



ARTIGO ORIGINAL

Prevalência da exposição pré-natal à cocaína em uma amostra de recém-nascidos de um hospital geral universitário

Prevalence of prenatal exposure to cocaine in a sample of newborns from a university teaching hospital

Gabrielle B. da Cunha¹, Newra T. Rotta², Alexandre R. Silva³, Ana L. Dieder⁴, Ana L. Wolf⁴, Carolina Moser³, Flora F. Silva³, Mariana P. Socal³, Patrícia F. Silva³, Regina Margis⁴

Resumo

Objetivo: verificar a prevalência da exposição pré-natal à cocaína em uma amostra de recém-nascidos utilizando dois métodos: a fluorescência polarizada por imunoensaio no mecônio e a entrevista materna.

Método: estudo transversal realizado num hospital geral universitário, abrangendo todos os recém-nascidos nascidos vivos no centro obstétrico do hospital durante o período de 23 de março de 1999 a 1 de junho de 1999 (847 recém-nascidos). A presença de exposição pré-natal à cocaína foi definida por um teste de fluorescência polarizada por imunoensaio positivo para benzoilecgonina no mecônio do recém-nascido e/ou por uma entrevista materna positiva.

Resultados: a taxa da exposição pré-natal à cocaína foi de 16 casos (2,4%), através da entrevista, e de 25 casos (3,4%) através da testagem do mecônio. Foram encontrados 34 casos, com uma prevalência de 4,6%, quando os métodos para a detecção foram considerados de forma complementar.

Conclusões: através deste estudo, foi observado que a testagem meconial é mais eficaz que a entrevista materna no diagnóstico da exposição pré-natal à cocaína. A entrevista aumentou, em relação à testagem do mecônio, em 26% a possibilidade do diagnóstico da exposição; e a testagem do mecônio, em relação à entrevista, aumentou em 53,4% o diagnóstico da exposição.

J Pediatr (Rio J) 2001; 77 (5): 369-73: gravidez, uso de drogas, cocaína, epidemiologia.

Introdução

Nos Estados Unidos (EUA), no final da década de 70, o uso de cocaína começou a tornar-se visível tanto no meio urbano quanto no meio rural. Na década de 80, surgiu a

Abstract

Objective: to assess the prevalence of prenatal exposure to cocaine in a sample of newborns using two methods: fluorescence polarization immunoassay and interview with the mother.

Methods: this cross-sectional study was carried out in a university teaching hospital. The population included all live births between March 23, 1999 and June 01, 1999 (n=847). Exposure was determined by a benzoylecgonine-positive meconium specimen and/or by a positive interview with the mother.

Results: the prevalence of prenatal exposure to cocaine in this sample was 2.4% (16 cases) according to the interviews, and 3.4% (25 cases) according to the meconium analysis. A rate of 4.6% (34 cases) was found when both methods were associated.

Conclusions: we observed that the meconium test was more effective than the maternal interview for the diagnosis of prenatal exposure to cocaine. The meconium analysis enhanced diagnostic chances by 53.4%, compared to 26% in the case of maternal interview.

J Pediatr (Rio J) 2001; 77 (5): 369-73: pregnancy, drug abuse, cocaine, epidemiology.

epidemia do *crack*, iniciaram os relatos de abuso infantil, negligência e abandono sofridos por filhos de pais usuários e do uso de cocaína e outras drogas durante a gestação¹.

O desenvolvimento do sistema nervoso central 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. A cocaína pode afetar a formação e o remodelamento do cérebro através do efeito nos neurotransmissores. A cocaína, simulando a ação de neurotransmissores ou modificando a atividade dos seus

1. Mestre em Pediatria pelo Curso de Pós-Graduação em Pediatria da UFRGS.

2. Professora adjunta de Neurologia do Departamento de Pediatria e Puericultura da UFRGS.

3. Acadêmicos da Faculdade de Medicina da UFRGS.

4. Cursista do Serviço de Psiquiatria do HCPA.

Fontes financiadoras: FAPERGS, FIPE, Programa de Pós-Graduação em Pediatria da UFRGS.

sistemas, ocasiona alterações no crescimento cerebral e na arquitetura do córtex, principalmente com a imprecisão da laminação cortical, sugerindo desordens na diferenciação neuronal e na migração².

