

Efeitos Neurológicos da Exposição Pré-Natal à Cocaína/Crack

Neurological Effects of Exposure to Prenatal Cocaine/Crack

Juliana Cristina Matos

Josiane Medeiros de Mello

Juliana Vanessa Perles Colombo

Silvana Regina de Melo

srmelo@uem.br

Resumo

A cocaína e o crack (mistura de cloridrato de cocaína e bicarbonato de sódio) são drogas utilizadas em diferentes partes do mundo que se tornaram um sério problema de saúde pública. Dentre vários problemas destaca-se o uso por mulheres no período da gestação resultando em diversos efeitos que acarretam em prejuízos à saúde da gestante e do bebê. As consequências são problemas psicossociais, médicos e educacionais crônicos dessas crianças que foram expostas. Dessa forma torna-se relevante verificar o que mostra a literatura acerca dos efeitos neurobiológicos, cognitivos e comportamentais em recém-nascidos gerados sob a influência de drogas ilícitas como cocaína e crack, pois este já se configura como problema de saúde pública em nosso país e em nossa cidade. Tal estudo de revisão utilizou como metodologia o levantamento bibliográfico a partir de publicações de livros, periódicos e demais documentos científicos. Os efeitos provocados pelo uso de droga remetem ao efeito neurotóxico produzindo o que se considera neuroplasticidade negativa, com consequências em nível celular, funcional e comportamental.

Palavras-chave

Cocaína, Gravidez, Efeitos Neurológicos.

Abstract

The cocaine and crack (cocaine hydrochloride and sodium bicarbonate) are drugs used in different places in the world, and have been a serious public healthy problem. Among various problems highlight the use by women during pregnancy, resulting in several negative effects on the health of the mother and fetus. The consequences are psychosocial, health and

educational chronicles problems of these children who were exposed. It is important to check the literature about neurobiological and cognitive effects in newborn infants who were generated under the influence of illicit drugs like cocaine and crack, because it already is configured as public health problem in our country and in city.

This study reviews the methodology used as literature from publications of books, journals e other scientific documents. The effects of drug use refer to the neurotoxic effect producing what has been considered negative neuroplasticity, with consequences at the cellular level, functional and behavioral.

Keywords:

Cocaine, Pregnancy, Neurological Effects.

INTRODUÇÃO

A cocaína é a benzoimetilecgonina ou cloridrato de cocaína, alcalóide derivado de 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, popularmente chamada de crack. O cloridrato de cocaína pode ser administrado por via oral, endovenosa e através de aspiração, e a base livre é inalada (Rotta & Cunha, 2000). A denominação crack surgiu nos Estados Unidos por volta de 1980 quando o derivado químico em forma de pedras era aquecido, ocasião em que estalava, originando o nome crack (Dattel, 1990, Volpe, 1992, Singer, 1993).

De acordo com relatório da Associação Brasileira de Psiquiatria (2011) a cocaína e crack são consumidos por 0,3% da população mundial, sendo que a maior parte dos usuários concentra-se nas Américas (70%) e, na última década, o número de usuários aumentou. Entre os países emergentes, o Brasil é o maior mercado na América do Sul. Os levantamentos domiciliares nacionais, no período de 2001 a 2005, realizados pelo Centro de Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas (CEBRID), demonstraram que o consumo de crack dobrou e que a região sul foi a mais atingida, aumentando o uso na vida de 0,5% para 1,1%, seguida pela região sudeste, com 0,8%. Na região norte, observou-se o maior uso de merla (1,0%), outra forma de cocaína fumada.

A cocaína é classificada como droga estimulante do sistema nervoso central (SNC), que provoca aumento no estado de vigília, da atividade motora e outros sintomas excitatórios. Em doses mais elevadas chegam a produzir sintomas perturbadores do SNC, tais como delírios e alucinações. A droga estimulante mais usada por jovens em situação de rua é a cocaína e seus derivados, como cloridrato, crack, merla etc (Carlini, 1994 apud Carlini et al., 2001). A cocaína é utilizada em diferentes partes do mundo e tornou-se um sério problema de saúde pública. Um dos problemas mais graves é o uso de tais drogas por mulheres no período da gestação, pois a cocaína atravessa a barreira hematoencefálica e pode afetar a formação do conceito. No entanto até 1980 a cocaína não era considerada nociva para os recém-nascidos.

