638

E-mail: [gabcunha@portoweb.com.br](mailto:gabcunha@portoweb.com.br)

**Abstract**

**Objective:** To assess the relationship between prenatal cocaine exposure and maternal and neonatal data in a sample of newborn infants from a public general hospital in Brazil.

**Study design:** Cross-sectional study.

**Patients:** The sample comprised 34 infants exposed to cocaine during the prenatal period and 28 infants not exposed. After comparing exposed and nonexposed newborns, the infants were classified into three groups according to the duration of cocaine exposure during gestation for statistical analysis: group 1 - not exposed (n = 28); group 2 - exposed during part of gestation (n = 27) and group 3 - exposed throughout gestation (n = 7).

**Results.** Cocaine use during pregnancy was associated with use of cigarettes, while cocaine use throughout gestation was associated with use of other substances (cigarettes, alcohol and marijuana). Mothers in group 3 exhibited significantly higher rates of complications during pregnancy and of hospital admissions than those in the other groups. The weights, lengths and head circumferences of the infants in group 3 were significantly smaller than those of the infants in groups 1 and 2. The exposed infants in group 3 were also exclusively breastfed less and exhibited higher rates of admission to neonatal intensive care units and longer duration hospital stays than the infants in group 2. The mothers in group 3 exhibited a higher incidence of hypertension and urinary infections than the mothers in the other groups.

**Conclusions.** Only cigarette use was related to cocaine use. However, using cocaine throughout pregnancy resulted in increased maternal complications, delayed fetal growth and increased rates of hospital admission both during pregnancy and during the neonatal period. In Brazil, new studies should be carried out to evaluate the association between use of cocaine by pregnant women and neonatal effects as well as the social and economic impact of the use of this drug.

**Keywords:** cocaine abuse, infant newborn, prenatal exposure delayed effects, pregnancy complications.



**Introduction**

Although the use of illegal substances has been exhibiting a gradual decline since the end of the 90s, cocaine is the only illegal drug that demonstrated an increase in use by adults in the age group 18 to 25 years between 2004 and 2005 in the United States of America (USA) (2.1% to 2.6%). In 2005 there were 2.4 million users (data obtained through interviews). Women make up approximately 30% of the addict population.<sup>1</sup>

Fetal exposure to abused drugs has been the subject of countless studies since the 60s, primarily in North America. Cocaine use rates among expectant mothers were very high in the 80s and at the start of the 90s in the USA. Ten to 45% of pregnant women who were patients at urban public hospitals admitted taking cocaine or crack during their pregnancy.<sup>2</sup>

The Maternal Lifestyle Study (MLS) was a multicenter study conducted in four American sites where the use of cocaine was a problem, between 1993 and 1995, to investigate prenatal drug exposure. Using interviews and meconium analysis, the study detected that 9.1% of American expectant mothers took cocaine.<sup>3</sup>

In 2002-2003, use of illegal drugs was reported by 4.3% of American expectant mothers and by 3.9% of them for the years 2004-2005, with this difference between the two rates not being considered significant.<sup>1</sup>

In London, rates of cocaine use during pregnancy of 0.4% and 1.1% were observed using urine testing.<sup>4, 5</sup> Spain has exhibited the highest rates in Europe of cocaine use among the general population. In 2003, 4.6% of women of fertile age (20 to 35-year-olds) admitted having taken cocaine during the previous year.<sup>6</sup> In Barcelona, exposure to cocaine detected in meconium affected 4.4% of newborn infants.<sup>7</sup>

In Brazil, rates of 1.7% and 6% of cocaine use during pregnancy were observed using interviews and toxicology and, in low birth weight infants, an incidence of 20.5% of prenatal cocaine exposure has been reported.<sup>8-11</sup>

In the South of Brazil, in 1999, research carried out with a sample of 739 infants at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), employing interviews combined with meconium analyses, found a rate of 4.6% of fetal cocaine exposure. Cocaine use during pregnancy exhibited a significant association with single parenthood and lower family incomes. The use of one or more drugs in addition to cocaine occurred in 71% of cases.<sup>12, 13</sup>

Most studies aiming to identify the prevalence of prenatal cocaine exposure were based on maternal report without toxicology and are probably underestimates of the true prevalence rates.

With the social and economic transformations of recent decades, there has been an increase in drug use among children and women, both in developed and underdeveloped countries. Considering that many female users are of reproductive age, the effects on fetuses are a growing concern.<sup>14</sup>

Of those expectant mothers who took drugs, 28% reported having stopped using them during the first trimester of pregnancy and 93% during the third trimester, but just 24% of women continued this abstinence during the postnatal period.<sup>14</sup> In a study undertaken in Porto Alegre, 43.7% of cocaine-using expectant mothers stopped taking it after the first trimester of pregnancy.<sup>12, 13</sup>

Cocaine use during gestation was associated with maternal and fetal hypertension, tachycardia and hyperthermia. The drug suppresses appetite and this, associated with reduced uterine blood flow results in hypoxemia and reduced nutrient supply to the fetus. Vasoconstriction causes complications such as spontaneous miscarriage, premature labor and prematurity, placental abruption and intracranial hemorrhages in the fetus.<sup>15</sup> Cocaine and its metabolites rapidly pass through the placenta and can concentrate in the fetus and accumulate in amniotic fluid, becoming a reservoir of the drug.<sup>16</sup>

Consequences of the action of cocaine described in the literature include miscarriage and stillbirth,<sup>7, 17-19</sup> placental abruption,<sup>20-24</sup> meconium in amniotic fluid,<sup>22, 25</sup> meconium aspiration syndrome, abnormal uterine contractility, uterine rupture, prematurity,<sup>19, 21-23, 25-34</sup> placenta previa, premature membrane rupture; retarded intrauterine growth, with low mean infant weight, length and head circumference<sup>7, 18, 21, 23, 27-30, 32, 33, 35-40</sup> and asphyxia perinatal.<sup>18</sup>

Congenital genitourinary,<sup>19</sup> visual,<sup>41</sup> auditory,<sup>42, 43</sup> cardiovascular,<sup>44-46</sup> skeletal and gastrointestinal malformations have all been associated with prenatal cocaine exposure, although the results of studies have not defined the associations.<sup>15</sup>

The use of cocaine during pregnancy has been associated with a lot of consequences, but methodological problems in most of the studies may compromise the results. In the MLS study, few of these findings are replicated. The use of cocaine by pregnant women was associated with black mothers, older maternal age, being single, less education, the use of multiple drugs and human immunodeficiency virus infection (HIV), acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), hepatitis, syphilis, gonorrhea, chronic hypertension and psychiatric disorders. In addition, the use of cocaine was associated with an increased risk for complications during the pregnancy, such as premature detachment of the placenta, premature membrane rupture, a lower number of prenatal consultations and increased rates of hospitalization during pregnancy due to violence or disintoxication. Exposed infants showed more signs of autonomic instability, tremors, excessive suck and high-pitched cry. They were more frequently classified as small for gestational age and received more artificial feedings than nonexposed infants. In addition, more screening and diagnostic echocardiograms were performed in exposed infants, and these infants received more therapies.<sup>34</sup>

The effects of cocaine use during pregnancy may be direct, related to the drug itself, or indirect, related to the malnutrition induced by the drug, causing problems for fetal growth and development. Other variables such as lack of prenatal care, congenital infections,

concomitant use of other drugs, maternal mental disease, low socioeconomic status, adverse physical and psychological environments and continued drug use by the mother during the postnatal period also influence these children's development.<sup>47-52</sup>

In this article, following-up one of the first Latin American epidemiological studies of prenatal cocaine exposure,<sup>12, 13</sup> we evaluated the relation between prenatal cocaine exposure and maternal and neonatal variables in a sample of infants at a public general hospital in Brazil.

### **Methodology**

This research was carried out at the Obstetric Center and the Neonatology Service at the HCPA, in Rio Grande do Sul, Brazil. This is a tertiary hospital that attends to an urban hospital, primarily providing care on the public healthcare system, but also providing care for private and health insurance patients.

The study design was cross-sectional, aiming to identify groups exposed to the risk factor and a control group. The factors studied were prenatal cocaine exposure and duration of exposure, and, the outcomes were characteristics of the mothers, pregnancy, delivery and infants.

The sample was composed of 62 infants from the prevalence study on prenatal cocaine exposure that involved 739 infants born at the hospital between March 23rd, 1999, and June 1st, 1999.<sup>13</sup> Of these 62 infants, 34 were exposed to cocaine during some period in pregnancy and 28 were sequentially born controls. The infants' meconium was tested for the presence of metabolites of cocaine and mothers were interviewed in order to obtain obstetric and neonatal data and medical records were reviewed in order to collect supplementary information.

Using the criteria of cocaine exposure and duration of exposure, three distinct groups with the following characteristics and numbers of patients were identified: group 1 - infants

who were not exposed to cocaine during gestation (n = 28); group 2 - infants who were exposed during part of gestation (n = 27) and group 3 - infants exposed throughout the entire gestation (n = 7).

Based on two groups containing 28 patients and 34 patients, the study is understood to have a statistical power of 97.1% to detect differences on the mean between groups of at least 1 unit of standard deviation (large effect magnitude).

All dyads with a positive interview for the use of cocaine during pregnancy or one positive meconium test were included as exposed. The nonexposed group was comprised by infants and mothers who gave birth immediately after the birth of an exposed infant, presenting with two negative meconium tests and a negative interview for the use of cocaine.

The exclusion criteria adopted were: infants whose parents refused permission for them to participate, infants who were discharged from hospital or died before 48 hours of life. No patient met any of the exclusion criteria.

The study variables were obtained by means of meconium testing, interviews and review of medical records. The following were defined as variables: results of meconium tests; clinical history of cocaine use; duration of cocaine use; maternal age; maternal skin color; education; stable relationship; family income; maternal employment during pregnancy; prenatal tests performed; number of prenatal consultations; number of pregnancies; type of analgesia; type of medications administered to the mother post delivery; prenatal exposure to other drugs (cigarettes, alcohol or marijuana) and sex of infant.

Outcome data were obtained during interviews and by review of medical records. The following were defined as outcomes: maternal pathologies; maternal or fetal complications during pregnancy; hospital admissions during pregnancy; type of delivery; birth weight; length; head circumference; 1 minute Apgar score; 5 minute Apgar score; need for

resuscitation of infants; gestational age; admission to neonatal intensive care unit (NICU); infant's diet; duration of hospital stay and signs of autonomic instability.

The infants and their mothers were assessed by a research team made up of a neonatologist, a neuropsychiatrician, three psychiatrists, three obstetric and neonatal nurses, four medical doctors and a biochemist. The psychiatrists carried out semi-structured interviews, collecting data on drug use during pregnancy. Nurses from the obstetrics center, the maternity ward and the neonatal intensive care unit were responsible for collecting meconium. The medical students and the biochemist responsible for the hospital's research laboratory carried out the meconium tests. The neonatologist performed and supervised the review of medical records and performed the data analysis under supervision by the neuropsychiatrician.

The first meconium of each infant was collected, refrigerated and sent to the hospital's research laboratory, where it was stored and processed within 48 hours according to the meconium analysis technique for measuring benzoylecgonine levels by means of fluorescence polarized by immunoassay (FPIA).<sup>12, 13</sup> Each sample collected from infants was submitted to two toxicological assays, carried out simultaneously.

Infants' parents signed a consent form after receiving oral and written explanations of the research objectives and a general idea of the subject being studied.

The research protocol was submitted to the HCPA Research and Ethics Commission, part of the Grupo de Pós-Graduação e Pesquisa (GPPG) at the HCPA, and was considered methodologically and ethically sound, in accordance with the Regulatory Directives and Standards on Research Involving Human Beings (Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos), Resolution number 196/96, of the National Health Council (Conselho Nacional de Saúde) and the Regulatory Standards of the HCPA GPPG.

For the statistical analysis categorical variables were described as counts and percentages. Quantitative variables were expressed as means and standard deviations. In the presence of asymmetry, medians were used with minimum and maximum values. Significance was calculated using the chi-square test, or Fisher's exact test, when applied. Continual variables were assessed using the Student *t* and Mann-Whitney's tests. The comparison between the three groups was carried out using analysis of variance (ANOVA), followed by Dundan's procedure or the chi-square test and by Zar's procedure. Adjustments for possible confounding factors defined *a priori* were made using logistic regression (categorical data) or ANOVA (quantitative data). The level of significance was set at  $\alpha = 0.05$ .

Data were processed and analyzed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 12.

## Results

Patients were classified by interview results into nonusers (51 patients) or cocaine users during pregnancy gestation (11 patients). We then analyzed the results of the meconium tests. This analysis resulted in 30 patients with negative FPIA results and 31 patients with positive FPIA. The infant of one patient who had been classified as a user after interview did not have their meconium tested.

Considering both criteria, 28 patients were classified as confirmed nonusers (interviews and two negative meconium tests) and 34 exposed patients (interviews or one or two positive meconium tests). Of the 34 nonexposed patients, 7 used the drug throughout pregnancy and 27 during part of their pregnancy. No patients were excluded.

For the statistical analysis, two groups were initially formed (exposed and nonexposed). Subsequently, taking into account the duration of cocaine exposure, three groups were

defined: group 1 - nonusers (28 patients), group 2 - users during part of the pregnancy (27 patients) and group 3 - users throughout the entire pregnancy (7 patients).

Characteristics of the mother, pregnancy, delivery and infants were studied.

In this study we did not detect any significant differences in maternal characteristics to be able to differentiate between nonusers and users. Mean maternal age ( $\pm$  standard deviation) was 24.6 ( $\pm$  5.2) years among nonusers and 24.9 ( $\pm$  6.2) years among cocaine users ( $P = 0.82$ ). White mothers accounted for 85.7% and 67.6% for nonusers and users, respectively ( $P = 0.14$ ). In nonusers, 79.4% of mothers had a fixed partner, while this figure was 78.6% in users ( $P = 0.99$ ). Mothers were classified in terms of education: basic education incomplete (less than 8 years' schooling) or basic education completed (8 years or more in education). Rates of 60.7% and 45.5% of women, nonusers and users, respectively, had not completed basic education ( $P = 0.35$ ). A family income less than or equal to three times the minimum wage was present in 60% of cases in nonusers and 59.1% in users ( $P = 0.99$ ). Maternal employment during pregnancy also exhibited no differences between the groups ( $P = 0.83$ ). Rates of unemployment were 66.7% and 60.6% of the pregnant women in nonusers and users of cocaine. When comparing demographic characteristics in groups 1, 2 and 3, no statistical difference was observed.

None of the 11 patients who stated they used cocaine during the interview used it every day, two took the drug 3 to 6 days per week, one continued at this frequency throughout pregnancy; five used cocaine 1 or 2 days per week during the first trimester and, of these, three continued throughout pregnancy. Three pregnant women used cocaine 1 to 3 days per month and, two of these throughout the pregnancy. One patient took the drug 1 or 2 days every 3 months and throughout pregnancy and the remaining percentage used cocaine at a frequency from 1 or 2 days per week to 1 to 3 days per month.



Of the mothers who had used cocaine while pregnant, 29.4% used cocaine alone and 70.6%, in combination with one or more other drugs. The relationship between cocaine use and other drugs is described in Table 1.

An association was observed between the use of cocaine and the use of cigarette throughout pregnancy (Table 2). The use of cocaine throughout pregnancy occurred concomitantly with the use of cigarettes and other substances throughout pregnancy, such as alcohol and marijuana, and this association was significant ( $P = 0.04$ ;  $P < 0.01$ ;  $P < 0.01$ ).

The characteristics of pregnancy, delivery and infants are listed in Table 3. No statistical differences were observed between nonexposed and exposed infants in relation to these characteristics. When patients were classified in three groups, taking into account the duration of exposure criteria, differences were detected in obstetrical (Table 4) and neonatal (Table 5) characteristics. Complications during pregnancy (oligohydramnios, polyhydramnios, preeclampsia, placenta previa, placental abruption, prolonged membrane rupture, chorioamnionitis, fetal arrhythmia and acute fetal distress) were more common in group 3 than groups 1 and 2. When the complications of pregnancy were analyzed individually, preeclampsia differed significantly between groups, affecting 43% of the patients in group 3 compared with 3.6% and 7.4% of cases in the other two groups ( $P = 0.02$ ). Acute fetal distress occurred in 43% of the cases in group 3 and 14 % and 19% of those in groups 1 and 2, respectively; this difference did not achieve statistical significance. We did not observe significant differences in relation to the other complications of pregnancy when analyzed in isolation.

The maternal pathologies studied were: tuberculosis, hepatitis, HIV, syphilis, genital herpes, gonorrhea, urinary infection, diabetes, hypertension and hemorrhagic disturbances. Overall, we did not detect any differences between the rate of maternal pathologies of each of the groups. However, the number of urinary infections and of hypertension cases was greater

in group 3, differing significantly from groups 1 and 2 ( $P = 0.03$  and  $P = 0.02$ , respectively). There was a single case of hepatitis, which was one of the mothers in group 3.

The overall rate of hospitalizations was 8.1%, but 42.9% of those who took cocaine throughout pregnancy were admitted to hospital during the current pregnancy. Patients who used cocaine throughout the pregnancy were hospitalized with greater frequency than those who used the drug for part of the pregnancy.

There was a tendency for more of the women who took cocaine throughout pregnancy to give birth by cesarean, which occurred in 71.4% of cases.

We did not detect differences in terms of the proportions of each sex, the number of infants classed as low birth weight (less than 2,500 g), the Apgar scores, need for resuscitation in the delivery room, gestational age or signs of autonomic instability between the infants in each of the three groups. The mean birth weight, length and head circumference of the infants in the group whose mothers used cocaine throughout pregnancy were significantly smaller than the infants in the other groups. The infants exposed throughout gestation were admitted to NICU more frequently and spent a higher mean number of days in hospital than those exposed during part of gestation. More of the infants in group 3 were either artificially fed or on a mixed diet than in the other groups.

Signs of autonomic nervous system alterations (hiccups, sneezing, diaphoresis, hypertonia, hypotonia, nasal obstruction, bradycardia, tachycardia, mottling, suction deficiencies, excess suction, hyper alert state and trembling) were all investigated. Mottling and tachycardia were the most often reported findings in our sample, however we were unable to detect significant differences between groups 1, 2 and 3. None of the infants had a gestational age of less than 32 weeks or a 5 minute Apgar score of less than 7.

## Discussion

The demographic on women who use drugs that can be found in the literature reflect the characteristics of high-risk populations, since, in many hospitals toxicology tests are only run on specific groups, such as those made up of black women and those of low socioeconomic level.<sup>53-55</sup>

The absence of demographic differences between pregnant women who do not use cocaine and those who do use it at varying points during pregnancy which was observed in this study may be related to the small number of patients enrolled at this stage. In 2000 at HCPA, in Porto Alegre, a study involving 739 mothers, 4.6% of whom used cocaine during pregnancy, found an association between cocaine use during pregnancy and absence of a fixed partner and lower maternal family income.<sup>13</sup>

The MLS multicenter study reported that 93% of the mothers identified as cocaine or opiate users used a combination of alcohol, nicotine or marijuana, in contrast with 42% of nonusers.<sup>20</sup> Other studies indicate that use of cigarettes, alcohol, marijuana and other drugs is more frequent among pregnant women who take cocaine.<sup>7, 20, 29, 33, 34, 56-60</sup> In our study, 70.6% of the pregnant women who used cocaine did so in association with one or more other drugs. A relationship was demonstrated between longer duration of cocaine use and increased duration of other drug use, multiplying the effects on both expectant mother and fetus.

Cocaine alters the physiological adaptation of the mother to her pregnancy. It induces, in the mother, an increase in peripheral catecholamine levels, causing vasoconstriction and increased uterine contractility. As a consequence, placental blood flow is reduced and the incidence rates of placental abruption and premature labor increase. The reduced placental flow leads to reductions in nutrient supply and partial oxygen pressure in the fetus, which can cause intrauterine growth restriction.<sup>2</sup>

The increased overall incidence of complications during pregnancy, and, specifically, the increase in rates of preeclampsia and maternal pathologies, such as hypertension and hepatitis, observed in this study, may be the result of the direct effects of cocaine on the expectant mother, the effect of the multiple drugs taken by cocaine users or of associated pathologies. Bishai & Koren<sup>61</sup> have pointed out that cocaine use by pregnant women may present as preeclampsia. Other authors describe higher rates of complications during pregnancy comparable with those observed in our sample.<sup>15, 18, 20, 33, 34, 48, 58, 61, 62</sup>

In our study, the rate of hospital admissions during pregnancy was significantly higher among the pregnant women who took cocaine throughout pregnancy, probably associated with the more frequent clinical complications in this group of patients or their poorer domestic structure and greater difficulty in accessing the primary healthcare system, which results in a tendency to increased indications for hospital treatment in our country.

In this study, in common with a study by Tronick et al.,<sup>39</sup> it was not possible to observe differences between variables such as number of pregnancies, but other authors have been able to demonstrate an increased number of pregnancies and births among women who use cocaine.<sup>7, 32, 40, 58, 63</sup> Several authors have observed that expectant mothers who use cocaine seek less medical prenatal care.<sup>32, 33, 38, 40</sup> In this study we did not observe significant differences in relation to prenatal care.

No differences have been observed in type of delivery between women who used cocaine and those who did not.<sup>38, 63</sup> In our research, there did appear to be a tendency among mothers who used cocaine throughout pregnancy to undergo more cesarean deliveries, which was probably associated with complications of pregnancy, leading to significant medical and socioeconomic impacts. Higher rates of cesarean delivery can potentiate complications during the immediate postnatal period and lead to increased breastfeeding problems, longer duration of mother-baby separation and increased difficulty in mother-baby bonding, in addition to

increased medical costs.<sup>64-67</sup> Considering that recently-delivered mothers who are cocaine users are already at risk of poor interaction with their babies,<sup>68</sup> the type of delivery and her first moments with her infant are very important to encouraging bonding.

Reduced gestational age has been described by a large number of authors.<sup>19, 21, 23, 26, 27, 29-34, 57, 59, 68-70</sup> In this study, cocaine use during pregnancy was not associated with an increased rate of prematurity, however, a higher percentage of premature infants was observed in the group of infants who were exposed throughout gestation. Although the majority of studies describe increased incidence of prematurity as being related to use of this drug, other studies have produced results similar to ours.<sup>22</sup>

The cocaine had an independent effect on nutritional status. The action of cocaine, causing vasoconstriction of the uterine artery and resultant fetal malnutrition, associated with the harmful effects on the mother, is associated with restricted fetal growth.<sup>2</sup> Many studies have described reduced birth weight or an increased percentage of low weight infants related to prenatal cocaine exposure<sup>7, 18, 21, 23, 26, 28-36, 39, 40, 56, 69, 71, 72</sup> Work has been carried out that suggests that the effects on intrauterine growth are the result of social and medical comorbid conditions related to drug use and not only a direct effect of the cocaine itself.<sup>56, 70</sup> Just a small number of earlier studies have failed to find differences in birth weight, length and head circumference of the infants.<sup>17, 22</sup> In this study, birth weight differed significantly between infants exposed throughout gestation when compared with the other two groups; confirming the majority of published research.

The association between cocaine use during pregnancy and low birth weight is described in many studies.<sup>32-34, 40</sup> In accordance with our study, other authors have not found differences in the risk of infants exposed to cocaine exhibiting low birth weight (weight less than 2,500 grams).<sup>73, 74</sup>

The length of newborns has been related to cocaine exposure, with the measurement reducing in response to use of the drug during gestation.<sup>7, 18, 21, 28-30, 32-34, 36, 39, 40, 59, 69, 70, 73, 75, 76</sup>

Other authors have not found an association between prenatal cocaine exposure and the length of infants<sup>17, 22, 31, 63, 71, 74</sup> In common with birth weight, a statistically significant difference in length was observed in our study between infants exposed throughout gestation and those exposed during part of gestation or not exposed to cocaine.

The most frequently observed cerebral abnormality among infants exposed to cocaine during the prenatal period is microcephalia, which is caused by changes to cell proliferation.<sup>2, 21, 29, 30, 32-34, 63, 73</sup> Some authors did not find reduced head circumference to be associated with prenatal cocaine exposure<sup>17, 22, 31, 71, 74</sup> In our study, a smaller head circumference related to prenatal cocaine exposure during the entire gestation was observed.

The separation of the sample studied here into categories based of duration of exposure illustrates the effects of cocaine on fetal growth. Only those infants who had been exposed to cocaine throughout the entire gestation exhibited reduced weight, length and head circumference in relation to those not exposed. It is interesting to note that infants exposed during part of their gestation did not differ from those not exposed in terms of weight, length or head circumference at birth. The reason for these results is that peak fetal growth occurs during the second half of gestation and, if the drug is only used during the beginning, the effect is not the same as with use at the end of pregnancy, when fetal growth is faster and susceptible to the vasoconstrictor effects of cocaine. These findings are similar to those reported by other authors who showed an increased number of effects when prenatal exposure to cocaine occurred closer to the end of pregnancy.<sup>77-79</sup> In the same manner, use of cocaine throughout pregnancy may be a marker of more frequent use or greater quantities of the drug, resulting in even worse effects on fetal growth.

Lower Apgar scores have been reported by some authors.<sup>18, 57</sup> However, the majority of studies describe cocaine use during pregnancy as not affecting the Apgar scores of exposed infants.<sup>17, 29-31, 39, 63, 73</sup> There is evidence of an increase in need for resuscitation in the delivery room among infants exposed to cocaine.<sup>34</sup> The 1 minute Apgar score was unaltered by exposure to cocaine in this study. It is important to point out that 1 minute Apgar scores greater than or equal to 7 predominated among the infants studied. No 5 minute Apgar scores of less than 7 were observed.

Neonatal complications can be associated with fetal exposure to this drug, such as anemia,<sup>21</sup> hypertension,<sup>80</sup> intraventricular hemorrhage;<sup>81</sup> transitory myocardial ischemia<sup>82</sup> and arrhythmia with electrocardiographic abnormalities in the infants;<sup>83, 84</sup> increased risk of urinary infection and necrotizing enterocolitis,<sup>37, 85</sup> increased rates of admission to NICU and duration of hospital stays. The infants exposed to cocaine during the fetal period as exhibiting increased rates of transitory tachypnea, apnea, retinopathy of prematurity, sepsis and other infections such as hepatitis, syphilis and HIV.<sup>34</sup> The infants exposed to cocaine who were studied here were more likely to be admitted to the NICU and spent more days in hospital; data which could indicate higher rates of neonatal complications such as respiratory diseases and infections, in common with what has been demonstrated by other authors.<sup>21, 34, 37, 80, 82-85</sup>

Exclusive breastfeeding was less common among the infants exposed throughout gestation, similar to data from the study by Bauer et al.,<sup>34</sup> probably related to proscription of breastfeeding for recently delivered mothers who use cocaine or difficulties with breastfeeding infants with more neonatal complications and by mothers less capable of establishing a good interaction with their infants.

Fetal exposure to cocaine has been associated with withdrawal symptoms in infants. However, the existence of abstinence syndrome after prenatal cocaine exposure has not definitively been confirmed. The abnormalities observed in some studies may be related to

continued effects of the drug.<sup>86</sup> Some authors have found signs of autonomic and central nervous system instability among exposed infants.<sup>33, 34, 58</sup> The use of cocaine in combination with other drugs has more often been linked with withdrawal symptoms, primarily when the drugs involved are opiates.<sup>33, 58</sup> In this study we did not find an increase in signs of autonomic instability.

In this study, it was not possible to demonstrate obstetrical and neonatal effects of cocaine exposure at some period during pregnancy. However, in the group of patients that used the drug throughout gestation, an increase in complications was observed during pregnancy, as well as fetal growth restriction. The absence of differences between nonusers and users during part of the pregnancy might be related to similar demographic characteristics and the same prenatal care. It is possible that the decreased use of cocaine in this group did not result in complications due to the absence of associated risk factors.

One important finding of this study was the significant increase in rates of admission during pregnancy, of infants admitted to the NICU and of the number of days spent in hospital among infants whose mothers are cocaine users. Few studies have reported these results and no other study has demonstrated increased rates of hospital admissions among women using cocaine while pregnant. Although we observed increased rates of admission only in the group that used cocaine throughout gestation, the socioeconomic repercussions of these statistical differences are of great importance, particularly in a country like Brazil with severe healthcare problems. Higher rates of hospital and NICU admissions imply increased incidence rates of many other acute and chronic pathologies which add to the level of risk of the infants who are subjected to intrauterine drug exposure and to that of their mothers.<sup>34</sup>

The association of cocaine use with other drugs, such as cigarettes, alcohol and marijuana, could potentially have added to the harmful effects of the cocaine.<sup>87, 88</sup> However,



investigation of the effects of cocaine alone is very difficult and rarely takes place, since the typical user, in addition to using other abused drugs, also has other associated comorbidities.

Finally, the findings on exclusive breastfeeding of this study can be analyzed from two different vantage points: initially, that weaning being more frequent among mothers who used cocaine throughout pregnancy is a result both of the medical complications suffered by the mothers and infants and also of proscription of breastfeeding in order to avoid continued exposure; but also that the rates of 89% and 29% of exclusive breastfeeding observed among infants who were exposed partially and throughout gestation, respectively, is a very worrying finding, as these could also represent the rates of exposure of infants to cocaine via breastmilk, since this research was carried out in a setting where toxicological screening is not performed, as is the case with hospitals in Brazil.

