
**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA/PEDIATRIA E
SAÚDE DA CRIANÇA
DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

JULIANE LUCCA

**ACHADOS ULTRASSONOGRÁFICOS NO CÉREBRO DE RECÉM-
NASCIDOS EXPOSTOS AO CRACK DURANTE A GESTAÇÃO**

**PORTO ALEGRE
2012**

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
FACULDADE DE MEDICINA
MESTRADO EM MEDICINA/PEDIATRIA E SAÚDE DA CRIANÇA**

JULIANE LUCCA

**ACHADOS ULTRASSONOGRÁFICOS NO CÉREBRO DE RECÉM-
NASCIDOS EXPOSTOS AO CRACK DURANTE A GESTAÇÃO**

**Porto Alegre
2012**

JULIANE LUCCA

**ACHADOS ULTRASSONOGRÁFICOS NO CÉREBRO DE RECÉM-
NASCIDOS EXPOSTOS AO CRACK DURANTE A GESTAÇÃO**

Dissertação de Mestrado apresentada ao curso de Pós-graduação em Medicina /Pediatría e Saúde da Criança da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Medicina, área de concentração: Pediatría.

Orientador: Prof. Dr. Matteo Baldisserotto

Porto Alegre
2012

Dedicatória.

*Dedico este trabalho à memória de meu pai, João Carlos Lucca, que sempre me
incentivou na busca do conhecimento.*

FICHA CATALOGRÁFICA

L934a Lucca, Juliane

Achados ultrassonográficos no cérebro de recém-nascidos expostos ao crack durante a gestação / Juliane Lucca. Porto Alegre: PUCRS, 2012.

65 f.: il. tab. Inclui um artigo científico para submissão à publicação.

Orientador: Prof. Dr. Matteo Baldisserotto.

Dissertação (Mestrado) – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde. Mestrado em Pediatria e Saúde da Criança.

1. DOENÇAS DO RECEM-NASCIDO. 2. ULTRASSONOGRRAFIA.
3. COCAÍNA CRACK. 4. ENCEFALOPATIAS. 5. ANORMALIDADES
CONGÊNITAS. I. Baldisserotto, Matteo. II. Título.

C.D.D. 618.9201

C.D.U. 616.831-053.31

N.L.M. WS 421

Vanessa Gomes Pinent
Bibliotecária CRB 10/1297

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Matteo Baldisserotto, pela orientação excelente e estímulo constante.

À minha amiga Adriana Peletti, que foi quem primeiro me incentivou a realizar o mestrado e contribuiu com as melhores ideias deste projeto.

Aos Drs. Manoel Ângelo de Araújo e Marcelo Dourado Dora, pela amizade e transmissão de seus conhecimentos em radiologia pediátrica.

Aos demais funcionários do serviço de radiologia do Hospital da Criança Conceição, em especial à Enfa. Lorena Tondolo, pelo auxílio na coleta de dados.

À minha mãe, pelo apoio e cuidados que tornaram mais fácil a realização deste trabalho.

Ao meu querido Tharcis, pelo amor, paciência e admiração de meu esforço.

À minha irmã, Giana, que, com sua inteligência e objetividade, me ajudou a concluir este trabalho.

À Sra. Carla Rothmann, secretária da pós graduação, pela disponibilidade e auxílio.

À Sra. Ceres Oliveira, pela colaboração na análise dos dados e cálculos estatísticos.

Ao CAPES, pela concessão da bolsa durante este projeto.

RESUMO

Objetivos: Determinar a frequência, o tipo e a severidade de lesões cerebrais detectadas por ultrassonografia transfontanelar em recém-nascidos expostos ao crack durante a gestação.

Materiais e métodos: Este foi um estudo retrospectivo, envolvendo revisão dos prontuários médicos de recém-nascidos filhos de mães usuárias de crack, que realizaram ultrassonografia transfontanelar nos seus primeiros dias de vida.

Resultados: A ultrassonografia transfontanelar revelou anormalidades em 45/129 recém-nascidos examinados (34,9%). As alterações detectadas foram: cistos subependimários em 24 recém-nascidos (18,6%), vasculopatia lenticuloestriada em 18 (14%), hemorragias subependimárias em 9 (7%) e cistos no plexo coróide em 9 (7%).

Conclusão: As anormalidades ultrassonográficas encontradas podem ser consideradas discretas e normalmente não possuem significado clínico para os lactentes. Porém, estudos prospectivos, com longo seguimento, são necessários para determinar se existem consequências tardias no neurodesenvolvimento de crianças expostas pré-natalmente ao crack.

Palavras-chave: crack, cocaína, ultrassonografia transfontanelar, recém-nascido

ABSTRACT

Objectives: The objective of this study was to determine the frequency, type, and severity of cerebral lesions detected by transfontanellar ultrasonography in newborns exposed to crack during gestation.

Materials and methods: This was a retrospective study, involving a review of the medical records of children born to crack-using mothers who were subjected to transfontanellar ultrasonography during their first days of life.

Results: Transfontanellar ultrasonography revealed abnormalities in 45/129 newborns examined (34.9%). The changes detected were: subependymal cysts in 24 infants (18.6%), lenticulostriate vasculopathy in 18 infants (14%), subependymal hemorrhage in 9 infants (7%) and choroid plexus cysts in 9 infants (7%).

Conclusion: All of the abnormalities found by ultrasound examination were discrete and likely without clinical significance for the babies. However, prospective studies, with a long period of tracking, are needed to determine whether there are consequences on the neurodevelopment of children with prenatal exposure to crack that appear at a later date.

Key Works: crack cocaine, cerebral ultrasound, newborn

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Caracterização da amostra ($n=129$).....	59
Tabela 2. Achados ultrassonográficos.....	61
Tabela 3. Correlação entre as variáveis em estudo e os achados ultrassonográficos normais versus anormais.	62
Tabela 4. Distribuição dos achados ultrassonográficos de acordo com a idade gestacional.	63

SUMÁRIO

CAPÍTULO I

1 REFERENCIAL TEÓRICO.....	12
1.1 INTRODUÇÃO.....	12
1.2 COCAÍNA E CRACK.....	13
1.2.1 Farmacologia	13
1.2.2 Mecanismos de ação e vício	14
1.2.3 História da cocaína e epidemia do crack	16
1.2.4 Dados epidemiológicos sobre o consumo de crack no Brasil.....	18
1.2.5 Toxicidade	19
1.3 EFEITOS DO USO PRÉ-NATAL DE COCAÍNA	21
1.3.1 Complicações obstétricas.....	22
1.3.2 Complicações fetais e neonatais	23
1.3.3 Desfechos neurológicos tardios	29
1.4 JUSTIFICATIVA	30
1.5 OBJETIVOS	31
1.5.1 Objetivo geral.....	31
1.5.2 Objetivos específicos	31
1.6 REFERÊNCIAS.....	32

CAPÍTULO II

2	MATERIAIS E MÉTODOS	39
2.1.	PACIENTES	39
2.2	TÉCNICA ULTRASSONOGRÁFICA.....	40
2.3	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	41
2.4	REFERÊNCIAS	42

CAPÍTULO III

3	ARTIGO ORIGINAL.....	44
----------	-----------------------------	-----------

CAPÍTULO IV

	CONCLUSÃO.....	65
--	-----------------------	-----------

CAPÍTULO I

1 REFERENCIAL TEÓRICO

1.1 INTRODUÇÃO

O uso de drogas por mulheres grávidas constitui um problema bastante difundido na nossa sociedade e um tópico de grande relevância para a saúde pública. Em 2002, 3% das gestantes americanas entre 15 e 44 anos expuseram seus fetos a uma ou mais drogas ilícitas.¹ A cocaína é a terceira droga mais consumida por mulheres grávidas, depois da maconha e de anfetaminas.² Entre as mulheres de baixo nível socioeconômico, o uso da cocaína parece ser ainda mais difundido, devido à maior facilidade de acesso à sua forma fumada, o crack, que é vendido por preços muito baixos, além de ser mais aditivo e possuir efeitos estimulantes mais potentes sobre o sistema nervoso central.³ Em um estudo realizado em 2001, por Behnke et al,⁴ sobre os efeitos da exposição pré-natal à cocaína no desenvolvimento fetal, 80% das mães usuárias de cocaína a utilizavam na forma de crack.