De acordo com Mayes (1994) o desenvolvimento do sistema nervoso é complexo e dinâmico. Ele é sensível a intervenções externas como exposição às substâncias tóxicas como drogas estimulantes, e as consequências na formação do feto estão relacionadas ao tempo de uso da droga e a fase de exposição.

Pouco se reconhece a respeito dos efeitos da exposição pré-natal à cocaína ao longo do desenvolvimento das crianças e os poucos estudos publicados até o momento são

inconclusivos e com falhas metodológicas (Rotta & Cunha, 2000). Além de diversos efeitos negativos na saúde da gestante e do bebê, estudos demonstram aumento dos custos neonatais em até dez vezes quando ocorreu exposição, problemas psicossociais, médicos e educacionais crônicos das crianças expostas Calhoun & Watson (1991), Phibbs et al., (1991).

Em face do exposto, torna-se relevante verificar o que mostra a literatura acerca dos recém-nascidos gerados sob a influência de drogas ilícitas como cocaína e crack, pois este já se configura como problema de saúde pública em nosso país e em nossa cidade. Tal estudo de revisão utilizou periódicos da base de dados Medline, Bireme e Scielo e Portal CAPES. As palavras-chave utilizadas na busca foram: Cocaína, crack, cocaína na gestação e recém nascido e seus similares em inglês.

DESENVOLVIMENTO

Perfil da Gestante Usuária

O perfil das mulheres usuárias na maioria das vezes é de baixo nível sócio-econômico, geralmente não brancas, com idade média de 25 anos, polidrogadas, com antecedentes familiares e pessoais de uso de drogas, de encarceramento por roubos, prostituição, violência. Apresentam diminuição de religiosidade e sexualidade precoce. Do ponto de vista comportamental são mulheres verborrágicas inquietas e excitadas, com alucinações visuais ou táteis, delirantes, com fases de depressão e que podem ser levadas ao suicídio. Têm antecedentes psiquiátricos e condutas paranóides, comportamento bizarro e, por vezes, perdas de consciência (Corradini, 1996). As gestantes usuárias de cocaína negligenciam o acompanhamento pré-natal e os fetos que foram expostos a essa substância apresentam após o nascimento comprometimento da estatura e do tônus muscular (Valinetti & Simonetti, 1992).

Prevalência de Gestantes Usuárias de Droga

De acordo com Hans (1999) estudos epidemiológicos desenvolvidos em vários países desde a década de 1980, demonstraram que a exposição pré-natal à cocaína não só ocorre, como apresenta altas prevalências, dependendo dos métodos e das populações estudadas, podendo chegar a taxas de 50% de recém-nascidos expostos.

Desde 1985 quando a taxa de exposição pré-natal à cocaína era de 15%, ocorreu significativo decréscimo, sendo que no ano de 1996 foi de 3%. No entanto, esse decréscimo foi observado apenas em populações fora dos grupos de risco (AAP, 1998). Em estudo realizado por Cunha et al., (2001) por meio de entrevista para uso de cocaína no período da gestação verificou-se que das 739 mães, 16 (2,4%) eram usuárias. Para Costa et al., (1998) no Hospital Universitário da Universidade de São Paulo (HU/USP) a frequência do consumo de drogas de abuso pelas gestantes e ou pelos seus parceiros tem aumentado.

De acordo com Cecatti & Aquino (1998) as principais drogas ilícitas utilizadas por gestantes no Brasil são cocaína e seus derivados voláteis (crack), a maconha e a anfetamina. Nas gestantes viciadas em cocaína, a maior incidência de natimortos deve-se aos efeitos da droga sobre a circulação útero-placentária, principalmente de mortes consequentes à ocorrência de descolamento prematuro de placenta mais frequente entre mulheres usuárias dessas substâncias.

No Brasil os estudos para verificar a relação quantitativa entre gestantes usuárias de

cocaína/crack e de recém-nascidos nestas condições são escassos, apesar do país estar entre os que mais consomem a droga. Dos estudos encontrados destacamos Cunha et al., (2001) que realizaram estudo quantitativo por meio de entrevista com 739 mães. Foram diagnosticadas 16 mães de recém-nascidos expostos à cocaína, que correspondeu a 2,4%. No entanto por meio da testagem de 738 recém-nascidos, foram obtidos 25 recém-nascidos expostos, correspondendo a 3,4%, demonstrando que os resultados baseados apenas em entrevista não são confiáveis uma vez que houve omissão de informação por parte das mães.