Efeitos teratogênicos raros, porém graves, em fetos expostos à cocaína, têm sido demonstrados, entre eles, anormalidades urogenitais, deformidades distais, gastrosquise, defeitos cardíacos e malformações do SNC. Distúrbios na migração neuronal e no desenvolvimento prosencefálico como agenesia de corpo caloso, ausência de septo pelúcido, displasia septo-ótica, esquizencefalia, hipoplasia do nervo ótico, disgenesia e coloboma da retina foram relatados. 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 Ácido Deoxiribonucleico (DNA), em algumas regiões cerebrais, e as alterações nos neurotransmissores possam estar envolvidas³⁻⁸.

Um dos estudos mais importantes sobre a exposição pré-natal a drogas de abuso está sendo realizado em nível nacional nos EUA, organizado pelo *National Institute of Child Health and Human Development*, designado *Maternal Lifestyles Study* (MLS). Entre os bebês incluídos, 10% foram expostos a alguma das drogas estudadas (cocaína ou opiáceos). A prevalência de exposição pré-natal à cocaína foi de 5,4%⁷.

Estudo realizado em Porto Alegre, na população em geral, demonstrou que a cocaína aspirada é a terceira droga mais utilizada, depois do álcool e da maconha; neste grupo, a cocaína injetável é a quinta droga mais utilizada⁹. No entanto, após extensa revisão bibliográfica, não foram encontrados estudos que descrevessem a prevalência da exposição pré-natal à cocaína no Brasil e na América do Sul.

A exposição a drogas pode ser diagnosticada através de métodos diretos, os marcadores biológicos, e indiretos, os questionários e os modelos estatísticos. Cada método tem vantagens e limitações; desta forma, a combinação de dois deles é ideal para identificar a exposição¹⁰.

Os marcadores bioquímicos da exposição à cocaína são os seus principais metabólitos – benzoilecgonina (BE), ecgonina e metil ésteres de ecgonina. A cocaína e seus metabólitos têm sido comumente descritos no soro, urina, meconio, cabelo, saliva, líquido, líquido amniótico, suor e fluido gástrico¹⁰. Estudos comprovaram a presença de metabólitos de cocaína no meconio de fetos com 17 semanas de gestação^{11,12}.

As técnicas utilizadas na análise toxicológica incluem os testes colorimétricos: *colour* ou *spot tests* e espectrofotometria ultravioleta; os imunoenaios: *enzyme-multiplied immunoassay technique* (EMIT), *radioimmunoassay* (RIA), *enzyme linked immunosorbent assay* (ELISA) e *fluorescence polarization immunoassay* (FPIA); e a cromatografia: *thin-layer chromatography* (TLC), *gas chromatography-mass spectrometry* (GC/MS), *high performance liquid*

chromatography (HPLC), *fluorometry* e *infrared spectroscopy*. Os testes podem ser rápidos, de fácil realização e com baixo custo, como a FPIA, ou complexos e de alto custo, como a GC/MS, que não é utilizada como método de triagem^{10,13,14}.

OSTREA *et al.* (1988) descreveram inicialmente a adaptação do meconio para aplicação do método de radioimunoensaio; posteriormente, utilizando a FPIA para análise de metabólitos de cocaína no meconio de RNs de mães usuárias de drogas, obtiveram uma taxa de positividade de 80% comparada com 37% na urina. A técnica de EMIT mostrou-se inferior à FPIA na detecção de cocaína no meconio¹⁵⁻²⁵.

A sensibilidade do FPIA é um pouco menor do que a de outros métodos como a EMIT e o RIA, mas é suficiente para a maioria das drogas testadas; no entanto, o RIA não pode ser usado como método de triagem, porque envolve extrações separadas para cada droga com água acidificada²².