It is extremely important that studies are undertaken in undeveloped countries which enroll larger numbers of cases and which evaluate the effects of using cocaine and other illegal drugs, and also of legal ones (cigarettes and alcohol), on the mother, fetus and infant, as well as the socioeconomic impact of this situation. Further studies are important to widen our knowledge of the effects of these drugs and to serve as a foundation for the medical interventions and public policies that will unavoidably have to be adopted in response to evidence of the high prevalence and serious consequences of prenatal drug exposure.

### **Acknowledgement**

We are grateful to the Fundação de Amparo à Pesquisa do Rio Grande do Sul (FAPERGS), the Fundação de Incentivo à Pesquisa at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE), the Graduate Program in Pediatrics at Universidade Federal do Rio Grande do Sul and the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) for financial support and to the workers at the obstetric center, maternity ward, NICU, research

---

and radioimmunoassay laboratories, medical record department and the GPPG at HCPA who, through their help and cooperation made this research study possible.

We are also grateful to Dr. Barry M. Lester, PhD, for his important suggestions.

## References

1. Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA). Results from the 2005 National Survey on Drug Use and Health: National Findings (Office of Applied Studies, NSDUH Series H-30, DHHS Publication No. SMA 06-4194). Rockville: SAMHSA; 2006. Available from: <http://www.samhsa.gov/nhsda/2k3nsduh/2k3results.htm>. Access in: 27 abr. 2007.
2. Volpe JJ. Effect of cocaine use on the fetus. *N Engl J Med*. 1992;327:399-407.
3. Lester BM, ElSohly M, Wright LL, Smeriglio VL, Verter J, Bauer CR, et al. The Maternal Lifestyle Study (MLS): drug use by meconium toxicology and maternal self-report. *Pediatrics*. 2001;107(2):309-17.
4. Farkas AG, Colbert DL, Erskine KJ. Anonymous testing for drug abuse in an antenatal population. *Br J Obstet Gynaecol*. 1995;102(7):563-5.
5. Sherwood RA, Keating J, Kavvadia V, Greenough A, Peters TJ. Substance misuse in early pregnancy and relationship to fetal outcome. *Eur J Pediatr*. 1999;158(6):488-92.
6. Spanish National Survey on Drug Abuse, 2003. Available from: <http://www.annualreport.emcdda.eu.int> e <http://www.mir.es/pnd/publica/pdf/oed-6.pdf>. Access in: 12 abr. 2007.
7. Pichini S, Puig C, Zuccaro P, Marchei E, Pellegrini M, Murillo J, et al. Assessment of exposure to opiates and cocaine during pregnancy in a Mediterranean city: preliminary results of the "Meconium Project". *Forensic Sci Intern*. 2005;153:59-65.
8. Wong A. Cocaína/crack, canabinóides, anfetaminas e opiáceos no cabelo, urina e mecônio de recém-nascidos de baixo peso e a correlação destes no cabelo e urina das mães [tese]. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. São Paulo, 2000.

9. Martins-Celini FP. Prevalência da exposição fetal à cocaína: métodos de detecção e características maternas [dissertação]. Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo, 2001.
10. de Moraes Barros MC, Guinsburg R, de Araújo Peres C, Mitsuhiro S, Chalem E, Laranjeira RR. Exposure to marijuana during the pregnancy alters neurobehavior in the early neonatal period. *J Pediatr*. 2006;149(6):781-7.
11. Mitsuhiro SS, Chalem E, Barros MM, Guinsburg R, Laranjeira R. Gravidez na adolescência: uso de drogas no terceiro trimestre e prevalência de transtorno psiquiátricos. *Rev Bras Psiquiatr*. 2006;28(2):122-5.
12. Cunha GB. Epidemiologia da exposição pré-natal à cocaína em uma amostra de recém-nascidos do HCPA [dissertação]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2000.
13. Cunha GB, Rotta NT, Silva AR, Dieder AL, Wolf AL, Moser C, et al. Prevalência da exposição pré-natal à cocaína em uma amostra de recém-nascidos de um hospital geral universitário. *J Pediatr (Rio J)*. 2001;77(5):369-73.
14. Associação Brasileira de Psiquiatria (ABP), 2005. Maconha e gravidez. Available from: <http://www.abpbrasil.org.br/departamentos/coordenadores/coordenador/noticias/?not=82&dep=62>. Access in: 15 abr. 2007.
15. Schiller C, Allen PJ. Follow-up of infants prenatally exposed to cocaine. *Pediatr Nurs*. 2005;31(5):427-36.
16. Szeto HH. Maternal-fetal pharmacokinetics and fetal dose-response relationships. *Ann N Y Acad Sci*. 1989;562:42-55.
17. Chasnoff IJ, Burns WJ, Schonoll SH, Burns KA. Cocaine use in pregnancy. *N Engl J Med*. 1985;313:666-9.
18. Ryan L, Ehrlich S, Finnegan L. Cocaine abuse in pregnancy: effects on the fetus and newborn. *Neurotoxicol Teratol*. 1987;9(4):295-9.

19. Lutiger B, Graham K, Einarson TR, Koren G. Relationship between gestational cocaine use and pregnancy outcome: a meta-analysis. *Teratology*. 1991;44(4):405-14.
20. Bauer CR, Shankaran S, Bada HS, Lester B, Wright LL, Krause-Steinrauf H et al. The maternal lifestyle study: drug exposure during pregnancy and short-term maternal outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;186(3):487-95.
21. Oro AS, Dixon SD. Perinatal cocaine and methamphetamine exposure: maternal and neonatal correlates. *J Pediatr*. 1987;111(4):571-8.
22. Chasnoff IJ, Burns KA, Burns WJ. Cocaine use in pregnancy: perinatal morbidity and mortality. *Neurotoxicol Teratol*. 1987;9(4):291-3.
23. Cohen HR, Green JR, Crombleholme WR. Peripartum cocaine use: estimating risk of adverse pregnancy outcome. *Int J Gynecol Obstet*. 1991;35(1):51-4.
24. Shiono PH, Klebanoff MA, Nugent RP, Cotch MF, Wilkins DG, Rollins DE et al. The impact of cocaine and marijuana use on low birth weight and preterm birth: a multicenter study. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;172(1 Pt 1):19-27.
25. Mastrogiannis DS, Decavalas GO, Verma U, Tejani N. Perinatal outcome after recent cocaine usage. *Obstet Gynecol*. 1990;76(1):8-11.
26. MacGregor SN, Keith LG, Chasnoff IJ, Rosner MA, Chisum GM, Shaw P, et al. Cocaine use during pregnancy: adverse perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 1987;157:686-90.
27. Chouteau M, Namerow PB, Leppert P. The effect of cocaine abuse on birth weight and gestational age. *Obstet Gynecol*. 1988;72(3 Pt 1):351-4.
28. Chasnoff IJ, Griffith DR, MacGregor S, Dirkes K, Burns KA. Temporal patterns of cocaine use in pregnancy: perinatal outcome. *JAMA*. 1989;261(12):1741-4.

29. Coles CD, Platzman KA, Smith I, James ME, Falek A. Effects of cocaine and alcohol use in pregnancy on neonatal growth and neurobehavioral status. *Neurotoxicol Teratol.* 1992;14(1):23-33.
30. Corwin MJ, Lester BM, Sepkoski C, McLaughlin S, Kayne H, Golub HL. Effects of in utero cocaine exposure on newborn acoustical cry characteristics. *Pediatrics.* 1992;89:1199-203.
31. Woods NS, Eyler FD, Behnke M, Conlon M. Cocaine use during pregnancy: maternal depressive symptoms and infant neurobehavior over the first month. *Inf Behav Dev.* 1993;16:83-98.
32. Singer LT, Arendt R, Minnes S, Farkar K, Salvador A. Neurobehavioral outcomes of cocaine-exposed infants. *Neurotoxicol Teratol.* 2000;22(5):653-66.
33. Bada HS, Das A, Bauer CR, Shankaran S, Lester BM, Wright LL, et al. Central and autonomic system signs with in utero drug exposure. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2002; 87(2):F106-12.
34. Bauer CR, Langer JC, Shankaran S, Bada HS, Lester B, Wright LL et al. Acute neonatal effects of cocaine exposure during pregnancy. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2005;159(9):824-34.
35. Fulroth R, Phillips B, Durand DJ. Perinatal outcome of infants exposed to cocaine and/or heroin in utero. *Am J Dis Child.* 1989;143(8):905-10.
36. Hadeed AJ, Siegel SR. Maternal cocaine use during pregnancy: effect on the newborn infant. *Pediatrics.* 1989;84(2):205-10.
37. Sehgal S, Ewing C, Waring P, Findlay R, Bean X, Tausch HW. Morbidity of low-birthweight infants with intrauterine cocaine exposure. *J Natl Med Assoc.* 1993;85(1):20-4.

38. King TA, Perlman JM, Laptook AR, Rollins N, Jackson G, Little B. Neurologic manifestations of in utero cocaine exposure in near-term and term infants. *Pediatrics*. 1995;96(2 Pt 1):259-64.
39. Tronick EZ, Frank DA, Cabral H, Mirochnick M, Zuckerman B. Late dose-response effects of prenatal cocaine exposure on newborn neurobehavioral performance. *Pediatrics*. 1996;98(1):76-83.
40. Minnes S, Singer LT, Arendt R, Satayathum S. Effects of prenatal cocaine/polydrug use on maternal-infant feeding interactions during the first year of life. *Dev Behav Pediatr*. 2005;26(3):194-200.
41. Tsay CH, Partridge JC, Villarreal SF, Good WV, Ferriero DM. Neurologic and ophthalmologic findings in children exposed to cocaine in utero. *J Child Neurol*. 1996;11(1):25-30.
42. Salamy A, Eldredge L. Risk for ABR abnormalities in the nursery. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1994;92(5):392-5.
43. Lester BM, LaGasse L, Seifer R, Tronick EZ, Bauer CR, Shankaran S, et al. The Maternal Lifestyle Study (MLS): effects of cocaine and/or opiate exposure on auditory brain response at one month. *J Pediatr*. 2003;142(3):279-85.
44. Mehta SK, Super DM, Salvator A, Singer L, Connuck D, Fradley LG, Harcar-Sevcik RA, Kaufman ES. Heart rate variability in cocaine-exposed newborn infants. *Am Heart J*. 2001;142(5):828-32.
45. Mehta SK, Super DM, Connuck D, Kirchner HL, Salvator A, Singer L et al. Autonomic alterations in cocaine-exposed infants. *Am Heart J*. 2002;144(6):1109-15.
46. Regalado MG, Schechtman VL, Khoo MC, Bean XD. Spectral analysis of heart rate variability and respiration during sleep in cocaine-exposed neonates. *Clin Physiol*. 2001;21(4):428-36.

47. Naud P, Sprinz E, Nonnenmacher B, Diehl CF, Chaves EM, Bisotto MH, et al. Perfil sexual das mulheres HIV positivas do ambulatório de doenças sexualmente transmissíveis do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. *Rev HCPA*. 1993;13:77-9.
48. Sison CG, Ostrea EM Jr, Reyes MP, Salari V. The resurgence of congenital syphilis: a cocaine-related problem. *J Pediatr*. 1997;130(2):289-92.
49. Lester BM. The maternal lifestyle study. *Ann N Y Acad Sci*. 1998;846:296-305.
50. Lester BM, LaGasse LL, Bigsby R. Prenatal cocaine exposure and child development: what do we know and what do we do? *Semin Speech Lang*. 1998;19(2):123-46.
51. Lester BM, LaGasse LL, Seifer R. Cocaine exposure and children: the meaning of subtle effects. *Science*. 1998;282(5389):633-4.
52. Mayes LC. A behavioral teratogenic model of the impact of prenatal cocaine exposure on arousal regulatory systems. *Neurotoxicol Teratol*. 2002;24(3):385-95.
53. Hans SL. Demographic and psychosocial characteristics of substance-abusing pregnant women. *Clin Perinatol*. 1999;26(1):55-74.
54. Zuckerman B, Amaro H, Cabral H. Validity of self-reporting of marijuana and cocaine use among pregnant adolescents. *J Pediatr*. 1989;115(5 Pt 1):812-5.
55. LaGasse LL, Seifer R, Lester BM. Interpreting research on prenatal substance exposure in the context of multiple confounding factors. *Clin Perinatol*. 1999;26(1):39-54.
56. Frank DA, Zuckerman BS, Amaro H, Aboagye K, Bauchner H, Cabral H, et al. Cocaine use during pregnancy: prevalence and correlates. *Pediatrics*. 1988;82(6):888-95.
57. McCalla S, Minkoff HL, Feldman J, Delke I, Salwin M, Valencia G, et al. The biologic and social consequences of perinatal cocaine use in an inner-city population: results of an anonymous cross-sectional study. *Am J Obstet Gynecol*. 1991;164(2):625-30.



58. Richardson GA, Hamel SC, Goldschmidt L, Day NL. The effects of prenatal cocaine use on neonatal neurobehavioral status. *Neurotoxicol Teratol.* 1996;18(5):519-28.
59. Matera C, Warren WB, Moomjy M, Fink DJ, Fox HE. Prevalence of use of cocaine and other substances in an obstetric population. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;163(3):797-801.
60. Messinger DS, Bauer CR, Das A, Seifer R, Lester BM, LaGasse LL. The maternal lifestyle study: cognitive, motor, and behavioral outcomes of cocaine-exposed and opiate-exposed infants through three years of age. *Pediatrics.* 2004;113(6):1677-85.
61. Bishai R, Koren G. Maternal and obstetric effects of prenatal drug exposure. *Clin Perinatol.* 1999;26(1):75-86.
62. Bauer CR. Perinatal effects of prenatal drug exposure: neonatal aspects. *Clin Perinatol.* 1999;26(1):87-106.
63. Tan-Laxa MA, Sison-Switalla C, Rintelman W, Ostrea Jr EM. Abnormal auditory brainstem response among infants with prenatal cocaine exposure. *Pediatrics.* 2004;113(2):357-60.
64. Rocha SM, Simpionato E, de Mello DF. Mother-child bonding: comparative study of mothers after normal delivery and cesarean section. *Rev Bras Enferm.* 2003;56(2):125-9.
65. Allen VM, O'Connell CM, Farrell SA, Baskett TF. Economic implications of method of delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193(1):192-7.
66. Allen VM, O'Connell CM, Baskett TF. Cumulative economic implications of initial method of delivery. *Obstet Gynecol.* 2006;108(3 Pt 1):549-55.
67. Chien LY, Tai CJ. Effect of delivery method and timing of breastfeeding initiation on breastfeeding outcomes in Taiwan. *Birth.* 2007;34(2):123-30.

68. Brooks CS, Zuckerman B, Bamforth A, Cole J, Kaplan-Sanoff, M. Clinical issues related to substance-involved mothers and their infants. *Infant Ment Health J.* 1994;15:202-17.
69. Gillogley KM, Evans AT, Hansen RL, Samuels SJ, Batra KK. The perinatal impact of cocaine, amphetamine, and opiate use detected by universal intrapartum screening. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;163(5 Pt 1):1535-42.
70. Zuckerman BS, Frank DA, Hingson R, Amaro H, Levenson SM, Kayne H, et al. Effects of maternal marijuana and cocaine use on fetal growth. *N Engl J Med.* 1989;320(12):762-8.
71. Richardson GA, Day NL. Maternal and neonatal effects of moderate cocaine use during pregnancy. *Neurotoxicol Teratol.* 1991;13(4):455-60.
72. Neerhof MG, MacGregor SN, Retzky SS, Sullivan TP. Cocaine abuse during pregnancy: peripartum prevalence and perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;161(3):633-8.
73. Singer LT, Arendt R, Minnes S, Salvator A, Siegel AC, Lewis BA. Developing language skills of cocaine-exposed infants. *Pediatrics.* 2001;107(5):1057-64.
74. Myers BJ, Dawson KS, Britt GCR, Lodder DE, Meloy LD, Saunders MK, et al. Prenatal cocaine exposure and infant performance on the Brazelton Neonatal Behavioral Assessment Scale. *Substance Use Misuse.* 2003;38(14):2065-96.
75. Mirochnick M, Frank DA, Cabral H, Turner A, Zuckerman B. Relation between meconium concentration of the cocaine metabolite benzoylecgonine and fetal growth. *J Pediatr.* 1995;126(4):636-8.
76. Datta-Bhutada S, Johnson HL, Rosen TS. Intrauterine cocaine and crack exposure: neonatal outcome. *J Perinatol.* 1998;18(3):183-8.
77. Kuhn L, Kline J, Ng S, Levin B, Susser M. Cocaine use during pregnancy and intrauterine growth retardation: new insights based on maternal hair tests. *Am J Epidemiol.* 2000;152(2):112-9.

78. Bandstra ES, Morrow CE, Anthony JC, Churchill SS, Chitwood DC, Steele BW, et al. Intrauterine growth of full-term infants: impact of prenatal cocaine exposure. *Pediatrics*. 2001;108(6):1309-19.
79. Bada HS, Das A, Bauer CR, Shankaran S, Lester B, Wright LL, et al. Gestational cocaine exposure and intrauterine growth: maternal lifestyle study. *Obstet Gynecol*. 2002;100(5 Pt 1):916-24.
80. Horn PT. Persistent hypertension after prenatal cocaine exposure. *J Pediatr*. 1992;121:288-91.
81. Frank DA, Augustin M, Zuckerman BS. Neonatal neurobehavioral and neuroanatomic correlates of prenatal cocaine exposure: problems of dose and confounding. *Ann N Y Acad Sci*. 1998;846:40-50.
82. Mehta SK, Finkelhor RS, Anderson RL, Harcar-Sevcik RA, Wasser TE, Bahler RC. Transient myocardial ischemia in infants prenatally exposed to cocaine. *J Pediatr*. 1993;122:945-9.
83. Oriol NE, Bennett FM, Rigney DR, Goldberger AL. Cocaine effects on neonatal heart rate dynamics: preliminary findings and methodological problems. *Yale J Biol Med*. 1993;66:75-84.
84. Frassica JJ, Orav J, Walsh EP, Lipshultz SE. Arrhythmias in children prenatally exposed to cocaine. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1994;148:1163-9.
85. Telsey AM, Merrit TA, Dixon SD. Cocaine exposure in a term neonate: necrotizing enterocolitis as a complication. *Clin Pediatr*. 1988;27:547-50.
86. American Academy of Pediatrics. Neonatal drug withdrawal. *Pediatrics*. 1998;101:1079-88.
87. Hurd YL, Wang X, Anderson V, Beck O, Minkoff H, Dow-Edwards D. Marijuana impairs growth in mid-gestation fetuses. *Neurotoxicol Teratol*. 2005;27(2):221-9.

88. Bada HS, Das A, Bauer CR, Shankaran S, Lester BM, Gard CC, et al. Low birth weight and preterm births: etiologic fraction attributable to prenatal drug exposure. *J Perinatol.* 2005;25(10):631-7.

**Table 1** - Association between prenatal cocaine exposure and exposure to other drugs

Associated Drug	Time of Cocaine Exposure					
	Partial Exposure During Pregnancy		Exposure Throughout Pregnancy		Total	
	Group 2 (n = 27)		Group 3 (n = 7)		(n = 34)	
	n	%	n	%	n	%
Cocaine alone	10	37.0	0	-	10	29.4
1 drug	11	40.8	1	14.2	12	35.3
2 drugs	5	18.5	3	42.9	8	23.5
3 drugs	1	3.7	3	42.9	4	11.8
<b>Total</b>	<b>27</b>	<b>100.0</b>	<b>7</b>	<b>100.0</b>	<b>34</b>	<b>100.0</b>

**Table 2** - Association between prenatal cocaine exposure and exposure to cigarettes, alcohol and marijuana

Associated Drug	Time of Cocaine Exposure				P
	Nonexposed (n = 28)		Exposed (n = 34)		
	n	%	n	%	
<b>Cigarette</b>					
Exposure throughout pregnancy	4	14.3	15	44.1	<b>0.01*</b>
<b>Alcohol</b>					
Exposure throughout pregnancy	6	21.4	14	41.2	0.11
<b>Marijuana</b>					
Exposure throughout pregnancy	0	0	4	11.8	0.12

\* $P < 0.05$

**Table 3** - Characteristics of pregnancy, delivery and infants exposed to cocaine and not exposed

Characteristics	Time of Cocaine Exposure		P	
	Nonexposed (n = 28)	Exposed (n = 34)	Non-Adjusted	Adjusted
<b>Pregnancy and delivery</b>				
Number of pregnancies, median (range)	3 (1-5)	3 (1-5)	0.97	0.65
Prenatal exams, n (%)	25 (89.3)	30 (88.2)	0.99	0.74
Number of visits, median (range)	6 (2-13)*	6 (1-10)*	0.24	0.26
Complications during pregnancy, n (%)	7 (25.0)	15 (44.1)	0.19	0.47
Maternal pathologies, n (%)	9 (32.1)	13 (38.2)	0.82	0.73
Hospital admissions during pregnancy, n (%)	2 (7.1)	3 (8.8)	0.99	0.75
Analgesia with potential neurological effect, n (%)	14 (50.0)	14 (41.2)	0.66	0.32
Vaginal delivery, n (%)	14 (50.0)	22 (64.7)	0.36	0.11
Opiated prescribed in the post-delivery period, n (%)	14 (50.0)	14 (41.2)	0.66	0.19
<b>Infants</b>				
Female, n (%)	12 (42.9)	19 (55.9)	0.44	0.49
Birth weight (g), m ± SD	3.251 ± 667	3.122 ± 516	0.39	0.11
Birth weight less than 2500 g, n (%)	4 (14.3)	4 (11.8)	0.99	0.80
Length (cm), m ± SD	49.1 ± 2.8 <sup>†</sup>	48.2 ± 2.3	0.18	0.06
Head circumference (cm), m ± SD	34.1 ± 1.9 <sup>†</sup>	33.7 ± 1.7	0.43	0.33
Apgar < 7 at 1 minute, n (%)	5 (17.9)	6 (17.6)	0.99	0.73
Resuscitation, n (%)	13 (46.4)	17 (50.0)	0.98	0.63
Preterm, n (%)	3 (10.7)	3 (9.1)	0.99	0.70
Exclusive breastfeeding, n (%)	17 (63.0)	26 (76.5)	0.39	0.15
NICU admissions, n (%)	9 (32.1)	5 (14.7)	0.18	0.08
Hospitalization days, median (range)	3 (2-22)	2 (0-25)	0.13	0.24

\* Information obtained from 25 patients.

<sup>†</sup> Characteristics obtained from 27 patients.

Adjustments for the use of cigarettes were carried out via ANOVA or logistic regression.

P &lt; 0.05

**Table 4** - Characteristics of pregnancy and delivery in nonexposed infants, infants exposed during part of pregnancy and throughout pregnancy

Characteristics	Time of Cocaine Exposure			P
	No Exposure Group 1 (n = 28)	Partial Exposure During Pregnancy Group 2 (n = 27)	Exposure Throughout Pregnancy Group 3 (n = 7)	
Number of pregnancies, median (range)	3 (1-5)	2 (1-5)	3 (1-5)	0.70
Prenatal exams, n (%)	25 (89.3)	24 (88.9)	6 (85.7)	0.96
Number of visits, median (range)	6 (2-13) <sup>††</sup>	6 (1-10) <sup>†</sup>	5.5 (2-6)	0.36
Complications during pregnancy, n (%)	7 (25.0) <sup>a</sup>	9 (33.3) <sup>a</sup>	6 (85.7) <sup>b</sup>	<b>0.01*</b>
Maternal pathologies, n (%)	9 (32.1)	8 (29.6)	5 (71.4)	0.11
Hospital admissions during pregnancy, n (%)	2 (7.1) <sup>a</sup>	0 (0) <sup>a</sup>	3 (42.9) <sup>b</sup>	<b>&lt; 0.01*</b>
Analgesia with potential neurological effect, n (%)	14 (50.0)	9 (33.3)	5 (71.4)	0.15
Vaginal delivery, n (%)	14 (50.0)	20 (74.1)	2 (28.6)	0.06
Opiated prescribed in the post-delivery period, n (%)	14 (50.0)	11 (40.7)	3 (42.9)	0.78

Different letters represent statistically significant differences regarding the *post hoc* test.

<sup>††</sup> Information obtained from 25 patients.

<sup>†</sup> Information obtained from 19 patients.

\*  $P < 0.05$



**Table 5** - Characteristics of nonexposed infants, infants exposed during part of pregnancy and throughout pregnancy

Characteristics	Time of Cocaine Exposure			P
	No Exposure Group 1 (n = 28)	Partial Exposure during Pregnancy Group 2 (n = 27)	Exposure throughout Pregnancy Group 3 (n = 7)	
Female, n (%)	12 (42.9)	14 (51.9)	5 (71.4)	0.39
Birth weight (g), m ± SD	3.251 ± 667 <sup>a</sup>	3.267 ± 400 <sup>a</sup>	2.561 ± 556 <sup>b</sup>	<b>0.01*</b>
Birth weight less than 2500 g, n (%)	4 (14.3)	2 (7.4)	2 (28.6)	0.29
Length (cm), m ± SD	49.1 ± 2.8 <sup>a†</sup>	48.8 ± 1.6 <sup>a</sup>	46.0 ± 3.4 <sup>b</sup>	<b>0.01*</b>
Head circumference (cm), m ± SD	34.1 ± 1.9 <sup>a†</sup>	34.2 ± 1.5 <sup>a</sup>	31.8 ± 0.8 <sup>b</sup>	<b>&lt; 0.01*</b>
Apgar < 7 at 1 minute, n (%)	5 (17.9)	5 (18.5)	1 (14.3)	0.99
Resuscitation, n (%)	13 (46.4)	12 (44.4)	5 (71.4)	0.49
Preterm, n (%)	3 (10.7)	1 (3.8)	2 (28.6)	0.15
Exclusive breastfeeding, n (%)	17 (63.0) <sup>a</sup>	24 (88.9) <sup>a</sup>	2 (28.6) <sup>b</sup>	<b>&lt; 0.01*</b>
Hospital admission to neonatal ICU, n (%)	9 (32.1) <sup>a, b</sup>	1 (3.7) <sup>b</sup>	4 (57.1) <sup>a</sup>	<b>&lt; 0.01*</b>
Hospitalization days, median (range)	3 (2-22) <sup>a, b</sup>	2 (0-8) <sup>b</sup>	3 (2-25) <sup>a</sup>	<b>0.02*</b>

Different letters represent statistically significant differences regarding the *post hoc* procedure.

<sup>†</sup> Information obtained from 27 patients.

\*  $P < 0.05$

**5.3 EXPOSIÇÃO PRÉ-NATAL À COCAÍNA NO SUL DO BRASIL:  
EFEITOS NEUROCOMPORTAMENTAIS NO RECÉM-NASCIDO**

# **EXPOSIÇÃO PRÉ-NATAL À COCAÍNA NO SUL DO BRASIL: EFEITOS NEUROCOMPORTAMENTAIS NO RECÉM-NASCIDO**

Gabrielle Bocchese da Cunha<sup>1</sup>, Newra Tellechea Rotta<sup>2</sup>, Ana Lúcia Dieder<sup>3</sup>,  
Ana Luiza Wolf<sup>3</sup>, Regina Margis<sup>3</sup>, Alexandre Rodrigues da Silva<sup>4</sup>, Flora Silva<sup>4</sup>,  
Mariana Socal<sup>4</sup>, Patrícia Silva<sup>4</sup>, Carolina Moser,<sup>4</sup> Jarbas de Oliveira<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Médica pediatra, neonatologista. Mestre em Pediatria pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

<sup>2</sup> Neuropediatra. Livre-docente em Neurologia. Professora do Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

<sup>3</sup> Médica psiquiatra.

<sup>4</sup> Médicos.

<sup>5</sup> Bioquímico.

## **Correspondência para o autor:**

Gabrielle Bocchese da Cunha

Pedro Chaves Barcelos, 745/701, Mont'Serrat

CEP 90450-010 - Porto Alegre, RS

Tel.: +55-51-3333-6638

E-mail: [gabcunha@portoweb.com.br](mailto:gabcunha@portoweb.com.br)

## Resumo

**Objetivos:** Avaliar a exposição pré-natal à cocaína e seus efeitos neurocomportamentais precoces numa amostra de recém-nascidos (RNs) de um hospital geral público do Sul do Brasil.

**Delineamento:** Estudo transversal.

**Metodologia:** Foram incluídos 34 RNs expostos à cocaína durante o período pré-natal e 28 RNs não expostos. Os RNs foram caracterizados como expostos por uma entrevista materna positiva para o uso de cocaína ou pelo exame meconial positivo. Após a comparação de expostos e não expostos, os RNs foram divididos conforme o tempo de exposição à cocaína durante a gestação em 3 grupos para análise dos dados: grupo 1 - RNs não expostos (n = 28); grupo 2 - RNs expostos durante parte da gestação (n = 27) e grupo 3 - RNs expostos durante toda a gestação (n = 7). Entre 24 e 48 horas de vida, a *Neonatal Intensive Care Unit Network Neurobehavioral Scale* (NNNS) foi aplicada por um examinador cego para a situação de exposição. Os escores da escala foram comparados entre os grupos.