Drogas Estimulantes e o SNC

As substâncias classificadas como estimulantes do SNC são capazes de provocar bloqueio da inibição ou poderosa excitação neuronal, com conseqüente aumento da atividade cerebral (Goodman & Gilman, 2007). No contexto deste trabalho, o termo “droga estimulante do SNC” é referente às substâncias de abuso (psicoestimulantes), que são aquelas usadas para distorcer o funcionamento cerebral, causando modificações no estado mental, com conseqüente alteração cognitiva e comportamental.

Volpe (1992) relata que a cocaína se destaca como potente estimulante do SNC e seus efeitos farmacológicos ocorrem por meio de mecanismos básicos. 1- Impede a recaptação da adrenalina e noradrenalina nas terminações nervosas pré-sinápticas, o que provoca a ativação dos efeitos adrenérgicos e causa os principais sintomas fisiológicos como hipertensão, taquicardia e vasoconstrição. 2- Impede a recaptação da dopamina por meio da ligação com o carreador, em conseqüência leva ao acúmulo de dopamina nas fendas sinápticas e ativação do sistema dopaminérgico. Neste caso a conseqüência fisiológica é euforia, pois ativa-se tanto 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. 3- Impede a homeostase da serotonina por meio do bloqueio do triptofano (seu precursor) e da própria serotonina, levando a alterações fisiológicas como alterações no sono. 4- Atua no sistema nervoso periférico, bloqueando o aumento da permeabilidade ao sódio e, desta forma, a propagação dos impulsos nervosos.

Drogas como álcool, cocaína, sedativos e hipnóticos afetam o SNC do feto, pois atravessam a barreira hematoencefálica, são lipofílicas e de baixo peso molecular o que permite a sua passagem pela placenta, principalmente pelas vias intravenosas, pois não passam pelo sistema hepático da gestante indo diretamente para a circulação fetal (Silva & Tocci, 2002).

Formação do Sistema Nervoso

Há diferentes teorias em relação ao número de fases envolvidas no processo, mas todas são concordantes que o desenvolvimento deste sistema ocorre em diferentes etapas e eventos (Volpe, 1992, Mayes, 1994, Kolb & Whishaw, 2002).

Kolb & Whishaw (2002) categorizaram sete estágios no desenvolvimento cerebral: nascimento das células (neurogênese e gliogênese), migração celular, diferenciação celular, maturação celular (crescimento de dendritos e axônios), sinaptogênese, morte celular, mielogênese. Enquanto para Volpe (1992) o desenvolvimento ocorre em 3 fases: a primeira fase é proliferativa, dos primeiros 2 a 4 meses para os neurônios, e entre 5 meses de gestação a 1 ano pós-natal para as células gliais; a segunda fase é a migração celular, do 3º ao 5º mês de gestação; e a terceira fase é de organização e remodelamento que ocorre a partir do 6º mês de gestação e se estende na vida pós-natal por vários anos, quando há sinaptogênese e morte

celular do sistema nervoso. Esta última fase é considerada uma das mais críticas para o desenvolvimento final dos circuitos cerebrais perdurando até os 4 anos, mas mudanças na mielinização e áreas corticais continuam por toda a vida.

Efeitos Pré-Natais em Roedores

Campillo et al., (2004) ao estudar ratas prenhas expostas à cocaína verificaram diminuição do ganho de peso materno sem mortalidade materna significativa, manutenção do número médio de fetos por ninhada, redução do peso dos fetos, não alteração do peso da placenta e redução do peso do SNC do feto, sendo que as maiores taxas de morte fetal ocorreram nos animais expostos à droga durante toda gestação.

Sugere-se que a cocaína influencia no desenvolvimento do sistema nervoso por meio também da alteração na organização tecidual, como exemplo no processo de migração dos neurônios. McCarthy et al., (2011) verificaram em ratos que a cocaína pode alterar o processo de migração neuronal bem como a expressão de BDNF (Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro), pois numa determinada fase do desenvolvimento embrionário houve diminuição desta substância. Lee et al., (2011) relataram alterações citoarquiteturais no neocórtex embrionário de ratos expostos à cocaína, sendo que um dos achados importantes foi inibição das células progenitoras da área ventricular, além da interrupção da migração radial de neurônios glutamatérgicos e gabaérgicos do neocortex.