O uso da urina do recém-nascido para estudos da exposição pré-natal à cocaína é o mais freqüentemente descrito, mas detecta apenas o uso recente de cocaína, pois esta é excretada pelo feto dentro de 1 a 2 dias após o uso da droga pela mãe, aumentando o número de falsos-negativos^{15,26}. Por outro lado, a FPIA no meconio foi capaz de detectar os diferentes metabólitos, enquanto que a FPIA na urina detectou apenas o metabólito presente em maior concentração¹⁶.

Estudos de prevalência sobre a exposição pré-natal a drogas de abuso idealmente devem envolver a entrevista, sendo a única que pode fornecer a informação do uso na fase inicial e crítica da gestação, e o uso de um método indireto, através da dosagem de metabólitos da droga em fluidos corporais, pois estudos indicam altas taxas de omissão da informação sobre o uso da droga em entrevistas, já que se trata de uma droga ilícita^{27,28}. Optou-se, dessa forma, pelo exame do meconio do RN, pois é o material biológico que possibilita o maior intervalo entre o uso da droga e o diagnóstico, associado à entrevista.

O objetivo deste trabalho foi estudar a prevalência da exposição pré-natal à cocaína em uma amostra de recém-nascidos no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Método

O delineamento utilizado na pesquisa foi o de estudo de prevalência. A definição de um caso positivo de exposição pré-natal à cocaína baseou-se na dosagem meconial de BE por FPIA positiva (igual ou maior que 10,26 ng/ml) e/ou na entrevista positiva para qualquer uso de cocaína durante a gestação atual. O estudo foi realizado no Centro Obstétrico e na Unidade de Neonatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). A análise do meconio coletado durante o estudo foi realizada nos laboratórios de pesquisa e de radioimunoensaio do HCPA.

Para o cálculo do tamanho da amostra foi considerada a frequência do uso de cocaína por gestantes²² e a média de nascimentos mensal (300 nascimentos por mês) que ocorrem no HCPA. Com base na prevalência mínima esperada de 4,6% e com precisão de 2%, a amostra deveria incluir 421 RNs. A amostra foi calculada buscando-se um nível de significância de 0,05. Com a intenção de aumentar o número de RNs expostos identificados que poderiam ser acompanhados em estudos posteriores, foram analisados todos os mecônios que a verba destinada à pesquisa permitiu.

A população da pesquisa foi definida como sendo todos os RNs nascidos no Centro Obstétrico do HCPA no período de 23 de março de 1999 a 01 de junho de 1999 (847 RNs). Foram incluídos na pesquisa 739 RNs que preencheram os critérios de inclusão. Foram perdidos 108 casos (12,8%) dos quais o mecônio não pode ser aproveitado e a entrevista, ou foi negativa, em 104 casos, ou não foi realizada, em 4. Os pais de um RN não aceitaram participar do estudo, não tendo respondido à entrevista.

Os RNs estudados e suas famílias não diferiram da população em geral que procura atendimento no HCPA, comparando com estudos realizados recentemente no mesmo hospital^{29,30,31}. As 739 mães que participaram da pesquisa apresentaram média e desvio padrão de idade de $25,4 \pm 6,8$ anos, 73,9% delas eram brancas, 78,5% viviam com companheiro fixo, 50,6% não haviam completado o primeiro grau e 61,3% apresentavam renda familiar mensal igual ou superior a três salários mínimos. A população estudada não diferiu, em relação às características demográficas maternas e neonatais, dos casos perdidos.