**Resultados:** RNs expostos apresentaram mais sinais de estresse ou abstinência no sistema nervoso autônomo do que os não expostos. Não foram encontradas outras diferenças nos escores quando comparados expostos e não expostos. Os RNs expostos durante toda a gestação apresentaram piores escores na auto-regulação, na qualidade dos movimentos e no item hipotonia. Foram observados mais sinais de estresse autonômicos nos RNs do grupo 3 em relação aos demais.

**Conclusões:** O estudo demonstrou, pela primeira vez na América Latina, os efeitos neurocomportamentais numa amostra de RNs expostos à cocaína no período fetal, confirmando dados de trabalhos anteriores realizados em outros países. Os efeitos foram observados no período neonatal precoce. São necessários novos estudos no Brasil sobre os efeitos do uso da cocaína no neurocomportamento do RN, envolvendo vários centros e amostras maiores.

**Palavras-chave:** abuso de cocaína, recém-nascido, efeitos da exposição pré-natal, manifestações neurocomportamentais.

## Introdução

Atualmente o consumo de drogas é um dos mais importantes problemas de saúde pública. Os custos identificáveis do abuso de drogas, incluindo crimes, questões legais e gastos com serviços de saúde abrangem de 0,5% a 1,3% do produto interno bruto na maioria dos países. A mortalidade relacionada ao abuso de substâncias mais do que triplicou na última década.<sup>1</sup> Segundo o *National Institute of Drug Abuse* (NIDA),<sup>2</sup> em 2000 as drogas ilícitas custaram ao Estados Unidos da América (EUA) cerca de 160 bilhões de dólares. O estudo intitulado “*The Costs of Substance Abuse in Canada in 2002*” estima que os encargos pelo abuso de substâncias tiveram um custo social de 39,8 bilhões de dólares para o país.<sup>3</sup>

No mundo, 13,4 milhões de pessoas utilizam cocaína, o que corresponde a 0,3% da população entre 15 e 64 anos, com um declínio moderado no consumo desde 2004. A maior parte da droga é usada nas Américas, especialmente na América do Norte, que tem 6,5 milhões de dependentes químicos, o que corresponde a quase metade da demanda mundial da droga. O consumo de cocaína se estabilizou no Brasil entre 1997 e 2004, depois de ter crescido entre 1987 e 1997.<sup>4</sup> No entanto, o abuso da cocaína configura um grave problema social estando relacionado com a criminalidade crescente no país.

Entre as drogas ilícitas a cocaína foi a única que apresentou aumento de consumo por adultos jovens durante os anos de 2004-2005 nos EUA. Aproximadamente 30% da população adita são mulheres.<sup>5</sup>

Em 2001, o *Maternal Lifestyle Study* (MLS) detectou, em quatro centros nos EUA onde o uso de cocaína configurava um problema, através de entrevistas e análise meconial, que 9,1% das gestantes utilizaram cocaína.<sup>6</sup> Na Espanha, a taxa foi de 4,6% e, assim como na Inglaterra, o consumo da cocaína vem aumentando nas duas últimas décadas.<sup>7-11</sup>

No Brasil, foi encontrada, através de pesquisa no cabelo, na urina e no mecônio do RN, a incidência de 20,5% de exposição pré-natal à cocaína em uma amostra de 44 RNs de baixo peso ao nascer.<sup>12</sup> Outro autor observou a incidência do uso de cocaína na gestação de 6%, identificada através da entrevista materna e de triagem toxicológica em 479 puérperas.<sup>13</sup> Taxas de 1,7% e 1,8% de uso de cocaína durante a gestação de adolescentes foram registradas por dois grupos de autores utilizando entrevistas e análises toxicológicas.<sup>14, 15</sup>

Em 1999 uma amostra de 739 RNs no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) foi avaliada através de entrevistas associadas às análises meconiais e foi observada uma taxa de 4,6% de exposição fetal à cocaína.<sup>16, 17</sup>

A ação da cocaína sobre o sistema nervoso central (SNC) do feto depende do momento em que ele foi exposto. O desenvolvimento do SNC inicia no 28<sup>o</sup> dia após a concepção e continua durante a gestação e toda a infância, conferindo-lhe uma vulnerabilidade biológica continuada a insultos tóxicos.<sup>18</sup> Foram descritas alterações na transmissão cerebral sugerindo uma mielinização alterada associada à exposição pré-natal à cocaína.<sup>19</sup> A cocaína pode influir no desenvolvimento cerebral por hipóxia fetal devido à vasoconstrição da artéria uterina materna. A vasoconstrição arterial fetal modifica a perfusão de territórios vasculares cerebrais através do mecanismo de injúria pós-isquêmica.<sup>18, 20, 21</sup>

A cocaína, simulando a ação ou modificando a atividade dos sistemas de neurotransmissores, ocasiona alterações no crescimento cerebral e na arquitetura do córtex, principalmente com a imprecisão da laminação cortical, sugerindo desordens na diferenciação neuronal e na migração.<sup>18, 21-23</sup>

Foram observadas respostas exageradas de sucção possivelmente relacionadas à atividade dopaminérgica alterada em RNs expostos à cocaína intra-útero.<sup>24</sup> Foi encontrada diminuição do ácido homovanílico no líquido cefalorraquidiano (LCR) de RNs expostos, concluindo que a cocaína ocasiona modificações do sistema dopaminérgico central.<sup>25</sup> Em

animais, foi observado que a cocaína exerce efeitos na ontogênese: no desenvolvimento do sistema monoaminérgico; nos fatores de crescimento cerebral; nos canais iônicos e no desenvolvimento do transporte de monoaminas; em outros sistemas neurotransmissores; em neuropeptídeos ou ainda na expressão genética precoce.<sup>21, 26-30</sup>

Os efeitos neurocomportamentais da cocaína observados inicialmente foram inúmeros. Alterações ecográficas e eletroencefalográficas;<sup>7, 31-34</sup> alteração do processamento neurosensorial e aumento do tempo de condução cerebral;<sup>19, 35-38</sup> alterações na quantidade e no padrão do choro;<sup>39, 40</sup> dificuldades na alimentação e no sono;<sup>24, 41</sup> alterações nos escores da *Neonatal Behavioral Assessment Scale* (NBAS),<sup>42</sup> como regulação dos estados de consciência, habituação, sinais de estresse, regulação autonômica, excitabilidade, maturidade motora, orientação, atenção e reflexos alterados,<sup>26, 29, 43-61</sup> alterações na relação mãe-bebê<sup>62-64</sup> e sinais de abstinência<sup>34, 65</sup> são algumas das alterações atribuídas à cocaína.

Numa metanálise desenvolvida em 1999, Held et al., revisando 18 pesquisas sobre o efeito neurocomportamental da exposição pré-natal à cocaína publicadas entre os anos de 1985 e 1998, encontraram diferenças no desenvolvimento motor e nos reflexos anormais, mas descreveram como principal achado a pequena magnitude dos efeitos da cocaína sobre o neurocomportamento do RN.<sup>66</sup>

Efeitos neurocomportamentais sutis ou de pequena magnitude não devem ser considerados menos importantes dos pontos de vista clínico ou epidemiológico. As diferenças de alguns pontos no quociente de inteligência (QI) das crianças expostas e dificuldades escolares e emocionais têm intenso impacto pessoal, social e econômico.<sup>67-69</sup>

Os efeitos da exposição pré-natal à cocaína foram estudados com as escalas NBAS;<sup>26, 29, 43-61, 70</sup> *Neonatal Stress Scale*;<sup>45</sup> *The Neurobehavioral Assessment of the Preterm Infant* (NAPI);<sup>71, 72</sup> *Neonatal Abstinence Score*;<sup>34, 65, 73-75</sup> *The Neurological and Adaptive Capacity*

*Scale*,<sup>76, 77</sup> *Neonatal Neurobehavioral Risk Summary Score* (NNRSS).<sup>78</sup> A avaliação de RNs expostos à cocaína valeu-se também do exame neurológico.<sup>34, 49, 79</sup>

A exposição pré-natal à cocaína, avaliada através da aplicação da NBAS, foi associada a tremores no RN. Quando a exposição à cocaína esteve associada ao álcool, alterações na atenção, na qualidade dos movimentos e no tônus foram registradas. O mesmo estudo relatou que o estresse materno foi o elemento modulador dos efeitos das drogas na atenção do RN. Foram descritos alterações na regulação autonômica e tremores em RNs expostos<sup>59, 80</sup> e foram demonstradas alterações em todos os escores da NBAS (efeito mediado pelo crescimento fetal), com exceção de reflexos anormais, sendo mais intensas se a exposição havia ocorrido durante os três trimestres da gestação.<sup>58</sup>

Nesta pesquisa, foi empregada a *Neonatal Intensive Care Unit Network Neurobehavioral Scale* (NNNS), originalmente desenvolvida para o *National Institute of Child Health and Human Development* (NICHD) dos EUA, para a avaliação neurocomportamental de RNs expostos a substâncias intra-útero ou de outros lactentes de alto risco.<sup>81</sup>

Como seguimento do estudo de prevalência sobre a exposição pré-natal,<sup>17</sup> neste artigo foram apresentados os resultados da avaliação neurocomportamental realizada através da aplicação da escala NNNS no período neonatal precoce do grupo de RNs identificados como expostos através da análise meconial e entrevistas e de um grupo controle.

A hipótese da pesquisa foi a de que exposição pré-natal à cocaína ocasiona alterações neurológicas e comportamentais no RN exposto, assim como a duração da exposição interfere nos achados neurocomportamentais.



## **Metodologia**

No Centro Obstétrico e no Serviço de Neonatologia do HCPA, Rio Grande do Sul, Brasil, foi realizado um estudo transversal com um grupo exposto à cocaína no período pré-natal e com um grupo controle não exposto. Os fatores em estudo foram a exposição pré-natal à cocaína e a duração da exposição, e o desfecho, as alterações no exame neurocomportamental.

A população do estudo foi composta por 62 RNs retirados da pesquisa de prevalência sobre a exposição pré-natal à cocaína, com 739 RNs nascidos no período de 23 de março a 01 de junho de 1999 no HCPA.<sup>17</sup> Entre estes RNs, 34 que apresentaram algum grau de exposição pré-natal à cocaína constituíram os casos e 28 eram controles obtidos de forma seqüencial. Análises toxicológicas meconiais, entrevistas maternas, exames neurocomportamentais dos RNs e revisão de prontuários foram realizados para a coleta dos dados.

Os pacientes foram classificados conforme a duração da exposição em três grupos distintos, com as seguintes características e números de pacientes: grupo 1 - RNs não expostos à cocaína durante a gestação (n = 28); grupo 2 - RNs expostos durante parte da gestação (n = 27) e grupo 3 - RNs expostos durante toda a gestação (n = 7).

O estudo, contando com dois grupos de 28 e 32 pacientes, apresentou um poder de 97% para detectar diferenças nas médias dos escores entre eles a partir de uma magnitude de efeito de 1 unidade de desvio padrão (magnitude de efeito grande).

Foram considerados como expostos todos os RNs e suas mães que apresentaram entrevista materna positiva para o uso de cocaína durante a gestação atual ou um exame meconial positivo. Como não expostos foram incluídos os RNs e suas mães cujo parto ocorreu imediatamente após o nascimento de cada RN exposto, que apresentaram dois exames meconiais negativos e entrevista materna negativa para o uso de cocaína durante a gestação.

Foram critérios de exclusão do estudo a recusa a participar da pesquisa, a alta hospitalar ou o óbito antes de 48 horas de vida sem que o exame neurocomportamental tivesse sido

realizado e a ausência de condições para a aplicação da NNNS, como idade gestacional inferior a 30 semanas e ausência de condições clínicas estáveis (uso de oxigênio, incubadora, necessidade de monitorização, infusão venosa, fototerapia, ventilação mecânica, malformações congênitas graves ou uso de medicações depressoras do SNC no dia do exame).<sup>82</sup> Nenhum paciente preencheu os critérios de exclusão.

Foram consideradas variáveis: resultado dos testes meconiais; história clínica do uso de cocaína; duração do uso da cocaína; idade materna; cor materna; escolaridade; renda familiar; complicações materno-fetais durante a gestação; hospitalização durante a gestação; tipo de analgesia; tipo de parto; tipo de medicação administrada à mãe no período pós-parto; exposição pré-natal a outras drogas (cigarro, álcool e maconha); sexo do RN; peso de nascimento; comprimento; perímetro cefálico; índice de Apgar no primeiro minuto; índice de Apgar no quinto minuto; necessidade de reanimação do RN; idade gestacional e internação em unidade de terapia intensiva neonatal (UTIN).

Foram considerados desfechos as alterações neurocomportamentais dos RNs, aferidas através da aplicação da NNNS.<sup>82</sup>

A equipe de pesquisa foi composta por uma neonatologista, uma neuropediatra, três psiquiatras, três enfermeiras obstétricas e neonatais, quatro médicos e um bioquímico. A neonatologista realizou a aplicação da NNNS em todos os RNs, sob supervisão da neuropediatra. Três psiquiatras realizaram as entrevistas semi-estruturadas coletando dados sobre o uso de drogas durante a gestação. As enfermeiras do Centro Obstétrico, do Alojamento Conjunto e da UTIN foram responsáveis pela coleta dos mecônios. Os estudantes de medicina e o bioquímico responsável pelo laboratório de pesquisa do hospital realizaram as testagens nos mecônios.

Foi coletado o primeiro mecônio de cada RN, refrigerado e encaminhado ao laboratório de pesquisa do hospital, onde era armazenado e processado dentro de 48 horas. Os níveis de

benzoilecgonina foram obtidos através da técnica de fluorescência polarizada por imunoensaio (FPIA).<sup>16, 17</sup> A amostra de cada RN era submetida a duas testagens simultâneas.

A NNNS é constituída de três partes: exame neurológico, incluindo a avaliação do tono ativo e passivo, os reflexos primitivos e itens que refletem a integridade do SNC e a maturidade do RN; exame comportamental, compreendendo a avaliação dos estados de consciência, do sensorio, das atividades regulatórias e das respostas interativas; e os itens utilizados na avaliação da abstinência ou do estresse, apropriados para lactentes de alto risco. A aplicação da escala é realizada em pacotes, cuja ordem é relativamente invariável, iniciando pela observação pré-exame e seguida pelos componentes neurológico e comportamental. A escala de estresse/abstinência é baseada nos sinais observados no decorrer do exame.<sup>81, 82</sup>

Os resultados da aplicação da NNNS são resumidos nos seguintes escores: habituação, orientação, reatividade, auto-regulação, necessidade de medidas de apoio durante a orientação, qualidade dos movimentos, excitabilidade, letargia, reflexos alterados, reflexos assimétricos, hipertonia, hipotonia e número de sinais de estresse/abstinência.<sup>82</sup> Os escores resumidos da escala foram desenvolvidos e testados no estudo MLS.<sup>81, 83, 90</sup> A validação da escala para uso em pesquisa foi documentada por vários autores no estudo da exposição fetal a drogas (cocaína, opiáceos, cigarro e maconha) e da interação com a mãe no neurocomportamento do RN.<sup>14, 65, 67, 81, 84-90</sup>

Para a realização do exame neurocomportamental, os RNs foram divididos em RNs expostos à cocaína no período pré-natal e RNs não expostos nascidos seqüencialmente a cada RN exposto, para a composição do grupo controle. Os RNs foram avaliados com a aplicação da NNNS entre 24 e 48 horas de vida por um único examinador certificado (primeira autora da pesquisa) e não conhecedor da situação de exposição de cada RN.

A examinadora realizou o treinamento e a certificação para o uso da escala na *Infant Development Unit - Brown University, Providence, RI, USA*.

Todos os responsáveis pelos RNs assinaram o termo de consentimento após explicação oral e escrita sobre os objetivos da pesquisa e noções gerais sobre o assunto em estudo.

O projeto desta pesquisa foi submetido à Comissão de Ética e Pesquisa do HCPA, do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação (GPPG) do HCPA, tendo sido considerado metodológica e eticamente adequado, de acordo com as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos (Resolução nº 196/96, do Conselho Nacional de Saúde) e com as Resoluções Normativas do GPPG do HCPA.

Para a análise estatística, os dados categóricos foram descritos por contagens e percentuais. Variáveis quantitativas e os escores da NNNS foram expressos por média e desvio padrão. As médias foram comparadas pelo teste *t* de Student. Quando foram considerados três grupos, utilizou-se a análise de variância (sigla em inglês ANOVA) com o teste de *post hoc* de Duncan. No caso de ajuste por potenciais fatores de confusão foi usada a ANOVA. O nível de significância foi estabelecido em  $\alpha = 0,05$ .

Os dados foram processados e analisados com o auxílio do programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 12.

## **Resultados**

As mães foram classificadas, segundo a entrevista, em não usuárias (51 pacientes) e usuárias de cocaína na gestação (11 pacientes).

Após análise das testagens meconiais resultaram 30 RNs com FPIA negativa e 31 com FPIA positiva. Uma mãe, classificada como usuária pela entrevista, não teve o mecônio de seu RN testado.

Considerando os dois critérios, 28 mães foram classificadas como comprovadamente não usuárias (entrevista e dois exames meconiais negativos) e 34 como usuárias (entrevista ou um

ou dois exames meconiais positivos), 7 das quais utilizaram a droga durante toda a gestação e 27 o fizeram em parte dela. Nenhum paciente foi excluído.

Para análise das variáveis, os RNs foram inicialmente divididos em não expostos e expostos. A seguir, foram classificados em três grupos: grupo 1 - RNs não expostos (28 pacientes); grupo 2 - RNs expostos durante parte da gestação (27 pacientes); e grupo 3 - RNs expostos durante toda a gestação (7 pacientes).

### **Características Demográficas Maternas, da Gestação, do Parto e dos**

#### **Recém-Nascidos**

Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos em relação à idade materna, à cor, à escolaridade e à renda familiar. Expostos e não expostos não diferiram em relação às variáveis obstétricas e neonatais (Tabela 1).

Complicações da gestação (oligodrâmnios, polidrâmnios, pré-eclâmpsia, placenta prévia, descolamento prematuro de placenta, ruptura prolongada de membranas, corioamnionite, arritmias fetais e sofrimento fetal agudo) e hospitalização durante a gestação foram mais frequentes no grupo de expostos durante toda a gestação. Peso de nascimento, comprimento e perímetro cefálico dos RNs do grupo 3 foram significativamente menores do que os dos outros grupos. Os RNs expostos durante toda a gestação internaram com maior frequência em UTIN do que os expostos em parte da gestação (Tabela 2).

Nenhum RN apresentou Apgar no 5<sup>o</sup> minuto menor que 7.

A necessidade de reanimação dos RNs foi semelhante entre os grupos.

#### **Uso de Outras Drogas pelas Mães**

O uso de cocaína de forma isolada foi de 29,4% e em associação com uma ou mais drogas de 70,6%. O uso de cocaína foi associada ao de cigarro ( $P = 0,01$ ). O uso de cigarro e

de outras substâncias, como álcool e maconha, durante toda a gestação, ocorreu de forma concomitante ao de cocaína durante toda a gestação, sendo estas associações significativas ( $P = 0,04$ ) ( $P = < 0,01$ ) ( $P < 0,01$ ).

### **Resultados da Aplicação da NNNS**

O exame neurocomportamental através da NNNS foi realizado em 62 RNs, todos entre 24 e 48 horas de vida. RNs expostos e não expostos não diferiram quanto aos escores da NNNS (Tabela 3).

Quando os RNs foram classificados conforme a duração da exposição, ao exame neurocomportamental, os bebês expostos à cocaína durante toda a gestação tiveram piores escores na auto-regulação, na qualidade dos movimentos e no item hipotonia em relação aos não expostos ou àqueles expostos somente durante parte da gestação. Os expostos durante toda a gestação apresentaram também escores piores de excitabilidade em relação aos demais, com significância estatística limítrofe. Não foi possível estabelecer diferenças significativas entre os três grupos no que se refere aos escores: habituação; orientação; reatividade; necessidade de medidas de apoio durante a orientação; letargia; reflexos alterados; reflexos assimétricos e hipertonia. A Tabela 4 indica os escores da NNNS onde são informados o número de pacientes examinados, a média e o desvio padrão para cada item em relação a cada grupo de pacientes.

O escore geral de estresse não diferiu entre os grupos, no entanto, sinais de estresse no sistema nervoso autônomo (SNA) diferiram significativamente nos RNs expostos em relação aos não expostos. Nos RNs expostos durante parte da gestação (grupo 2) diferiram neste aspecto em relação aos não expostos (grupo 1). Sinais gerais de estresse, fisiológicos, no SNC, cutâneos, visuais, gastrointestinais e nos estados de consciência não diferiram entre os grupos (Tabelas 5 e 6).

Foi observado um efeito limítrofe da variável tipo de analgesia sobre o escore de hipotonia ( $P = 0,06$ ).

## **Discussão**

Esta pesquisa descreve, pela primeira vez na América Latina, os efeitos neurocomportamentais da exposição pré-natal à cocaína. Originalmente, foi estudada a população de um hospital geral público do sul do Brasil para determinar a epidemiologia da exposição. Foi encontrada uma taxa de exposição pré-natal à cocaína de 4,6% dos RNs.<sup>17</sup>

É importante ressaltar que, embora o resultado do estudo de prevalência tenha mostrado que 4,6% dos RNs nascidos vivos estiveram expostos à cocaína durante o período fetal, ainda não são realizadas testagens toxicológicas para drogas de abuso durante a gestação ou após o nascimento dos RNs como rotina, mesmo em situações de risco, no país. Esta triagem só ocorre em situações em que o diagnóstico diferencial com outras patologias, muitas vezes menos prevalentes, foi excluído. Nesta amostra, apenas 11 das 34 mães de RNs expostos informaram o uso de cocaína durante as entrevistas, ainda que realizadas por profissionais especializados. Às mães usuárias, diagnosticadas por entrevista, foi oferecido atendimento especializado.

O diagnóstico da exposição através da entrevista associada à análise do mecônio possibilitou que 23 RNs, cujas mães negaram o uso da droga, tenham sido incluídos nos grupos expostos, aumentando desta forma as diferenças observadas entre os grupos. Por outro lado, as entrevistas propiciaram a caracterização do uso durante toda a gestação, formando o grupo 3, o que não teria sido possível só com a testagem meconial, incapaz de detectar a exposição durante o primeiro trimestre. Como a maior parte das diferenças neurocomportamentais foram observadas no grupo 3, elas talvez não tivessem sido encontradas se as pacientes desse grupo tivessem sido erroneamente classificadas, o que ocorreria na ausência das entrevistas

realizadas por profissionais adequadamente treinados. Esta situação foi igualmente descrita por outros autores.<sup>55, 80</sup>

O momento da entrevista materna sobre o uso de drogas, para fins de pesquisa, também é um fator importante. Sua realização no período pós-natal imediato tem sido considerada como tão ou mais eficaz na detecção do abuso de drogas do que a entrevista durante o período pré-natal. A seleção de pacientes potencialmente usuárias mais leves, em oposição às mais graves, que teriam menores chances de realizar um acompanhamento pré-natal, seria responsável por um possível viés de seleção.<sup>84, 91</sup> Da mesma forma, a seleção só de pacientes que fazem acompanhamento pré-natal não daria um resultado fidedigno, porque os casos mais graves e com maior repercussão neurocomportamental talvez não fossem diagnosticados.

Os RNs identificados como expostos através de entrevistas e análise meconial foram avaliados e comparados a um grupo controle de RNs não expostos à cocaína, posteriormente os pacientes foram comparados conforme a duração da exposição.

Apesar de o uso de cocaína durante a gestação ter sido associado a determinadas características maternas, como idade mais elevada, cor negra, menor escolaridade, ausência de união estável, renda familiar baixa e desemprego,<sup>92</sup> nesta pesquisa não foram observadas diferenças demográficas entre as mães dos três grupos de RNs.

No presente estudo, efeitos da cocaína associados ao aumento de complicações na gestação e maiores taxas de hospitalizações durante a gestação foram constatados nas mães e em seus RNs expostos durante toda a gestação. Outros autores registraram maiores taxas de complicações em usuárias de cocaína.<sup>93, 94</sup>

Em relação ao período em que a cocaína foi utilizada, o presente estudo demonstrou que 7 das 34 usuárias de cocaína utilizaram a droga durante toda a gestação. Não foi possível estimar o tempo exato de uso de cocaína nas pacientes classificadas no grupo 2, pois muitas delas negaram o uso da droga na entrevista, e talvez algumas tenham utilizado a droga durante



toda a gestação, o que torna o problema do não diagnóstico no pré-natal ainda mais grave. É lícito inferir que este padrão de uso esteja relacionado com a ausência de triagem de rotina para drogas de abuso durante o acompanhamento pré-natal, impedindo que o diagnóstico e a intervenção sejam efetuados.

A gestação é um processo dinâmico, e os riscos maternos e fetais associados ao uso da cocaína durante a gestação diferem conforme a etapa evolutiva em que ocorre a exposição à droga. Durante o primeiro trimestre, o feto e a placenta, expostos aos efeitos vasoconstritores induzidos pela cocaína e à subsequente reperfusão dos vasos uterinos, estão despreparados para neutralizar as moléculas associadas à lesão tecidual que são liberadas durante esse processo de isquemia e reperfusão. O feto, durante o primeiro e o segundo trimestres, na ausência da pele devidamente queratinizada, está vulnerável às substâncias que se acumulam no líquido amniótico. Dessa forma, mesmo após os níveis séricos das drogas terem diminuído, a cocaína acumulada no líquido amniótico alcança o embrião ou o feto através de sua pele frágil durante os períodos mais críticos do desenvolvimento de neurotransmissores.<sup>95, 96</sup>

O instrumento adotado para a avaliação neurocomportamental dos RNs foi a NNNS, escala desenvolvida para uso em pesquisas com RNs expostos a substâncias e com outros RNs de alto risco, como os prematuros.<sup>81</sup> A escala foi validada e é comprovadamente sensível e eficaz na avaliação de RNs expostos a drogas no período fetal.<sup>14, 81, 83-89</sup>

O exame neurocomportamental foi realizado no período neonatal imediato, ente 24 e 48 horas de vida, procurando padronizar a idade dos RNs avaliados, diminuir possíveis efeitos imediatos do choque do nascimento e incluir todos os RNs expostos antes da alta hospitalar, que usualmente ocorre entre 24 e 72 horas após o nascimento.<sup>97</sup>

A capacidade de organização dos estados de consciência é uma medida da integridade do SNC.<sup>98</sup> Diferenças significativas na capacidade de auto-regulação como as aqui encontradas, entre os RNs do grupo exposto durante toda a gestação e os dos demais grupos, foram

descritas em RNs expostos à cocaína por outros autores.<sup>41, 51-53, 55, 56, 59, 78, 84</sup> O trabalho de Tronick et al. descreveu a exposição a doses maiores de cocaína ocasionando piora da auto-regulação e da excitabilidade em RNs com três semanas de vida.<sup>55</sup> No estudo ora apresentado, talvez a situação de uso durante toda a gestação, como a que ocorreu no grupo 3, seja análoga a uma exposição mais freqüente ou a maiores doses da droga.<sup>55</sup> A associação entre maior exposição e maiores efeitos neurocomportamentais foi descrita por outros autores.<sup>55-57, 60</sup>

A exposição à cocaína na gestação pode afetar os sistemas hipotalâmico e extrapiramidal, estruturas cerebrais com funções neuronais associadas aos movimentos voluntários e involuntários.<sup>99-101</sup> Durante o período neonatal, os RNs expostos à cocaína apresentaram exame neurológico com alteração na coordenação e hipertonia.<sup>32, 34</sup> Investigações sobre a função motora através da NBAS e da NAPI encontraram anormalidades nos movimentos, tremores e hipertonia em RNs expostos à cocaína a termo ou prematuros.<sup>43-45, 47, 51, 53, 58, 65, 80,</sup><sup>100</sup> Uma pesquisa utilizando a NNNS relatou imaturidade motora, hipertonia, hiperatividade, tremores, mioclonias e postura em opistótono nos RNs expostos à cocaína.<sup>83</sup> Hipertonia tem sido associada por outros autores à exposição à cocaína.<sup>84, 102, 103</sup> Aumento da concentração de metabólitos da cocaína no mecônio de RNs expostos foi relacionado a anormalidades motoras mais acentuadas,<sup>80</sup> o mesmo ocorrendo com o uso durante os três trimestres da gestação.<sup>58</sup> As diferenças significativas presentes nos escores da qualidade dos movimentos no grupo 3 em relação aos demais podem ser comparadas aos resultados dos dois estudos acima citados. A piora do escore qualidade dos movimentos parece relacionar-se a um maior grau de exposição, avaliado pelas concentrações de metabólitos no mecônio ou pelo tempo maior de exposição. Apesar de as alterações na qualidade dos movimentos serem semelhantes às apresentadas na literatura, não foi possível descrever diferenças significativas entre os grupos relacionadas ao escore de hipertonia.

Existem duas síndromes neurocomportamentais associadas à exposição pré-natal à cocaína, com alguns RNs demonstrando um padrão de comportamento mais excitável, e outros, um padrão mais letárgico.<sup>39</sup> Na presente pesquisa, os escores mais elevados de hipotonia dos RNs do grupo 3 em relação aos demais e a tendência a maior excitabilidade em relação aos não expostos ilustrariam essas duas síndromes.

A hipotonia observada neste estudo é um achado incomum. Além de associada ao uso de cocaína pela mãe durante toda a gestação, parece haver uma tendência à analgesia com potencial efeito neurológico no RN alterar o escore de hipotonia. Considerando que os RNs foram examinados antes das 48 horas de vida, o achado de mais hipotonia no grupo 3 pode estar vinculado com maior uso de analgesia neste grupo.