Frankfurt et al., (2011) estudaram ratas expostas à cocaína e verificaram que, tanto o tratamento com cocaína quanto o estado reprodutivo (virgem e prenha) influenciaram a densidade de espinhas sinápticas em diversas regiões do cérebro. Os autores demonstraram que ambas as ratas mostraram aumento na densidade de espinhas na área CA1 do hipocampo e na amígdala medial (MeA) mas apenas as ratas prenhas aumentaram a densidade de espinhas na região do córtex pré-frontal (PFC). A densidade de espinhas foi afetada pelo estado reprodutivo, que parece ter aumentado a resposta morfológica ao tratamento com cocaína em algumas áreas cerebrais. O estrogênio elevado no período prenhe produz um cérebro mais sensível à cocaína, observações essas que extrapoladas, podem ter importantes implicações clínicas.

Efeitos Pré-Natais em Humanos

O uso da cocaína pode afetar o desenvolvimento do feto em diferentes formas. Na fase pré-natal a cocaína influencia o desenvolvimento fetal diretamente por meio da organogênese, incluindo o desenvolvimento cerebral, e indiretamente por meio dos efeitos da cocaína sobre o suprimento sanguíneo da placenta. Em consequência aos efeitos vasoconstritores da noradrenalina durante a gravidez a ingestão de cocaína resulta decréscimo do suprimento sanguíneo útero-placental, hipertensão maternal e vasoconstrição fetal (Moore et al., 1986; Woods et al., 1987).

Os efeitos teratogênicos são raros porém podem ser considerados graves em fetos expostos à cocaína e até o momento não se conhece qual o mecanismo ou mecanismos básicos causadores desses efeitos denominados como: anormalidades urogenitais, deformidades distais, defeitos cardíacos e malformações do SNC, mas supõe-se que hipoxemia, alterações na síntese do ácido desoxirribonucléico (DNA) em algumas regiões cerebrais, e alterações nos neurotransmissores possam estar envolvidas (Cunha et al, 2001).

Não se pode descartar a relação entre os efeitos teratogênicos ao poder vasoconstritor das drogas estimulantes. Segundo Chasnoff, et al apud Corradini (1996) a isquemia e anoxia

podem levar à teratogenia por involução de estruturas, geralmente no terceiro trimestre, quando os vasos fetais estão mais capacitados a se contraírem.

Corradini (1996) descreve que os recém-nascidos são geralmente: prematuros, de baixo peso, apresentam retardo de crescimento intra-uterino, tem menos gordura e menor massa corpórea e menor perímetro cefálico. Há aumento da frequência cardíaca e pressão arterial. A icterícia é mais frequente, assim como a Síndrome da dificuldade respiratória, possivelmente relacionada com prematuridade. Febre, redução do sono, irritabilidade, excitação, sudorese, tremores, convulsões, vômitos, diarreia, hiperfagia, escoriações na pele, alteração no tempo de emissão e no timbre do choro, são fatores devidos à ação no SNC da cocaína, dopamina, serotonina, como também à ação de outras substâncias, constituindo-se em síndrome de abstinência, que se inicia no segundo dia.

De acordo com Martins et al., (2008) entre os recém-nascidos de mãe toxicodependente (principalmente opiáceos) avaliados no período de 2000 a 2006, 56% apresentaram coriza, baixo peso, houve 2% de óbitos, 71% desenvolveram síndrome de abstinência. Os sinais apresentados foram: choro gritado, trêmulo, tônus aumentado e dejeções líquidas. O acompanhamento destas crianças até os 3 anos pareceu demonstrar crescimento e desenvolvimento adequados.

Kronbauer et al., (1995) ao estudar fetos expostos à cocaína relataram efeitos em vários órgãos, todos relacionados ao alto poder de vasoconstrição e as relações vasculares produzidas pela droga, provocando no neonato comprometimentos cognitivos como dificuldade de atenção e malformações em diferentes órgãos.

Efeitos Cognitivos

Os estudos que tratam da relação entre exposição à cocaína/crack durante a gestação e consequência cognitiva no exposto (prejuízos no desenvolvimento neuropsicomotor, comportamento, memória, inteligência, atenção e linguagem) são escassos e inconsistentes. Pode-se apontar como resposta ao problema um fator crucial na vida pós-natal, a interação do indivíduo com o meio ambiente, ou seja, a relação biológico e social.