Muitos outros estudos sobre os efeitos do uso pré-natal de cocaína no feto e no recém-nascido têm sido reportados, com múltiplas medidas de desfecho sendo avaliadas, como crescimento fetal,⁵⁻⁸ teratogenicidade,^{4,9,10} e manifestações neurológicas no recém-nascido.¹¹⁻¹³ A ultrassonografia transfontanelar é uma área de particular interesse em estudos cujos desfechos primários são as manifestações neurológicas nos recém-

nascidos expostos, porque as estruturas intracranianas podem ser facilmente avaliadas por um método não invasivo, rápido, de baixo custo e que pode ser realizado à beira do leito. Sabe-se, através destes estudos, que a cocaína possui efeitos adversos no cérebro do recém-nascido exposto.^{11,14-19} No entanto, o tipo e a magnitude destes efeitos são inconsistentes entre os vários estudos, que também mostram dados conflitantes sobre a existência ou não de uma associação causal entre exposição pré-natal à cocaína e alterações ecográficas cerebrais encontradas ao nascimento.

Apesar de observações apontando para um importante e progressivo aumento no número de usuários de crack,²⁰ até onde se sabe, nenhum estudo avaliou os achados ultrassonográficos no cérebro de recém-nascidos expostos especificamente ao mesmo durante a gestação.

1.2 COCAÍNA E CRACK

1.2.1 Farmacologia

A cocaína (benzoilmetilecgonina) é um alcalóide derivado das folhas da planta *Erythroxylum coca*, nativa do oeste da América do Sul. Encontra-se mais comumente disponível em duas formas: hidrocloreto de cocaína, um sal com aspecto de pó branco e cristalino, e cocaína alcalóide ou base livre, mais conhecida como crack, comercializada na forma de pedras porosas. A cocaína na forma de sal é usualmente aspirada nasalmente ou misturada à água e injetada via intravenosa. Não pode ser fumada, pois é volátil e rapidamente destruída em altas temperaturas. Já a cocaína alcalóide pode ser

inalada e é produzida principalmente através da adição de uma solução aquosa de bicarbonato de sódio ao sal de hidrocloreto, que é então aquecida até a formação de porções sólidas chamadas de “pedras”. Estas, por sua vez, quando aquecidas, liberam cocaína vaporizada e fazem um som característico que deu origem ao termo “crack”.^{21,22}

A cocaína é rapidamente metabolizada em metil éster ecgonina e benzoilecgonina. Ambos representam 75 a 90% do metabolismo da cocaína e são excretados pelo aparelho urinário. A metil éster ecgonina sofre ação de colinesterases (enzimas hepáticas e plasmáticas) enquanto a benzoilecgonina é formada por hidrólise não enzimática. Uma pequena porção é excretada inalterada através da urina. O tempo de meia-vida é de 0,5 a 1,5 horas para a cocaína, 3 a 4 horas para o metil éster ecgonina e de 4 a 7 horas para a benzoilecgonina. Devido à sua longa meia-vida, a benzoilecgonina pode ser detectada na urina de usuários de cocaína durante 48 a 72 horas após o uso da droga. Em alguns indivíduos como gestantes, recém-nascidos, idosos e em indivíduos com deficiência congênita de colinesterases, a atividade destas enzimas pode variar, alterando a intensidade das respostas farmacológica e toxicológica à cocaína.²¹

1.2.2 Mecanismos de ação e vício

A cocaína é um potente estimulante dos sistemas nervoso central e periférico, que se liga a transportadores monoaminérgicos e inibe a recaptação de monoaminas extracelulares (noradrenalina, adrenalina, dopamina e serotonina) para o interior da célula pré-sináptica, com conseqüente acúmulo destes neurotransmissores na fenda

sináptica e excesso de estimulação dos sistemas por eles regulados.^{21,22} A ativação dos sistemas adrenérgicos é responsável pelos efeitos agudos mais dramáticos da droga, como hipertensão, taquicardia e vasoconstrição. A ativação dos sistemas dopaminérgicos é responsável pela sensação de prazer e euforia que segue a administração da cocaína e envolve as vias mesolímbica e/ou mesocortical. Por último, a ativação do sistema serotoninérgico é responsável por alterações no ciclo sono-vigília, ou seja, pela diminuição da necessidade de dormir, e pode acentuar os efeitos excitatórios centrais da dopamina. Além destes efeitos, a cocaína também age como um potente anestésico local, através do bloqueio da permeabilidade aos íons sódio nos nervos periféricos, inibindo assim a geração e a propagação de impulsos nervosos.²³

A ativação das vias dopaminérgicas mesolímbica e mesocortical também está relacionada com as propriedades aditivas da cocaína, pois estas parecem ser as vias relacionadas com o sistema de recompensa.²⁴ Através do reforço positivo da recompensa, obtido durante experiências associadas ao prazer, o organismo é impelido à procura repetida de tais estímulos. O poder de adição de uma droga pode ser aumentado se ela tiver um rápido início de ação, sendo que o tempo que ela leva para alcançar receptores críticos no cérebro e as concentrações atingidas podem ser influenciadas pela rota de administração. A rota pulmonar da cocaína, através da inalação do crack, é altamente efetiva porque os pulmões provêm uma grande área de superfície para absorção e o sangue contendo cocaína entra no lado esquerdo do coração e alcança a circulação cerebral sem diluição pela circulação sistêmica, entregando, assim, rapidamente a droga ao cérebro e aumentando a chance de produzir adição em comparação com outras vias de administração. O crack produz euforia 10 segundos após sua inalação, com o pico de

concentração plasmática da cocaína sendo atingido entre 5 e 10 minutos. Concentrações semelhantes só são atingidas após uma hora da administração intranasal de uma dose equivalente.^{21,22}

O uso crônico de cocaína e de crack promove modificações no sistema nervoso central e fenômenos como tolerância e sensibilização.^{21,22} A tolerância é a necessidade de doses cada vez maiores para atingir os efeitos esperados e resulta de adaptações neurofuncionais à ação prolongada da cocaína, que leva à depleção dos níveis de dopamina extracelular e aumento do limiar de estimulação. A sensibilização é a exacerbação da atividade motora e dos comportamentos estereotipados após exposição a doses repetidas de cocaína. A depleção dopaminérgica provoca alterações anatômicas e funcionais nos receptores neuronais, como aumento do número e da sensibilidade dos receptores pós-sinápticos de dopamina. Assim, após a administração de cocaína, a dopamina liberada na fenda sináptica encontrará um número maior de receptores mais sensíveis para estimular.