Utilizando a NNNS, Napiorkowski et al.<sup>83</sup> observaram que os RNs expostos à cocaína não necessitaram de mais medidas de apoio nem apresentaram outras dificuldades na aplicação da escala. No entanto, na presente pesquisa, um RN exposto durante toda a gestação teve o exame interrompido por incapacidade de consolo.

O uso concomitante de cigarro, álcool e maconha ocorreu de forma associada ao de cocaína nas gestantes deste estudo, assim como na maior parte da literatura.<sup>11, 47, 67-69, 80, 83, 84, 87, 88,</sup>  
<sup>94</sup> Não foi possível, desta forma, determinar os efeitos da cocaína de forma isolada. Cigarro, álcool e maconha já foram associados a alterações neurocomportamentais nos RNs expostos, e o uso de múltiplas drogas parece ter efeito sinérgico no SNC.<sup>14, 29, 47, 80, 91, 104, 105</sup> Exposição pré-natal à nicotina foi associada à hipertonia em lactentes.<sup>104</sup> Foram descritas alterações motoras, assim como piora na orientação e mais sinais de estresse em RN expostos à cocaína, observando efeitos sinérgicos da exposição concomitante ao álcool e à maconha.<sup>83</sup> O consumo de várias drogas associadas à cocaína ocasiona mais sinais de estresse ou abstinência do que o uso da cocaína isoladamente.<sup>53</sup>

Os resultados do MLS descreveram pior reatividade, pior qualidade dos movimentos e auto-regulação, maior excitabilidade, hipertonia e reflexos anormais em RNs expostos à cocaína durante o período pré-natal, mesmo após ajustes para fatores de confusão. Os RNs com exposição classificada como pesada à cocaína (uso de três ou mais dias por semana no primeiro trimestre) demonstraram pior regulação, maior excitabilidade e mais reflexos anormais do que os expostos de forma não pesada ou do que os não expostos.<sup>84</sup> Os resultados ora registrados no grupo de mães que utilizaram a cocaína por mais tempo são semelhantes aos do MLS em relação à pior auto-regulação e à tendência a maior excitabilidade nos RNs expostos durante toda a gestação, mas não foi possível observar alterações na reatividade e na quantidade de reflexos assimétricos como as detectadas no estudo multicêntrico. No entanto, não se pode afirmar que tais resultados não sejam característicos dos RNs expostos do HCPA, pois o número pequeno de pacientes não oferece poder estatístico suficiente para esta afirmação. A tendência a piores escores de excitabilidade observada nos RNs do grupo 3 assemelha-se aos dados de outros estudos sobre os efeitos da cocaína, assim como sobre em RNs expostos à nicotina e à maconha.<sup>14, 55, 74, 85</sup>

Sinais de estresse ou de abstinência do SNA (espirros, soluços, sudorese, vômito, obstrução nasal e bocejos) foram significativamente mais frequentes nos RNs expostos à cocaína no presente estudo. Outros autores constataram maior instabilidade autonômica associada à exposição à cocaína em RNs no período neonatal precoce,<sup>45, 53, 65, 106, 107</sup> como o que ocorreu nesta pesquisa, ou no período neonatal tardio.<sup>47, 55, 108</sup> Ainda não está claro se os sinais autonômicos ou de estresse em geral, associados à exposição à cocaína, resultam de uma possível abstinência ou de manifestações dos efeitos tóxicos da cocaína no desenvolvimento fetal.<sup>106</sup> Na atual amostra, alterações autonômicas foram mais frequentes nos RNs expostos e nos RNs expostos durante parte da gestação em relação aos não expostos. No

entanto, o grupo 3 não apresentou mais sinais autonômicos de estresse, o que poderia estar relacionado ao número reduzido de pacientes neste grupo.

A avaliação dos RNs foi feita precocemente. Teria sido de extrema importância reavaliá-los uma ou duas vezes no período neonatal, para confirmação dos resultados e exclusão de possíveis efeitos do tipo de parto ou da analgesia. Além disso, alguns autores têm demonstrado alterações neurocomportamentais relacionadas à exposição à cocaína mais freqüentemente detectadas num período tardio, como, por exemplo, aos 30 dias de vida.<sup>55, 84</sup>

O aumento de sensibilidade devido à associação da entrevista e da análise toxicológica pode ter resultado num grupo de RNs expostos de forma mais irregular ou a menores quantidades da droga. Alguns autores observam que os déficits são relacionados mais com a detecção da situação de exposição através da entrevista do que pelas análises toxicológicas, o que poderia indicar um uso mais recente.<sup>91, 109</sup> No presente estudo, as diferenças foram observadas principalmente no grupo de usuárias durante toda a gestação e diagnosticadas mediante entrevistas.

Um trabalho recente demonstrou que os RNs avaliados pela NNNS apresentavam déficits motores no primeiro mês de vida evoluíram para um funcionamento normal aos 18 meses de vida, o que poderia ser explicado pela alta sensibilidade da escala, pela recuperação dos efeitos da cocaína ou pela plasticidade cerebral.<sup>87</sup>

Mães que utilizaram cocaína durante a gestação estão mais predispostas a apresentar situações de comorbidade psiquiátrica.<sup>110</sup> A presença de comorbidade psiquiátrica em mães com ou sem uso de drogas pode limitar a capacidade de responder de forma adequada aos estressores da maternidade. Os RNs com alterações na regulação e na reatividade são percebidos como difíceis pelas mães, aumentando o estresse materno e sua capacidade de oferecer-lhes cuidados adequados.<sup>89</sup>

Apesar do número reduzido de pacientes desta série, o uso de um instrumento comprovadamente sensível para a detecção dos efeitos neurocomportamentais da exposição pré-natal a drogas, como a NNNS, poderia ter possibilitado a observação de efeitos da cocaína sobre os RNs, à semelhança do descrito em estudos com amostras muito maiores. A cocaína ocasionou as alterações no neurocomportamento dos RNs em populações com características diversas. É esperado que efeitos diretos neurológicos da cocaína sobre o SNC fetal devam manifestar-se independentemente do contexto sociocultural em que a gestante se insere.<sup>67, 84, 94, 107</sup>

Considerando a relevância dos problemas relacionados ao uso de drogas, particularmente da cocaína, as conseqüências da exposição à cocaína no desenvolvimento do sistema nervoso e a importância da realização de intervenções precoces, estudos a respeito dos efeitos da exposição pré-natal à cocaína sobre o neurocomportamento do RN, multicêntricos e com amostras maiores, necessitam ser realizadas no Brasil.

### **Agradecimentos**

Os autores agradecem à Fundação de Amparo à Pesquisa do Rio Grande do Sul (FAPERGS), à Fundação de Incentivo à Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE), à Pós-Graduação em Pediatria da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo suporte financeiro, assim como aos funcionários do Centro Obstétrico, do Alojamento Conjunto, da UTIN, dos Laboratórios de Pesquisa e Imunoensaio, do Setor de Arquivos Médicos e do GPPG do HCPA que, através de sua colaboração, tornaram possível a realização deste estudo.

Agradecemos ao Dr. Barry M. Lester pela revisão do texto, assim como pelas importantes sugestões.

## Referências

1. United Nations Chronicle. Department of Public Information [online edition]. 1998;XXV(2). Disponível em: <http://www.un.org/Pubs/chronicle/1998/issue2/0298p7.html>. Acesso em: 27 abr. 2007.
2. National Institute on Drug Abuse (NIDA), 2000. Disponível em: <http://www.nida.nih.gov>. Acesso em: 22 abr. 2007.
3. Rehm J, Baliunas D, Brochu S, Fischer B, Gnam W, Patra J, et al. The costs of substance abuse in Canada 2002. Ottawa: Canadian Centre of Substance Abuse (CCSA); 2006. Disponível em: <http://www.ccsa.ca/NR/rdonlyres/18F3415E-2CAC-4D21-86E2-CEE549EC47A9/0/ccsa0113322006.pdf>. Acesso em: 3 mai. 2007.
4. Organização das Nações Unidas (ONU). Relatório Mundial de drogas, Centro de Informações da ONU, maio de 2006. Disponível em: [http://www.unodc.org/unodc/world\\_drug\\_report](http://www.unodc.org/unodc/world_drug_report). Acesso em: 27 abr. 2007.
5. Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA). Results from the 2005 National Survey on Drug Use and Health: National Findings (Office of Applied Studies, NSDUH Series H-30, DHHS Publication No. SMA 06-4194). Rockville: SAMHSA. Disponível em: <http://www.samhsa.gov/nhsda/2k3nsduh/2k3results.htm>. Acesso em: 27 abr. 2007.
6. Lester BM, ElSohly M, Wright LL, Smeriglio VL, Verter J, Bauer CR, et al. The Maternal Lifestyle Study (MLS): drug use by meconium toxicology and maternal self-report. *Pediatrics*. 2001;107(2):309-17.
7. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Statistical bulletin 2006. Annual report 2006. Disponível em: <http://stats06.emcdda.europa.eu>. Acesso em: 3 mai 2007.

8. Farkas AG, Colbert DL, Erskine KJ. Anonymous testing for drug abuse in an antenatal population. *Br J Obstet Gynaecol.* 1995;102(7):563-5.
9. Sherwood RA, Keating J, Kavvadia V, Greenough A, Peters TJ. Substance misuse in early pregnancy and relationship to fetal outcome. *Eur J Pediatr.* 1999;158(6):488-92.
10. Spanish National Survey on Drug Abuse, 2003. Disponível em:  
<http://www.annualreport.emcdda.eu.int> e <http://www.mir.es/pnd/publica/pdf/oed-6.pdf>.  
Acesso em: 12 apr. 2007
11. Pichini S, Puig C, Zuccaro P, Marchei E, Pellegrini M, Murillo J, et al. Assessment of exposure to opiates and cocaine during pregnancy in a Mediterranean city: preliminary results of the “Meconium Project”. *Forensic Sci Intern.* 2005;153:59-65.
12. Wong A. Cocaína/crack, canabinóides, anfetaminas e opiáceos no cabelo, urina e mecônio de recém-nascidos de baixo peso e a correlação destes no cabelo e urina das mães [tese]. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. São Paulo, 2000.
13. Martins-Celini FP. Prevalência da exposição fetal à cocaína: métodos de detecção e características maternas [dissertação]. Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo, 2001.
14. de Moraes Barros MC, Guinsburg R, de Araújo Peres C, Mitsuhiro S, Chalem E, Laranjeira RR. Exposure to marijuana during the pregnancy alters neurobehavior in the early neonatal period. *J Pediatr.* 2006;149(6):781-7.
15. Mitsuhiro SS, Chalem E, Barros MM, Guinsburg R, Laranjeira R. Gravidez na adolescência: uso de drogas no terceiro trimestre e prevalência de transtorno psiquiátricos. *Rev Bras Psiquiatr.* 2006;28(2):122-5.
16. Cunha GB. Epidemiologia da exposição pré-natal à cocaína em uma amostra de recém-nascidos do HCPA [dissertação]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2000.



17. Cunha GB, Rotta NT, Silva AR, Dieder AL, Wolf AL, Moser C, et al. Prevalência da exposição pré-natal à cocaína em uma amostra de recém-nascidos de um hospital geral universitário. *J Pediatr (Rio J)*. 2001;77(5):369-73.
18. Malanga III CJ, Kosofsky BE. Mechanisms of action of drugs of abuse on the developing fetal brain. *Clin Perinatol*. 1999;26:17-37.
19. Salamy A, Eldredge L, Anderson J, Bull D. Brain-stem transmission time in infants exposed to cocaine in utero. *J Pediatr*. 1990;117(4):627-9.
20. Thadani, PV. Biological mechanisms and perinatal exposure to abused drugs. *NIDA Res Monogr*. 1995;19:228-32.
21. Mayes LC. A behavioral teratogenic model of the impact of prenatal cocaine exposure on arousal regulatory systems. *Neurotoxicol Teratol*. 2002;24(3):385-95.
22. Slotkin TA. Fetal nicotine or cocaine exposure: which one is worse? *J Pharmacol Exp Ther*. 1998;285(3):931-45.
23. Glatt SJ, Bolaños CA, Trksak GH, Jackson D. Effects of prenatal cocaine exposure on dopamine system development: A meta-analysis. *Neurotoxicol Teratol*. 2000;22:617-29.
24. Maone TR, Mattes, RD, Beauchamp GK. Cocaine-exposed newborns show an exaggerated sucking response to sucrose. *Physiol Behav*. 1992;51(3):487-91.
25. Needleman R, Zuckerman B, Anderson GM, Mirochnick M, Cohen DJ. Cerebrospinal fluid monoamine precursors and metabolites in human neonates following in utero cocaine exposure: a preliminary study. *Pediatrics*. 1993;92(1):55-60.
26. Mirochnick M, Meyer J, Cole J, Herren T, Zuckerman B. Circulating catecholamine concentrations in cocaine-exposed neonates: a pilot study. *Pediatrics*. 1991;88(3):481-5.
27. Olsen GD, Weil JA. Neonatal ventilatory changes following in utero cocaine exposure: a minireview of the Guinea pig and rabbit models. *Neurotoxicology*. 1995;16(1):153-8.

28. Baraban SC, Schwartzkroin PA. Effects of prenatal cocaine exposure on the developing hippocampus: intrinsic and synaptic physiology. *Am Physiol Soc.* 1996;126-36.
29. Mirochnick M, Meyer J, Frank DA, Cabral H, Tronick EZ, Zuckerman B. Elevated plasma norepinephrine after in utero exposure to cocaine and marijuana. *Pediatrics.* 1997;99(4):555-9.
30. Snow DM, Carman HM, Smith JD, Booze RM, Welch MA, Mactutus CF. Cocaine-induced inhibition of process outgrowth in locus coeruleus neurons: role of gestational exposure period and offspring sex. *Int J Dev Neurosci.* 2004;22(5-6):297-308.
31. Dixon SD, Bejar R. Echoencephalographic findings in neonates associated with maternal cocaine and methamphetamine use: incidence and clinical correlates. *J Pediatr.* 1989;115:770-8.
32. Doberczak TM, Shanzer S, Senie RT, Kandall SR. Neonatal neurologic and electroencephalographic effects of intrauterine cocaine exposure. *J Pediatr.* 1988; 113(2):354-8.
33. Legido A, Clancy RR, Spitzer AR, Finnegan LP. Electroencephalographic and behavioral-state studies in infants of cocaine-addicted mothers. *Am J Dis Child.* 1992;146:748-52.
34. King TA, Perlman JM, Lupton AR, Rollins N, Jackson G, Little B. Neurologic manifestations of in utero cocaine exposure in near-term and term infants. *Pediatrics.* 1995;96(2 Pt 1):259-64.
35. Shih L, Cone-Wesson B, Reddix B. Effects of maternal cocaine abuse on the neonatal auditory system. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1988;15(3):245-51.
36. Potter SM, Zelazo PR, Stack DM, Papageorgiou AN. Adverse effects of fetal cocaine exposure on neonatal auditory information processing. *Pediatrics.* 2000;105(3):E40.

37. Lester BM, LaGasse L, Seifer R, Tronick EZ, Bauer CR, Shankaran S, et al. The Maternal Lifestyle Study (MLS): effects of cocaine and/or opiate exposure on auditory brain response at one month. *J Pediatr.* 2003;142(3):279-85.
38. Tan-Laxa MA, Sison-Switalla C, Rintelman W, Ostrea EM Jr. Abnormal auditory brainstem response among infants with prenatal cocaine exposure. *Pediatrics.* 2004;113(2):357-60.
39. Lester BM, Corwin MJ, Sepkoski C, Seifer R, Peucker M, McLaughlin S, et al. Neurobehavioral syndromes in cocaine-exposed newborn infants. *Child Dev.* 1991;62(4):694-705.
40. Corwin MJ, Lester BM, Sepkoski C, McLaughlin S, Kayne H, Golub HL. Effects of in utero cocaine exposure on newborn acoustical cry characteristics. *Pediatrics.* 1992;89:1199-203.
41. Regalado MG, Schechtman VL, Del Angel AP, Bean XD. Sleep disorganization in cocaine-exposed neonates. *Inf Behav Dev.* 1995;18(3):319-27.
42. Brazelton TB. Neonatal behavioral assessment scale. 2nd ed. *Clinics in developmental medicine*, n. 88. Philadelphia: Lippincott; 1984.
43. Chasnoff IJ, Burns WJ, Schonoll SH, Burns KA. Cocaine use in pregnancy. *N Engl J Med.* 1985;313:666-9.
44. Chasnoff IJ, Burns KA, Burns WJ. Cocaine use in pregnancy: perinatal morbidity and mortality. *Neurotoxicol Teratol.* 1987;9(4):291-3.
45. Eisen LN, Field TM, Bandstra ES, Roberts JP, Morrow C, Larson SK, et al. Perinatal cocaine effects on neonatal stress behavior and performance on the Brazelton Scale. *Pediatrics.* 1991;88(3):477-80.
46. Richardson GA, Day NL. Maternal and neonatal effects of moderate cocaine use during pregnancy. *Neurotoxicol Teratol.* 1991;13(4):455-60.

47. Coles CD, Platzman KA, Smith I, James ME, Falek A. Effects of cocaine and alcohol use in pregnancy on neonatal growth and neurobehavioral status. *Neurotoxicol Teratol.* 1992;14(1):23-33.
48. Mayes LC, Granger RH, Frank MA, Schottenfeld R, Bornstein MH. Neurobehavioral profiles of neonates exposed to cocaine prenatally. *Pediatrics.* 1993;91(4):778-83.
49. van Baar AL, Soepatmi S, Gunning WB, Akkerhuis GW. Development after prenatal exposure to cocaine, heroin and methadone. *Acta Pediatr.* 1994;(Suppl. 404):40-6.
50. DiPietro JA, Suess PE, Wheeler JS, Smouse PH, Newlin DB. Reactivity and regulation in cocaine-exposed neonates. *Infant Behav Dev.* 1995;18(4):407-14.
51. Delaney-Black V, Covington C, Ostrea Jr E, Romero A, Baker D, Tagle M-T. Prenatal cocaine and neonatal outcome: evaluation of dose-responses relationship. *Pediatrics.* 1996;98(4):735-40.
52. Phillips RB, Sharma R, Premachandra BR, Vaughn AJ, Reyes-Lee M. Intrauterine exposure to cocaine: effect on neurobehavior of neonates. *Inf Behav Dev.* 1996;19:71-81.
53. Richardson GA, Hamel SC, Goldschmidt L, Day NL. The effects of prenatal cocaine use on neonatal neurobehavioral status. *Neurotoxicol Teratol.* 1996;18(5):519-28.
54. Scafidi FA, Field TM, Wheeden A, Schanberg S, Kuhn C, Symanski R, et al. Cocaine-exposed preterm neonates show behavioral and hormonal differences. *Pediatrics.* 1996;97(6):851-5.
55. Tronick EZ, Frank DA, Cabral H, Mirochnick M, Zuckerman B. Late dose-response effects of prenatal cocaine exposure on newborn neurobehavioral performance. *Pediatrics.* 1996;98(1):76-83.

56. Eyler FD, Behnke M, Conlon M, Woods NS, Wobie K. Birth outcome from a prospective, matched study of prenatal crack/cocaine use: II. Interactive and dose effects on neurobehavioral assessment. *Pediatrics*. 1998;101(2):237-41.
57. Schuler ME, Nair P. Brief report: frequency of maternal cocaine use during pregnancy and infant neurobehavioral outcome. *J Pediatr Psychol*. 1999;24(6):511-4.
58. Morrow CE, Bandstra ES, Anthony JC, Ofir AY, Xue L, Reyes ML. Influence of prenatal cocaine exposure on full-term infant neurobehavioral functioning. *Neurotoxicol Teratol*. 2001;23(6):533-44.
59. Eyler FD, Behnke M, Garvan CW, Woods NS, Wobie K, Conlon M. Newborn evaluations of toxicity and withdrawal related to prenatal cocaine exposure. *Neurotoxicol Teratol*. 2001; 23(5):399-411.
60. Behnke M, Eyler FD, Garvan CW, Wobie K, Hou W. Cocaine exposure and developmental outcome from birth to 6 months. *Neurotoxicol Teratol*. 2002;24(3):283-95.
61. Myers BJ, Dawson KS, Britt GCR, Lodder DE, Meloy LD, Saunders MK, et al. Prenatal cocaine exposure and infant performance on the Brazelton Neonatal Behavioral Assessment Scale. *Substance Use Misuse*. 2003;38(14):2065-96.
62. Gottwald SR, Thurman SK. The effects of prenatal cocaine exposure on mother-infant interaction and infant arousal in the newborn period. *TECSE*. 1994;14(2):217-31.
63. LaGasse LL, Messinger D, Lester BM, Seifer R, Tronick EZ, Bauer CR, et al. Prenatal drug exposure and maternal and infant feeding behaviour. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2003;88(5):F391-9.

64. Tronick EZ, Weinberg MK, Seifer R, Shankaran S, Wright LL, Messinger DS, et al. Cocaine exposure is associated with subtle compromises of infants' and mothers' social-emotional behavior and dyadic features of their interaction in the face-to-face still-face paradigm. *Dev Psychol.* 2005;41(5):711-22.
65. Oro AS, Dixon SD. Perinatal cocaine and methamphetamine exposure: maternal and neonatal correlates. *J Pediatr.* 1987;111(4):571-8.
66. Held JR, Riggs ML, Dorman C. The effect of prenatal cocaine exposure on neurobehavioral outcome: a meta-analysis. *Neurotoxicol Teratol.* 1999;21(6):619-25.
67. Lester BM. The maternal lifestyle study. *Ann N Y Acad Sci.* 1998;846:296-305.
68. Lester BM, LaGasse LL, Bigsby R. Prenatal cocaine exposure and child development: what do we know and what do we do? *Semin Speech Lang.* 1998;19(2):123-46.
69. Lester BM, LaGasse LL, Seifer R. Cocaine exposure and children: the meaning of subtle effects. *Science.* 1998;282(5389):633-4.
70. Woods NS, Eyler FD, Behnke M, Conlon M. Cocaine use during pregnancy: maternal depressive symptoms and infant neurobehavior over the first month. *Inf Behav Dev.* 1993;16:83-98.
71. Korner AF, Thom VA. Neurobehavioral assessment of the preterm infant. New York: Psychological; 1990.
72. Espy KA, Francis DJ, Riese ML. Prenatal cocaine exposure and prematurity: neurodevelopmental growth. *J Dev Behav Pediatr.* 2000;21(4):262-70.
73. Finnegan LP. Neonatal abstinence syndrome: assessment and pharmacotherapy. In: Rubatelli FF, Granati B, eds. *Neonatal therapy and update.* New York: Exerpta Medica; 1986. p. 122-46.
74. Anday EK, Cohen ME, Kelley NE, Leitner DS. Effect of in utero cocaine exposure on startle and its modification. *Dev Pharmacol Ther.* 1989;12(3):137-45.

75. Gewolb IH, Fishman D, Qureshi MA, Vice FL. Coordination of suck-swallow-respiration in infants born to mothers with drug-abuse problems. *Dev Med Child Neurol.* 2004;46(10):700-5.
76. Amiel-Tison C, Barrier G, Shnider SM, Levinson G, Hughes SC, Stefani SJ. A new neurologic and adaptive capacity scoring system for evaluating obstetric medications in full-term newborns. *Anesthesiology.* 1982;56(5):340-50.
77. Parker S, Zuckerman B, Bauchner H, Frank D, Vinci R, Cabral H. Jitteriness in full-term neonates: prevalence and correlates. *Pediatrics.* 1990;85(1):17-23.
78. Martin JC, Barr HM, Martin DC, Streissguth AP. Neonatal neurobehavioral outcome following prenatal exposure to cocaine. *Neurotoxicol Teratol.* 1996;18(6):617-25.
79. Dubowitz LM, Dubowitz V, Goldberg C. Clinical assessment of gestational age in the newborn infant. *J Pediatr.* 1970;77(1):1-10..
80. Singer LT, Arendt R, Minnes S, Farkar K, Salvador A. Neurobehavioral outcomes of cocaine-exposed infants. *Neurotoxicol Teratol.* 2000;22(5):653-66.
81. Lester BM, Tronick EZ. History and description of the Neonatal Intensive Care Unit Network Neurobehavioral Scale. *Pediatrics.* 2004;113(3 Pt 2):634-40.
82. Lester BM, Tronick EZ, Brazelton TB. The Neonatal Intensive Care Unit Network Neurobehavioral Scale procedures. *Pediatrics.* 2004;113(3 Pt 2):641-67.
83. Lester BM, Tronick EZ, LaGasse L, Seifer R, Bauer CR, Shankaran S, et al. The maternal lifestyle study: effects of substance exposure during pregnancy on neurodevelopmental outcome in 1-month-old infants. *Pediatrics.* 2002;110(6):1182-92.
84. Napiorkowski B, Lester BM, Freier C, Brunner S, Dietz L, Nadra A, et al. Effects of in utero substance exposure on infant neurobehavior. *Pediatrics.* 1996;98(1):71-5.
85. Law KL, Stroud LR, LaGasse LL, Niaura R, Liu, J, Lester BM. Smoking during pregnancy and newborn neurobehavior. *Pediatrics.* 2003;111(6 Pt 1):1318-23.

86. Tronick EZ, Olson K, Rosenberg R, Bohne L, Lu J, Lester BM. Normative neurobehavioral performance of healthy infants on the neonatal intensive care unit network neurobehavioral scale. *Pediatrics*. 2004;113(3 Pt 2):676-8.
87. Miller-Loncar C, Lester BM, Seifer R, Lagasse LL, Bauer CR, Shankaran S, et al. Predictors of motor development in children prenatally exposed to cocaine. *Neurotoxicol Teratol*. 2005;27(2):213-20.
88. Salisbury AL, Lester BM, Seifer R, Lagasse L, Bauer CR, Shankaran S, et al. Prenatal cocaine use and maternal depression: effects on infant neurobehavior. *Neurotoxicol Teratol*. 2007;29(3):331-40.
89. Sheinkopf SJ, Lester BM, LaGasse LL, Seifer R, Bauer CR, Shankaran S, et al. Interactions between maternal characteristics and neonatal behavior in the prediction of parenting stress and perception of infant temperament. *J Pediatr Psychol*. 2006;31:27-40.
90. Lester BM, Tronick EZ, LaGasse L, Seifer R, Bauer CR, Shankaran S, et al. Summary statistics of neonatal intensive care unit network neurobehavioral scale scores from the maternal lifestyle study: a quasinormative sample. *Pediatrics*. 2004;113(3):668-75.
91. Jacobson SW, Chiodo LM, Sokol RJ, Jacobson JL. Validity of maternal report of prenatal alcohol, cocaine, and smoking in relation to neurobehavioral outcome. *Pediatrics*. 2002;109(5):815-25.
92. LaGasse LL, Seifer R, Lester BM. Interpreting research on prenatal substance exposure in the context of multiple confounding factors. *Clin Perinatol*. 1999;26(1):39-54.
93. Bishai R, Koren G. Maternal and obstetric effects of prenatal drug exposure. *Clin Perinatol*. 1999;26(1):75-86.



94. Bauer CR, Shankaran S, Bada HS, Lester B, Wright LL, Krause-Steinrauf H, et al. The Maternal Lifestyle Study: drug exposure during pregnancy and short-term maternal outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186(3):487-95.
95. Lidow MS. Nonhuman primate model of the effect of prenatal cocaine exposure on cerebral cortical development. *Ann N Y Acad Sci.* 1998;846:182-93.
96. Woods JR. Maternal and transplacental effects of cocaine. *Ann N Y Acad Sci.* 1998;846:1-11.
97. Riesgo RS, Rotta AT, Rotta AT. Shock of birth. Evaluation of neurologic status of term newborn in the first 48 hours of life. *Arq Neuropsiquiatr.* 1996;54(3):361-8..
98. Prechtl H, Beintema D. The neurological examination of the full-term newborn infant. London: Heinemann; 1964.
99. Volpe JJ. Effect of cocaine use on the fetus. *N Engl J Med.* 1992;327(6):399-407.
100. Brown JV, Bakeman R, Coles CD, Sexson WR, Demi AS. Maternal drug use during pregnancy: are preterm and full-term infants affected differently? *Dev Psychol.* 1998;34(3):540-54.
101. Mayes LC. Developing brain and in utero cocaine exposure: effects on neural ontogeny. *Dev Psychopathol.* 1999;11(4):685-714.
102. Chiriboga CA, Vibbert M, Malouf R, Suarez MS, Abrams EJ, Heagarty MC, et al. Neurological correlates of fetal cocaine exposure: transient hypertonia of infancy and early childhood. *Pediatrics.* 1995;96(6):1070-7.
103. Chiriboga CA, Brust JC, Bateman D, Hauser WA. Dose-response effect of fetal cocaine exposure on newborn neurologic function. *Pediatrics.* 1999;103(1):79-85.
104. Dempsey DA, Hajnal BL, Partridge JC, Jacobson SN, Good W, Jones RT, et al. Tone abnormalities are associated with maternal cigarette smoking during pregnancy in in utero cocaine-exposed infants. *Pediatrics.* 2000;106(1 Pt 1):79-85.

