



ARTIGO DE REVISÃO

Exposição pré-natal à cocaína: revisão dos efeitos neurocomportamentais

Prenatal exposure to cocaine: review of the neurobehavioral effects

Newra T. Rotta¹, Gabrielle B. Cunha²

Resumo

Objetivos: Estudar a exposição pré-natal à cocaína com ênfase nos seus efeitos neurocomportamentais.

Métodos: Revisão bibliográfica dos últimos 15 anos, abordando o tema por meio do sistema Medline e procura direta.

Resultados e conclusões: Conforme os dados da literatura mundial, a exposição pré-natal à cocaína apresenta uma incidência de até 13,5% e os efeitos no recém-nascido são em grande parte sobre o desenvolvimento do sistema nervoso. Os pediatras e as subespecialidades pediátricas devem conhecer as conseqüências da exposição a fim de poder diagnosticar e alterar o prognóstico dessas crianças.

J. pediatr. (Rio J.). 2000; 76(3): 179-184: cocaína, exposição materna, comportamento infantil, desenvolvimento infantil.

Abstract

Objective: To study prenatal cocaine exposure, emphasizing its behavioral effects.

Methods: Literature review of the last 15 years, through Medline and direct search.

Results and conclusions: According to the literature, the incidence of prenatal cocaine exposure is up to 15.5%, and its effects on the newborn are particularly on the development of the nervous system. Pediatricians and sub-specialists must know the consequences of such exposure in order to diagnose and affect the prognosis of these children.

J. pediatr. (Rio J.). 2000; 76(3): 179-184: cocaine, maternal exposure, child behavior, child development.

Introdução

A exposição pré-natal a drogas pode potencialmente levar o recém-nascido a apresentar sintomas relacionados a intoxicação ou a abstinência. Essa situação se constitui num enorme problema de saúde pública desde as décadas de 1970 e 1980. Na verdade, historicamente, o problema vem diminuindo em termos de incidência. A literatura demonstra que desde 1985, quando a taxa de exposição pré-natal à cocaína era de 15%, ocorreu um significativo decréscimo, sendo que no ano de 1996 foi de 3%. No entanto, esse decréscimo só tem sido observado em populações fora dos grupos de risco¹. Mesmo se considerarmos a taxa de exposição intra-uterina como sendo igual a 3% atualmente, os custos sociais e econômicos gerados por essa situação são altíssimos, merecendo toda a atenção dos profissionais de saúde da área materno-infantil. Além de diversos efeitos

negativos na saúde da gestante e do bebê, estudos demonstram um aumento dos custos neonatais em até dez vezes quando ocorreu exposição. Os problemas psicossociais, médicos e educacionais crônicos dessas crianças expostas são provavelmente muito mais caros e incapacitantes^{2,3}.

Farmacologia

A cocaína é a benzoimetilecgonina ou cloridrato de cocaína, um alcalóide derivado das folhas das plantas do gênero eritroxilon. Pode ser utilizada em duas formas: como cloridrato de cocaína ou como o alcalóide de cocaína altamente purificado que é a base livre, vulgarmente chamada de *crack*. O cloridrato de cocaína pode ser administrado por via oral, por via endovenosa e através de aspiração, já a base livre é inalada.

A cocaína atravessa a barreira hemato-encefálica, assim como a placentária, atingindo concentrações cerebrais até quatro vezes as plasmáticas⁴.

1. Professora Adjunta do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

2. Mestranda do Curso de Pós-Graduação em Medicina: Pediatria - UFRGS.

A atividade das enzimas colinesterase hepática e plasmática, que metabolizam a cocaína, e, conseqüentemente, a taxa de eliminação, são mais baixas na gestante, no feto e em recém-nascidos (RN) de cobaias em pesquisas experimentais. Inexistem publicações a respeito em seres humanos. Recém-nascidos de mães que utilizaram cocaína até dois dias antes do nascimento excretam seus metabólitos por até sete dias⁵. Para pesquisa de exposição pré-natal, dosagens urinárias podem detectar essa exposição nas últimas 72 horas; dosagens realizadas no mecônio, nos últimos dois trimestres da gestação e, mais recentemente, a pesquisa no cabelo do recém-nascido detecta esses metabólitos quando a exposição ocorreu inclusive no primeiro trimestre da gestação⁶⁻¹¹.