O primeiro mecônio eliminado ou, na perda deste, o segundo, era coletado pela enfermagem diretamente das fraldas do RN. Diariamente, os frascos com mecônio eram recolhidos em uma bolsa térmica e eram levados ao laboratório de pesquisa para o processamento. Um pesquisador, da área da saúde mental, informava-se sobre os nomes das puérperas do dia anterior e se dirigia ao Centro Obstétrico ou ao Alojamento Conjunto. Apresentava o termo de consentimento aos pais e, caso consentissem, entrevistava as mães a respeito do uso de cocaína ou de outras drogas com preenchimento do protocolo de pesquisa. A entrevista constituía-se numa anamnese não padronizada abordando o uso da droga e os padrões do uso durante cada trimestre da gestação. Foi utilizado um protocolo semelhante ao do estudo americano MLS, após sugestão de um dos autores deste¹⁰. O relato de qualquer uso de cocaína durante a gestação atual era considerado como entrevista positiva. As equipes de enfermagem do Centro Obstétrico, do Berçário e do Alojamento Conjunto foram responsáveis pela coleta dos mecônios, supervisionadas e orientadas pela enfermeira chefe de cada setor.

No laboratório, foi retirada a etiqueta do frasco contendo mecônio do RN cujos pais não consentiram em participar da entrevista, e este foi analisado anonimamente. Parte do mecônio de cada RN era congelada e a outra era processada conforme a técnica de preparação do mecônio

descrita em outros estudos^{21,24}. O material era colocado num aparelho TDx para medir os níveis de BE através da técnica de FPIA. Era preenchido um formulário com os resultados dos testes.

A dosagem de BE foi realizada utilizando a curva padrão do KIT denominado TDx/TDxFLx *Cocaine Metabolite Assay*. A positividade do teste para presença de BE no mecônio foi estabelecida em 10,26 ng/ml, considerando a média de 17 mecônios negativos (4,69 ng/ml) e dois desvios-padrão (DP 2,78). Os dados foram processados e analisados com o auxílio dos programas EXCEL 1997, SPSS versão 8 e EPI-INFO versão 6.04C.

Todos os pais dos recém-nascidos receberam uma explanação oral e escrita sobre os objetivos da pesquisa e noções gerais sobre o assunto em estudo, sendo após solicitado o consentimento por escrito. Foi informado aos pais que os resultados dos exames não seriam utilizados para nenhuma finalidade a não ser a da pesquisa e que os resultados, se tornados públicos, não teriam identificação dos casos. Este trabalho foi aprovado pela Comissão de Ética e Pesquisa do HCPA, do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do HCPA, identificado pelo nº 98145, 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 as Resoluções Normativas do GPPG/HCPA.

Resultados

Foi estudada a presença do uso de cocaína durante a gestação atual. Através da entrevista, realizada com 739 mães, foram diagnosticadas 16 mães de RNs expostos à cocaína, o que correspondeu a uma taxa de 2,4%.

Através da testagem de 738 mecônios, foram obtidos 25 RNs expostos, correspondendo a uma taxa de 3,4%.

Em 7 casos diagnosticados houve concordância entre a entrevista positiva e o mecônio positivo. Em 16 casos, o mecônio foi positivo e a entrevista foi negativa. Em 9 casos, a entrevista foi positiva e o mecônio foi negativo. Dessa forma, 34 pacientes foram classificados como expostos. A prevalência geral foi de 4,6% (IC 95%: 3,2 – 6,4).

Discussão

Estudos epidemiológicos desenvolvidos em vários países, desde a década de 1980, têm demonstrado 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 RNs expostos³².

A prevalência de 4,6% de exposição pré-natal à cocaína em RNs do HCPA, conforme encontrada nesta pesquisa, assemelha-se às descritas em populações urbanas que frequentam hospitais públicos em outros países. Dessa forma,

na ausência de triagem de rotina, parece ser um dos diagnósticos neonatais mais freqüentemente perdidos. A taxa de uso de cocaína observada através da história clínica, no presente estudo, embora menor do que a encontrada pelo exame do mecônio, foi maior do que usualmente relatada por outros autores. A explicação para esse fato pode estar relacionada à entrevista estruturada, que não teve caráter punitivo e foi realizada por um profissional habilitado da área da saúde mental. Por outro lado, em contraste com as taxas relativamente altas da entrevista, a análise do mecônio mostrou taxas menores de exposição pré-natal à cocaína que as usualmente descritas em outros estudos locais, que também utilizaram o mecônio para a testagem, provavelmente relacionadas ao tipo de população estudada³³⁻³⁵.