1.2.3 História da cocaína e epidemia do crack

A folha da *Erythroxylum coca* é usada há milhares de anos pelos povos nativos das montanhas dos Andes na América do Sul, que a mastigavam para ajudar a suportar a fome, a sede, o cansaço e as altas altitudes. A sua mastigação produz baixos níveis sanguíneos de cocaína, com poucos efeitos estimulantes e baixo poder de adição. No final do século XIX, cientistas europeus isolaram o hidrocloreto de cocaína das folhas de

coca, assim, a cocaína passou a ser utilizada em doses maiores pelas vias oral, nasal ou intravenosa, produzindo níveis sanguíneos maiores, início mais rápido de ação e maior poder de adição. Seu uso popularizou-se gradualmente pela classe alta européia e em 1884, Sigmund Freud publicou um artigo intitulado “*On Cocaine*”, onde recomendava o uso da cocaína como anestésico local, afrodisíaco e no tratamento contra a depressão, o alcoolismo e a dependência de morfina. A droga passou então a ser usada como tratamento para todo tipo de doença. No entanto, por volta de 1887, Freud mudou sua opinião e escreveu um artigo no qual disse que a cocaína era muito mais perigosa que a morfina, já que muitos de seus pacientes tornaram-se dependentes da cocaína. Logo após a publicação dos perigos da cocaína, em 1914, o congresso americano aprovou o “*Harrison Narcotic Act*” como método de controlar a fabricação, a venda, a distribuição e a prescrição de narcóticos e, interessantemente, a cocaína, um estimulante, foi incluída na lista de narcóticos regulados e passou a ser acessível apenas através de prescrição médica. A percepção pública de que a cocaína era uma droga perigosa foi reforçada por estas restrições e seu uso permaneceu baixo até a década de 1960. No início de 1970, a popularidade da cocaína reemergiu, particularmente entre americanos de classe média. Até o final da década de 1970, a forma usual de cocaína disponível nas ruas era o hidrocloreto de cocaína. Nos anos 80, a sua disponibilidade aumentou após a invenção do crack, que é vendido por preços muito baixos e possui um grande poder de adição. O abuso do crack tem mantido um status epidêmico em nível mundial desde então, especialmente entre a população de baixo nível socioeconômico, com múltiplas e sérias consequências para a saúde pública.^{3,25}

1.2.4 Dados epidemiológicos sobre o consumo de crack no Brasil

No mais recente levantamento realizado pelo Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas (CEBRID), a prevalência do consumo de cocaína foi de 2,9% dos brasileiros nas 108 maiores cidades do país, e da sua forma fumada (crack) foi 1,5%, sendo maior entre adolescentes e adultos jovens do sexo masculino, indivíduos de baixo nível socioeconômico, desempregados e com baixo grau de escolaridade.²⁶ Embora as estatísticas sejam falhas, vem sendo observado um importante e progressivo aumento no número de usuários de crack no Brasil. Ferri et al²⁰ observaram que a percentagem de usuários de crack aumentou de 17%, em 1990, para 64%, em 1993, em uma população de pacientes atendidos em dois serviços ambulatoriais especializados no tratamento de abuso e dependência de drogas, na cidade de São Paulo.

Apesar de vários estudos epidemiológicos em outros países terem demonstrado que a exposição pré-natal à cocaína não só ocorre, como apresenta altas prevalências, após extensa revisão bibliográfica, foi encontrado um único estudo epidemiológico correlacionando gestação com o consumo de cocaína no Brasil.²⁷ Este estudo avaliou a prevalência de exposição pré-natal à cocaína em uma amostra de recém-nascidos de um hospital geral universitário de Porto Alegre, e encontrou uma taxa de exposição de 4,6%. No entanto, a forma de administração da droga não foi discriminada, e, com relação ao crack, sabe-se apenas que é consumido por cerca de 0,2% das mulheres brasileiras em idade reprodutiva.²⁶

1.2.5 Toxicidade

O abuso da cocaína tem sido associado a uma variedade de complicações envolvendo os principais órgãos e sistemas. Além da morbimortalidade relacionada aos efeitos diretos da cocaína sobre o organismo, os usuários de cocaína e crack são particularmente vulneráveis às mortes por causas externas, especialmente homicídio, pois comumente envolvem-se com criminalidade e violência.²⁸ Estes indivíduos ainda tendem a apresentar comportamento sexual de risco, com consequente aumento da morbimortalidade pela contaminação pelo HIV e por outras doenças sexualmente transmissíveis.²⁸

1.2.5.1 Complicações cardiovasculares

Os níveis aumentados de noradrenalina, produzidos pela cocaína, provocam vasoconstrição coronária e generalizada, taquicardia e hipertensão, que aumentam a demanda de oxigênio pelo miocárdio, podendo levar à isquemia e infarto miocárdico, sendo a cocaína a causa mais comum de dor torácica em adultos jovens. A cocaína também pode causar hipotensão, arritmias cardíacas e morte súbita devido ao bloqueio de canais de sódio, se usada em altas doses.²⁹

1.2.5.2 Complicações pulmonares

Como o pulmão é o principal órgão exposto, complicações pulmonares agudas são frequentemente observadas após a inalação de crack, e para referir-se ao espectro de achados clínicos, radiológicos e patológicos tem-se usado o termo “pulmão de crack”.³⁰ Os sintomas mais comumente observados são dor torácica, dispnéia, tosse produtiva, febre e hemoptise. As alterações pulmonares mais comuns são hemorragia e edema alveolar, este último podendo ser de natureza cardiogênica ou não cardiogênica, por aumento da permeabilidade capilar pulmonar.

Como resultado do acentuado esforço inspiratório que acompanha a inalação dos vapores de cocaína, frequentemente seguido por manobra de Valsalva prolongada e tosse violenta, barotrauma pode se desenvolver. O súbito aumento da pressão intra-alveolar, com ruptura de alvéolos e penetração de ar no interstício, pode acarretar pneumotórax, pneumomediastino ou pneumopericárdio.²⁹ Pode ocorrer ainda agressão térmica com dano grave à via aérea, pela inalação de corpos estranhos e/ou vapores excessivamente quentes, bem como asma severa.³¹

1.2.5.3 Complicações neurológicas

As complicações neurológicas mais frequentemente associadas com o uso de cocaína são as convulsões, que ocorrem em consequência da redução do limiar convulsivo causado pela ação anestésica local da droga.³ O uso de cocaína também tem

sido associado a eventos cerebrovasculares, como infartos isquêmicos e hemorrágicos.³² Os efeitos vasopressores da cocaína podem causar aumentos súbitos na pressão arterial, com ruptura de vasos sanguíneos cerebrais, causando hemorragias. Adicionalmente, podem causar vasoconstrição em vasos cerebrais, levando a infartos isquêmicos. Outros problemas neuropsiquiátricos podem estar relacionados ao uso de cocaína, como alucinações, paranoia, depressão severa e ataques de pânico.²⁹

1.2.5.4 Toxicidade durante a gestação

As respostas cardiovasculares e neurológicas à cocaína são mais acentuadas durante a gravidez, possivelmente em consequência da atividade reduzida das colinesterases plasmáticas nesta situação, resultando em níveis sanguíneos mais altos e sensibilidade aumentada a doses menores de cocaína.³³ O aumento da cardiotoxicidade e da neurotoxicidade durante a gestação foi demonstrado em estudos com modelos animais.³⁴ Ovelhas grávidas exibiram maior aumento no débito cardíaco e na resistência vascular periférica e limiares convulsivos mais baixos quando comparadas com ovelhas não grávidas expostas às mesmas doses de cocaína.