Os efeitos da cocaína ocorrem através de quatro mecanismos básicos. Ela impede a recaptção da adrenalina e da noradrenalina nas terminações nervosas pré-sinápticas, ativando os efeitos adrenérgicos e causando os principais sintomas da intoxicação como a hipertensão, a taquicardia e a vasoconstrição. O segundo mecanismo impede a recaptção da dopamina através de ligação com o carreador, ocorrendo acúmulo nas fendas sinápticas e ativação do sistema dopaminérgico, que causa euforia através do envolvimento tanto de vias mesolímbicas como mesocorticais. Com o uso crônico, no entanto, ocorre diminuição da dopamina nas terminações nervosas, causando disforia e a constante necessidade da droga. A cocaína ainda impede a homeostase da serotonina através do bloqueio do triptofano, que é seu precursor, e da própria serotonina, causando alterações no sono, como o decréscimo da necessidade deste, e se sobrepondo aos efeitos excitatórios da dopamina. Finalmente, como quarto mecanismo, ocorre ação da droga no sistema nervoso periférico, bloqueando o aumento da permeabilidade ao sódio e, desta forma, a propagação dos impulsos nervosos, o que causa o efeito anestésico e, especula-se, ocasiona alguns dos efeitos cerebrovasculares da droga⁵.

Mirochnick, em 1991, demonstrou um aumento da atividade das catecolaminas em bebês expostos à cocaína e Needlman, em 1993, encontrou uma diminuição significativa de metabólitos da dopamina no líquido de RN expostos à cocaína^{12,13}.

Efeitos pré-natais

O uso da cocaína causa efeitos deletérios tanto na gestante quanto no feto. Geralmente as conseqüências são multifatoriais.

Pode ocorrer hipertensão, taquicardia e hipertermia maternas e fetais; como conseqüência destes ou por efeito direto da droga, ocorre diminuição do fluxo sanguíneo uterino, hipoxemia fetal, malformações, abortamento, morte fetal, descolamento prematuro de placenta, prematuridade, crescimento intra-uterino retardado, diminuição do comprimento médio dos recém-nascidos, microcefalia, alterações eletrocardiográficas no RN, aumento do risco para

enterocolite necrotizante e síndrome de morte súbita do lactente, além de causar aumento na taxa de internação em unidades de tratamentos intensivos neonatais¹⁴⁻²¹.

Cofatores como a pobreza, a ausência de cuidados pré-natais, a má nutrição, as infecções congênicas, o uso de outras drogas concomitantemente e as doenças mentais, usualmente associados, agem sinergicamente, aumentando a morbi-mortalidade²²⁻²⁴.

No feto, o desenvolvimento de cada parte do cérebro ocorre em oito estágios, alguns dos quais continuam na vida pós-natal. São eles: indução da placa neural, proliferação celular (dos neurônios e da glia), migração celular, agregação celular, maturação neuronal, sinaptogênese, redução ou morte celular e o processo de eliminação⁴. Segundo Volpe, o desenvolvimento cerebral ocorre em três fases⁵. A primeira delas é a proliferativa, entre os primeiros 2 a 4 meses de gestação em relação aos neurônios e entre 5 meses a 1 ano pós-natal em relação às células gliais. A segunda é a fase de migração celular, estendendo-se do terceiro ao quinto mês de gestação, e a terceira envolve a organização e o remodelamento, quando eventos progressivos como a sinaptogênese são contrabalançados por eventos regressivos ou remodeladores, onde certos processos cerebrais não utilizados são eliminados. Esta terceira fase inicia por volta do sexto mês de gestação e se estende por vários anos, sendo crítica para o desenvolvimento final dos circuitos cerebrais. A maioria do crescimento cerebral pós-natal acontece nos primeiros 3 ou 4 anos de vida, mas mudanças na mielinização e na área cortical continuam durante toda a vida.