A literatura aponta efeitos negativos entre uso de cocaína durante a gestação e prejuízos do funcionamento cognitivo e comportamental, com probabilidade de déficit cognitivo. Morrow et al., (2003) verificaram que crianças expostas possuem menos habilidades de linguagem do que as não expostas, e os resultados persistiram estáveis ao longo dos três primeiros anos de vida.

Singer et al., (2004) estudaram crianças aos 6,5 e 12 meses de idade e verificaram que as expostas à cocaína apresentaram memória visual mais pobre aos 12 meses e as crianças de 6,5 meses apresentaram resultados considerados altamente suscetíveis à desenvolver atraso de desenvolvimento.

Em estudo de Bada et al., (2007) com crianças em diferentes idades, 3, 5 e 7 anos a exposição prenatal à cocaína teve um impacto negativo sobre o comportamento na infância. Chiriboga et al., (2007) analisaram crianças de 6 meses de idade que foram expostas à cocaína na fase fetal, e evidenciaram que, do ponto de vista neurológico houve aumento da anormalidade do tônus muscular indicado pela postura extensora coerente com o aumento do nível da droga. Os resultados sugerem também que na idade avaliada ocorre menor senso de orientação.

Em outro estudo a interação entre a exposição intra-útero à cocaína e a qualidade do ambiente da gestante foi acompanhada durante quatro anos, não sendo encontrada diferença nos índices gerais de inteligência e desempenho cognitivo entre os grupos estudados (recém-nascidos expostos e não expostos à cocaína). No entanto, o grupo de indivíduos expostos

apresentou mais prejuízos cognitivos (desempenho verbal, atenção e teste de QI/aritmética, aquisição de novos conhecimentos (Singer et al., 2002).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os diversos estudos consultados remetem ao efeito neurotóxico das drogas (cocaína e crack) durante o período gestacional, produzindo o que se considera neuroplasticidade negativa, com consequências em nível celular, funcional e comportamental. Além disto, há outro fator agravante, o país que tem um dos maiores consumos de drogas está também entre os menores produtores de conhecimento acerca dos efeitos dela, indicando que há poucos grupos de pesquisa no Brasil trabalhando com o tema. Este fator é preocupante e merece atenção, pois se trata de crescente e agravante problema de saúde pública.

REFERÊNCIAS

ABP - Associação Brasileira de Psiquiatria. Abuso e Dependência: Crack. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. 2011.

AAP- American Academy Of Pediatrics. Neonatal drug withdrawal. Pediatrics. 1998;101:1079-88.

BADA, H, DAS A, BAUER CR, SHANKARAN S, LESTER B, LAGASSE L, HAMMOND J, WRIGHT L, HIGGINS R. Impact of prenatal cocaine exposure on child behavior problems through school age. Pediatrics. 2007;119: 348-359.

CALHOUN, BC. WATSON, PT. The cost of maternal cocaine abuse. Obstet. Gynecol. 1991;78:731-734.

CAMPILLO F, REMEZAL M, VEZ MD, NAVARRO-PANDO JM, PÉREZ-FLORES D, PARRILLA JJ, ABAD L. Symmetrical fetal growth retardation after gestational cocaine exposure in the rat. European Journal of Obstetrics & Gynecology and reproductive Biology. 2004; 111:148-153.

CARLINI EA, NAPPO SA, GALDURÓZ JCF, NOTO AR. Drogas Psicotrópicas – O que são e como agem. Revista IMESC. 2001; n°3:9-35.

CECATTI JG, DE AQUINO MMA. Causas e fatores associados ao óbito fetal. Rev. Ciênc. Méd.,Campinas. 1998; 7(2): 43-48.

CHIRIBOGA CA, KUHN L, WASSERMAN GA. Prenatal cocaine exposures and dose-related cocaine effects on infant tone and behavior. Neurotoxicol Teratol. 2007; 29:323-30.

CORRADINI HB. Cocaína: Efeitos na gestante e nas crianças. Pediatria. 1996; 18(4): 173-174.

COSTA MTZ, QUINTAL VS, HARO FMB, PICCHI M, SALGADO MVS, OKAY Y, VAZ FAC, RAMOS JLA. Drogas de abuso na gestação: as orientações no pré-natal são suficientes? *Pediatria*. 1998; 20(4): 316-322.