1.3 EFEITOS DO USO PRÉ-NATAL DE COCAÍNA

O uso de cocaína durante a gestação possui efeitos adversos para a mãe, para o feto e para o recém-nascido, mas o tipo e a magnitude destes efeitos são inconsistentes

entre os vários estudos disponíveis na literatura sobre o assunto, havendo pouco consenso sobre o impacto do uso pré-natal desta droga. As inconsistências podem resultar de dificuldades metodológicas que impedem a determinação de uma relação causal direta entre o uso de cocaína e efeitos adversos obstétricos e pós-natais.³⁵ Muitos dos efeitos comumente atribuídos à cocaína podem ser causados por variáveis potencialmente confundidoras, como exposição a outras drogas, cuidados pré-natais, condições nutricionais e doenças infecciosas, sendo a falta de controle estatístico destas variáveis o principal problema metodológico responsável pelos achados discrepantes.

Lutiger et al³⁶ ilustraram este problema através de uma meta-análise de estudos sobre os efeitos do uso de cocaína na gestação. Eles concluíram que dentre todos os efeitos deletérios, somente o baixo peso ao nascimento poderia ser atribuído especialmente à exposição à cocaína. Posteriormente, uma meta-análise atualizada por Addis et al³⁷ demonstrou que, dentre os desfechos de interesse (taxas de malformações maiores, baixo peso ao nascimento, prematuridade, descolamento prematuro de placenta [DPP], ruptura prematura de membranas [RPM] e médias de peso, comprimento e perímetro cefálico ao nascimento) somente o risco aumentado de DPP e de RPM poderiam ser estatisticamente relacionados à exposição pré-natal à cocaína.

1.3.1 Complicações obstétricas

Entre as complicações obstétricas descritas, encontram-se risco aumentado de DPP, trabalho de parto prematuro (TPP), RPM, ruptura uterina, aborto espontâneo e morte fetal.³⁸⁻⁴¹ Os mecanismos destes efeitos adversos são, indubitavelmente, múltiplos

e inter-relacionados.³⁵ A ocorrência de TPP deve-se, pelo menos em parte, ao aumento da contratilidade uterina decorrente de níveis elevados de catecolaminas estimulados pela cocaína.⁴² Um mecanismo similar pode justificar o risco aumentado de DPP. O risco aumentado de perda fetal pode estar relacionado tanto aos efeitos vasoconstritivos da cocaína quanto à incidência aumentada de DPP. O risco de RPM pode ser aumentado pela presença de infecções sexualmente transmissíveis, prevalentes em gestantes que usam cocaína, como observado por Ogunyemi e Hernández-Loera.³⁹

1.3.2 Complicações fetais e neonatais

A cocaína entra na circulação fetal após cruzar facilmente a placenta por difusão simples, devido ao seu baixo peso molecular e às suas altas hidro e lipossolubilidade.⁴³ O líquido amniótico constitui outra fonte de exposição à cocaína, especialmente durante os primeiro e segundo trimestres da gestação, quando o feto ainda não possui uma camada de pele queratinizada. Mesmo depois que os níveis sanguíneos maternos de cocaína declinam, o acúmulo de cocaína no líquido amniótico pode acessar o embrião e o feto livremente através de sua pele vulnerável, prolongando assim a exposição à droga durante períodos críticos do desenvolvimento.³³

Os danos teciduais induzidos no feto pela cocaína têm sido tradicionalmente atribuídos à isquemia secundária ao vasoespasm. As propriedades simpaticomiméticas da cocaína produzem vasoconstrição, que, por sua vez, pode causar redução da perfusão uteroplacentária e fetal, com hipóxia fetal intermitente.³⁵ Danos teciduais, no entanto, também podem ocorrer em função do estresse oxidativo que segue o processo de

isquemia e reperfusão decorrente do vasoespasmo induzido pela cocaína, especialmente durante o período de implantação placentária no primeiro trimestre da gestação, quando o feto e a placenta são mais suscetíveis à toxicidade do oxigênio.³³

Além destes efeitos vasoconstritivos indiretos da cocaína, ela pode agir diretamente sobre o cérebro fetal. Os efeitos diretos da cocaína estão relacionados à sua ação no bloqueio da recaptação de neurotransmissores monoaminérgicos, os quais desempenham funções tróficas no cérebro em desenvolvimento.⁴⁴ A dopamina pode regular os processos de proliferação e migração neuronal,⁴⁵ e as catecolaminas podem levar à morte celular.⁴⁶ Os receptores de monoaminas estão presentes cedo na embriogênese, tornando as áreas cerebrais que expressam estes neurotransmissores especialmente suscetíveis ao seu acúmulo na fenda sináptica.⁴⁴

Entre as complicações neonatais associadas à exposição pré-natal à cocaína mais frequentemente reportadas na literatura encontram-se risco aumentado de prematuridade e todas intercorrências que dela advêm (sepse neonatal, retinopatia, síndrome do estresse respiratório, enterocolite necrotizante),^{1,39} retardo do crescimento intrauterino (CIUR), baixos peso e comprimento ao nascimento e redução do perímetro cefálico.^{1,2,5-8,47} Efeitos teratogênicos^{9,10,48-54} e alterações neurocomportamentais¹¹⁻¹³ também já foram reportados. Por fim, um amplo espectro de anormalidades intracranianas, detectadas por exames de imagem em recém-nascidos, tem sido relacionado à exposição pré-natal à cocaína.^{14-16,19,52,55-57}

1.3.2.1 Efeitos sobre o crescimento fetal

Vários estudos observaram uma associação entre exposição pré-natal à cocaína e crescimento fetal diminuído, com os recém-nascidos expostos apresentando medidas antropométricas (peso, comprimento e perímetro cefálico) abaixo de referências pré-definidas para cada idade gestacional.^{1,2,5-8,47}

Um fator importante na patogênese da restrição do crescimento fetal durante a exposição à cocaína é a insuficiência vascular uteroplacentária, que, associada à anorexia materna, prejudica a transferência de nutrientes e oxigênio para o feto. Além disso, o aumento de catecolaminas induzido pela cocaína pode aumentar o metabolismo fetal, acarretando um maior consumo de nutrientes. Como o crescimento fetal acelera durante o terceiro trimestre, foi observado que o uso de cocaína afeta mais comumente o crescimento somático de recém-nascidos a termo.^{1,47}

A restrição ao crescimento intrauterino de fetos expostos à cocaína pode ser simétrica, quando tanto o crescimento somático quanto o cefálico são prejudicados, como demonstrado por Frank et al.⁵ Alternativamente, o crescimento intrauterino pode ser assimétrico, com perímetros cefálicos desproporcionalmente maiores ou menores do que o esperado para um determinado peso ao nascimento. No primeiro caso, pode refletir o início tardio dos efeitos indiretos da cocaína sobre a perfusão uteroplacentária, com preservação do cérebro. No último caso, os déficits residuais no perímetro cefálico podem refletir os efeitos de um insulto específico ao sistema nervoso central, provocado pela ação direta da cocaína, como proposto por Bateman et al.⁷ Como as monoaminas desempenham funções tróficas durante o desenvolvimento cerebral, a cocaína pode

alterar os mecanismos normais que modulam o crescimento neuronal. Modelos animais sugerem que o crescimento cefálico reduzido é uma das consequências da ação da dopamina em processos básicos do desenvolvimento neocortical, incluindo proliferação e migração neuronal.⁴⁵

1.3.2.2 Efeitos teratogênicos

As malformações congênitas encontradas em crianças expostas *in utero* à cocaína, isoladamente ou em combinação com outras drogas, são de severidade variada e não possuem um padrão distintivo. Tanto anomalias menores quanto maiores foram associadas à exposição pré-natal à cocaína. Por definição, malformações maiores são aquelas que resultam em óbito ou morbidade prolongada ou que necessitam de correção cirúrgica. As que não se enquadram nessa categoria são consideradas malformações menores. Entre as anomalias reportadas, encontram-se alterações no sistema genitourinário,^{48,49} como hidronefrose, síndrome de Prune Belly, rim em ferradura, genitália ambígua e hipospádia; defeitos cardíacos congênitos;^{9,50} atresias intestinais;⁵¹ retardo da ossificação e defeitos na calota craniana;⁹ amputações de membros;¹⁰ e uma variedade de lesões no sistema nervoso central,⁵²⁻⁵⁴ como malformações congênitas da linha média (encefaloceles, agenesia do corpo caloso) e distúrbios da migração neuronal (esquizencefalia, paquigiria, heterotopias).