Nove usuárias de cocaína diagnosticadas por entrevista apresentaram o teste do mecônio de seus RNs negativo, provavelmente devido o uso da droga antes da 16ª semana de idade gestacional.

Em países onde existe documentação científica a respeito do uso de cocaína durante a gestação há duas décadas, como é o caso dos Estados Unidos, alguns centros de saúde incluem em suas rotinas o questionamento e a dosagem de substâncias psicoativas nos fluidos corporais de gestantes e puérperas ou de recém-nascidos. Geralmente o que ocorre não é o *screening* universal, mas sim a triagem de gestantes incluídas em *situações de risco* como as com baixo nível socioeconômico, as não brancas, as usuárias de outras substâncias, as sem companheiro estável, as que não realizam pré-natal, as com doenças sexualmente transmissíveis, entre outras. Entretanto, alguns autores apontam como duvidosas essas categorias, já que as populações com as quais esses estudos são realizados geralmente não são constituídas pelas demais gestantes, isto é, as com renda familiar melhor, as brancas, as não usuárias de quaisquer substâncias psicoativas, as com companheiro estável e as que freqüentaram assiduamente as clínicas de pré-natal³⁶. A situação ideal para a realização do *screening* ainda não foi estabelecida.

No presente estudo, não foi utilizado critério de risco para a triagem, e os casos não incluídos por perda não diferiram da população estudada.

Independentemente das comparações pertinentes, a taxa de 4,6% de uso de cocaína durante a gestação, encontrada nesta pesquisa, demonstra que parte dessas gestantes, ao negarem o uso de drogas durante a entrevista, permitem que se subestime a exposição durante a vida fetal e a possibilidade de repercussão no RN.

Este é o primeiro estudo sobre a epidemiologia da exposição pré-natal à cocaína no nosso meio, cerca de duas décadas após as primeiras publicações a respeito terem surgido em outros países. Pesquisas futuras, assim como a realizada por Chasnoff e colaboradores, em 1990, são necessárias, definindo a epidemiologia da exposição pré-natal à cocaína em população que consulta em clínicas privadas, isto é, com melhor nível socioeconômico³⁷.

A pesquisa sobre a epidemiologia e sobre os efeitos do uso de cocaína durante a gestação está iniciando tardiamente no Brasil, em relação à evolução dessa linha de pesquisa em outros países; entretanto, existem aspectos positivos nesse fato, principalmente o de não repetir os excessos na valorização de dados de populações isoladas, assim como outros problemas metodológicos, e ter extremo cuidado na divulgação de resultados na mídia, evitando que as crianças expostas à cocaína intra-útero sejam marginalizadas.

Apesar de os efeitos da exposição pré-natal à cocaína não serem sempre catastróficos, eles existem, são graves e, na maioria das vezes, potencializados por outros fatores de risco de difícil modificação. O manejo ideal do problema da exposição pré-natal a drogas de abuso é a prevenção. A proibição do uso de substâncias lícitas ou ilícitas na população geral, apesar de parecer a solução ideal, não tem se mostrado eficaz e, pelo menos a curto prazo, o problema continuará existindo. Dessa forma, muitas crianças ainda serão expostas antes que o problema social possa ser resolvido.

É possível oferecer, a essas duplas mãe-bebê, a possibilidade de diagnóstico do problema, defini-lo e manejá-lo como doença, evitando a criminalização. Rotular essas crianças expostas à cocaína durante a vida intra-uterina como deficientes permanentes e sem perspectivas é negar o conhecimento de que a maior parte dos efeitos da cocaína são remediáveis e privá-las da oportunidade de receberem atendimento^{37,38}. Em vez disso, sabe-se que o desenvolvimento dessas crianças depende do ambiente cuidador, que responde de forma adaptada ao seu comportamento, por vezes alterado, bem como dos cuidados realizados na intervenção precoce³⁹.