As modificações resultantes de intervenções, sejam elas traumáticas, por exposição a substâncias tóxicas ou por experiências vividas, estão intimamente relacionadas com o estágio de desenvolvimento em que o sistema nervoso central (SNC) se encontra no momento da exposição. Dessa forma, a exposição durante a primeira metade da gestação afeta a citogênese e a histogênese, e a exposição após este período age na diferenciação e no crescimento de áreas específicas do cérebro^{25,4}.

A cocaína pode afetar a formação e o remodelamento do cérebro através do efeito no metabolismo das monoaminas e, ainda, atuar na ontogênese do sistema neurotransmissor. Nos seres humanos, no final do segundo mês de gestação, podem ser detectadas a norepinefrina e a serotonina e, tanto no feto humano como nos animais, os neurônios monoaminérgicos influenciam a proliferação e a diferenciação celular no *locus cerúleos*, no núcleo *raphe* e na substância nigra. O tratamento de cobaias gestantes com cocaína resulta num aumento na densidade das fibras catecolaminérgicas em áreas cerebrais como o córtex parietal, o hipocampo e o córtex cingular com significado clínico ainda não esclarecido^{25,4}.

A serotonina também tem influência sobre o desenvolvimento neuronal. A inibição da síntese da serotonina está relacionada com atrasos na diferenciação celular. Em culturas celulares e em estudos *in vivo*, foi demonstrada uma

redução na densidade das fibras serotonérgicas no córtex e no hipocampo por efeito da cocaína⁴.

Ocorrem várias alterações comportamentais em seres humanos e animais expostos, o que denota um provável efeito na atividade da dopamina, que desempenha papel importante na modulação dos níveis de atividade⁴.

Efeitos teratogênicos em fetos expostos à cocaína foram demonstrados em pesquisas. A anormalidade cerebral mais freqüente é a microcefalia, causada por alteração na proliferação celular e demonstrada em até 16% dos RN comparados com 6% dos controles, mesmo após terem sido afastados através de análise estatística os fatores de confusão. Ocorre crescimento intra-uterino retardado simétrico, sendo demonstrada, inclusive, uma forma não usual, que é o perímetro cefálico proporcionalmente menor que o crescimento somático. A exposição durante a formação do tubo neural, entre a terceira e a quarta semana gestacional, pode levar à formação de mielomeningocele e encefalocele. Distúrbios na migração neuronal (3-5 meses) e no desenvolvimento prosencefálico (2-3 meses) como agenesia de corpo caloso, ausência de septo pelúcido, displasia septo-ótica, esquizencefalia, hipoplasia do nervo ótico, disgenesia e coloboma da retina foram relatados, podendo ser os dois últimos mais freqüentes do que se suspeita, pois não se faz fundoscopia de rotina no RN, e as técnicas de imagem existentes até o momento não detectam essas anormalidades. Ainda, distúrbios na diferenciação do sistema nervoso (a partir do quinto mês gestacional), causando distúrbios permanentes, como defeitos na aquisição da linguagem e na memória, são demonstrados em estudos neurocomportamentais, neurofarmacológicos, neuroquímicos e fisiológicos em cobaias e em seres humanos. Não se sabe, até o momento, qual o mecanismo ou os mecanismos básicos causadores desses efeitos teratogênicos, mas supõe-se que a hipoxemia, as alterações na síntese do DNA em algumas regiões cerebrais e as alterações nos neurotransmissores possam estar envolvidas⁵.

Outro grupo de lesões que podem ocorrer no SNC de bebês expostos são as lesões destrutivas. Enfartos cerebrais, principalmente na região da artéria cerebral média, ocorrendo em épocas variáveis do período pré-natal, já foram relatados em muitos estudos⁵. Dixon & Bejar, em 1989, estudaram um grupo de 32 RN através de ultrasonografia cerebral realizada até o terceiro dia de vida e relataram enfartos cerebrais em 6% dos bebês, 161 com lesões cavitárias, 12% com dilatações ventriculares, 12% com hemorragias subaracnóideas, 12% com hemorragias subependimárias e 12% com hemorragias intraventriculares²⁶. Num estudo realizado com RN de muito baixo peso foi comprovado maior risco para o desenvolvimento de hemorragias intraventriculares²⁷. McLenan et al., em 1994, assim como King et al., em 1995, obtiveram resultados contraditórios, isto é, não encontraram aumento na prevalência ou gravidade de hemorragias intraventriculares e de anormalidades nas ultra-sonografias cerebrais. O mecanismo das lesões destrutivas é multifatorial^{28,29}. Hipoxe-

mia, vasoespasmos, alterações nos canais de sódio e efeito direto levando à morte neuronal atuam conjuntamente^{30,5}.