Na maioria dos casos, as anormalidades podem ser teoricamente explicadas pelo comprometimento vascular induzido pela cocaína durante o período da organogênese, e, no caso de lesões neuronais, adicionalmente pelo efeito direto de neurotransmissores

monoaminérgicos no sistema nervoso central. No entanto, Behnke et al.⁴ não encontraram associação entre exposição pré-natal à cocaína e incidência aumentada de malformações menores ou maiores, mesmo após analisar os efeitos do uso da droga durante o primeiro trimestre da gestação. Vários outros estudos também não encontraram um aumento na incidência de anomalias congênitas em recém-nascidos expostos à cocaína.^{1,6,39}

1.3.2.3 Efeitos no neurocomportamento do neonato

Os recém-nascidos expostos *in utero* à cocaína frequentemente exibem alterações no comportamento durante o período neonatal imediato, sugestivas de sintomas de abstinência.¹¹⁻¹³ Estes sintomas são geralmente leves, transitórios e mais evidentes no segundo dia de vida, e incluem, entre outros, inquietação, irritabilidade, hiperreflexia, hipertonia muscular, choro inconsolável, tremores e sucção excessiva.

Como os metabólitos da cocaína podem ser detectados na urina de recém-nascidos expostos por mais de sete dias após o nascimento, é possível que alguns destes comportamentos anormais representem os efeitos neurotóxicos diretos da droga, pelo acúmulo de noradrenalina e de dopamina, mais do que uma resposta à retirada da mesma. A ação da cocaína nos sistemas mesolímbico e mesocortical poderia estimular a irritabilidade do sistema nervoso central.

Recém-nascidos expostos *in utero* à cocaína também apresentam alterações eletroencefalográficas que consistem em atividade ponta e descargas de ondas agudas e

que desaparecem depois de um a seis meses de vida. Estas alterações se correlacionam com sinais neurológicos anormais, embora convulsões clínicas raramente ocorram.¹²

1.3.2.4 Neuroimagem no período neonatal

Além das malformações congênitas no sistema nervoso central, a exposição pré-natal à cocaína tem sido associada a outras anormalidades estruturais significativas no cérebro de recém-nascidos, incluindo infartos^{52,55} e leucomalácia periventricular^{15,56}. No entanto, estudos maiores e mais recentes não demonstraram alterações neurológicas importantes através de exames de imagem.^{17,18} Entre as anormalidades discretas mais comumente reportadas encontram-se pequenas lesões císticas na região dos núcleos da base e da matriz germinativa subependimária, e hemorragias, também na região da matriz germinativa subependimária. Os dados a respeito da associação causal entre estes achados de imagem e a exposição pré-natal à cocaína são conflitantes, com alguns estudos^{14-16,19,57} mostrando um aumento na incidência de alterações em recém-nascidos expostos, quando comparados com não expostos, e outros não encontrando diferenças significativas.^{1,11,17}

O amplo espectro de alterações detectadas tem sido atribuído, em parte, às potentes propriedades vasoconstritoras da cocaína. A hipóxia causada pelo fluxo sanguíneo placentário reduzido leva à perda da autorregulação cerebrovascular fetal, deixando o feto vulnerável a hemorragias que podem ocorrer após elevações abruptas na pressão sanguínea, por sua vez induzidas pelo aumento dos níveis de catecolaminas. Com relação às lesões isquêmicas, o vasoespasmó pode ser crucial, assim como é na

gênese dos eventos cerebrovasculares em adultos. A distribuição das pequenas lesões, frequentemente encontradas na região da matriz germinativa subependimária e dos núcleos da base, pode ser explicada pelo fato de que as artérias cerebrais penetrantes da região estriatal desenvolvem sua camada muscular lisa mais cedo na gestação do que os demais vasos parenquimatosos, tornando-se peculiarmente suscetíveis ao vasoespasmó induzido pela cocaína.³⁵

A escassez de achados na maioria dos estudos sobre neuroimagem em recém-nascidos expostos pré-natalmente à cocaína pode estar relacionada à escolha da ultrassonografia transfontanelar como modalidade de exame. Este método é bastante sensível para detecção de hemorragias, leucomalácia periventricular e hidrocefalia, porém, a sua sensibilidade diminui para detecção de anormalidades estruturais na alta convexidade e no tronco cerebral, bem como de injúrias mais sutis na substância branca, sendo a ressonância nuclear magnética muito mais sensível nestes casos.⁵⁸

1.3.3 Desfechos neurológicos tardios

O impacto da exposição pré-natal à cocaína em desfechos neurológicos tardios tem despertado cada vez mais o interesse de pesquisadores. Estudos longitudinais mostraram que a exposição pré-natal à cocaína possui consequências tardias no neurodesenvolvimento, como distúrbios cognitivos e comportamentais leves.^{59,60} Já estudos sobre o impacto de lesões cerebrais discretas, detectadas pelo ultrassom no período neonatal, não encontraram associação entre as mesmas e risco aumentado de

alterações neurológicas em idades mais avançadas, como prejuízo das habilidades de aprendizado ou paralisia cerebral.^{58,61}

Os distúrbios de comportamento, cognição, atenção, aprendizado e controle emocional, frequentemente reportados em associação à exposição pré-natal à cocaína, envolvem os sistemas neuronais monoaminérgicos (límbico, hipotalâmico e extrapiramidal), que são os mais vulneráveis à ação da cocaína no cérebro em desenvolvimento.³⁵ Como o adequado funcionamento destes sistemas é crucial para a adaptação efetiva da criança aos ambientes sociais e educacionais, os distúrbios observados, mesmo parecendo sutis, não devem ser subestimados.

1.4 JUSTIFICATIVA

Considerável atenção tem sido dada ao impacto sobre o feto em desenvolvimento e o recém-nascido quando mulheres abusam de hidrocloreto de cocaína durante a gestação, e efeitos adversos, embora muitas vezes sutis, têm sido documentados. No entanto, apesar do crescente aumento no número de usuários da forma fumada, mais potente e aditiva desta droga, o crack, a literatura a respeito dos seus efeitos específicos sobre o sistema nervoso central de recém-nascidos expostos ao mesmo durante a gestação é irrisória. O uso pré-natal de crack foi associado a mais desfechos neonatais negativos do que o uso de hidrocloreto de cocaína em um estudo realizado por Datta-Bhutada et al.² Anormalidades no exame neurológico, como agitação, reflexo de Moro exagerado e hipertonia muscular estavam incluídas entre os desfechos, porém, achados

ecográficos transfontanelares não, e até hoje, nenhum estudo avaliou estes achados em recém-nascidos expostos *in utero* ao crack.