Existem evidências de que as mulheres que usam drogas durante a gestação e durante o período crítico do desenvolvimento de seus filhos mais provavelmente tiveram história familiar de abuso de drogas³². Da mesma forma, os bebês hoje expostos, se não identificados e não auxiliados a suplantar insultos precoces, possivelmente irão perpetuar essa situação de abuso. Dessa forma, identificá-los é uma forma de prevenção futura.

Agradecimentos

Os autores desejam expressar seus agradecimentos às enfermeiras do HCPA Clarice Zambrano, Ivete Pretto e Regina Weissheimer e às equipes de enfermagem da UTI Neonatal, Centro Obstétrico e Alojamento Conjunto, por terem tornado esta pesquisa possível, através de seu auxílio, e ao Dr. Jarbas de Oliveira, pela assistência na execução da técnica laboratorial.

Referências bibliográficas

1. Inciardi JA, Surratt HL, Saum CA. Cocaine exposed infants: social, legal, and public health issues. Thousand Oaks: SAGE; 1994. v5.

2. Malanga III CJ, Kosofsky BE. Mechanisms of action of drugs of abuse on the developing fetal brain. *Clin Perinatol* 1999;26:17-38.
3. Chasnoff IJ, Griffith DR, Freier C, Murray J. Cocaine/polydrug use in pregnancy: two year follow-up. *Pediatrics* 1992; 89:284-9.
4. Volpe JJ. Effect of cocaine use on the fetus. *N Engl J Med* 1992; 327:399-407.
5. Zuckerman BS. Parental substance abuse. In: Rudolph A, ed. *Rudolph's pediatrics*. 20th ed. Stanford: Appleton & Lange; 1996. p.192-3.
6. 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;101:237-41.
7. Bauer CR. Perinatal effects of prenatal drug exposure: neonatal aspects. *Clin Perinatol* 1999;26:87-106.
8. Rotta NT, Cunha GB. Exposição pré-natal à cocaína: revisão dos efeitos neurocomportamentais. *J Pediatr (Rio J)* 2000;76:179-84.
9. Pechansky F. HIV seropositivity rates among substance abusers in Porto Alegre, Brazil: a comparison between injection and non-injection drug users [poster]. *Satellite Meeting, 3 - Building International Research on Drug Abuse*. Scottsdale: NIDA; 1998.
10. Ostrea EM Jr, Morales V, Ngoumgna E. Use of biological markers in assessing drug abuse: a review of the literature. *NIDA Resource Center for Health Services Research*; 1997.
11. Abusada GM, Abukhalaf IK, Alford DD, Vinzon-Bautista I, Pramanik AK, Ansari NA, et al. Solid-phase extraction and GC/MS quantitation of cocaine, ecgonine methyl ester, benzoylecgonine, and cocaethylene from meconium, whole blood, and plasma. *J Anal Toxicol* 1993;17:353-7.
12. Ostrea EM Jr, Romero A, Knapp DK, Ostrea AR, Lucena JE, Utarnachitt RB. Postmortem drug analysis of meconium in early-gestation human fetuses exposed to cocaine: clinical implications. *J Pediatr* 1994b;124:477-9.
13. MacBay AJ. Drug-analysis technology: pitfalls and problems of drug testing. *Clin Chem* 1987;33:33B-40B.
14. MacKenzie R, Cheng M, Haftel AJ. The clinical utility and evaluation of drug screening techniques. *Pediatr Clin North Am* 1987;34:423-36.
15. Ostrea EM Jr, Parks PM, Brady MJ. Rapid isolation and detection of drugs in meconium of infants of drug-dependent mothers. *Clin Chem* 1988;34:2372-3.
16. Ostrea EM Jr, 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.
17. Ostrea EM Jr, Martier S, Welch R, Brady M. Sensitivity of meconium drug screen in detecting intrauterine drug exposure of infants. *Pediatr Res* 1990;27:219A.