Efeitos pós-natais

Não foi demonstrada ainda uma síndrome de abstinência à cocaína; pensa-se que os efeitos observados no RN exposto estão relacionados ao efeito direto da droga. Em adultos sabe-se que a abstinência é mediada por neurotransmissores como a dopamina e a serotonina, mas nenhum estudo que caracterize a síndrome de abstinência à cocaína nos RN foi publicado até o momento^{1,31}.

Alterações eletroencefalográficas foram encontradas em dois estudos^{32,33}.

O estudo dos efeitos neurocomportamentais é bastante recente e persistem muitas questões contraditórias, como a respeito dos efeitos relacionados a cada etapa da gestação e também sobre a persistência das alterações nos neurotransmissores. A exposição pode causar efeitos precoces por alterações no desenvolvimento do SNC que poderão ser minimizados através de mecanismos compensatórios ou alterações que se tornam mais evidentes à medida que o tempo passa, quando o SNC afetado é incapaz de desenvolver-se para dar substrato às novas capacidades a serem adquiridas⁴.

Em relação aos efeitos neurocomportamentais, não foram observadas diferenças entre sexos. Caracteristicamente esses bebês são pouco responsivos e quando alertas, facilmente irritáveis e difíceis de interagir. Eles podem apresentar-se com uma síndrome neurológica caracterizada por alterações do sono, tremores, dificuldades na alimentação, irritabilidade e, eventualmente, crises convulsivas; geralmente mais acentuada no segundo dia de vida e auto-limitada^{5,4}. Estudos com a Escala Neurocomportamental de Brazelton (NBAS) demonstraram aumento na labilidade dos estados de consciência, aumento de respostas motoras bruscas (*startles*), dificuldades na orientação e na habituação; entretanto, os resultados foram variáveis e não se confirmaram^{31,4,34}.

As características acústicas do choro dos RN expostos foram estudadas por Lester et al. em 1991³⁵. Através deste estudo, pode-se confirmar dois padrões comportamentais, um caracterizado por um aumento na excitabilidade por efeito direto da droga e outro por um funcionamento deprimido relacionado à má nutrição e ao retardo de crescimento intra-uterino a que estes bebês são submetidos. O padrão excitável apresenta choro com maior duração, com freqüência fundamental mais alta, e o padrão deprimido caracteriza-se por maior latência, menor amplitude e mais características disfônicas.

Em revisão feita por Lester, La Gasse e Bigsby, em 1998, foram analisados 76 estudos sobre o desenvolvimento de crianças expostas à cocaína no período pré-natal, envolvendo somente pesquisas originais, com grupo controle, com análise estatística adequada e publicadas em revista indexada. Várias medidas foram utilizadas na ava-

liação dos bebês²⁴. Foram elas: NBAS, *Neonatal Abstinence Score* (NAS), Escala de Abstinência de Finnegan, Escala de Bayley, Teste de Inteligência para Lactentes de Fenegan, quociente de desenvolvimento, apego, atividades lúdicas, temperamento, Stanford Binet, interação mãe-bebê, sono, ambiente cuidador, Mc Carthy, habituação, *Denver Development Screen*, alimentação, *Movement Assessment Inventory*, choro, glabella e sucção. Dentre estes, somente a NBAS e as medidas de abstinência foram utilizadas em mais de 10 pesquisas, e ambas são medidas aplicadas no período neonatal. A NBAS mostrou efeitos significativos em 10 dos 12 estudos realizados, mas os resultados não se confirmaram entre os diferentes estudos e somente 51% dos examinadores estavam cegos para o status de exposição do RN. Já os índices de abstinência estiveram presentes em 10 de 18 estudos, mas provavelmente estavam relacionados com os efeitos dos opióides aos quais os RN haviam sido expostos. A Escala de Bayley não demonstrou alterações em 5 das 8 pesquisas, e em 7 de 9 pesquisas que avaliaram o temperamento encontrou-se efeito relacionado a exposição à cocaína.