Como esta droga possui efeitos sabidamente devastadores na população adulta, a determinação de seus efeitos na criança exposta é de fundamental importância, até mesmo para definição de políticas de saúde dirigidas a esse problema.

1.5 OBJETIVOS

1.5.1 Objetivo geral

- Descrever as alterações ultrassonográficas encontradas no cérebro de recém-nascidos expostos ao crack durante a gestação.

1.5.2 Objetivos específicos

- Avaliar a frequência, o tipo e a severidade destes achados.
 - Avaliar se os achados se correlacionam com idade gestacional, peso ao nascimento, sexo, escore de Apgar, idade materna, cuidados pré-natais, co-uso de outras drogas, infecções maternas, e complicações durante a gestação e o parto.
-

1.6 REFERÊNCIAS

1. Bauer CR, et al. Acute neonatal effects of cocaine exposure during pregnancy. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2005;159(9):824-34
 2. Datta-Bhutada S, Johnson HL, Rosen TS. Intrauterine cocaine and crack exposure: neonatal outcome. *J Perinatol.* 1998;18(3):183-8
 3. Cornish JW, O'Brien, CP. Crack cocaine abuse: an epidemic with many public health consequences. *Annu Rev Public Health.* 1996;17:259-73
 4. Behnke M, et al. The search for congenital malformations in newborns with fetal cocaine exposure. *Pediatrics.* 2001;107(5):E74
 5. Frank DA, et al. Neonatal body proportionality and body composition after in utero exposure to cocaine and marijuana. *J Pediatr.* 1990;117(4):622-6
 6. Zuckerman B, et al. Effects of maternal marijuana and cocaine use on fetal growth. *N Engl J Med.* 1989;320(12):762-8
 7. Bateman DA, Chiriboga CA. Dose-response effect of cocaine on newborn head circumference. *Pediatrics.* 2000;106(3):E33
 8. Shankaran S, et al. Association between patterns of maternal substance use and infant birth weight, length, and head circumference. *Pediatrics.* 2004;114:e226-34
 9. Bingol N, et al. Teratogenicity of cocaine in humans. *J Pediatr.* 1987;110(1):93-6
 10. Hannig VL, Phillips JA 3rd. Maternal cocaine abuse and fetal anomalies: evidence for teratogenic effects of cocaine. *South Med J.* 1991;84(4):498-99
 11. King TA, et al. Neurologic Manifestations of in utero cocaine exposure in near-term and term infants. *Pediatrics.* 1995;96(2 Pt 1):259-64
-

-
12. Doberczak TM, et al. Neonatal neurologic and electroencephalographic effects of intrauterine cocaine exposure. *J Pediatr.* 1988;113(2):354-8
 13. Lester BM, et al. Neurobehavioral syndromes in cocaine exposed newborn infants. *Child Dev.* 1991;62(4):694-705
 14. Droga VS, et al. Neurosonographic abnormalities associated with maternal history of cocaine use in neonates of appropriate size for their gestational age. *AJNR.* 1994;15(4):697-702
 15. Cohen HL, et al. Neurosonographic findings in full-term infants born to maternal cocaine abusers: visualization of subependymal and periventricular cysts. *J Clin Ultrasound.* 1994;22(5):327-33
 16. Smith LM, et al. Prenatal cocaine exposure and cranial sonographic findings in preterm infants. *J Clin Ultrasound.* 2001;29(2):72-7
 17. Behnke M, et al. Incidence and description of structural brain abnormalities in newborns exposed to cocaine. *J Pediatr.* 1998;132(2):291-4
 18. van Huis M, et al. Brain ultrasonography findings in neonates with exposure to cocaine during pregnancy. *Pediatr Radiol.* 2009;39(3):232-8
 19. Frank DA, et al. Level of in utero cocaine exposure and neonatal ultrasound findings. *Pediatrics.* 1999;104(5 Pt 1):1101-5
 20. Ferri CP, et al. Aumento da procura de tratamento por usuários de crack em dois ambulatórios na cidade de São Paulo, nos anos de 1990 a 1993. *Rev Ass Med Brasil.* 1997;43(1):25-8
 21. Goodman L, Gilman A. *The pharmacological basis of therapeutics.* 11ªed. Porto Alegre: Artemed; 2005
-

-
22. Farrar HC, Kearns GL. Cocaine: clinical pharmacology and toxicology. *J Pediatr.* 1989;115(5 Pt 1):665-75
 23. Campbell D, Parr MJ, Shutt LE. Unrecognized crack cocaine abuse on pregnancy. *Br J Anaesth.* 1996;77(4):553-5
 24. Kuhar MJ, Ritz MC, Boja JW. The dopamine hypothesis of the reinforcing properties of cocaine. *Trends Neurosci.* 1991;14(7):299-302
 25. Brain PF, Coward GA. A review of the history, actions, and legitimate uses of cocaine. *J Subst Abuse.* 1989;1(4):431-51
 26. Carlini EA, et al. II levantamento domiciliar sobre o uso de drogas psicotrópicas no Brasil: estudo envolvendo as 108 maiores cidades do país - 2005. São Paulo: Páginas & Letras; 2007
 27. Cunha GB, 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
 28. Dias AC, et al. Mortality rate among crack/cocaine-dependent patients: a 12-year prospective cohort study conducted in Brazil. *J Subst Abuse Treat.* 2011; 41(3):273-8
 29. Devlin RJ, Henry JA. Clinical review: major consequences of illicit drug consumption. *Critical Care.* 2008;12(1):202
 30. Baldwin GC, et al. Evidence of chronic damage to the pulmonary microcirculation in habitual users of alkaloidal ("crack") cocaine. *Chest.* 2002;121(4):1231-8
 31. Tashkin DP. Airway effects of marijuana, cocaine, and other inhaled illicit agents. *Curr Opin Pulm Med.* 2001;7(2):43-61
-

-
32. Westover AN, McBride S, Haley RW. Stroke in young adults who abuse amphetamines or cocaine: a population-based study of hospitalized patients. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(4):495-502
 33. Woods JR Jr. Maternal and transplacental effects of cocaine. *Ann N Y Acad Sci*. 1998;846:1-11
 34. Woods JR Jr, et al. Prenatal cocaine exposure to the fetus: a sheep model for cardiovascular evaluation. *Ann N Y Acad Sci*. 1989;562:267-79
 35. Volpe JJ. Effect of cocaine use on the fetus. *N Engl J Med*. 1992;327:399-407
 36. Lutiger B, et al. Relationship between gestational cocaine use and pregnancy outcome: a meta-analysis. *Teratology*. 1991;44(4):405-14
 37. Addis A, et al. Fetal effects of cocaine: an updated meta-analysis. *Reprod Toxicol*. 2001;15(4):341-69
 38. Hulse GK, et al. Assessing the relationship between maternal cocaine use and abruptio placentae. *Addiction*. 1997;92(11):1547-51
 39. Ogunyemi D, Hernández-Loera GE. The impact of antenatal cocaine use on maternal characteristics and neonatal outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2004;15(4):253-9
 40. Mishra A, Landzberg BR, Parente JT. Uterine rupture in association with alkaloidal ('crack') cocaine abuse. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;173(1):243-4
 41. Chasnoff I, et al. Cocaine use in pregnancy. *New Engl J Med*. 1985;313(11):666-9
 42. Hurd WW, et al. Cocaine blocks extraneuronal uptake of norepinephrine by the pregnant human uterus. *Obstet Gynecol*. 1991;78(2):249-53
-