105. Gingras JL, Mitchell EA, Grattan KJ, Stewart AW. Effects of maternal cigarette smoking and cocaine use in pregnancy on fetal response to vibroacoustic stimulation and habituation. *Acta Paediatr.* 2004;93(11):1479-85.
106. Bada HS, Das A, Bauer CR, Shankaran S, Lester BM, Wright LL, et al. Central and autonomic system signs with in utero drug exposure. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2002; 87(2):F106-F112.
107. Bauer CR, Langer JC, Shankaran S, Bada HS, Lester B, Wright LL, et al. Acute neonatal effects of cocaine exposure during pregnancy. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2005;159(9):824-34.
108. Schuetze P, Eiden RD. The association between maternal cocaine use during pregnancy and physiological regulation in 4- to 8-week-old infants: an examination of possible mediators and moderators. *J Pediatr Psychol.* 2006;31(1):15-26.
109. Kuhn L, Kline J, Ng S, Levin B, Susser M. Cocaine use during pregnancy and intrauterine growth retardation: new insights based on maternal hair tests. *Am J Epidemiol.* 2000;152(2):112-9.
110. Hans SL. Demographic and psychosocial characteristics of substance-abusing pregnant women. *Clin Perinatol.* 1999;26(1):55-74.

**Tabela 1** - Dados Maternos e Neonatais em Recém-Nascidos Não Expostos e Expostos

Variáveis	Exposição Pré-Natal à Cocaína		P	
	Não Expostos (n = 28)	Expostos (n = 34)	Ajustado	Não Ajustado
<b>Maternos</b>				
Complicações na gestação n (%)	7 (25,0)	15 (44,1)	0,19	0,47
Hospitalização na gestação n (%)	2 (7,1)	3 (8,8)	0,99	0,75
Analgesia com potencial efeito no SNC n (%)	14 (50,0)	14 (41,2)	0,66	0,32
Parto vaginal n (%)	14 (50,0)	22 (64,7)	0,36	0,11
Opiáceos prescritos no período pós-natal n (%)	14 (50,0)	14 (41,2)	0,66	0,19
<b>Neonatais</b>				
Sexo feminino n (%)	12 (42,9)	19 (55,9)	0,44	0,49
Apgar < 7 no 1 <sup>a</sup> minuto	5 (17,9)	6 (17,6)	0,99	0,73
Peso de nascimento (g) m ± DP	3.251 ± 667	3.122 ± 516	0,39	0,11
Comprimento (cm) m ± DP	49,1 ± 2,8 <sup>†</sup>	48,2 ± 2,3	0,18	0,06
Perímetro cefálico (cm) m ± DP	34,1 ± 1,9 <sup>†</sup>	33,7 ± 1,7	0,43	0,33
Prematuridade n (%)	3 (10,7)	3 (9,1)	0,99	0,70
Internação em UTIN n (%)	9 (32,1)	5 (14,7)	0,18	0,08

<sup>†</sup> Variáveis obtidas em 27 pacientes.

Ajustes feitos para uso de cigarros por ANOVA ou por regressão logística.

P < 0,05

**Tabela 2 - Dados Maternos e Neonatais nos Grupos de Recém-Nascidos Não Expostos, Expostos em Parte da Gestação e Expostos Durante Toda a Gestação**

Variáveis	Duração da Exposição à Cocaína			P
	Ausência de Exposição Grupo 1 (n = 28)	Exposição Parcial Durante a Gestação Grupo 2 (n = 27)	Exposição Durante Toda a Gestação Grupo 3 (n = 7)	
<b>Maternos</b>				
Complicações na gestação n (%)	7 (25,0) <sup>a</sup>	9 (33,3) <sup>a</sup>	6 (85,7) <sup>b</sup>	<b>0,01*</b>
Hospitalização na gestação n (%)	2 (7,1) <sup>a</sup>	0 (0) <sup>a</sup>	3 (42,9) <sup>b</sup>	<b>&lt; 0,01*</b>
Analgesia com potencial efeito no SNC n (%)	14 (50,0)	9 (33,3)	5 (71,4)	0,15
Parto vaginal	14 (50,0)	20 (74,1)	2 (28,6)	0,06
Opiáceos prescritos no período pós-parto n (%)	14 (50,0)	11 (40,7)	3 (42,9)	0,78
<b>Neonatais</b>				
Sexo feminino n (%)	12 (42,9)	14 (51,9)	5 (71,4)	0,39
Apgar < 7 no 1 <sup>o</sup> minuto n (%)	5 (17,9)	5 (18,5)	1 (14,3)	0,99
Peso de nascimento (g) m ± DP	3.251 ± 667 <sup>a</sup>	3.267 ± 400 <sup>a</sup>	2.561 ± 556 <sup>b</sup>	<b>0,01*</b>
Comprimento (cm) m ± DP	49,1 ± 2,8 <sup>a†</sup>	48,8 ± 1,6 <sup>a</sup>	46,0 ± 3,4 <sup>b</sup>	<b>0,01*</b>
Perímetro cefálico (cm) m ± DP	34,1 ± 1,9 <sup>a†</sup>	34,2 ± 1,5 <sup>a</sup>	31,8 ± 0,8 <sup>b</sup>	<b>&lt; 0,01*</b>
Prematuridade n (%)	3 (10,7)	1 (3,8)	2 (28,6)	0,15
Internação em UTIN n (%)	9 (32,1) <sup>a, b</sup>	1 (3,7) <sup>b</sup>	4 (57,1) <sup>a</sup>	<b>&lt; 0,01*</b>

Letras-índices não coincidentes representam diferenças estatisticamente significativas ao teste de *post hoc*.

† Variáveis obtidas em 27 pacientes.

\* P < 0,05

**Tabela 3 - Escores da NNNS nos Recém-Nascidos Não Expostos e Expostos**

Escore da NNNS	Duração da Exposição à Cocaína				P	
	Não Expostos (n = 28)		Expostos (n = 34)			
	n	Média ± DP	n	Média ± DP	Não Ajustado	Ajustado
Habituação	13	6,15 ± 1,74	11	6,55 ± 1,51	0,57	0,28
Orientação/atenção	27	6,05 ± 1,60	29	6,01 ± 1,31	0,92	0,75
Reatividade	28	4,23 ± 0,91	32	4,33 ± 0,82	0,64	0,79
Auto-regulação	28	5,55 ± 0,89	32	5,18 ± 1,16	0,17	0,13
Necessidade de medidas de apoio durante a orientação	27	0,58 ± 0,32	31	0,60 ± 0,37	0,87	0,71
Qualidade dos movimentos	28	4,81 ± 0,56	32	4,68 ± 0,93	0,52	0,46
Excitabilidade	28	3,46 ± 2,59	33	4,33 ± 2,30	0,17	0,16
Letargia	28	3,61 ± 2,01	33	3,42 ± 1,84	0,71	0,99
Reflexos alterados	28	4,68 ± 2,06	32	5,31 ± 1,99	0,23	0,19
Reflexos assimétricos	28	0,14 ± 0,36	33	0,06 ± 0,24	0,31	0,13
Hipertonia	28	0,25 ± 0,70	32	0,13 ± 0,34	0,39	0,78
Hipotonia	28	0,57 ± 0,79	32	0,63 ± 1,07	0,83	0,71

P ajustado para o uso de cigarros na gestação por ANOVA.  
P < 0,05

**Tabela 4** - Escores da NNNS nos Grupos de Recém-Nascidos Não Expostos, Expostos em Parte da Gestação e Expostos Durante Toda a Gestação

Escore da NNNS	Duração da Exposição à Cocaína						P
	Ausência de Exposição Grupo 1 (n = 28)		Exposição Parcial Durante a Gestação Grupo 2 (n = 27)		Exposição Durante Toda a Gestação Grupo 3 (n = 7)		
	n	Média ± DP	n	Média ± DP	n	Média ± DP	
Habituação	13	6,15 ± 1,74	7	7,24 ± 1,13	4	5,33 ± 1,41	0,14
Orientação/atenção	27	6,05 ± 1,60	24	6,04 ± 1,37	5	5,83 ± 1,14	0,95
Reatividade	28	4,23 ± 0,91	26	4,25 ± 0,83	6	4,71 ± 0,71	0,44
Auto-regulação	28	5,55 ± 0,89 <sup>a</sup>	26	5,41 ± 1,07 <sup>a</sup>	6	4,16 ± 1,04 <sup>b</sup>	<b>0,01*</b>
Necessidade de medidas de apoio durante a orientação	27	0,58 ± 0,32	26	0,59 ± 0,39	5	0,64 ± 0,24	0,94
Qualidade dos movimentos	28	4,81 ± 0,56 <sup>a</sup>	26	4,90 ± 0,81 <sup>a</sup>	6	3,75 ± 0,91 <sup>b</sup>	<b>&lt; 0,01*</b>
Excitabilidade	28	3,46 ± 2,59	27	3,96 ± 2,24	6	6,00 ± 1,90	0,07
Letargia	28	3,61 ± 2,01	27	3,22 ± 1,55	6	4,33 ± 2,80	0,41
Reflexos alterados	28	4,68 ± 2,06	26	5,35 ± 2,15	6	5,17 ± 1,17	0,48
Reflexos assimétricos	28	0,14 ± 0,36	27	0,04 ± 0,19	6	0,17 ± 0,41	0,37
Hipertonia	28	0,25 ± 0,70	26	0,12 ± 0,33	6	0,17 ± 0,41	0,66
Hipotonia	28	0,57 ± 0,79 <sup>a</sup>	26	0,42 ± 0,70 <sup>a</sup>	6	1,50 ± 1,87 <sup>b</sup>	<b>0,04*</b>

Letras-índices não coincidentes representam diferenças estatisticamente significativas ao teste de *post hoc*.

\*  $P < 0,05$

**Tabela 5** - Escores da NNNS de Estresse ou Abstinência nos Recém-Nascidos Não-Expostos e Expostos

Sinais de Estresse	Duração da Exposição à Cocaína					
	Não Expostos (n = 28)		Expostos (n = 34)		<i>P</i>	
	n	Média ± DP	n	Média ± DP	Não Ajustado	Ajustado
Gerais	28	0,18 ± 0,10	32	0,20 ± 0,09	0,34	0,07
Fisiológicos	28	0,07 ± 0,18	32	0,08 ± 0,18	0,89	0,55
Autonômicos	28	0,18 ± 0,18	32	0,32 ± 0,21	<b>0,01*</b>	<b>0,01*</b>
SNC	28	0,14 ± 0,15	32	0,14 ± 0,15	0,94	0,42
Cutâneos	28	0,11 ± 0,13	32	0,07 ± 0,09	0,18	0,27
Visuais	28	0,25 ± 0,16	32	0,29 ± 0,16	0,35	0,12
Gastrointestinais	28	0,24 ± 0,28	32	0,32 ± 0,27	0,25	0,21
Estados de consciência	28	0,19 ± 0,21	32	0,17 ± 0,16	0,63	0,88

*P* ajustado para o uso de cigarros na gestação por ANOVA.

*P* < 0,05

**Tabela 6** - Escores da NNNS de Estresse ou Abstinência nos Grupos de Recém-Nascidos Não Expostos, Expostos em Parte da Gestação e Expostos Durante Toda a Gestação

Sinais de Estresse	Tempo de Exposição à Cocaína						P
	Ausência de Exposição Grupo 1 (n = 28)		Exposição Parcial Durante a Gestação Grupo 2 (n = 27)		Exposição Durante Toda a Gestação Grupo 3 (n = 7)		
	n	Média ± DP	n	Média ± DP	n	Média ± DP	
Gerais	28	0,18 ± 0,10	26	0,20 ± 0,10	6	0,23 ± 0,05	0,51
Fisiológicos	28	0,07 ± 0,18	26	0,06 ± 0,16	6	0,17 ± 0,26	0,41
Autonômicos	28	0,18 ± 0,18 <sup>a</sup>	26	0,34 ± 0,21 <sup>b</sup>	6	0,22 ± 0,17 <sup>a, b</sup>	<b>0,02*</b>
SNC	28	0,14 ± 0,15	26	0,13 ± 0,15	6	0,21 ± 0,11	0,48
Cutâneos	28	0,11 ± 0,13	26	0,07 ± 0,10	6	0,06 ± 0,09	0,39
Visuais	28	0,25 ± 0,16	26	0,28 ± 0,17	6	0,32 ± 0,11	0,55
Gastrointestinais	28	0,24 ± 0,28	26	0,33 ± 0,30	6	0,28 ± 0,14	0,47
Estados de consciência	28	0,19 ± 0,21	26	0,15 ± 0,16	6	0,24 ± 0,15	0,51

Letras-índices não coincidentes representam diferenças estatisticamente significativas ao teste de *post hoc*.

\*  $P < 0,05$



**5.4 PRENATAL COCAINE EXPOSURE IN THE SOUTH OF BRAZIL:  
NEUROBEHAVIORAL EFFECTS ON THE NEWBORN INFANT**

**PRENATAL COCAINE EXPOSURE IN THE SOUTH OF BRAZIL:  
NEUROBEHAVIORAL EFFECTS ON THE NEWBORN INFANT**

Gabrielle Bocchese da Cunha<sup>1</sup>, Newra Tellechea Rotta<sup>2</sup>, Ana Lúcia Dieder<sup>3</sup>,  
Ana Luiza Wolf<sup>3</sup>, Regina Margis<sup>3</sup>, Alexandre Rodrigues da Silva<sup>4</sup>, Flora Silva<sup>4</sup>,  
Mariana Socal<sup>4</sup>, Patrícia Silva<sup>4</sup>, Carolina Moser,<sup>4</sup> Jarbas de Oliveira<sup>5</sup>

<sup>1</sup> MD, pediatrician, neonatologist. Masters in Pediatrics, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brazil.

<sup>2</sup> Pediatric neurologist. Lecturer in Neurology. Professor, Pediatrics Department, UFRGS, Porto Alegre, RS, Brazil.

<sup>3</sup> MD, psychiatrist.

<sup>4</sup> MD.

<sup>5</sup> Biochemist.

**Corresponding author:**

Gabrielle Bocchese da Cunha

Pedro Chaves Barcelos, 745/701, Mont'Serrat

CEP 90450-010 - Porto Alegre, RS

Tel.: +55-51-3333-6638

E-mail: [gabcunha@portoweb.com.br](mailto:gabcunha@portoweb.com.br)

**Abstract**

**Objective:** To assess the relationships between duration of prenatal cocaine exposure and early neurobehavioral effects in a sample of newborn infants from a public general hospital in southern Brazil.

**Study design:** Cross-sectional study.

**Patients:** 34 infants exposed to cocaine during the prenatal period and 28 infants not exposed were included. The infants were classified as exposed by means of interviews with mothers in which they reported cocaine use or by positive meconium test results. The exposed and nonexposed infants were compared and subsequently classified into three groups according to the duration of cocaine exposure during pregnancy: group 1 - infants who were not exposed (n = 28); group 2 - infants exposed during part of pregnancy (n = 27) and group 3 - infants exposed throughout pregnancy (n = 7). Between 24 and 48 hours of life, the Neonatal Intensive Care Unit Network Neurobehavioral Scale (NNS) was applied by an examiner who was blind to exposure status. The resultant scores were then compared between the groups.

**Results:** Exposed infants presented more signs of stress or abstinence in the autonomic nervous system than nonexposed ones. No other differences in scores were observed between exposed and nonexposed infants. The infants exposed throughout pregnancy exhibited worse scores for self-regulation, quality of movements and hypotonia. More signs of autonomic stress were observed among the infants in group 3, compared with the others.

**Conclusions:** This study demonstrates, for the first time in Latin America, the neurobehavioral effects in a sample of infants exposed to cocaine, in confirmation of data from earlier studies carried out in other countries. The effects were observed during the early neonatal period. Further studies should be developed in Brazil to assess neurobehavioral effects of prenatal cocaine exposure in infants, involving more than one site and larger samples.

**Keywords:** cocaine abuse, infant newborn, prenatal exposure delayed effects, neurobehavioral manifestations.

**Introduction**

Drug consumption is currently one of the most important public health problems. The identifiable costs of drug abuse, including crime, and legal and healthcare costs, account for 0.5 to 1.3% of gross domestic product (GDP) in the majority of countries. Mortality related to substance abuse has more than tripled in the last ten years.<sup>1</sup> In the United States of America (USA), the National Institute of Drug Abuse (NIDA)<sup>2</sup> reported that in 2000 illegal drugs cost the country around 160 billion dollars. A study entitled “The Costs of Substance Abuse in Canada in 2002” estimated that substance abuse incurred a social cost to the country of 39.8 billion dollars.<sup>3</sup>

Worldwide, 13.4 million people take cocaine, which is 0.3% of the population aged 15 to 64 years, and there has been a moderate decline in consumption since 2004. The major part of this usage takes place in the Americas, especially in North America, where there are 6.5 million cocaine addicts, accounting for almost half of global demand for the drug. Cocaine consumption in Brazil stabilized between 1997 and 2004, having previously grown between 1987 and 1997.<sup>4</sup> However, cocaine abuse is a serious social problem and relates to the increasing violence in the country.

Among illegal drugs, cocaine was the only one which exhibited increased consumption by young adults during the years of 2004 and 2005 in the USA (2.1% to 2.6%). There were 2.4 million users in 2005. Women made up approximately 30% of the population of addicts.<sup>5</sup>

In 2001, the Maternal Lifestyle Study (MLS) detected, in four American sites where the use of cocaine was a problem, by means of interviews and meconium analysis, that 9.1% of expectant mothers took cocaine.<sup>5</sup> In Spain, the rate was 4.6%, and it has been increasing over the last two decades, as observed in England.<sup>7-11</sup>

In Brazil, a study that tested the urine, the meconium and the hair of newborn infants found an incidence of 20.5% of prenatal cocaine exposure in a sample of 44 low birth weight

infants.<sup>12</sup> Another author observed an incidence of cocaine use during pregnancy of 6%, identified by means of interviews and toxicology screening of 479 recently-delivered mothers.<sup>13</sup> Rates of cocaine use by adolescents during pregnancy of 1.7% and 1.8% have been observed using interviews and toxicology assays.<sup>14, 15</sup>

In 1999, a sample of 739 infants at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), was evaluated employing interviews combined with meconium analyses; a rate of 4.6% of fetal cocaine exposure was found.<sup>16, 17</sup>

The action of cocaine on the central nervous system (CNS) of the fetus and on the infant, depends on the point at which exposure occurs. The CNS begins to develop on the 28th day after conception and continues throughout pregnancy and childhood, which means there is a continuous biological vulnerability to toxic insults.<sup>18</sup> Cerebral transmission abnormalities questioning an abnormal myelination associated with prenatal cocaine exposure were described.<sup>19</sup> Cocaine may impact on cerebral development by means of fetal hypoxia resulting from vasoconstriction of the maternal uterine artery. It can cause fetal arterial vasoconstriction modifying perfusion of cerebral vascular regions by means of the post-ischemic injury mechanism.<sup>18, 20, 21</sup>

By either simulating the action or modifying the activity of neurotransmitter systems, cocaine causes changes to cerebral growth and to the architecture of the cortex, primarily in the form of blurred cortical layering, suggesting disorders of neuronal differentiation and migration.<sup>18, 21, 23</sup>

Exaggerated suction responses, possibly related to abnormal dopaminergic activity in infants exposed to cocaine in the uterus were observed.<sup>24</sup> Reduced levels of homovanillic acid in the cerebrospinal fluid (CSF) of exposed infants were found, leading to the conclusion that cocaine causes modifications to the central dopaminergic system.<sup>25</sup> In animal models it has been observed that cocaine exerts effects on ontogenesis: development of the monoaminergic

system; on cerebral growth factors; on ion channels and on monoamine transport development; on other neurotransmitter systems; on neuropeptides or even on early genetic expression.<sup>21, 26-30</sup>

Countless neurobehavioral effects of cocaine were initially observed. Echographic and electroencephalographic abnormalities;<sup>7, 31-34</sup> altered neurosensory processing and increased cerebral transmission time;<sup>19, 35-38</sup> changes to quantity and pattern of crying;<sup>39, 40</sup> problems with feeding and sleeping;<sup>24, 41</sup> abnormal scores on the Neonatal Behavioral Assessment Scale (NBAS),<sup>42</sup> such as regulation of state, habituation, signs of stress, autonomic regulation, excitability, motor maturity, orientation, attention and altered reflexes;<sup>26, 29, 43-61</sup> alteration to the mother-baby relationship<sup>62-64</sup> and withdrawal symptoms<sup>34, 65</sup> are just some of the abnormalities that have been attributed to cocaine.

In a meta-analysis published in 1999, Held et al. reviewed 18 studies of the neurobehavioral effects of prenatal cocaine exposure, published between 1985 and 1998, finding that there were differences in motor development and abnormal reflexes, but reported that their primary finding was the low magnitude of the effects of cocaine on the neurobehavior of infants.<sup>66</sup>

Subtle or low-magnitude neurobehavioral effects should not be considered less important from a clinical or epidemiological perspective. A difference of just a few intelligence quotient (IQ) points among exposed children, educational and emotional problems, have an intense personal, social and economic impact.<sup>67-69</sup>

The effects of prenatal cocaine exposure have been studied using the following scales: the NBAS<sup>26, 29, 43-61, 70</sup>; the Neonatal Stress Scale;<sup>45</sup> the Neurobehavioral Assessment of the Preterm Infant (NAPI);<sup>71, 72</sup> the Neonatal Abstinence Score;<sup>34, 65, 73-75</sup> the Neurological and Adaptative Capacity Scale;<sup>76, 77</sup> and the Neonatal Neurobehavioral Risk Summary Score (NNRSS).<sup>78</sup> The assessment of infants exposed to cocaine was performed also with neurological tests.<sup>34, 49, 79</sup>

When prenatal cocaine exposure was assessed using the NBAS scales it was found to be associated with trembling in infants. When cocaine exposure was associated with alcohol exposure, alterations were observed in attention, quality of movements and in tone. The same study reported that maternal stress was a modulating element in the effect of the drugs on the attention of infants. Alterations in autonomic regulation and trembling among exposed infants were described,<sup>59, 80</sup> and alterations in all scores on the NBAS (effect mediated by fetal growth), with the exception of abnormal reflexes, which were more intense if exposure had occurred during all three trimesters of pregnancy were demonstrated.<sup>58</sup>

In this study we used the Neonatal Intensive Care Unit Network Neurobehavioral Scale (NNNS), originally developed for the National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) in the USA for the neurobehavioral assessment of infants subjected to intrauterine substance exposure, or other high risk infants.<sup>81</sup>

In this article, following-up on the epidemiological study of prenatal cocaine exposure,<sup>17</sup> we present the results of neurobehavioral assessment carried out by application of the NNNS during the early neonatal period to a group of infants identified as having been exposed by means of meconium analysis and interviews and also the results of a control group.

The hypothesis behind this study was that prenatal cocaine exposure causes neurological and behavioral changes in exposed infants and that the duration of that exposure affects neurobehavioral findings.

## **Methodology**

At the Obstetric Center and the Neonatology Service at HCPA, in Rio Grande do Sul, Brazil, a cross-sectional study was carried out aiming to compare groups exposed to cocaine during the fetal and a nonexposed control group. The factors studied were prenatal cocaine

exposure and duration of exposure, and, the outcomes were abnormal neurobehavioral assessment findings.

The study population was composed of 62 infants from the prevalence study on prenatal cocaine exposure that involved 739 infants born at the hospital between March 23rd, 1999 and June 1st, 1999.<sup>17</sup> Of these 62 infants, 34 were exposed to cocaine during some period in pregnancy and 28 were controls sequentially born. Meconium toxicological analysis, maternal interview, neurobehavioral exams of the infants and review of the medical records were performed to collect the data.

The patients were classified by duration of exposure, in three distinct groups: group 1 - infants who were not exposed to cocaine during pregnancy (n = 28); group 2 - infants who were exposed during part of pregnancy (n = 27) and group 3 - infants exposed throughout the entire pregnancy (n = 7).

The study, with two groups of 28 and 34 patients, is understood to have a statistical power of 97.1% to detect differences in the mean scores between groups of at least 1 unit of standard deviation (large effect magnitude).

All dyads with a positive interview for the use of cocaine during pregnancy or one positive meconium test were included as exposed. The nonexposed group was comprised by infants and mothers who gave birth immediately after the birth of an exposed infant, presenting with two negative meconium tests and a negative interview for the use of cocaine.

The exclusion criteria were: infants whose parents refused permission for them to participate, infants who were discharged from hospital or died before 48 hours of life without undergoing the neurobehavioral examination and infants who did not meet requirements for application of the NNNS, such as those with gestational age less than 30 weeks and those in an unstable clinical condition (on oxygen, in an incubator, requiring monitoring, venous infusion, phototherapy or mechanical ventilation, with severe congenital malformations or on



medication that depresses the central nervous system on the day of examination).<sup>82</sup> No patient met any of the exclusion criteria.

The following were defined as variables: results of meconium tests; clinical history of cocaine use; duration of cocaine use; maternal age; maternal skin color; education; family income; maternal or fetal complications during pregnancy; hospital admissions during pregnancy; type of delivery; type of analgesia; type of medications administered to the mother post delivery; prenatal exposure to other drugs (cigarettes, alcohol or marijuana); sex of infant, birth weight; length; head circumference; 1 minute Apgar score; 5 minute Apgar score; need for resuscitation of infants; gestational age and admission to neonatal intensive care unit (NICU).

Outcomes were neurobehavioral abnormalities manifest by the infants, measured by means of the results of applying the NNNS.<sup>82</sup>

The research team was composed of a neonatologist, a neuropediatrician, three psychiatrists, three obstetric and neonatal nurses, four medical doctors and a biochemist. The neonatologist applied the NNNS to all infants, under supervision by the neuropediatrician. Three psychiatrists carried out semi-structured interviews, collecting data on drug use during pregnancy. Nurses from the obstetrics center, the maternity ward and the NICU were responsible for collecting meconium. The medical students and the biochemist responsible for the hospital's research laboratory carried out the meconium tests.

In each infant the first meconium was collected, refrigerated and sent to the hospital's research laboratory, where it was stored and processed within 48 hours according to the meconium analysis technique. Benzoylcgonine levels were measured by means of fluorescence polarized by immunoassay (FPIA).<sup>16, 17</sup> Each sample was submitted to two toxicological assays, carried simultaneously.

The NNNS is made up of three parts: neurological examination, including assessment of active and passive tone, primitive reflexes and items that reflect the integrity of the central nervous system and the maturity of the infant; the behavioral examination, including tests of states of consciousness, sensory capacities, regulatory systems and interactive responses, in addition to items employed to assess abstinence or stress, appropriate for high risk infants. It is administered in packages, which follow a relatively fixed sequence, starting with a preexamination observation, followed by the neurological and behavioral components. The stress/abstinence scale is based on signs observed during the course of the examination.<sup>81, 82</sup>

The results of applying the NNNS are summarized in the following scores: habituation, orientation, arousal, self-regulation, amount of handling, quality of movement, excitability, lethargy, nonoptimal reflexes, asymmetrical reflexes, hypertonia, hypotonia, and number of stress or abstinence signs.<sup>82</sup> The summarized NNNS scores were developed and then tested in the MLS study.<sup>81, 83, 90</sup> The validation of the scale for use in research has been documented by many authors in studies of fetal drug exposure (cocaine, opiates, cigarettes and marijuana) and in studies of interaction with the mother in neurobehavior of infants.<sup>14, 65, 67, 81, 84-90</sup>

The neurobehavioral assessment was performed on infants previously divided into infants who had been exposed to cocaine during the prenatal period and the infants who had not been exposed and who were each the next infant born after one of the cases, comprising the control group. The infants were assessed with the NNNS between 24 and 48 after birth, by a single certified examiner (the principal investigator of the project) who was blind to the exposure status of each infant.

The examiner was trained and certified to apply the scale at the Brown University Infant Development Unit in Providence, RI, USA.

All of the infants' parents signed a consent form after receiving oral and written explanations of the research objectives and a general idea of the subject being studied.

This research project was submitted to the HCPA Research and Ethics Commission, part of the Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação (GPPG) at the HCPA, and was considered methodologically and ethically sound, in accordance with the Regulatory Directives and Standards on Research Involving Human Beings (Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos), Resolution number 196/96, of the National Health Council (Conselho Nacional de Saúde) and the Regulatory Standards of the HCPA GPPG.

For the statistical analysis, the categorical data were described in counts and percentages. Quantitative variables and NNNS scores were expressed as means and standard deviations. Means were compared by Student *t* test. When considering the three groups, the analysis of variance (ANOVA) was used followed by Duncan's *post hoc* test. Adjustments for possible confounding factors were made using ANOVA. The level of significance was set at  $\alpha = 0.05$ .

Data were processed and analyzed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 12.

## Results

Patients were classified by interview results into nonusers (51 patients) or cocaine users during pregnancy pregnancy (11 patients).

We then analyzed the results of the meconium tests. This analysis resulted in 30 patients with negative FPIA results and 31 patients with positive FPIA. The infants of one patient who had been classified as a user after interview did not have their meconium tested.

Taking the two criteria, 28 patients were classified as confirmed nonusers (interviews and two negative meconium tests) and 34 patients as users (interviews or one or two positive meconium tests). Of the 34 users, 7 used the drug throughout pregnancy and 27 during part of their pregnancy. No patients were excluded.

For the statistical analysis, initially patients were classified as nonexposed and exposed. Subsequently, the patients were classified into one of three exposure groups considering the duration of exposure criteria: group 1 - nonusers (28 patients), group 2 - users during part of the pregnancy (27 patients) and group 3 - users throughout the entire pregnancy (7 patients).