Em 1993 foi criada uma escala que visava a detectar as características particulares desse grupo de bebês expostos a substâncias intra-útero. Esta escala, chamada *Neonatal Intensive Care Unit Network Neurobehavioral Scale* (NNNS), surgiu a partir de outros instrumentos de pesquisa, como a NBAS, a *Neurobehavioral Assessment of the Preterm Infant* (NAPI), a *Assesment of Preterm Infant Behavior* (APIB), *Neurological Examination of the Maturity of Newborn Infants*, de Amiel-Tison, de 1968, e *Neurological Examination of the Full-Term Newborn Infant* de Prechtl, de 1977. Esta escala pode ser utilizada em bebês entre 34 e 44 semanas gestacionais e foi especialmente adaptada para bebês de risco, sendo utilizada atualmente na pesquisa intitulada *Maternal Lifestyles Study*, coordenada pelo *National Institute of Child Health and Human Development*, nos Estados Unidos. Napiorkowski et al., em 1996, descreveram alterações no tônus muscular e nas capacidades motoras após a orientação e sinais de *stress*, assim como os padrões de excitabilidade e de letargia já descritos, utilizando a escala acima³⁶.

Alterações no padrão respiratório e na excitabilidade dos bebês expostos têm demonstrado aumento na incidência da síndrome de morte súbita do lactente. Cinco estudos demonstraram incidências de 15%, 0,9%, 0,8%, 0,5% e 0,4%⁵.

Efeitos a longo prazo

Sabe-se muito pouco a respeito dos efeitos da exposição pré-natal à cocaína ao longo do desenvolvimento das crianças. Os poucos estudos publicados até o momento são ainda inconclusivos e com falhas metodológicas.

Os temas principais estudados nas pesquisas de seguimento desses bebês envolvem o problema do uso de várias

drogas concomitantes, os fatores de confusão e agravantes assim como os fatores protetores.

Demonstrou-se que distúrbios familiares, violência e a qualidade das respostas maternas, esta última intimamente ligada ao nível educacional da mãe, são os principais fatores modificadores dos efeitos da exposição à droga.

Lester et al. citam que, dos 9 estudos existentes em que foi realizado o seguimento dos bebês expostos até três a seis anos com testes usuais para o desenvolvimento cognitivo, apenas um mostrou efeito significativo, com escores menores^{24,37,38}. Em sete destes, foi aplicada subescala para avaliação da linguagem observando-se diferença significativa em cinco. Diferenças na linguagem mostraram-se crescentes até os 4 anos e meio.

Níveis mais altos de ansiedade, depressão, sintomas de abstinência e de *stress* foram relatados pelas mães, além de dificuldade de concentração, de cooperação em atividades e de auto-regulação.

Foi demonstrada atitude mais desordenada durante a atividade lúdica, assim como menos representações. A Escala de Bayley aplicada aos 2 anos não demonstrou diferenças significativas. O *Psychomotor Development Index* (PDI) aos 30 meses de vida não demonstrou diferenças entre expostos e não expostos.

O estudo de fatores protetores iniciou em 1990 e os primeiros resultados foram publicados em 1996³⁹. Resumindo-se, pode-se listar os principais fatores de resiliência encontrados:

- diagnóstico apropriado dos problemas familiares e da criança;
- atitudes não críticas por parte dos profissionais que estejam atendendo cada caso;
- expectativas realistas, dentro das possibilidades pessoais, para a criança e seus pais;
- período menor de exposição pré-natal, tratamento adequado para os pais e recuperação destes;
- sucesso precoce na melhora das atividades de auto-regulação e regulação mútua entre o bebê e seu cuidador;
- apego seguro e respostas adequadas às necessidades do bebê;
- não exposição à violência domiciliar;
- apoio especializado aos pais e aos profissionais que trabalham com estas famílias;
- cuidados ao bebê sob a responsabilidade do pediatra ou outro profissional com bom vínculo e facilidade de acesso, ao invés de equipes.