-
43. Schenker S, et al. The transfer of cocaine and its metabolites across the term human placenta. *Clin Pharmacol Ther.* 1993;53(3):329-39
 44. Levitt P, et al. New evidence for neurotransmitter influences on brain development. *Trends Neurosci.* 1997;20(6):269-74
 45. Gressens P, Kosofsky BE, Evrard P. Cocaine-induced disturbances in corticogenesis in the developing murine brain. *Neuroscience.* 1992;140(1):113-16
 46. Lipton SA, Kater SB. Neurotransmitter regulation of neuronal outgrowth, plasticity and survival. *Trends Neurosci.* 1989;12(7):265-70
 47. Brown JV, et al. Maternal drug use during pregnancy: are preterm and full-term infants affected differently? *Dev Psychol.* 1998;34(3):540-54
 48. Greenfield SP, et al. Genitourinary tract malformations and maternal cocaine abuse. *Urology.* 1991;37(5):455-9
 49. Battin M, Albersheim S, Newman D. Congenital genitourinary tract abnormalities following cocaine exposure in utero. *Am J Perinatol.* 1995;12(6):425-8
 50. Shaw GM, et al. Maternal use of cocaine during pregnancy and congenital cardiac defects. *J Pediatr.* 1991;118(1):167-8
 51. MacGregor SN, et al. Cocaine use during pregnancy: adverse perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 1987;157(3):686-90
 52. Heier LA, et al. Maternal cocaine abuse: the spectrum of radiologic abnormalities in the neonatal CNS. *AJNR.* 1991;12(5):951-6
 53. Gomez-Anson B, Ramsey RG. Pachygyria in a neonate with prenatal cocaine exposure: MR features. *J Comput Assist Tomogr.* 1994;18(4):637-9
-

-
54. Dominguez R, et al. Brain and ocular abnormalities in infants with in utero exposure to cocaine and other street drugs. *Am J Dis Child*. 1991;145(6):688-95
 55. Chasnoff IJ, et al. Perinatal cerebral infarction and maternal cocaine use. *J Pediatr*. 1986;108(3):456-9
 56. Dusick AM, et al. Risk of intracranial hemorrhage and other adverse outcomes after cocaine exposure in a cohort of 323 very low birth weight infants. *J Pediatr*. 1993;122(3):438-45
 57. Dixon SD, Bejar R. Echoencephalographic findings in neonates associated with maternal cocaine and methamphetamine use: incidence and clinical correlations. *J Pediatr*. 1989;115(5 Pt 1):770-8
 58. Rademaker KJ, et al. Neonatal cranial ultrasound versus MRI and neurodevelopmental outcome at school age in children born preterm. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2005;90(6):F489-93
 59. Thompson BL, Levitt P, Stanwood GD. Prenatal exposure to drugs: effects on brain development and implications for policy and education. *Nat Rev Neurosci*. 2009;10(4):303-12
 60. Frank DA, et al. Growth, development, and behavior in early childhood following prenatal cocaine exposure: a systematic review. *JAMA*. 2001;285(12):1613-25
 61. Bendersky M, Lewis M. Effects of intraventricular hemorrhage and other medical and environmental risks on multiple outcomes at age three years. *J Dev Behav Pediatr*. 1995;16(2):89-96
-

CAPÍTULO II

2 MATERIAIS E MÉTODOS

2.1. PACIENTES

Este é um estudo retrospectivo de crianças recém-nascidas filhas de mães usuárias de crack, atendidas no Hospital Nossa Senhora da Conceição, em Porto Alegre, RS de março de 2009 a junho de 2011. Foram incluídos os recém-nascidos referidos ao serviço de radiologia deste hospital para a realização de ultrassonografia transfontanelar devido à exposição intra-uterina ao crack. As crianças eram provenientes em sua maioria da enfermaria neonatal e poucas da unidade de terapia intensiva neonatal. O estudo foi aprovado pelos comitês de ética do Grupo Hospitalar Conceição e da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Por ser um estudo retrospectivo, o estudo foi liberado de obter o termo de consentimento informado.

Os dados demográficos e clínicos e os achados ultrassonográficos foram obtidos através da revisão dos prontuários médicos dos recém-nascidos. A exposição ao crack foi baseada apenas no relato materno do uso da droga durante a gestação, pois confirmações laboratoriais não eram disponíveis. Dados relativos à dose e à frequência de uso também não eram disponíveis. Não foram excluídos os recém-nascidos expostos a outros tipos de drogas além do crack, nem os com variáveis potencialmente

confundidoras que poderiam predispor a lesões cerebrais, como prematuridade e condições maternas e/ou neonatais que afetam a estabilidade cardiovascular.

As idades gestacionais escolhidas nos prontuários para análise foram aquelas calculadas pós-natalmente pelos métodos de Capurro ou de Ballard,¹ porque grande parte dos recém-nascidos não possuía cuidados pré-natais documentados. Para correlacionar os achados ultrassonográficos com as idades gestacionais, os recém-nascidos foram divididos em dois grupos: aqueles com menos de 36 semanas de idade gestacional e aqueles com 36 semanas ou mais de idade gestacional, porque a maioria dos autores descreve padrões distintos de injúria cerebral hipóxico-isquêmica entre estes dois grupos de neonatos.² Todos os recém-nascidos eram classificados como pequenos, adequados ou grandes para a idade gestacional, de acordo com padrões estabelecidos de crescimento intra-uterino.³

2.2 TÉCNICA ULTRASSONOGRÁFICA

As ultrassonografias transfontanelares foram realizadas por três radiologistas pediátricos experientes, que rotineiramente obtêm imagens padrões das estruturas intracranianas, nos planos coronal, sagital e parassagital, através da fontanela anterior, utilizando um transdutor setorial de 4,0 a 7,0 MHz e, para aquisição de imagens de estruturas mais superficiais, um transdutor linear de frequência mais alta (5,0 a 10,0 MHz), em aparelho ATL HDI 5000.

Ao realizarem as ecografias transfontanelares, os três radiologistas costumam avaliar rotineiramente, com critérios uniformes, todo o parênquima encefálico em busca de áreas com ecogenicidade aumentada ou assimétrica sugestivas de infarto, as regiões periventriculares em busca de áreas com ecogenicidade aumentada ou áreas císticas sugestivas de leucomalácia, a região da matriz germinativa em busca de hemorragias ou pseudocistos subependimários, a região dos tálamos e núcleos da base em busca de áreas com ecogenicidade aumentada sugestivas de hipóxia ou de ecogenicidades lineares sugestivas de vasculopatia lenticuloestriada, o sistema ventricular em busca de hidrocefalia, hemorragia intraventricular ou cistos no plexo coróide, e, por fim, os espaços subaracnóides, especialmente a fissura inter-hemisférica, em busca de coleções líquidas extra-axiais ou sinais de atrofia cerebral. Adicionalmente, os radiologistas sempre procuram por calcificações e malformações congênitas. As hemorragias intracranianas são graduadas de acordo com os critérios de Papile et al.⁴ A revisão de todos os exames foi feita através da leitura dos laudos médicos, que eram escritos de forma padronizada, facilitando sua consulta. As imagens impressas não eram armazenadas nos prontuários.

2.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística foi realizada com o auxílio do programa SPSS (Statistical Package for Social Sciences) para Windows, versão 17.0. As variáveis categóricas foram expressas sob a forma de percentagem. As variáveis contínuas com distribuição

normal e assimétrica foram expressas através de média e desvio-padrão e mediana e intervalo interquartil, respectivamente. Foram utilizados os testes *t* de Student, qui-quadrado de Pearson, exato de Fisher e Mann-Whitney U para cálculos de correlações. Valores de $p < 0,05$ foram assumidos para representar significância estatística.