### **Characteristics of maternal demographics, of pregnancy, delivery and the newborn infants**

We did not detect any statistically significant differences between groups in relation to maternal age, color, educational level or family income. Exposed and nonexposed infants did not differ in obstetrical and neonatal characteristics (Table 1).

Table 2 shows the results, considering: complications during pregnancy (oligohydramnios, polyhydramnios, preeclampsia, placenta previa, placental abruption, premature membrane rupture, chorioamnionitis, fetal arrhythmias and acute fetal distress) and hospital admissions during pregnancy were more frequent in the exposed group throughout pregnancy; birth weight, length and head circumference of the infants in group 3 were significantly smaller than in the other groups. The infants who were exposed throughout their pregnancy were more frequently admitted to the NICU than those exposed for just part of the pregnancy.

Apgar less than 7 at 5 minute did not occurred.

The need of resuscitation was similar between the groups.

### **Use of other drugs by mothers**

A total of 29.4% of the women who used cocaine while pregnant used only cocaine, while 70.6% also took one or more other drugs. The use of cocaine was associated with cigarettes use ( $P = 0.01$ ). The use of cigarettes as well as the use of other drugs, such as

alcohol and marijuana throughout pregnancy occurred concomitantly with cocaine use throughout pregnancy, and these associations were significant ( $P = 0.04$ ;  $P < 0.01$ ;  $P < 0.01$ ).

### **Results of applying the NNNS**

The neurobehavioral examination was carried out on 62 infants, according to the NNNS, all within 24 to 48 hours of birth. Exposed and nonexposed infants did not differ in relation to NNNS scores (Table 3).

When classifying the infants based on the duration of exposure, the infants exposed to cocaine throughout their entire pregnancy exhibited worse scores in the measures of self-regulation, quality of movements and more signs of hypotonia in relation to babies who had not been exposed or those exposed during just part of pregnancy. The infants who were exposed throughout pregnancy also exhibited worse scores for excitability than the others, with borderline statistical significance. It was not possible to detect significant differences between the three groups in terms of scores for: habituation; orientation; arousal; amount of handling; lethargy; nonoptimal reflexes; asymmetrical reflexes and hypertonia. Table 4 contains the scores on the NNNS, with the number of patients assessed, and means and standard deviations for each item in relation to each group of patients.

The overall stress score did not differ between groups, however, signs of autonomic nervous system (ANS) stress were more common among infants exposed than in nonexposed ones. Infants exposed during part of pregnancy (group 2) when compared with nonexposed infants (group 1) did differ in this aspect. Neither general signs of stress, nor those manifest physiologically or in the central nervous system, skin, visual capacities, gastrointestinal system or states of consciousness differed between groups (Tables 5 and 6).

The variable type of analgesia showed a borderline statistical effect on the hypotonia score ( $P = 0.06$ )

## **Discussion**

This article describes the neurobehavioral effects of prenatal cocaine exposure for the first time in Latin America. Initially, the population of a public general hospital in the South of Brazil was studied in order to determine the epidemiology of exposure. A 4.6% rate of prenatal cocaine exposure was observed among the infants.<sup>17</sup>

It is important to point out that, although the results of the prevalence study demonstrated that 4.6% of infants born live were exposed to cocaine during the fetal period, toxicology tests for drugs of abuse are not yet carried out during pregnancy or after the birth of infants as a routine in our country, even in high-risk situations. Such screening only takes place in cases where differential diagnosis for other pathologies, very often less prevalent, has been ruled out. In this sample, just 11 of the 34 mothers of infants who were exposed admitted to using cocaine in the interview, even though they were carried out by specialist professionals. The mothers who were diagnosed as users during the interviews were offered special care.

Taking the diagnoses of exposure made by interview together with those made by meconium analysis, meant that 23 infants whose mothers denied use in the interview could be included in the exposure groups, thereby increasing the differences observed between the groups. On the other hand, it was only through use of the interviews that mothers could be defined as users throughout pregnancy, comprising group 3, which would not have been possible with meconium testing alone, since it is unable to detect exposure during the first trimester. Since the majority of neurobehavioral differences were observed in group 3, these would perhaps not have been detected if the patients in group 3 had been classified incorrectly, which would have happened in the absence of the interviews carried out by adequately trained professionals. This situation has also been described by other authors.<sup>55, 80</sup>

Another important factor is the time at which interviews with mothers about drug use for research purposes are carried out. Interviewing mothers during the immediate postnatal period has been described as being equally or more effective at detecting drug abuse as interviews during the prenatal period. The possibility of selecting patients who were potentially lighter users, rather than more serious cases who would be less likely to attend prenatal consultations could cause a possible selection bias.<sup>84, 91</sup> In the same manner, selecting only patients who attended prenatal care would not produce a trustworthy result, because the more serious cases and those with greatest neurobehavioral repercussion, would possibly not be diagnosed.

From this initial population, the infants identified as exposed by means of interviews and meconium analysis were studied and compared to a control group of infants who had not been exposed to cocaine. Subsequently, the patients were compared taking into account the extent of fetal exposure.

Although cocaine use during pregnancy has been associated with certain maternal characteristics such as older women, black skin color, lower educational level, absence of stable relationship, low family income and unemployment,<sup>92</sup> in this research we did not observe demographic differences between the mothers in the three groups of infants studied.

In this study, effects of cocaine associated with increase in pregnancy complications and higher rates of hospital admission during pregnancy were observed, primarily among the mothers and their infants who had been exposed throughout pregnancy. Other authors have also described higher rates of complications among expectant mothers who take cocaine.<sup>93, 94</sup>

With relation to the period during which cocaine was used, this study demonstrated that 7 of the 34 women who used cocaine while pregnant did so throughout the entire pregnancy. It was not possible to estimate the exact duration of cocaine use among the patients classified into group 2, since many of them denied taking the drug in the interview,

perhaps some of them had used the drug throughout pregnancy, which makes the problem of nondiagnosis during prenatal even more serious. It could be inferred from this that this pattern of use is related to the lack of a routine drug abuse screening program during prenatal care, impeding diagnosis and interventions.

Pregnancy is a dynamic process, and both maternal and fetal risks associated with cocaine use during pregnancy differ depending on the stage during which drug exposure occurs. During the first trimester, the fetus and placenta, exposed to vasoconstrictor effects of the cocaine and subsequent reperfusion of uterine vessels, are unprepared to neutralize molecules associated with tissue damage that are liberated during this process of ischemia and reperfusion. During the first and second trimesters, in the absence of properly keratinized skin, the fetus is vulnerable to substances that accumulate in amniotic fluid. Therefore, even after serum drug levels have reduced, the cocaine that is accumulated in amniotic fluid can still reach the embryo or fetus through its fragile skin during the most critical periods of neurotransmitter development.<sup>95,96</sup>

The instrument adopted for the neurobehavioral assessment of the infants was the NNNS, which is a scale that was developed for use in research into infants exposed to substances and other high-risk infants, such as infants born preterm.<sup>81</sup> This scale has been validated and proven to be sensitive and effective for the evaluation of infants exposed to drugs during the fetal period.<sup>14, 81, 83-89</sup>

Neurobehavioral assessment was carried out during the immediate neonatal period, between 24 and 48 hours after birth, with the intention of standardizing the ages of the infants being studied and reducing possible immediate effects of the shock of birth while still enrolling all exposed infants before their hospital discharge, which usually takes place between 24 and 72 hours after birth.<sup>97</sup>



The capacity to organize states of consciousness is one measure of CNS integrity.<sup>98</sup> Significant differences in the capacity for self regulation, as were found in this study between the infants in the group that had been exposed throughout pregnancy and the other groups, have also been described by other authors in infants exposed to cocaine.<sup>41, 51-53, 55, 56, 59, 78, 84</sup> A study by Tronick et al. described the effects of exposure to larger doses of cocaine as worsened self-regulation and excitability in infants 3 weeks old.<sup>55</sup> In our study, it is possible that the situation of use throughout the entire pregnancy, which happened in group 3, is analogous to a more frequent exposure or an exposure to larger amounts of the drug.<sup>55</sup> The association between increased exposure and increased neurobehavioral effects has been described by other authors.<sup>55-57, 60</sup>

Cocaine exposure during pregnancy can affect the hypothalamic and extrapyramidal systems, cerebral structures with neuronal functions that are associated with voluntary and involuntary movements.<sup>99-101</sup> During the neonatal period, the neurological assessments of infants exposed to cocaine exhibit coordination abnormalities and hypertonia.<sup>32, 34</sup> Studies investigating motor functions using the NBAS and the NAPI found movement abnormalities, trembling and hypertonia in both full term and premature infants exposed to cocaine.<sup>43-45, 47, 51, 53, 58, 65, 80, 100</sup> Another study that used the NNNS described motor immaturity, hypertonia, hyperactivity, trembling, jerky movements and back arching among infants exposed to cocaine.<sup>83</sup> Other authors have also described hypertonia in association with cocaine exposure.<sup>84, 102, 103</sup> An increased concentration of cocaine metabolites in the meconium of exposed infants was related to more accentuated motor abnormalities,<sup>80</sup> and this was true of all three trimesters.<sup>58</sup> The significant differences in scores for quality of movements in group 3, when compared with the other groups, found in our research can be compared with the results of the two studies cited above. It appears that worse quality of movements scores are related to a higher degree of exposure, assessed in terms of concentrations of metabolites in

meconium or in terms of duration of exposure. Although the abnormalities observed in quality of movements are in agreement with descriptions in the literature, we were unable to report significant differences between groups in terms of hypertonia scores.

There are two neurobehavioral syndromes associated with prenatal cocaine exposure, with some infants exhibiting a pattern of behavior that is more excitable while others exhibit a more lethargic pattern.<sup>39</sup> In our research, the higher scores for hypotonia among the infants in group 3 in relation to the other groups and the tendency to great excitability of the infants in group 3 in relation to those not exposed appears to perfectly illustrate these two syndromes.

The hypotonia observed in our study appears to be an uncommon finding. In addition to being associated with the use of cocaine by the mother throughout her entire pregnancy, there seems to be a trend of the analgesia with potential neurological effects on the infants to modify the hypotonia score. Considering that the infants in question were assessed before 48 hours old, the finding of more hypotonia in group 3 may be associated with the higher use of analgesia in the group.

In 1996, Napiorkowski et al.,<sup>83</sup> employed the NNNS and observed that infants exposed to cocaine did not need more supportive maneuvers and neither did they exhibit other difficulties for applying the scale. However, in our study, the assessment of one infant who had been exposed throughout pregnancy had to be interrupted when it became impossible to console the infant.

The concomitant use of cigarettes, alcohol and marijuana was observed to be associated with use of cocaine by pregnant women in our study, in common with the majority of the literature.<sup>11, 47, 67-69, 80, 83, 84, 87, 88, 94</sup> It was not therefore possible to determine the effects of cocaine alone. Cigarettes, alcohol and marijuana have all been associated with neurobehavioral abnormalities among exposed infants and the use of multiple drugs appears to have synergic effect on the CNS.<sup>14, 29, 47, 80, 91, 104, 105</sup> Prenatal exposure to nicotine has been associated with

hypertonia in infants.<sup>104</sup> Motor abnormalities, worse orientation and more signs of stress among infants exposed to cocaine were described, observing synergic effects from the concomitant exposure to alcohol and marijuana.<sup>83</sup> The use of several drugs in association with cocaine results in more signs of stress or abstinence than the use of cocaine alone.<sup>53</sup>

The results of the MLS describe worse reactivity, worse quality of movements and self-regulation and increased excitability, hypertonia and abnormal reflexes among infants exposed cocaine during the prenatal period, even after adjustment for confounding factors. Those infants with cocaine exposure classified as heavy (three or more days per week during the first trimester) exhibited worse regulation, greater excitability and more abnormal reflexes than those exposed less heavily or not exposed at all.<sup>84</sup> The results of our study in the group where the mothers used cocaine for the longest period are similar to those of the MLS in relation to worse self-regulation and a tendency to great excitability among infants exposed throughout the entire pregnancy, but it was not possible to observe the alterations in reactivity and quantity of asymmetrical reflexes that were detected by the multicenter study. However, it cannot be stated that these are not characteristic of the exposed infants our hospital since the small number of patients observed does not provide sufficient statistical power to make this claim. The tendency towards worse scores for excitability observed among the infants in group 3 is similar to data from other studies about cocaine effects, as well as in studies of infants exposed to nicotine and marijuana.<sup>14, 55, 74, 85</sup>

Signs of stress or abstinence in the ANS (sneezing, hiccoughing, sweating, spit-up, nasal stuffiness, yawning), were significantly more frequent among infants exposed to cocaine in our study. Other authors have detected greater autonomic instability associated with cocaine exposure in infants during the early neonatal period,<sup>45, 53, 65, 106, 107</sup> in common with what happened in this study, or during the later neonatal period.<sup>47, 55, 108</sup> It is not yet clear whether signs of autonomic stress or of stress in general associated with cocaine exposure are signs of

possible withdrawal symptoms or manifestations of the toxic effects of cocaine on fetal development.<sup>106</sup> In our sample it was possible to observe that autonomic alterations were more common among exposed infants and among infants exposed during just part of pregnancy compared to infants who were not exposed. However, group 3 did not exhibit more autonomic signs of stress, which could be related to the small number of patients in this group.

We assessed our infants during the early neonatal period. It would have been extremely interesting to reassess the infants once or twice more during the neonatal period, for confirmation of results and to exclude possible effects of the type of delivery or analgesia. Furthermore, some authors have demonstrated that neurobehavioral alterations related to cocaine exposure are more frequently detected during the later period, for example, at 30 days of life.<sup>55, 84</sup>

The increased sensitivity related to the association of interview and toxicology analysis may have resulted in a group of infants who were exposed in an irregular manner or to lower quantities of the drug. Some authors have observed that deficits are more often related to situations of exposure detected by means of interview than by means of toxicology tests, which could indicate more recent use.<sup>91, 109</sup> In our study, differences were primarily observed among the group in which mothers had used the drug throughout pregnancy and were diagnosed through interview.

A recent study demonstrated that infants aged 30 days old who exhibited motor deficits when assessed using the NNNS had progressed to normal function by 18 months. This could be caused either by the increased sensitivity of the initial exam, by recovery from the effects of cocaine or by cerebral plasticity.<sup>87</sup>

Mothers who use cocaine during pregnancy are more likely to exhibit comorbid psychiatric conditions.<sup>110</sup> The presence of psychiatric comorbidity in mothers, whether users or not, may limit their capacity to respond adequately to the stressors of the maternity ward. When the infants exhibit abnormalities in regulation or reactivity, they are perceived as difficult by their mothers, increasing maternal stress and her capacity to offer the infants adequate care.<sup>89</sup>

Despite the small number of patients involved in this study, the use of an instrument with proven sensitivity for detection of the neurobehavioral effects of prenatal drug exposure, such as NNNS, could have made it possible to observe effects of cocaine on the infants similar to those described in studies with much larger samples. Cocaine caused abnormal neurobehavior in infants from several different populations. It is to be expected that the direct neurological effects of cocaine on the fetal CNS should be manifest independently of the mother's sociocultural context.<sup>67, 84, 94, 107</sup>

Considering the relevance of the problems related with the use of drugs in Brazil, particularly with the use of cocaine, the consequences of cocaine exposure to the development of the nervous system and the importance of carrying out early interventions, multicentric and larger studies assessing neurobehavioral effects of prenatal exposure to cocaine on the newborn infant should be carried out in Brazil.

**Acknowledgement**

We are grateful to the Fundação de Amparo à Pesquisa do Rio Grande do Sul (FAPERGS), the Fundação de Incentivo à Pesquisa at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE), the Graduate Program in Pediatrics at Universidade Federal do Rio Grande do Sul and the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) for financial support and to the workers at the obstetric center, maternity ward, neonatal intensive care unit, research and radioimmunoassay laboratories, medical record department and the GPPG at HCPA who, through their help and cooperation made this research study possible.

We are also grateful to Barry M. Lester, PhD, for his important suggestions and careful review of the manuscript.

## References

1. United Nations Chronicle. Department of Public Information [online edition]. 1998;XXV(2). Available from: <http://www.un.org/Pubs/chronicle/1998/issue2/0298p7.html>. Access in: 27 apr. 2007.
2. National Institute on Drug Abuse (NIDA), 2000. Available from: <http://www.nida.nih.gov>. Acesso in: 22 abr. 2007.
3. Rehm J, Baliunas D, Brochu S, Fischer B, Gnam W, Patra J, et al. The costs of substance abuse in Canada 2002. Ottawa: Canadian Centre of Substance Abuse (CCSA); 2006. Available from: <http://www.ccsa.ca/NR/rdonlyres/18F3415E-2CAC-4D21-86E2-CEE549EC47A9/0/ccsa0113322006.pdf>. Access in: 3 may. 2007.
4. Organização das Nações Unidas (ONU). Relatório Mundial de drogas, Centro de Informações da ONU, maio de 2006. Available from: [http://www.unodc.org/unodc/world\\_drug\\_report](http://www.unodc.org/unodc/world_drug_report). Access in: 27 abr. 2007.
5. Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA). Results from the 2005 National Survey on Drug Use and Health: National Findings (Office of Applied Studies, NSDUH Series H-30, DHHS Publication No. SMA 06-4194). Rockville: SAMHSA. Available from: <http://www.samhsa.gov/nhsda/2k3nsduh/2k3results.htm>. Access in: 27 abr. 2007.
6. Lester BM, ElSohly M, Wright LL, Smeriglio VL, Verter J, Bauer CR, et al. The Maternal Lifestyle Study (MLS): drug use by meconium toxicology and maternal self-report. *Pediatrics*. 2001;107(2):309-17.
7. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Statistical bulletin 2006. Annual report 2006. Available from: <http://stats06.emcdda.europa.eu>. Access in: 3 may. 2007.

8. Farkas AG, Colbert DL, Erskine KJ. Anonymous testing for drug abuse in an antenatal population. *Br J Obstet Gynaecol.* 1995;102(7):563-5.
9. Sherwood RA, Keating J, Kavvadia V, Greenough A, Peters TJ. Substance misuse in early pregnancy and relationship to fetal outcome. *Eur J Pediatr.* 1999;158(6):488-92.
10. Spanish National Survey on Drug Abuse, 2003. Available from:  
<http://www.annualreport.emcdda.eu.int> e <http://www.mir.es/pnd/publica/pdf/oed-6.pdf>.  
Access in: 12 apr. 2007.
11. Pichini S, Puig C, Zuccaro P, Marchei E, Pellegrini M, Murillo J, et al. Assessment of exposure to opiates and cocaine during pregnancy in a Mediterranean city: preliminary results of the "Meconium Project". *Forensic Sci Intern.* 2005;153:59-65.
12. Wong A. Cocaína/crack, canabinóides, anfetaminas e opiáceos no cabelo, urina e mecônio de recém-nascidos de baixo peso e a correlação destes no cabelo e urina das mães [tese]. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. São Paulo, 2000.
13. Martins-Celini FP. Prevalência da exposição fetal à cocaína: métodos de detecção e características maternas [dissertação]. Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo, 2001.
14. de Moraes Barros MC, Guinsburg R, de Araújo Peres C, Mitsuhiro S, Chalem E, Laranjeira RR. Exposure to marijuana during the pregnancy alters neurobehavior in the early neonatal period. *J Pediatr* 2006;149(6):781-7.
15. Mitsuhiro SS, Chalem E, Barros MM, Guinsburg R, Laranjeira R. Gravidez na adolescência: uso de drogas no terceiro trimestre e prevalência de transtorno psiquiátricos. *Rev Bras Psiquiatr.* 2006;28(2):122-5.
16. Cunha GB. Epidemiologia da exposição pré-natal à cocaína em uma amostra de recém-nascidos do HCPA [dissertação]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2000.



17. Cunha GB, Rotta NT, Silva AR, Dieder AL, Wolf AL, Moser C, et al. Prevalência da exposição pré-natal à cocaína em uma amostra de recém-nascidos de um hospital geral universitário. *J Pediatr (Rio J)*. 2001;77(5):369-73.
18. Malanga III CJ, Kosofsky BE. Mechanisms of action of drugs of abuse on the developing fetal brain. *Clin Perinatol*. 1999;26:17-37.
19. Salamy A, Eldredge L, Anderson J, Bull D. Brain-stem transmission time in infants exposed to cocaine in utero. *J Pediatr*. 1990;117(4):627-9.
20. Thadani, PV. Biological mechanisms and perinatal exposure to abused drugs. *NIDA Res Monogr*. 1995;19:228-32.
21. Mayes LC. A behavioral teratogenic model of the impact of prenatal cocaine exposure on arousal regulatory systems. *Neurotoxicol Teratol*. 2002;24(3):385-95.
22. Slotkin TA. Fetal nicotine or cocaine exposure: which one is worse? *J Pharmacol Exp Ther*. 1998;285(3):931-45.
23. Glatt SJ, Bolaños CA, Trksak GH, Jackson D. Effects of prenatal cocaine exposure on dopamine system development: A meta-analysis. *Neurotoxicol Teratol*. 2000;22:617-29.
24. Maone TR, Mattes, RD, Beauchamp GK. Cocaine-exposed newborns show an exaggerated sucking response to sucrose. *Physiol Behav*. 1992;51(3):487-91.
25. Needlman R, Zuckerman B, Anderson GM, Mirochnick M, Cohen DJ. Cerebrospinal fluid monoamine precursors and metabolites in human neonates following in utero cocaine exposure: a preliminary study. *Pediatrics*. 1993;92(1):55-60.
26. Mirochnick M, Meyer J, Cole J, Herren T, Zuckerman B. Circulating catecholamine concentrations in cocaine-exposed neonates: a pilot study. *Pediatrics*. 1991;88(3):481-5.
27. Olsen GD, Weil JA. Neonatal ventilatory changes following in utero cocaine exposure: a minireview of the Guinea pig and rabbit models. *Neurotoxicology*. 1995;16(1):153-8.

28. Baraban SC, Schwartzkroin PA. Effects of prenatal cocaine exposure on the developing hippocampus: intrinsic and synaptic physiology. *Am Physiol Soc.* 1996;126-36.
29. Mirochnick M, Meyer J, Frank DA, Cabral H, Tronick EZ, Zuckerman B. Elevated plasma norepinephrine after in utero exposure to cocaine and marijuana. *Pediatrics.* 1997;99(4):555-9.
30. Snow DM, Carman HM, Smith JD, Booze RM, Welch MA, Mactutus CF. Cocaine-induced inhibition of process outgrowth in locus coeruleus neurons: role of gestational exposure period and offspring sex. *Int J Dev Neurosci.* 2004;22(5-6):297-308.
31. Dixon SD, Bejar R. Echoencephalographic findings in neonates associated with maternal cocaine and methamphetamine use: incidence and clinical correlates. *J Pediatr.* 1989;115:770-8.
32. Doberczak TM, Shanzer S, Senie RT, Kandall SR. Neonatal neurologic and electroencephalographic effects of intrauterine cocaine exposure. *J Pediatr.* 1988; 113(2):354-8.
33. Legido A, Clancy RR, Spitzer AR, Finnegan LP. Electroencephalographic and behavioral-state studies in infants of cocaine-addicted mothers. *Am J Dis Child.* 1992;146:748-52.
34. King TA, Perlman JM, Lupton AR, Rollins N, Jackson G, Little B. Neurologic manifestations of in utero cocaine exposure in near-term and term infants. *Pediatrics.* 1995;96(2 Pt 1):259-64.
35. Shih L, Cone-Wesson B, Reddix B. Effects of maternal cocaine abuse on the neonatal auditory system. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1988;15(3):245-51.
36. Potter SM, Zelazo PR, Stack DM, Papageorgiou AN. Adverse effects of fetal cocaine exposure on neonatal auditory information processing. *Pediatrics.* 2000;105(3):E40.

37. Lester BM, LaGasse L, Seifer R, Tronick EZ, Bauer CR, Shankaran S, et al. The Maternal Lifestyle Study (MLS): effects of cocaine and/or opiate exposure on auditory brain response at one month. *J Pediatr.* 2003;142(3):279-85.
38. Tan-Laxa MA, Sison-Switalla C, Rintelman W, Ostrea EM Jr. Abnormal auditory brainstem response among infants with prenatal cocaine exposure. *Pediatrics.* 2004; 113(2):357-60.
39. Lester BM, Corwin MJ, Sepkoski C, Seifer R, Peucker M, McLaughlin S, et al. Neurobehavioral syndromes in cocaine-exposed newborn infants. *Child Dev.* 1991;62(4):694-705.
40. Corwin MJ, Lester BM, Sepkoski C, McLaughlin S, Kayne H, Golub HL. Effects of in utero cocaine exposure on newborn acoustical cry characteristics. *Pediatrics.* 1992;89:1199-203.
41. Regalado MG, Schechtman VL, Del Angel AP, Bean XD. Sleep disorganization in cocaine-exposed neonates. *Inf Behav Dev.* 1995;18(3):319-27.
42. Brazelton TB. Neonatal behavioral assessment scale. 2nd ed. *Clinics in developmental medicine*, n. 88. Philadelphia: Lippincott; 1984.
43. Chasnoff IJ, Burns WJ, Schonoll SH, Burns KA. Cocaine use in pregnancy. *N Engl J Med.* 1985;313:666-9.
44. Chasnoff IJ, Burns KA, Burns WJ. Cocaine use in pregnancy: perinatal morbidity and mortality. *Neurotoxicol Teratol.* 1987;9(4):291-3.
45. Eisen LN, Field TM, Bandstra ES, Roberts JP, Morrow C, Larson SK, et al. Perinatal cocaine effects on neonatal stress behavior and performance on the Brazelton Scale. *Pediatrics.* 1991;88(3):477-80.
46. Richardson GA, Day NL. Maternal and neonatal effects of moderate cocaine use during pregnancy. *Neurotoxicol Teratol.* 1991;13(4):455-60.

47. Coles CD, Platzman KA, Smith I, James ME, Falek A. Effects of cocaine and alcohol use in pregnancy on neonatal growth and neurobehavioral status. *Neurotoxicol Teratol.* 1992;14(1):23-33.
48. Mayes LC, Granger RH, Frank MA, Schottenfeld R, Bornstein MH. Neurobehavioral profiles of neonates exposed to cocaine prenatally. *Pediatrics.* 1993;91(4):778-83.
49. van Baar AL, Soepatmi S, Gunning WB, Akkerhuis GW. Development after prenatal exposure to cocaine, heroin and methadone. *Acta Paediatr.* 1994;(Suppl. 404):40-6.
50. DiPietro JA, Suess PE, Wheeler JS, Smouse PH, Newlin DB. Reactivity and regulation in cocaine-exposed neonates. *Infant Behav Dev.* 1995;18(4):407-14.
51. Delaney-Black V, Covington C, Ostrea Jr E, Romero A, Baker D, Tagle M-T. Prenatal cocaine and neonatal outcome: evaluation of dose-responses relationship. *Pediatrics.* 1996;98(4):735-40.
52. Phillips RB, Sharma R, Premachandra BR, Vaughn AJ, Reyes-Lee M. Intrauterine exposure to cocaine: effect on neurobehavior of neonates. *Inf Behav Dev.* 1996;19:71-81.
53. Richardson GA, Hamel SC, Goldschmidt L, Day NL. The effects of prenatal cocaine use on neonatal neurobehavioral status. *Neurotoxicol Teratol.* 1996;18(5):519-28.
54. Scafidi FA, Field TM, Wheeden A, Schanberg S, Kuhn C, Symanski R, et al. Cocaine-exposed preterm neonates show behavioral and hormonal differences. *Pediatrics.* 1996;97(6):851-5.
55. Tronick EZ, Frank DA, Cabral H, Mirochnick M, Zuckerman B. Late dose-response effects of prenatal cocaine exposure on newborn neurobehavioral performance. *Pediatrics.* 1996;98(1):76-83.

56. Eyler FD, Behnke M, Conlon M, Woods NS, Wobie K. Birth outcome from a prospective, matched study of prenatal crack/cocaine use: II. Interactive and dose effects on neurobehavioral assessment. *Pediatrics*. 1998;101(2):237-41.
57. Schuler ME, Nair P. Brief report: frequency of maternal cocaine use during pregnancy and infant neurobehavioral outcome. *J Pediatr Psychol*. 1999;24(6):511-4.
58. Morrow CE, Bandstra ES, Anthony JC, Ofir AY, Xue L, Reyes ML. Influence of prenatal cocaine exposure on full-term infant neurobehavioral functioning. *Neurotoxicol Teratol*. 2001;23(6):533-44.
59. Eyler FD, Behnke M, Garvan CW, Woods NS, Wobie K, Conlon M. Newborn evaluations of toxicity and withdrawal related to prenatal cocaine exposure. *Neurotoxicol Teratol*. 2001; 23(5):399-411.
60. Behnke M, Eyler FD, Garvan CW, Wobie K, Hou W. Cocaine exposure and developmental outcome from birth to 6 months. *Neurotoxicol Teratol*. 2002;24(3):283-95.
61. Myers BJ, Dawson KS, Britt GCR, Lodder DE, Meloy LD, Saunders MK, et al. Prenatal cocaine exposure and infant performance on the Brazelton Neonatal Behavioral Assessment Scale. *Substance Use Misuse*. 2003;38(14):2065-96.
62. Gottwald SR, Thurman SK. The effects of prenatal cocaine exposure on mother-infant interaction and infant arousal in the newborn period. *TECSE*. 1994;14(2):217-31.
63. LaGasse LL, Messinger D, Lester BM, Seifer R, Tronick EZ, Bauer CR, et al. Prenatal drug exposure and maternal and infant feeding behaviour. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2003;88(5):F391-9.