Conclusão

Os dados existentes até o momento são resultados de pesquisas com lactentes, sendo raros os estudos de seguimento. A cocaína, na verdade, é um marcador de risco, que inclui fatores ambientais que afetam o desenvolvimento da

criança assim como o fator exposição. Os estudos existentes não conseguem diferenciar os efeitos da droga e os do meio. Além disso, conseqüências do uso da cocaína, como o baixo peso ao nascer, podem por sua vez afetar o comportamento.

Mesmo com vários problemas metodológicos, as pesquisas existentes demonstraram efeitos neurocomportamentais, mas estes tendem a desaparecer com o tempo.

O cérebro do RN é capaz de adaptar-se e compensar ao menos alguns insultos biológicos. Juntos, tanto a plasticidade cerebral, quanto os cuidados adequados podem compensar algumas ou todas as conseqüências da exposição.

Perspectivas futuras

No mundo, atualmente, estudos de seguimento desses RN expostos estão ocorrendo. A principal ênfase desses estudos é encontrar os fatores de resiliência citados, assim como os reais efeitos da droga, eliminando fatores de confusão.

Aqui no Brasil, estes dados motivaram que, no curso de pós-graduação em pediatria da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, esteja se desenvolvendo uma pesquisa em que se procura, inicialmente, estudar a epidemiologia da exposição pré-natal à cocaína e, em um segundo momento, diagnosticar, no nosso meio, as características neurocomportamentais dos RN expostos. Este estudo está sendo realizado pelos autores desta revisão e se encontra em fase final de coleta de dados.