18. Callahan CM, Grant TM, Phipps P, Clark G, Novack AH, Streissguth AP, et al. Measurement of gestational cocaine exposure: sensitivity of infants' hair, meconium, and urine. *J Pediatr* 1992;120:763-8.
19. Howe TL, Tsushima JH, Batra KK. Neonatal screening of meconium for drugs of abuse by Abbott TDx with GC and GC/MS confirmation: comparison with urine emit results. *Clin Chem* 1992;38:1005.
20. Steele BW, Bandstra ES, Wu NC, Hearn L, Coyne T, Freier MC. The use of meconium to detect cocaine exposure as compared with maternal and neonatal urine analyzed by five methods. *Clin Chem* 1992;38:1011.
21. Varley J. Detection of benzoylecgonine in meconium: a more sensitive index of intrauterine cocaine exposure. *Clin Chem* 1992;38:1003.
22. Ostrea EM Jr, Romero A, Yee H. Adaptation of the meconium drug test for mass screening. *J Pediatr* 1993b;122:152-4.
23. Moriya F, Chan KM, Noguchi TT, Wu PYK. Testing for drugs of abuse in meconium of newborn infants. *J Anal Toxicol* 1994;18: 41-5.
24. 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;125:435-40.
25. Lewis DE, Moore CM, Leikin JB, Koller A. Meconium analysis for cocaine: a validation study and comparison with paired urine analysis. *J Anal Toxicol* 1995;19:148-50.
26. Maynard EC, Amoroso LP, Oh W. Meconium for drug testing. *Am J Dis Child* 1991;145:650-2.
27. 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.
28. 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;163:797-801.
29. Riesgo RS. Choque do nascimento: avaliação do vigor neurológico do recém-nascido a termo, nas primeiras 48 horas de vida [dissertação]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 1995.
30. Pedroso FS. Respostas reflexas ao estímulo da mão do recém-nascido de termo e sua evolução no primeiro ano de vida [dissertação]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 1997.
31. Rocha VLL. Eritropoetina humana recombinante na anemia da prematuridade: ensaio clínico randomizado [dissertação]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2000.
32. Hans SL. Demographic and psychosocial characteristics of substance-abusing pregnant women. *Clin Perinatol* 1999;26:55-74.
33. Crespo JMM, Antolín E, Comas C, Coll O, Marqués JM, Gual A, et al. The prevalence of cocaine abuse during pregnancy in Barcelona. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1994; 56:165-7.
34. Chasnoff IJ. Drug use and women: establishing a standard of care. *Ann N Y Acad Sci* 1989; 562:208-10.
35. Nair P, Rothblum S, Hebel R. Neonatal outcome in infants with evidence of fetal exposure to opiates, cocaine, and cannabinoids. *Clin Pediatr* 1994;33:280-5.
36. Lagasse LL, Seifer R, Lester BM. Interpreting research on prenatal substance exposure in the context of multiple confounding factors. *Clin Perinatol* 1999;26:39-54.
37. Chasnoff IJ, Landres HJ, Barrett ME. The prevalence of illicit-drug or alcohol use during pregnancy and discrepancies in mandatory reporting in Pinellas County, Florida. *N Engl J Med* 1990;322:1202-6.
38. Mayes LC, Granger RH, Bornstein MH, Zuckerman B. The problem of prenatal cocaine exposure: a rush to judgment. *JAMA* 1992;267:406-8.
39. Olson HC, Burgess DM. Early intervention for children prenatally exposed to alcohol and other drugs. In: Guralnick MJ, editor. *The effectiveness of early intervention*. Baltimore: Paul Brookes; 1997. p.109-46.

Endereço para correspondência:

Dra. Gabrielle Bocchese da Cunha
Av. Carlos Gomes, 141/802
CEP 90480003 – Porto Alegre, RS
Fone/Fax: (51) 3328.6532
Email: gabicunha@sitesul.com.br