64. Tronick EZ, Weinberg MK, Seifer R, Shankaran S, Wright LL, Messinger DS, et al. Cocaine exposure is associated with subtle compromises of infants' and mothers' social-emotional behavior and dyadic features of their interaction in the face-to-face still-face paradigm. *Dev Psychol.* 2005;41(5):711-22.
65. Oro AS, Dixon SD. Perinatal cocaine and methamphetamine exposure: maternal and neonatal correlates. *J Pediatr.* 1987;111(4):571-8.
66. Held JR, Riggs ML, Dorman C. The effect of prenatal cocaine exposure on neurobehavioral outcome: a meta-analysis. *Neurotoxicol Teratol.* 1999;21(6):619-25.
67. Lester BM. The maternal lifestyle study. *Ann N Y Acad Sci.* 1998;846:296-305.
68. Lester BM, LaGasse LL, Bigsby R. Prenatal cocaine exposure and child development: what do we know and what do we do? *Semin Speech Lang.* 1998;19(2):123-46.
69. Lester BM, LaGasse LL, Seifer R. Cocaine exposure and children: the meaning of subtle effects. *Science.* 1998;282(5389):633-4.
70. Woods NS, Eyler FD, Behnke M, Conlon M. Cocaine use during pregnancy: maternal depressive symptoms and infant neurobehavior over the first month. *Inf Behav Dev.* 1993;16:83-98.
71. Korner AF, Thom VA. Neurobehavioral assessment of the preterm infant. New York: Psychological; 1990.
72. Espy KA, Francis DJ, Riese ML. Prenatal cocaine exposure and prematurity: neurodevelopmental growth. *J Dev Behav Pediatr.* 2000;21(4):262-70.
73. Finnegan LP. Neonatal abstinence syndrome: assessment and pharmacotherapy. In: Rubatelli FF, Granati B, eds. *Neonatal therapy and update.* New York: Exerpta Medica; 1986. p. 122-46.
74. Anday EK, Cohen ME, Kelley NE, Leitner DS. Effect of in utero cocaine exposure on startle and its modification. *Dev Pharmacol Ther.* 1989;12(3):137-45.

75. Gewolb IH, Fishman D, Qureshi MA, Vice FL. Coordination of suck-swallow-respiration in infants born to mothers with drug-abuse problems. *Dev Med Child Neurol.* 2004;46(10):700-5.
76. Amiel-Tison C, Barrier G, Shnider SM, Levinson G, Hughes SC, Stefani SJ. A new neurologic and adaptive capacity scoring system for evaluating obstetric medications in full-term newborns. *Anesthesiology.* 1982;56(5):340-50.
77. Parker S, Zuckerman B, Bauchner H, Frank D, Vinci R, Cabral H. Jitteriness in full-term neonates: prevalence and correlates. *Pediatrics.* 1990;85(1):17-23.
78. Martin JC, Barr HM, Martin DC, Streissguth AP. Neonatal neurobehavioral outcome following prenatal exposure to cocaine. *Neurotoxicol Teratol.* 1996;18(6):617-25.
79. Dubowitz LM, Dubowitz V, Goldberg C. Clinical assessment of gestational age in the newborn infant. *J Pediatr.* 1970;77(1):1-10.
80. Singer LT, Arendt R, Minnes S, Farkar K, Salvador A. Neurobehavioral outcomes of cocaine-exposed infants. *Neurotoxicol Teratol.* 2000;22(5):653-66.
81. Lester BM, Tronick EZ. History and description of the Neonatal Intensive Care Unit Network Neurobehavioral Scale. *Pediatrics.* 2004;113(3 Pt 2):634-40.
82. Lester BM, Tronick EZ, Brazelton TB. The Neonatal Intensive Care Unit Network Neurobehavioral Scale procedures. *Pediatrics.* 2004;113(3 Pt 2):641-67.
83. Lester BM, Tronick EZ, LaGasse L, Seifer R, Bauer CR, Shankaran S, et al. The maternal lifestyle study: effects of substance exposure during pregnancy on neurodevelopmental outcome in 1-month-old infants. *Pediatrics.* 2002;110(6):1182-92.
84. Napiorkowski B, Lester BM, Freier C, Brunner S, Dietz L, Nadra A, et al. Effects of in utero substance exposure on infant neurobehavior. *Pediatrics.* 1996;98(1):71-5.
85. Law KL, Stroud LR, LaGasse LL, Niaura R, Liu, J, Lester BM. Smoking during pregnancy and newborn neurobehavior. *Pediatrics.* 2003;111(6 Pt 1):1318-23.

86. Tronick EZ, Olson K, Rosenberg R, Bohne L, Lu J, Lester BM. Normative neurobehavioral performance of healthy infants on the neonatal intensive care unit network neurobehavioral scale. *Pediatrics*. 2004;113(3 Pt 2):676-8.
87. Miller-Loncar C, Lester BM, Seifer R, Lagasse LL, Bauer CR, Shankaran S, et al. Predictors of motor development in children prenatally exposed to cocaine. *Neurotoxicol Teratol*. 2005;27(2):213-20.
88. Salisbury AL, Lester BM, Seifer R, Lagasse L, Bauer CR, Shankaran S, et al. Prenatal cocaine use and maternal depression: effects on infant neurobehavior. *Neurotoxicol Teratol*. 2007;29(3):331-40.
89. Sheinkopf SJ, Lester BM, LaGasse LL, Seifer R, Bauer CR, Shankaran S, et al. Interactions between maternal characteristics and neonatal behavior in the prediction of parenting stress and perception of infant temperament. *J Pediatr Psychol*. 2006;31:27-40.
90. Lester BM, Tronick EZ, LaGasse L, Seifer R, Bauer CR, Shankaran S, et al. Summary statistics of neonatal intensive care unit network neurobehavioral scale scores from the maternal lifestyle study: a quasinormative sample. *Pediatrics*. 2004;113(3):668-75.
91. Jacobson SW, Chiodo LM, Sokol RJ, Jacobson JL. Validity of maternal report of prenatal alcohol, cocaine, and smoking in relation to neurobehavioral outcome. *Pediatrics*. 2002;109(5):815-25.
92. LaGasse LL, Seifer R, Lester BM. Interpreting research on prenatal substance exposure in the context of multiple confounding factors. *Clin Perinatol*. 1999;26(1):39-54.
93. Bishai R, Koren G. Maternal and obstetric effects of prenatal drug exposure. *Clin Perinatol*. 1999;26(1):75-86.



94. Bauer CR, Shankaran S, Bada HS, Lester B, Wright LL, Krause-Steinrauf H, et al. The Maternal Lifestyle Study: drug exposure during pregnancy and short-term maternal outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186(3):487-95.
95. Lidow MS. Nonhuman primate model of the effect of prenatal cocaine exposure on cerebral cortical development. *Ann N Y Acad Sci.* 1998;846:182-93.
96. Woods JR. Maternal and transplacental effects of cocaine. *Ann N Y Acad Sci.* 1998; 846:1-11.
97. Riesgo RS, Rotta AT, Rotta AT. Shock of birth. Evaluation of neurologic status of term newborn in the first 48 hours of life. *Arq Neuropsiquiatr.* 1996;54(3):361-8.
98. Prechtl H, Beintema D. The neurological examination of the full-term newborn infant. London: Heinemann; 1964.
99. Volpe JJ. Effect of cocaine use on the fetus. *N Engl J Med.* 1992;327(6):399-407.
100. Brown JV, Bakeman R, Coles CD, Sexson WR, Demi AS. Maternal drug use during pregnancy: are preterm and full-term infants affected differently? *Dev Psychol.* 1998;34(3):540-54.
101. Mayes LC. Developing brain and in utero cocaine exposure: effects on neural ontogeny. *Dev Psychopathol.* 1999;11(4):685-714.
102. Chiriboga CA, Vibbert M, Malouf R, Suarez MS, Abrams EJ, Heagarty MC, et al. Neurological correlates of fetal cocaine exposure: transient hypertonia of infancy and early childhood. *Pediatrics.* 1995;96(6):1070-7.
103. Chiriboga CA, Brust JC, Bateman D, Hauser WA. Dose-response effect of fetal cocaine exposure on newborn neurologic function. *Pediatrics.* 1999;103(1):79-85.
104. Dempsey DA, Hajnal BL, Partridge JC, Jacobson SN, Good W, Jones RT, et al. Tone abnormalities are associated with maternal cigarette smoking during pregnancy in in utero cocaine-exposed infants. *Pediatrics.* 2000;106(1 Pt 1):79-85.

105. Gingras JL, Mitchell EA, Grattan KJ, Stewart AW. Effects of maternal cigarette smoking and cocaine use in pregnancy on fetal response to vibroacoustic stimulation and habituation. *Acta Paediatr.* 2004;93(11):1479-85.
106. Bada HS, Das A, Bauer CR, Shankaran S, Lester BM, Wright LL, et al. Central and autonomic system signs with in utero drug exposure. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2002; 87(2):F106-F112.
107. Bauer CR, Langer JC, Shankaran S, Bada HS, Lester B, Wright LL, et al. Acute neonatal effects of cocaine exposure during pregnancy. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2005;159(9):824-34.
108. Schuetze P, Eiden RD. The association between maternal cocaine use during pregnancy and physiological regulation in 4- to 8-week-old infants: an examination of possible mediators and moderators. *J Pediatr Psychol.* 2006;31(1):15-26.
109. Kuhn L, Kline J, Ng S, Levin B, Susser M. Cocaine use during pregnancy and intrauterine growth retardation: new insights based on maternal hair tests. *Am J Epidemiol.* 2000;152(2):112-9.
110. Hans SL. Demographic and psychosocial characteristics of substance-abusing pregnant women. *Clin Perinatol.* 1999;26(1):55-74.

**Table 1** - Maternal and neonatal data (exposed and nonexposed infants)

Variables	Time of Cocaine Exposure		P	
	Nonexposed (n = 28)	Exposed (n = 34)	Adjusted	Non-Adjusted
<b>Maternal</b>				
Complications during pregnancy, n (%)	7 (25.0)	15 (44.1)	0.19	0.47
Hospital admission during pregnancy, n (%)	2 (7.1)	3 (8.8)	0.99	0.75
Analgesia with potential neurological effects, n (%)	14 (50.0)	14 (41.2)	0.66	0.32
Vaginal delivery, n (%)	14 (50.0)	22 (64.7)	0.36	0.11
Opiated prescribed in the post-delivery period, n (%)	14 (50.0)	14 (41.2)	0.66	0.19
<b>Neonatal</b>				
Female, n (%)	12 (42.9)	19 (55.9)	0.44	0.49
Apgar < 7 at 1 minute	5 (17.9)	6 (17.6)	0.99	0.73
Birth weight (g), m ± SD	3.251 ± 667	3.122 ± 516	0.39	0.11
Length (cm), m ± SD	49.1 ± 2.8 <sup>†</sup>	48.2 ± 2.3	0.18	0.06
Head circumference (cm), m ± SD	34.1 ± 1.9 <sup>†</sup>	33.7 ± 1.7	0.43	0.33
Preterm, n (%)	3 (10.7)	3 (9.1)	0.99	0.70
NICU admissions, n (%)	9 (32.1)	5 (14.7)	0.18	0.08

<sup>†</sup> Variables obtained from 27 patients.

Adjustments for the use of cigarettes were carried out via ANOVA or logistic regression.

P < 0.05

**Table 2** - Maternal and neonatal data in nonexposed infants, infants exposed during part of pregnancy, and infants exposed throughout pregnancy

Variables	Time of Cocaine Exposure			P
	No Exposure Group 1	Partial Exposure During Pregnancy Group 2	Exposure Throughout Pregnancy Group 3	
	(n = 28)	(n = 27)	(n = 7)	
<b>Maternal</b>				
Complications during pregnancy, n (%)	7 (25.0) <sup>a</sup>	9 (33.3) <sup>a</sup>	6 (85.7) <sup>b</sup>	<b>0.01*</b>
Hospital admissions during pregnancy, n (%)	2 (7.1) <sup>a</sup>	0 (0) <sup>a</sup>	3 (42.9) <sup>b</sup>	<b>&lt; 0.01*</b>
Analgesia with potential neurological effect, n (%)	14 (50.0)	9 (33.3)	5 (71.4)	0.15
Vaginal delivery	14 (50.0)	20 (74.1)	2 (28.6)	0.06
Opiated prescribed in the post-delivery period, n (%)	14 (50.0)	11 (40.7)	3 (42.9)	0.78
<b>Neonatal</b>				
Female, n (%)	12 (42.9)	14 (51.9)	5 (71.4)	0.39
Apgar < 7 at 1 minute, n (%)	5 (17.9)	5 (18.5)	1 (14.3)	0.99
Birth weight (g), m ± SD	3.251 ± 667 <sup>a</sup>	3.267 ± 400 <sup>a</sup>	2.561 ± 556 <sup>b</sup>	<b>0.01*</b>
Length (cm), m ± SD	49.1 ± 2.8 <sup>a†</sup>	48.8 ± 1.6 <sup>a</sup>	46.0 ± 3.4 <sup>b</sup>	<b>0.01*</b>
Head circumference (cm), m ± SD	34.1 ± 1.9 <sup>a†</sup>	34.2 ± 1.5 <sup>a</sup>	31.8 ± 0.8 <sup>b</sup>	<b>&lt; 0.01*</b>
Preterm, n (%)	3 (10.7)	1 (3.8)	2 (28.6)	0.15
NICU admissions, n (%)	9 (32.1) <sup>a, b</sup>	1 (3.7) <sup>b</sup>	4 (57.1) <sup>a</sup>	<b>&lt; 0.01*</b>

Different letters represent statistically significant differences regarding the *post hoc* procedure.

† Information obtained from 27 patients.

\*  $P < 0.05$

**Table 3** - NNNS scores in nonexposed and exposed infants

NNNS Scores	Time of Cocaine Exposure					
	Nonexposed (n = 28)		Exposed (n = 34)		<i>P</i>	
	n	Mean ± SD	n	Mean ± SD	Non-Adjusted	Adjusted
Habituation	13	6.15 ± 1.74	11	6.55 ± 1.51	0.57	0.28
Orientation/attention	27	6.05 ± 1.60	29	6.01 ± 1.31	0.92	0.75
Reactivity	28	4.23 ± 0.91	32	4.33 ± 0.82	0.64	0.79
Self regulation	28	5.55 ± 0.89	32	5.18 ± 1.16	0.17	0.13
Handling	27	0.58 ± 0.32	31	0.60 ± 0.37	0.87	0.71
Quality of movement	28	4.81 ± 0.56	32	4.68 ± 0.93	0.52	0.46
Excitability	28	3.46 ± 2.59	33	4.33 ± 2.30	0.17	0.16
Lethargy	28	3.61 ± 2.01	33	3.42 ± 1.84	0.71	0.99
Nonoptimal reflexes	28	4.68 ± 2.06	32	5.31 ± 1.99	0.23	0.19
Asymmetrical reflexes	28	0.14 ± 0.36	33	0.06 ± 0.24	0.31	0.13
Hypertonia	28	0.25 ± 0.70	32	0.13 ± 0.34	0.39	0.78
Hypotonia	28	0.57 ± 0.79	32	0.63 ± 1.07	0.83	0.71

*P* adjusted for the use of cigarettes during pregnancy using ANOVA.

*P* < 0.05

**Table 4** - NNNS scores in nonexposed infants, infants exposed during part of pregnancy, and infants exposed throughout pregnancy

NNNS Scores	Time of Cocaine Exposure						P
	No Exposure Group 1 (n = 28)		Partial Exposure During Pregnancy Group 2 (n = 27)		Exposure Throughout Pregnancy Group 3 (n = 7)		
	n	Mean ± SD	n	Mean ± SD	n	Mean ± SD	
Habituation	13	6.15 ± 1.74	7	7.24 ± 1.13	4	5.33 ± 1.41	0.14
Orientation/attention	27	6.05 ± 1.60	24	6.04 ± 1.37	5	5.83 ± 1.14	0.95
Reactivity	28	4.23 ± 0.91	26	4.25 ± 0.83	6	4.71 ± 0.71	0.44
Self regulation	28	5.55 ± 0.89 <sup>a</sup>	26	5.41 ± 1.07 <sup>a</sup>	6	4.16 ± 1.04 <sup>b</sup>	<b>0.01*</b>
Handling	27	0.58 ± 0.32	26	0.59 ± 0.39	5	0.64 ± 0.24	0.94
Quality of movement	28	4.81 ± 0.56 <sup>a</sup>	26	4.90 ± 0.81 <sup>a</sup>	6	3.75 ± 0.91 <sup>b</sup>	<b>&lt; 0.01*</b>
Excitability	28	3.46 ± 2.59	27	3.96 ± 2.24	6	6.00 ± 1.90	0.07
Lethargy	28	3.61 ± 2.01	27	3.22 ± 1.55	6	4.33 ± 2.80	0.41
Nonoptimal reflexes	28	4.68 ± 2.06	26	5.35 ± 2.15	6	5.17 ± 1.17	0.48
Asymmetrical reflexes	28	0.14 ± 0.36	27	0.04 ± 0.19	6	0.17 ± 0.41	0.37
Hypertonia	28	0.25 ± 0.70	26	0.12 ± 0.33	6	0.17 ± 0.41	0.66
Hypotonia	28	0.57 ± 0.79 <sup>a</sup>	26	0.42 ± 0.70 <sup>a</sup>	6	1.50 ± 1.87 <sup>b</sup>	<b>0.04*</b>

Different letters represent statistically significant differences regarding the *post hoc* procedure.

\*  $P < 0.05$

**Table 5** - NNNS scores for stress or abstinence in exposed and nonexposed infants

Stress Signs	Time of Cocaine Exposure				<i>P</i>	
	Nonexposed (n = 28)		Exposed (n = 34)			
	n	Mean ± SD	n	Mean ± SD	Non-Adjusted	Adjusted
General stress	28	0.18 ± 0.10	32	0.20 ± 0.09	0.34	0.07
Physiological	28	0.07 ± 0.18	32	0.08 ± 0.18	0.89	0.55
Autonomic	28	0.18 ± 0.18	32	0.32 ± 0.21	<b>0.01*</b>	<b>0.01*</b>
CNS	28	0.14 ± 0.15	32	0.14 ± 0.15	0.94	0.42
Cutaneous	28	0.11 ± 0.13	32	0.07 ± 0.09	0.18	0.27
Visual	28	0.25 ± 0.16	32	0.29 ± 0.16	0.35	0.12
Gastrointestinal	28	0.24 ± 0.28	32	0.32 ± 0.27	0.25	0.21
State of consciousness	28	0.19 ± 0.21	32	0.17 ± 0.16	0.63	0.88

*P* adjusted for the use of cigarettes during pregnancy using ANOVA.  
*P* < 0.05

**Table 6** - NNNS scores for stress or abstinence in nonexposed infants, infants exposed during part of pregnancy, and infants exposed throughout pregnancy

Stress Signs	Time of Cocaine Exposure						P
	No Exposure Group 1 (n = 28)		Partial Exposure During Pregnancy Group 2 (n = 27)		Exposure Throughout Pregnancy Group 3 (n = 7)		
	n	Mean ± SD	n	Mean ± SD	n	Mean ± SD	
General stress	28	0.18 ± 0.10	26	0.20 ± 0.10	6	0.23 ± 0.05	0.51
Physiological	28	0.07 ± 0.18	26	0.06 ± 0.16	6	0.17 ± 0.26	0.41
Autonomic	28	0.18 ± 0.18 <sup>a</sup>	26	0.34 ± 0.21 <sup>b</sup>	6	0.22 ± 0.17 <sup>a, b</sup>	<b>0.02*</b>
CNS	28	0.14 ± 0.15	26	0.13 ± 0.15	6	0.21 ± 0.11	0.48
Cutaneous	28	0.11 ± 0.13	26	0.07 ± 0.10	6	0.06 ± 0.09	0.39
Visual	28	0.25 ± 0.16	26	0.28 ± 0.17	6	0.32 ± 0.11	0.55
Gastrointestinal	28	0.24 ± 0.28	26	0.33 ± 0.30	6	0.28 ± 0.14	0.47
State of consciousness	28	0.19 ± 0.21	26	0.15 ± 0.16	6	0.24 ± 0.15	0.51

Different letters represent statistically significant differences regarding the *post hoc* procedure.

\*  $P < 0.05$



## **6 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

---

## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo permitiu concluir que:

- através da anamnese materna, apenas 32% dos casos de exposição pré-natal à cocaína foram diagnosticados;
- os RNs expostos parcialmente ou durante toda a gestação bem como os não expostos apresentaram características demográficas maternas semelhantes;
- o uso da cocaína durante toda a gestação foi associado ao aumento de complicações obstétricas;
- mães que utilizaram cocaína durante toda a gravidez foram mais hospitalizadas durante a gestação;
- RNs expostos durante toda a gestação apresentaram diminuição do peso de nascimento, do comprimento e do perímetro cefálico, necessitaram mais internações em UTIN, receberam menos amamentação ao seio materno de forma exclusiva e permaneceram por mais tempo hospitalizados;
- o uso da cocaína durante a gestação ocorreu de forma associada ao de cigarros, e o uso de cocaína durante toda a gestação foi associado ao de cigarros, álcool e maconha durante toda a gestação;
- RNs expostos à cocaína apresentaram mais sinais de estresse ou de abstinência no sistema nervoso autônomo no período neonatal precoce;

- RNs expostos à cocaína durante toda a gestação avaliados no período neonatal precoce demonstraram dificuldades na auto-regulação, na qualidade dos movimentos e exibiram mais sinais de hipotonia que os demais;

- RNs expostos à cocaína em parte da gestação demonstraram mais sinais de estresse ou de abstinência no sistema nervoso autônomo que os RNs não expostos.

Esta pesquisa descreveu, pela primeira vez na América Latina, os efeitos da exposição pré-natal à cocaína, tanto os obstétricos como os neonatais, incluindo a avaliação neurocomportamental dos RNs.

Os dados deste trabalho demonstraram mais efeitos nos recém-nascidos expostos durante toda a gestação, confirmando os resultados de outros estudos em que a exposição a doses maiores da droga ou no período mais próximo do nascimento agrava as conseqüências.

Apesar de estudos de prevalência terem demonstrado a importância do problema do uso de cocaína e de outras drogas durante a gestação, ainda não são realizadas triagens toxicológicas como rotina, mesmo em situações de risco, durante o acompanhamento pré-natal ou nas maternidades brasileiras.

Os resultados desta pesquisa, demonstrando os efeitos mais acentuados do uso da droga até o final da gestação, levam a concluir que muitas patologias poderiam ter sido evitadas se o diagnóstico e a intervenção adequada tivessem sido realizados durante a gravidez.

Apesar de as alterações neurocomportamentais encontradas serem sutis, elas refletem um padrão de dificuldade de auto-regulação e de organização social do RN exposto, o que poderá ter um efeito cumulativo a longo prazo, afetando o desenvolvimento social e cognitivo dessas crianças.

As dificuldades motoras precoces observadas têm sido descritas como não permanentes por alguns autores, no entanto, elas foram associadas a dificuldades posteriores nas habilidades espaciais e na resolução de problemas.

A avaliação do neurocomportamento durante o período neonatal deveria ser incluída na rotina do atendimento dos RNs em situações de risco, como os expostos a cocaína e a outras drogas de abuso. Isto possibilitaria a intervenção durante os primeiros anos de vida e a prevenção de distúrbios do desenvolvimento dessas crianças.

O número reduzido de pacientes desta amostra foi um fator limitante, pois impossibilitou avaliar o efeito independente da cocaína no grupo de RNs expostos durante toda a gestação no contexto do uso de outras drogas e de complicações médicas que poderiam potencialmente influir nos resultados. No entanto, o trabalho demonstrou a necessidade de que estudos com um maior número de pacientes, multicêntricos, sejam realizados no Brasil para avaliar os efeitos da exposição fetal à cocaína e dos padrões de uso da droga sobre o RN, assim como o seu impacto socioeconômico.

## **7 APÊNDICES**

---

## APÊNDICE 1

### Formulário para Resultados da Aplicação da *Neonatal Intensive Care Unit Network Neurobehavioral Scale*

Número na pesquisa: .....  
 Data de nascimento: ..... Hora: .....  
 Data do exame: ..... Hora: .....

#### NICU NETWORK NEUROBEHAVIORAL SCALE (NNS)

<b>PART I. EXAMINATION</b>
----------------------------

#### A. Pre-Examination Observation

1. Initial state observation

#### B. Habituation (States 1 and 2)

2. Response decrement to light   NNHALIT

3. Response decrement to rattle   NNHARAT

4. Response decrement to bell   NNHABEL

#### C. Unwrap and Supine

5. Posture (States 1, 2, 3, 4, and 5)   NNUSPOS

6. Skin color (States 1, 2, 3, 4, and 5)   NNUSSKN

7. Skin texture

	Yes	No	
Is infant in State 1, 2, 3, 4, or 5? If yes,	<input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/>	<input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/>	NNUSTXS

	Yes	No	
a. Desquamation	<input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/>	<input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/>	NNUSTXD

b. Excoriations – abrasions	<input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/>	<input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/>	NNUSTXE
-----------------------------	---	---	---------

c. Loose skin	<input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/>	<input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/>	NNUSTXL
---------------	---	---	---------

d. Deep creases around the eyes and nose	<input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/>	<input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/>	NNUSTXC
--	---	---	---------

8. Movement (States 1, 2, 3, and 4)   NNUSMOV

9. Response decrement to tactile stimulation  
of the foot (States 1, 2 and 3)   NNUSTAC

**D. Lower Extremity Reflexes (States 3, 4 and 5)**

		If Asymmetry, describe the less optimal side					
		↓L	↑L	↓R	↑R		
10. Plantar grasp	<input type="text"/> <input type="text"/> NNLERPG	<input type="text"/> 1	<input type="text"/> 2	<input type="text"/> 3	<input type="text"/> 4	NNLEAPG	
11. Babinski	<input type="text"/> <input type="text"/> NNLERBA	<input type="text"/> 1	<input type="text"/> 2	<input type="text"/> 3	<input type="text"/> 4	NNLEABA	
12. Ankle clonus	<input type="text"/> <input type="text"/> NNLERAC	<input type="text"/> 1	<input type="text"/> 2	<input type="text"/> 3	<input type="text"/> 4	NNLEAAC	
13. Leg resistance	<input type="text"/> <input type="text"/> NNLERLR	<input type="text"/> 1	<input type="text"/> 2	<input type="text"/> 3	<input type="text"/> 4	NNLEALR	
14. Leg recoil	<input type="text"/> <input type="text"/> NNLERLC	<input type="text"/> 1	<input type="text"/> 2	<input type="text"/> 3	<input type="text"/> 4	NNLEALC	
15. Power of active leg movements	<input type="text"/> <input type="text"/> NNLERAL	<input type="text"/> 1	<input type="text"/> 2	<input type="text"/> 3	<input type="text"/> 4	NNLEAAL	
16. Popliteal angle	<input type="text"/> <input type="text"/> NNLERPA	<input type="text"/> 1	<input type="text"/> 2	<input type="text"/> 3	<input type="text"/> 4	NNLEAPA	

**E. Upper Extremities and Face (States 3, 4 and 5)**

		If Asymmetry, describe the less optimal side					
		↓L	↑L	↓R	↑R		
17. Scarf sign	<input type="text"/> <input type="text"/> NNUEFSS	<input type="text"/> 1	<input type="text"/> 2	<input type="text"/> 3	<input type="text"/> 4	NNUEASS	
18. Forearm resistance	<input type="text"/> <input type="text"/> NNUEFFR	<input type="text"/> 1	<input type="text"/> 2	<input type="text"/> 3	<input type="text"/> 4	NNUEAFR	
19. Forearm recoil	<input type="text"/> <input type="text"/> NNUEFFC	<input type="text"/> 1	<input type="text"/> 2	<input type="text"/> 3	<input type="text"/> 4	NNUEAFC	
20. Power of active leg movements	<input type="text"/> <input type="text"/> NNUEFAA	<input type="text"/> 1	<input type="text"/> 2	<input type="text"/> 3	<input type="text"/> 4	NNUEAAA	
21. Rooting	<input type="text"/> <input type="text"/> NNUEFRT	<input type="text"/> 1	<input type="text"/> 2	<input type="text"/> 3	<input type="text"/> 4	NNUEART	
22. Sucking	<input type="text"/> <input type="text"/> NNUEFSU						
23. Grasp of hands	<input type="text"/> <input type="text"/> NNUEFGH	<input type="text"/> 1	<input type="text"/> 2	<input type="text"/> 3	<input type="text"/> 4	NNUEAGH	
24. Truncal tone	<input type="text"/> <input type="text"/> NNUEFTT						
25. Pull to sit (States 4 and 5)	<input type="text"/> <input type="text"/> NNUEFPS						