Referências bibliográficas

- American Academy of Pediatrics. Neonatal drug withdrawal. *Pediatrics* 1998;101:1079-88.
- Calhoun C, Watson P. The cost of maternal cocaine abuse: I. perinatal cost. *Obstet Gynecol* 1991;78:731-4.
- Phibbs CS, Bateman DA, Schwartz RM. The neonatal costs of maternal cocaine use. *J Am Med Assoc* 1991;266:1521-6.
- Mayes LC. Neurobiology of prenatal cocaine exposure. Effect on development monoamine systems. *Infant Mental Health Journal* 1994;15:121-33.
- Volpe JJ. Effect of cocaine use on the fetus. *N Engl J Med* 1992;327: 399- 407.
- Ostrea EM, Brady M, Parks PM, Asensio DC, Naluz A. Drug screening of meconium in infants of drug-dependent mothers: an alternative to urine testing. *J Pediatr* 1989;115:474-7.
- Ostrea EM, Brady M, Gause S, Raymundo AL, Stevens M. Drug screening of newborns by meconium analysis: a large-scale, prospective, epidemiologic study. *Pediatrics* 1992; 89:107-13.
- Ostrea EM, Romero Am, Yee H. Adaptation of the meconium drug test for mass screening. *J Pediatr* 1993;122:152-4.
- Ostrea EM, Morales V, Ngoumna E. Use of biological markers in assessing drug abuse. In: NIDA Resource Center for Health Services Research 1997.
- Parks PM, Brady MJ. Rapid isolation and detection of drugs in meconium of infants of drug-dependent mothers. *Clin Chem* 1988; 34: 2372-3.
- Ryan RM, Wagner CL, Schultz JM, Varley J, Dipreta J, Sherer DM, et al. Meconium analysis for improved identification of infants exposed to cocaine in utero. *J Pediatr* 1994;125:35-440.
- Mirochnick M, Meyer J, Cole J, Herren T, Zuckerman B. Circulating catecholamine concentrations in cocaine-exposed neonates: a pilot study. *Pediatrics* 1991;88:481-5.
- Needman 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; 92:55-60.
- Chasnoff IR, Burns KA, Burns WJ. Cocaine use in pregnancy: perinatal morbidity and mortality. *Neurobehav, Toxicol Teratol* 1987; 9:291-3.
- Cohen HR, Green JR, Crombleholme WR. Peripartum cocaine use: estimating risk of adverse pregnancy outcome. *Int J Gynaecol Obstet* 1991;35:51-4.
- Hadeed AJ, Siegel SR. Maternal cocaine use during pregnancy: effect on the newborn infant. *Pediatrics* 1989;84: 205-10.
- Mac Gregor SN, Keith LG, Chasnoff IJ, Rosner MA, Chisum GM, Shaw P, et al. Cocaine use during pregnancy: adverse perinatal outcome. *Am J Obstet Gynaecol* 1987;157:686-0.
- Mac Gregor SN, Keith LG, Bachicha JÁ, Chasnoff IJ. Cocaine abuse during pregnancy: correlation between prenatal care and perinatal outcome. *Obstet Gynecol* 1989;74:882-5.
- 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.
- Ryan L, Ehrlich S, Finnegan L. Cocaine abuse in pregnancy: effects on the fetus and newborn. *Neurotoxicol Teratol* 1987;9:295-9.
- 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;172:19-27.
- Sison CG, Ostrea EM, Reyes MP, Salari V. The resurgence of congenital syphilis: a cocaine-related problem. *J Pediatr* 1997;130:289-92.
- Naud P, Sprinz E, Nonnenmacher B, Diehl CF, Chaves EM, Bisotto M, et al. Perfil sexual das mulheres HIV positivas do ambulatório de doenças sexualmente transmissíveis do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. *Rev Hosp Clin Porto Alegre* 1993;13:77-9.
- Lester BM, La Gasse LL, Bigsby R. Prenatal cocaine exposure and child development: what do we know and what do we do? In: *Sem Speech Lang* 1998;19:123-46.
- Dixon SD. Neurological consequences of prenatal stimulant drug exposure. *Infant Mental Health Journal* 1994; 15: 134-145.
- Dixon SD, Bejar R. Echoencephalographic findings in neonates associated with maternal cocaine and methamphetamine use: incidence and clinical correlates. *J Pediatr* 1989;115:771-8.
- Singer LT, Yamashita TS, Hawkins S, Cairns D, Baley J, Kliegman R. Increased incidence of intraventricular hemorrhage and developmental delay in cocaine-exposed, very low birth weight infants. *J Pediatr* 1994;124:765-71.
- Mclenan DA, Ajayi AO, Rydman RJ, Pildes RS. Evaluation of the relationship between cocaine and intraventricular hemorrhage. *J Natl Med Assoc* 1994;86:281-7.
- 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;96:259-64.

30. Van De Bor M, Walther FJ, Sims ME. Increased cerebral blood flow velocity in infants of mothers who abuse cocaine. *Pediatrics* 1990;85:733-6.
31. Mayes LC, Granger RH, Frank MA, Schottenfeld R, Bornstein MH. Neurobehavioral profiles of neonates exposed to cocaine prenatally. *Pediatrics* 1993; 91:778-83.
32. Legido A, Clancy RR, Spitzer AR, Finnegan LP. Electroencephalographic and behavioral-state studies in infants of cocaine-addicted mothers. *ADJC* 1992;146:748-52.
33. Salamy A, Eldredge L, Anderson J, Bull D. Brain-stem transmission time in infants exposed to cocaine in utero. *J Pediatr* 1990;117:627-9.
34. 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: 76-83.
35. Lester BM, Corwin MJ, Sepkoski C, Seifer R, Peucker M, McLaughlin S, et al. Neurobehavioral syndromes in cocaine-exposed newborn infants. *Child Dev* 1991;62:694-705.
36. 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;98:71-5.
37. Lester BM, La Gasse LL, Seifer R. Cocaine exposure and children: the meaning of subtle effects. *Science* 1998; 282: 633-4.
38. Lester BM. The maternal lifestyle study. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 246:296-305.
39. Olson C, Burgess DM. Early intervention for children prenatally exposed to alcohol and other drugs. In: Guralnick MJ. The effectiveness of early intervention. Paul Brookes Publishing Co; 1997. p. 109-46.

Endereço para correspondência:

Dra. Newra Tellechea Rotta,
Rua Mariante 239, conj. 202
Bairro Moinhos de Vento
CEP 90430-181 - Porto Alegre - RS