CUNHA GB, ROTTA TN, SILVA AR, DIEDER AL, WOLF AL, MOSER C, SILVA FF, SOCAL MP, SILVA PF, MARGIS R. Prevalência da exposição pré-natal à cocaína em uma amostra de recém-nascidos de um hospital geral universitário. *Jornal de Pediatria*. 2001; 77(5): 369-373.

DATTEL BJ. Substance Abuse in Pregnancy. *Seminars in Perinatology*. 1990;14(2):179-187.

FRANKFURT M, RAMIREZ KS, FRIEDMAN E, LUINE V. Cocaine Alters Dendritic Spine Density in Cortical and Subcortical Brain Regions of the Postpartum and Virgin Female Rat. *Synapse*. 2011;65:955-961.

GOODMAN LS, GILMAN A. *As Bases Farmacológicas da Terapêutica*. 11 ed. Rio de Janeiro: McGraw Hill; 2007. p.217 e 405.

HANS SL. Demographic and psychosocial characteristics of substance-abusing pregnant women. *Clin Perinatol*. 1999;26:55-74.

KOLB B, WHISHAW IQ. *Neurociência do comportamento*. 1.ed. Manole; 2002. p.236-264.

KRONBAUER AL, MARCON AS, SILVA APD, MAURI M, BARBOSA MP, RHODEN CR. Uso de cocaína na gravidez: uma análise dos riscos obstétricos, fetais e neonatais. *Rev AMRIGS*. 1995;39(3):162-167.

LEE CT, CHEN J, WORDEN LT, FREED WJ. Cocaine causes deficits in radial migration and alters the distribution of glutamate and GABA neurons in the developing rat cerebral cortex. *Synapse*. 2011;65(1):21-34.

MARTINS C, GUEDES R, JOAO A. Recém-nascido de mãe toxicod dependente. *Acta Pediatr Port*. 2008;39(3):115-9.

MAYES LC. Neurobiology of prenatal cocaine exposure. Effect on development monoamine systems. *Infant Mental Health Journal*, 1994;15:121-33.

MCCARTHY DM, SADRI-VAKILI G, ZHANG X, DARNELL SB, SANGREY GR, YANAGAWA Y, BHADE PG. Cocaine alters BDNF expression and neuronal migration in the embryonic mouse forebrain. *J Neurosci*. 2011; 31(38): 13400-11.

MOORE TR, SORG J, MILLER L, KEY T, RESNIK R. Hemodynamic effects of intravenous cocaine on the pregnant ewe and fetus. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1986; 155: 883-888.

MORROW CE, BANDSTRA ES, ANTHONY JC, OFIR AY, XUE L, REYES MB. Influence of prenatal cocaine exposure on early language developmental: longitudinal findings from four months to three years of age. *J Dev Behav Pediatr*. 2003;24:39-50.

PHIBBS CS, BATEMAN DA, SCHWARTZ RM. The neonatal costs of maternal cocaine use.

JAMA. 1991; 226:1521-1526.

ROTTA NT, CUNHA GB. Exposição pré-natal à cocaína: revisão dos efeitos neurocomportamentais. *Jornal de Pediatria*. 2000; 76(3): 179-84.

SILVA TP, TOCCI HA. Efeitos obstétricos, fetais e neonatais relacionados ao uso de drogas, álcool e tabaco durante a gestação. *Rev Enferm UNISA*. 2002; 3:50-6.

SINGER L, ARENDI R, MINNES S. Neurodevelopment effects of Cocaine. *Clinics in Perinatology*. 1993; 20(1): 245-261.

SINGER LT, ARENDT R, MINNES S, FARKAS K, SALVATOR A, KIRCHNER HL, et al. Cognitive and motor outcomes of cocaine-exposed infants. *JAMA*. 2002; 287: 1952-60.

SINGER LT, MINNES S, SHORT E, ARENDT R, FARKAS K, LEWIS B, KLEIN N, RUSS S, MIN MO, KIRCHNER HL. Cognitive outcomes of preschool children with prenatal cocaine exposure. *J. Am. Med. Association*. 2004; 291:2448-56.

VALINETTI EA, SIMONETTI MPB. Cocaína, Gravidez e Anestesia. *Rev. Bras. Anest.* 1992;42(5):381-386.

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

WOODS JR. PLESSINGER MA, CLARK KE. Effect of cocaine on uterine blood flow and fetal oxygenation. *J A Med Association*. 1987; 257: 957-961.