**F. Upright Responses (States 3, 4 and 5)**

If Asymmetry, describe the less optimal side

			↓L	↑L	↓R	↑R	
26. Placing	<input type="text"/>	NNUPRPL	1	2	3	4	NNUPAPL
			↓L	↑L	↓R	↑R	
27. Stepping	<input type="text"/>	NNUPRST	1	2	3	4	NNUPAST
28. Ventral Suspension	<input type="text"/>	NNUPRVS					
			↓L	↑L	↓R	↑R	
29. Incurvation	<input type="text"/>	NNUPRIN	1	2	3	4	NNUPAIN

**G. Infant Prone (States 3, 4 and 5)**

- 30. Crawling  NNINPCR
- 31. Stimulation needed  NNINPSN
- 32. Head raise in prone  NNINPHR

**H. Pick Up Infant (States 4 and 5)**

- 33. Cuddle in arm  NNPUICA
- 34. Cuddle on shoulder  NNPUICS

**I. Infant Supine On Examiner's Lap (States 4 and 5)**

- 35. Orientation inanimate visual  NNISLIV
- 36. Orientation inanimate auditory  NNISLIA
- 37. Orientation inanimate visual and auditory  NNISLIB
- 38. Orientation animate visual  NNISLAV
- 39. Orientation animate auditory  NNISLAA
- 40. Orientation animate visual and auditory  NNISLAB

**J. Infant Spin (States 3, 4 and 5)**

If Asymmetry, describe the less optimal side

			↓L	↑L	↓R	↑R	
41. Tonic deviation of head and eyes	<input type="text"/>	NNSPNTD	1	2	3	4	NNSPATD
42. Nystagmus	<input type="text"/>	NNSPNNY					



**K. Infant Supine in Crib (States 3, 4 and 5)**

If Asymmetry, describe the less optimal side

43. Defensive movements  NNSCRDR
- ↓L    ↑L    ↓R    ↑R  
1   2   3   4   NNSCATN  
 ↓L    ↑L    ↓R    ↑R
44. Asymmetrical tonic neck reflex  NNSCRTN
45. Moro reflex  NNSCRMRR 1 2 3 4 NNSCAMR

**L. Summary Items**

46. Orientation handling procedures
- |   |                            |                            |         |
|---|----------------------------|----------------------------|---------|
|   | Yes                        | No                         |         |
| Was infant in State 4 or 5?               | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | NNSIOST |
| If yes,                                   |                            |                            |         |
|   | Yes                        | No                         |         |
| a. Repeated time out                      | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | NNSIOTO |
|   | Yes                        | No                         |         |
| b. Hand holding/Ventral pressure          | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | NNSIOHV |
|   | Yes                        | No                         |         |
| c. Auditory stimulation (voice or rattle) | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | NNSIOAS |
|   | Yes                        | No                         |         |
| d. Jiggling/Vertical rocking              | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | NNSIOJR |
|   | Yes                        | No                         |         |
| e. Covering/Wrapping                      | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | NNSIOCW |
|   | Yes                        | No                         |         |
| f. Swaddling                              | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | NNSIOSW |
|   | Yes                        | No                         |         |
| g. Rocking/Walking                        | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | NNSIORW |
|   | Yes                        | No                         |         |
| h. Sucking/Pacifier                       | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | NNSIOSP |
|   | Yes                        | No                         |         |
| i. Other                                  | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | NNSIOOT |
47. Alertness (States 4 and 5)  NNSIALR
48. General tone – Predominant tone (States 4 and 5)  NNSITON
49. Motor maturity (States 4 and 5)  NNSIMOT
50. Consolability with intervention (States 6 to 4, and below)  NNSICON
51. Peak of excitement (All States)  NNSIEXC
52. Rapidity of build-up (All States with States 6 at least 15 sec)  NNSIRAP
53. Irritability (All States)  NNSIRRT
54. Spontaneous activity (States 3, 4 and 5)  NNSISPO
55. Elicited activity (States 3, 4 and 5)  NNSIACT
56. Tremulousness (All States)  NNSITRE

- 
- |   |   |         |
|---|---|---------|
| 57. Amount of startle during exam (States 3, 4, 5 and 6)        | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | NNSISTA |
| 58. Lability of skin color (As infant moves from States 1 to 6) | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | NNSISKN |
| 59. Lability of States (All States)                             | <input type="checkbox"/>                          | NNSILAB |
| 60. Self quieting activity (States 6 and 5 to 4, 3, 2, 1)       | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | NNSIQUI |
| 61. Hand to mouth facility (All States)                         | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | NNSIHMD |
| 62. First predominant State                                     | <input type="checkbox"/>                          | NNSIFPR |
| 63. Second predominant State                                    | <input type="checkbox"/>                          | NNSISPR |
| 64. Post-Examination State observation                          | <input type="checkbox"/>                          | NNSIPEX |
| 65. Order of administration                                     | <input type="checkbox"/>                          | NNSIORD |

<b>PART II. STRESS/ABSTINENCE SCALE</b>
---

**M. Physiological**

66. Labored breathing    Yes  1    No  2    NNPHLAB
67. Nasal flaring        Yes  1    No  2    NNPHNAS

**N. Autonomic**

68. Sweating             Yes  1    No  2    NNAUSWE
69. Spit-up                Yes  1    No  2    NNAUSPT
70. Hiccoughing         Yes  1    No  2    NNAUHIC
71. Sneezing              Yes  1    No  2    NNAUSNZ
72. Nasal stuffiness     Yes  1    No  2    NNAUSTF
73. Yawning              Yes  1    No  2    NNAUYAW

**O. CNS**

74. Abnormal sucking    Yes  1    No  2    NNCNASU
75. Choreiform  
movements                Yes  1    No  2    NNCNCHO
76. Athetoid postures  
and movements            Yes  1    No  2    NNCNATH
77. Tremors
- a. Low frequency/  
High amplitude         Yes  1    No  2    NNCNTRL
- b. High frequency/  
Low amplitude          Yes  1    No  2    NNCNTRH
78. Cogwheel movements   Yes  1    No  2    NNCNCOG
79. Startles                Yes  1    No  2    NNCNSTA
80. Hypertonia            Yes  1    No  2    NNCNHYP

**O. CNS - Continued**

81. Back arching         Yes  1    No  2    NNCNBAR
82. Fisting                Yes  1    No  2    NNCNFST
83. Cortical thumb        Yes  1    No  2    NNCNCTH
84. Myoclonic jerks        Yes  1    No  2    NNCNJRK
85. Generalized seizures   Yes  1    No  2    NNCNSEZ
86. Abnormal posture     Yes  1    No  2    NNCNAPO

**P. Skin**

87. Pallor                 Yes  1    No  2    NNSKPAL
88. Mottling              Yes  1    No  2    NNSKMOT
89. Paroxysmal cyanosis   Yes  1    No  2    NNSKPCY
90. Overall cyanosis      Yes  1    No  2    NNSKOCY
91. Circumoral cyanosis   Yes  1    No  2    NNSKCCY
92. Periocular cyanosis   Yes  1    No  2    NNSKRKY

**Q. Visual**

93. Gaze aversion  
during orientation        Yes  1    No  2    NNVI AVR
94. Pull down  
during orientation        Yes  1    No  2    NNVIPUL
95. Fuss/Cry  
during orientation        Yes  1    No  2    NNVICRY
96. Obligatory  
following during  
orientation                Yes  1    No  2    NNVIFOL

**Q. Visual – Continued**

- |  | Yes                        | No                         |         |
|--|----------------------------|----------------------------|---------|
| 97. End point nystagmus during orientation | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | NNVIENY |
| 98. Sustained spontaneous nystagmus        | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | NNVISNY |
| 99. Visual locking                         | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | NNVILOC |
| 100. Hyperalertness                        | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | NNVIHYP |
| 101. Setting sun sign                      | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | NNVISUN |
| 102. Roving eye movements                  | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | NNVIEYE |
| 103. Strabismus                            | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | NNVISTR |
| 104. Tight blinking                        | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | NNVIBLN |
| 105. Other abnormal eye signs              | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | NNVIOTH |

**R. Gastrointestinal**

- |                                  | Yes                        | No                         |         |
|----------------------------------|----------------------------|----------------------------|---------|
| 106. Gagging/Choking             | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | NNGACHK |
| 107. Loose stools, watery stools | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | NNGASTL |
| 108. Excessive gas, bowel sounds | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | NNGAGAS |

**S. State**

- |   | Yes                        | No                         |          |
|---|----------------------------|----------------------------|----------|
| 109. High pitched cry                           | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | NNSTHCR  |
| 110. Monotone pitch cry                         | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | NNSTMCR  |
| 111. Weak cry                                   | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | NNSTWCR  |
| 112. No cry                                     | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | NNSTNCR  |
| 113. Extreme irritability                       | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | NNSTIRR  |
| 114. Abrupt state changes                       | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | NNSTCHN  |
| 115. Inability to achieve quiet awake state (4) | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | NNSTQUIA |

## APÊNDICE 2

Número do caso na pesquisa: .....

### TERMO DE CONSENTIMENTO

O Serviço de Pediatria do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e o Curso de Pós-Graduação em Medicina: Pediatria da Universidade Federal do Rio Grande do Sul estão desenvolvendo uma pesquisa que busca avaliar a frequência da exposição intra-útero à cocaína e seus efeitos no desenvolvimento do bebê, independentemente de ter ocorrido ou não o contato com esta droga.

O seu filho(a) está sendo convidado a participar desta pesquisa. Esta participação, voluntária, consistirá em realizar um exame de fezes coletado da fralda do seu bebê logo após o nascimento.

Será realizada uma entrevista com as mães que consentirem, independentemente das testagens dos mecônios, bem como o exame dos reflexos e do comportamento do bebê.

Todas as informações necessárias ao estudo são confidenciais e serão utilizadas apenas para a presente pesquisa.

O projeto de pesquisa foi avaliado e aprovado pelo Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do HCPA e pela Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde do HCPA com o número 98145. O dados obtidos com seu filho(a) durante a pesquisa poderão ser conhecidos pelos pais. A não-concordância em participar do projeto não implicará qualquer prejuízo no atendimento do seu bebê.

Eu....., declaro que fui informada dos objetivos e justificativas desta pesquisa de forma clara e detalhada. Todas as minhas dúvidas foram respondidas e sei que poderei solicitar novos esclarecimentos a qualquer momento.

O pesquisador responsável pelo presente estudo é a Dra. Gabrielle Bocchese da Cunha.

Assinatura do Responsável .....

Assinatura do Pesquisador .....

Assinatura do Orientador .....

Telefone para contato: 33286532

## APÊNDICE 3

### Questionário de Recusa

**Data:** .....

**Responsável pela aplicação:** .....

1) Por que você decidiu não participar?

.....

2) Será porque este estudo envolve o assunto drogas?

Sim ..... Não .....

3) Você ou algum familiar seu tem reservas quanto ao assunto?

Sim ..... Não .....

4) Alguma atitude nossa faria com que você mudasse de idéia?

Sim ..... Não ..... Se sim, qual? .....

## APÊNDICE 4

### Formulário para Dados Maternos e Neonatais

Número do caso:

Número do registro da mãe:

Número do registro do RN:         
(se tiver)

Gemelar?  Sim  Não

Data de nascimento:   /   /

#### PARTE I - Dados Demográficos Maternos

Responsável pelo preenchimento:

Data:

1.1 Nome: .....

1.2 Idade:   anos

1.3 Raça:  1. Branca  2. Negra  3. Mista  4. Amarela

1.4 Estado civil:  1. Com companheiro  2. Sem companheiro

1.5 Escolaridade:  1. 1º grau incompleto  2. 1º grau completo  3. 2º grau  4. 3º grau

1.6 Renda familiar:  Menos de 1  1  2  3  Mais de 3  
(nº de salários mínimos)

1.7 Profissão: .....

1.8 Trabalhou no último ano:  1. Sim  2. Não

1.9 Endereço residencial: Rua: ..... nº: ..... Compl.: ..... Bairro: .....

Cidade:  POA  Outras: ..... CEP:     -

Telefone: ..... Telefone para recados: .....

1.10 Endereço profissional: Rua: ..... nº: ..... Compl.: ..... Bairro: .....

Cidade:  POA  Outras: ..... CEP:     -

Telefone: .....

Horário:  M  T  N

**PARTE II - Antecedentes Ginecológicos e Obstétricos**

Responsável pelo preenchimento:

Data:

- 2.1 A gestação atual foi desejada?  1. Sim  2. Não
- 2.2 Foi aceita?  1. Sim  2. Não
- 2.3 Quando soube estar grávida?  1. 1º trimestre (2º mês)  2. 1º trimestre (3º mês)  3. 2º trimestre  
 4. 3º trimestre  5. Não sabia
- 2.4 Nº de gestações, incluindo esta:  1  2  3  4  Mais de 4
- 2.5 Nº de partos, incluindo este:  1  2  3  4  Mais de 4
- 2.6 Nº de abortamentos:  0  1  2  3 ou mais
- Se abortamentos:
- 2.6.1 Algum foi provocado?  1. Sim  2. Não
- 2.6.2 Algum foi espontâneo?  1. Sim  2. Não
- 2.6.2.1 Neste último caso, qual foi a causa provável?.....
- 2.7 Nº de prematuros:  0  1  2 ou mais
- 2.8 Houve alguma morte de feto?  1. Sim  2. Não 2.8.1 Se sim, qual foi a causa provável?.....
- 2.9 Quantos filhos vivos, incluindo este, você tem?  1  2  3  4  Mais de 4
- 2.10 Fez pré-natal?  1. Sim  2. Não
- 2.10.1 Se sim, quantas consultas por trimestre 1º   2º   3º
- 2.11 Qual a idade gestacional pediátrica do RN?  1. 26-31sem.  2. 32-36sem.  3. 37-41sem.  4. 42 sem. ou mais
- 2.12 Apresentou alguma dessas DOENÇA 1. Sim 2. Não TRATOU? 1. Sim 2. Não doenças na gestação atual?
- |                              |                          |                          |                          |                          |
|------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 2.12.1 Tuberculose           | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2.12.2 Hepatite Tipo:.....   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2.12.3 Herpes genital        | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2.12.4 HIV/SIDA              | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2.12.5 Sífilis               | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2.12.6 Gonorréia             | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2.12.7 Infecção urinária     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2.12.8 Diabete               | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2.12.9 Hipertensão           | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2.12.10 Desordem hemorrágica | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2.12.11 Outra:.....          | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |



2.13 Outras complicações Desta gestação?	2.13.1 Oligodrâmnios	<input type="checkbox"/> 1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não	
	2.13.2 Polidrâmnios	<input type="checkbox"/> 1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não	
	2.13.3 Pré-eclâmpsia	<input type="checkbox"/> 1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não	
	2.13.4 Placenta prévia	<input type="checkbox"/> 1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não	
	2.13.5 Descolamento prematuro de placenta	<input type="checkbox"/> 1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não	
	2.13.6 Ruptura prolongada de membranas ( $\geq 24h$ )	<input type="checkbox"/> 1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não	
	2.13.7 Corioamnionite	<input type="checkbox"/> 1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não	
	2.13.8 Evidências de sofrimento fetal (bradicardia ou taquicardia, retardo de crescimento, líquido amniótico meconial)	<input type="checkbox"/> 1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não	
	2.13.9 Arritmias fetais	<input type="checkbox"/> 1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não	
2.14 Hospitalizações durante a gestação atual?	<input type="checkbox"/> 1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não		
	2.14.1 Se sim, qual foi a causa?		
	<input type="checkbox"/> 1. Trabalho de parto prematuro	<input type="checkbox"/> 2. Doença infecciosa	
	<input type="checkbox"/> 3. Cirurgia	<input type="checkbox"/> 4. Doença crônica	
	<input type="checkbox"/> 5. Acidente	<input type="checkbox"/> 6. Violência	
	<input type="checkbox"/> 7. Desintoxicação	<input type="checkbox"/> 8. Outra:.....	
2.15 Recebeu medicação durante a gestação?	<input type="checkbox"/> 1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não	2.15.1 Qual(is) (listar)?	..... .....
2.16 Anomalia fetal identificada no período pré-natal?	<input type="checkbox"/> 1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não	2.16.1 Qual(is)?	..... .....
2.17 Intervenção fetal?	<input type="checkbox"/> 1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não	2.17.1 Qual(is)?	..... .....
2.18 Tipo de parto:	<input type="checkbox"/> 1. Vaginal	<input type="checkbox"/> 2. Cesáreo	
2.19 Complicações no trabalho de parto	<input type="checkbox"/> 1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não	2.19.1 Qual(is)?	..... .....
2.20 Tipo de analgesia/anestesia durante o trabalho de parto:	<input type="checkbox"/> 1. Sedativos Qual(is)? (.....)	<input type="checkbox"/> 2. Inalatórios Qual(is)? (.....)	
	<input type="checkbox"/> 3. Local (perineal)	<input type="checkbox"/> 4. Bloqueio de pudendos	
	<input type="checkbox"/> 5. Epidural	<input type="checkbox"/> 6. Outras:.....	
2.21 Outras drogas (não analgesia/ anestesia) administradas du- rante o trabalho de parto:	<input type="checkbox"/> 1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não	2.21.1 Qual(is)?	..... .....
2.22 Drogas foram administradas nas 24h após o parto?	<input type="checkbox"/> 1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não	2.22.1 Qual(is)?	..... .....

**PARTE III – História Neonatal**

Responsável pelo preenchimento:

Data:

- 3.1 Sexo do RN:  1. Feminino  2. Masculino  3. Genitália ambígua
- 3.2 Gemelar?  1. Sim  2. Não 3.2.1. Se sim, este é  G1  G2  G3  
(Se for gemelar, repetir somente história neonatal em anexo para os outros RNs)
- 3.3 Peso:     gramas
- 3.4 Comprimento:   ,  cm
- 3.5 Perímetro cefálico:   ,  cm
- 3.6 Apgar: 1<sup>o</sup> min   5<sup>o</sup> min   10<sup>o</sup> min   (se tiver)
- 3.7 Reanimação?  1. Sim  2. Não  
3.7.1 Se sim, qual?  
 1. Oxigênio inalatório  2. Ventilação com máscara  
 3. Entubação  4. Massagem cardíaca  
 5. Drogas Qual(is)?.....
- 3.8 Internação em UTI neonatal?  1. Sim  2. Não  3.8.1 Se sim, n<sup>o</sup> de dias
- 3.9 Procedimentos na sala de parto ou na UTI neonatal  1. Sim  2. Não  
3.9.1 Se sim, qual(is)?  
 1. Cateterismo venoso  2. Cateterismo arterial  
 3. CPAP  4. Oxigenoterapia (após reanimação)  
 5. Ventilação mecânica  6. Fototerapia  
 7. Exsanguíneo transfusão  7. Antibioticoterapia  
 9. Surfactante  10. Drogas inotrópicas  
 11. Anticonvulsivantes  12. Sedativos ou analgésicos  
 13. Cirurgia Qual(is)?.....  
 14. Ecografia cerebral Resultado:.....  
 15. Avaliação oftalmológica Resultado:.....  
 16. Avaliação auditiva Qual?.....  
Resultado:.....
- 3.10 Tipo de alimentação:  1. SM exclusivo  2. Mista  3. Artificial
- 3.11 Apresentou algum(ns) dos seguintes sintomas?
- 3.11.1 Soluços além do usual  1. Sim  2. Não
- 3.11.2 Espirros além do usual  1. Sim  2. Não
- 3.11.3 Moteamento  1. Sim  2. Não
- 3.11.4 Sudorese excessiva  1. Sim  2. Não

- 3.11.5 Hipertermia  1. Sim  2. Não
- 3.11.6 Hipotermia  1. Sim  2. Não
- 3.11.7 Obstrução nasal  1. Sim  2. Não
- 3.11.8 Bradicardia  1. Sim  2. Não
- 3.11.9 Taquicardia  1. Sim  2. Não
- 3.11.10 Sucção deficiente  1. Sim  2. Não
- 3.11.11 Sucção excessiva  1. Sim  2. Não
- 3.11.12 Hiperalerta  1. Sim  2. Não
- 3.11.13 Tremores  1. Sim  2. Não
- 3.12 Instabilidade autonômica (3 ou mais dos sintomas acima descritos)?  1. Sim  2. Não

3.13 Diagnóstico na alta:

- 1: .....
- 2: .....
- 3: .....
- 4: .....
- 5: .....
- 6: .....
- 7: .....

Data da alta:

/   /

3.15 Morte neonatal?

1. Sim  2. Não 3.15.1 Se sim, qual a causa?.....

#### PARTE IV – Uso de Drogas pela Mãe

Responsável pelo preenchimento:

Data:

4.1 Já usou em algum momento de sua vida?

4.1.1  Cigarro

4.1.2  Álcool

4.1.3  Maconha

4.1.4  Cocaína/Crack

4.1.5  Outra droga ilícita. Qual?.....

4.2 Se usou, parou o uso durante a gestação?

1. Sim  2. Não

4.2.1 Se sim, de qual(is) substância(s)?

.....

4.3 Se usou alguma destas na gestação ou 3 meses antes, como o fez?

4.3.1 **Cigarro**: qual a frequência do uso? Especificar em que período (3 meses antes da gestação, 1º, 2º ou 3º trimestre)

1. Diariamente 3 m antes  1º trim  2º trim  3º trim

2. 3-6 dias/semana 3 m antes  1º trim  2º trim  3º trim

3. 1-2 dias/semana 3 m antes  1º trim  2º trim  3º trim

4. Não usou

## 4.3.1.1 Quantas carteiras por dia você fumou? Especificar em que período.

1. 2 ou mais            3 m antes  1º trim  2º trim  3º trim
2. 1½ - menos que 2   3 m antes  1º trim  2º trim  3º trim
3. 1 - menos que 1½   3 m antes  1º trim  2º trim  3º trim
4. ½ - menos que 1    3 m antes  1º trim  2º trim  3º trim

4.3.2 **Maconha:** qual a frequência do uso? Especificar em que período.

1. Diariamente        3 m antes  1º trim  2º trim  3º trim
2. 3-6 dias/semana    3 m antes  1º trim  2º trim  3º trim
3. 1-2 dias/semana    3 m antes  1º trim  2º trim  3º trim
4. 1-3 dias/mês        3 m antes  1º trim  2º trim  3º trim
5. Não usou

## 4.3.2.1 Quantos cigarros de maconha por dia você fumou? Especificar em que período.

1. Mais de 3            3 m antes  1º trim  2º trim  3º trim
2. 1 - 3                    3 m antes  1º trim  2º trim  3º trim
3. Menos de 1            3 m antes  1º trim  2º trim  3º trim

4.3.3 **Álcool:** com que frequência você bebeu? Especificar em que período.

1. Diariamente        3 m antes  1º trim  2º trim  3º trim
2. 3-6 dias/semana    3 m antes  1º trim  2º trim  3º trim
3. 1-2 dias/semana    3 m antes  1º trim  2º trim  3º trim
4. 1-3 dias/mês        3 m antes  1º trim  2º trim  3º trim
5. 1-2 dias/3 meses    3 m antes  1º trim  2º trim  3º trim
6. Não bebeu

## 4.3.3.1 O que você bebeu? Especificar em que período.

1. Vinho/aperitivo    3 m antes  1º trim  2º trim  3º trim   
com vinho
2. Cerveja                3 m antes  1º trim  2º trim  3º trim
3. Destilados (licor, uísque,   3 m antes  1º trim  2º trim  3º trim   
cachaça, vodka)

## 4.3.3.2 Você bebeu mais de 5 drinques de uma vez só? Especificar em que período.

1. Sim                    3 m antes  1º trim  2º trim  3º trim
2. Não

## 4.3.3.2.1 Se sim, quantas vezes isto ocorreu em cada trimestre?

3m antes   1º trim   2º trim   3º trim

## 4.3.3.3 Descreva quanto você usualmente bebeu em cada trimestre?

## 4.3.3.3.1 Vinho/aperitivo com vinho

1. Nº de garrafas 3m antes   1º trim   2º trim   3º trim  2. Nº de cálices 3m antes   1º trim   2º trim   3º trim  

## 4.3.3.3.2 Cerveja

1. Nº de garrafas (600 ml) 3m antes   1º trim   2º trim   3º trim  2. Nº de latas (355 ml) 3m antes   1º trim   2º trim   3º trim  

## 4.3.3.3.3 Destilados

1. Nº de garrafas 3m antes   1º trim   2º trim   3º trim  2. Nº de copos pequenos 3m antes   1º trim   2º trim   3º trim  4.3.4 **Cocaína**: com que frequência você usou? Especificar em que período.1. Diariamente 3 m antes  1º trim  2º trim  3º trim 2. 3-6 dias/semana 3 m antes  1º trim  2º trim  3º trim 3. 1-2 dias/semana 3 m antes  1º trim  2º trim  3º trim 4. 1-3 dias/mês 3 m antes  1º trim  2º trim  3º trim 5. 1-2 dias/3 meses 3 m antes  1º trim  2º trim  3º trim  6. Não usou

## 4.3.4.1 Como você usou? Especificar em que período.

1. Aspirou 3 m antes  1º trim  2º trim  3º trim 2. Fumou a base livre (*crack*) 3 m antes  1º trim  2º trim  3º trim 3. Injetou-se 3 m antes  1º trim  2º trim  3º trim 

## 4.3.4.2 Nos dias em que você mais usou, quanto você usou?

Nº de "pedras"   Nº de gramas    Nº de pacotes  Nº de injeções (picadas)   Nº de linhas aspiradas (carreirinhas)  4.3.4.3. Você usou cocaína com outra droga?  1. Sim  2. Não

## 4.3.4.3.1 Se sim, marque todas as drogas usadas. Especificar em que período.

1. Cigarro 3 m antes  1º trim  2º trim  3º trim 2. Maconha 3 m antes  1º trim  2º trim  3º trim 3. Álcool 3 m antes  1º trim  2º trim  3º trim 4. Outra:..... 3 m antes  1º trim  2º trim  3º trim 

## 4.3.4.4 Realizou algum tipo de tratamento tentando parar o uso ou diminuí-lo?

 1. Sim  2. Não

4.3.4.4.1 Se sim, qual foi?.....

## APÊNDICE 5

### Formulário para Preenchimento de Dados sobre a Coleta do Mecônio

NÚMERO DO CASO NA PESQUISA: .....

#### LEIA COM ATENÇÃO E ANEXE ESTA PÁGINA A TODA FOLHA OU PRONTUÁRIO DE RECÉM-NASCIDOS

Este recém-nascido está participando do projeto de pesquisa número 98.145 aprovado pelas Comissões Científica e de Pesquisa e Ética em Saúde do HCPA.

Seu primeiro mecônio deverá ser coletado. Só em caso de extrema dificuldade na coleta ou se o primeiro mecônio não tiver sido coletado, o segundo deverá ser coletado.

A coleta deverá ser realizada com uma espátula de madeira (abaixador de língua) diretamente da fralda, da pele ou do campo cirúrgico do RN, o peso mínimo será de duas gramas, deverá ser armazenado em um frasco plástico estéril com etiqueta onde constem o número do registro da mãe, o nome da mãe e a data e hora do nascimento do RN; no caso de RN gemelar, ainda colocar a ordem de nascimento (G1/G2/G3). O frasco deve ser mantido refrigerado até que um membro da equipe de pesquisa venha buscá-lo. Não é necessário que se forneça quaisquer informações a familiares da paciente, pois estas serão devidamente repassadas pelos membros da equipe de pesquisa.

É importantíssimo que a pessoa que coletar mecônio deste RN preencha os dados a seguir listados:

O mecônio já foi coletado? Sim ( )

Se já foi, foi o da primeira evacuação do RN? Sim ( ) Não ( )

Quais foram a data e a hora da coleta? Data...../...../..... Hora:.....

Qual foi o setor da coleta?

( ) CO ( ) Berçário ( ) AC

Muito obrigada pela sua colaboração!

**MANTENHA ESTA FOLHA ANEXADA AO PRONTUÁRIO DO RN**

## APÊNDICE 6

### Formulário para os Resultados dos Testes Meconiais

RN de: .....  
Ordem de nascimento se gemelar: 1 ..... 2 .....  
Registro: .....  
Número na pesquisa: .....  
Data de nascimento: ..... Hora: .....  
Data da testagem do mecônio: ..... Hora: .....  
Responsável pela testagem: .....

FPIA 1) ..... Data: ...../...../..... Hora:.....

2) ..... Data: ...../...../..... Hora:.....

## **8 ANEXOS**

---



Anexo 1

Certificado do Programa de Treinamento da NNNS

NICU NETWORK NEUROBEHAVIORAL SCALE

This is to certify that

Gabrielle Bochese da Cunha

has completed the Training Program in

**NICU NETWORK NEUROBEHAVIORAL SCALE**

sponsored by



*Brown University School of Medicine*

and

*Women & Infants Hospital*

Zack Boukydis  
Zack Boukydis, Ph.D.  
Training Director

Date 6.17.98

Barry M. Lester  
Barry M. Lester, PhD  
Program Director

## Anexo 2

### Certificado do Treinamento Avançado da NNNS



**BROWN UNIVERSITY**  
Providence, Rhode Island 02912

C. F. Zachariah Boukydis, Ph.D.  
Infant Development Center  
Women & Infants Hospital  
Brown University School of Medicine

November 27 1998

To Whom It May Concern:

Dr. Gabrielle Bocchese da Cunha has completed advanced training in the use of the Neonatal Network Neurobehavioral Scale with high-risk substance-exposed and preterm infants during the week of November 23-27, 1998.

Yours sincerely:

C. F. Zachariah Boukydis, Ph.D.  
Assistant Professor