2.4 REFERÊNCIAS

1. Ballard JL, et al. New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. *J Pediatr.*1991;119:417-23
 2. Chao CP, et al. Neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: multimodality imaging findings. *Radiographics.*2006;26:S159-S172
 3. Lubchenco LO, Hansman C, Boyd E. Intrauterine growth in length and head circumference as estimated from live birth at gestational ages from 26 to 42 weeks. *Pediatrics.*1966;37:403-8
 4. Papile LA, et al. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr.*1978;92:529-34
-

CAPÍTULO III

3 ARTIGO ORIGINAL

Título: Achados ultrassonográficos no cérebro de recém-nascidos expostos
ao crack durante a gestação

Resumo:

Objetivos: O objetivo deste estudo foi determinar a frequência, o tipo e a severidade de lesões cerebrais detectadas por ultrassonografia transfontanelar em recém-nascidos expostos ao mesmo durante a gestação.

Materiais e métodos: Este foi um estudo retrospectivo, envolvendo revisão dos prontuários médicos de recém-nascidos filhos de mães usuárias de crack, que realizaram ultrassonografia transfontanelar nos seus primeiros dias de vida.

Resultados: A ultrassonografia transfontanelar revelou anormalidades em 45/129 recém-nascidos examinados (34,9%). As alterações detectadas foram: cistos subependimários em 24 recém-nascidos (18,6%), vasculopatia lenticuloestriada em 18 (14%), hemorragias subependimárias em 9 (7%) e cistos no plexo coróide em 9 (7%).

Conclusão: Todas as anormalidades ultrassonográficas encontradas foram discretas e geralmente não possuem significado clínico para os lactentes. Porém, estudos prospectivos, com longo seguimento, são necessários para determinar se existem consequências tardias sobre o neurodesenvolvimento de crianças expostas pré-natalmente ao crack.

INTRODUÇÃO

A prevalência do uso de cocaína foi estimada entre 0,3 e 0,5% da população mundial entre 15 e 64 anos, no ano de 2009, sendo a principal forma utilizada a de cocaína fumada (crack).¹ O crack é uma forma potente de cocaína que resulta da adição de bicarbonato de sódio ao hidrocloreto de cocaína (pó) e que, quando fumado, determina rápido e notável efeito estimulante, com maior poder de adição.²

Embora seja um problema crescente em nível mundial, há poucos estudos epidemiológicos correlacionando gestação com o seu consumo. Nos Estados Unidos, estima-se que 1 a 5% dos recém-nascidos sejam expostos à cocaína *in utero*.³ No entanto, seus efeitos sobre o feto em desenvolvimento são ainda pouco conhecidos, sendo o neurodesenvolvimento e a imagem cerebral áreas de particular interesse em estudos de recém-nascidos expostos.

Um amplo espectro de anormalidades intracranianas tem sido relacionado à exposição pré-natal à cocaína e atribuído, em parte, às suas potentes propriedades vasoconstritoras. Chasnoff et al.⁴ publicou o primeiro relato de caso de um recém-nascido com infarto cerebral, exposto à cocaína. Subsequentemente, um estudo prospectivo realizado por Dixon e Bejar⁵ demonstrou uma incidência de 35% de anormalidades detectadas na ultrassonografia transfontanelar de recém-nascidos a termo expostos à cocaína e anfetamina, sendo o risco de hemorragia subependimária no sulco caudotalâmico duas vezes maior nesta população, quando comparada com um grupo controle de recém-nascidos não expostos.

Estudos publicados na literatura desde então mostram dados conflitantes a respeito da associação entre exposição pré-natal à cocaína e achados de imagem do sistema nervoso central. Alguns encontraram um aumento na incidência de alterações como infartos corticais,⁶ malformações congênitas da linha média⁶ e lesões císticas cerebrais,^{7,8,9} enquanto outros não encontraram diferenças significativas entre recém-nascidos expostos e não-expostos.¹⁰⁻¹²

Apesar de os estudos mais recentes terem indicado que a exposição pré-natal à cocaína possui efeitos mensuráveis, porém não dramáticos, na estrutura cerebral e no neurodesenvolvimento da criança,^{13,14} até onde se sabe, nenhum estudo avaliou, por ecografia, o impacto da exposição pré-natal à forma específica de cocaína fumada, o crack, sobre o cérebro de recém-nascidos. Desta forma, o objetivo deste estudo foi determinar a frequência, o tipo e a severidade das lesões detectadas por ultrassonografia transfontanelar em recém-nascidos expostos ao crack durante a gestação.

MATERIAIS E MÉTODOS

Pacientes

Este é um estudo retrospectivo de crianças recém-nascidas filhas de mães usuárias de crack, atendidas no Hospital Nossa Senhora da Conceição, em Porto Alegre, RS, de março de 2009 a junho de 2011. Foram incluídos os recém-nascidos referidos ao serviço de radiologia deste hospital para a realização de ultrassonografia transfontanelar devido à exposição intra-uterina ao crack. As crianças eram provenientes em sua maioria

da enfermagem neonatal e poucas da unidade de terapia intensiva neonatal. O estudo foi aprovado pelos comitês de ética do Grupo Hospitalar Conceição e da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Por ser um estudo retrospectivo, o estudo foi liberado de obter o termo de consentimento informado.

Os dados demográficos e clínicos e os achados ultrassonográficos foram obtidos através da revisão dos prontuários médicos dos recém-nascidos. A exposição ao crack foi baseada apenas no relato materno do uso da droga durante a gestação, pois confirmações laboratoriais não eram disponíveis. Dados relativos à dose e à frequência de uso também não eram disponíveis. Não foram excluídos os recém-nascidos expostos a outros tipos de drogas além do crack, nem os com variáveis potencialmente confundidoras que poderiam predispor a lesões cerebrais, como prematuridade e condições maternas e/ou neonatais que afetam a estabilidade cardiovascular.

As idades gestacionais escolhidas nos prontuários para análise foram as calculadas pós-natalmente pelos métodos de Capurro ou de Ballard, porque grande parte dos recém-nascidos não possuía cuidados pré-natais documentados. Para correlacionar os achados ultrassonográficos com as idades gestacionais, os recém-nascidos foram divididos em dois grupos: aqueles com menos de 36 semanas de idade gestacional e aqueles com 36 semanas ou mais de idade gestacional, porque a maioria dos autores descreve padrões distintos de injúria cerebral hipóxico-isquêmica entre estes dois grupos de neonatos.¹⁵ Todos os recém-nascidos eram classificados como pequenos, adequados ou grandes para a idade gestacional, de acordo com padrões estabelecidos de crescimento intra-uterino, utilizando a curva de Lubchenco.

Técnica Ultrassonográfica

As ultrassonografias transfontanelares foram realizadas por três radiologistas pediátricos experientes, que rotineiramente avaliam as estruturas intracranianas com critérios uniformes e obtêm imagens padrões nos planos coronal, sagital e parassagital, através da fontanela anterior, utilizando um transdutor setorial de 4,0 a 7,0 MHz e, para aquisição de imagens de estruturas mais superficiais, um transdutor linear de frequência mais alta (5,0 a 10,0 MHz), em aparelho ATL HDI 5000. Os resultados destes exames foram armazenados nos prontuários sob a forma de laudos médicos, escritos de forma padronizada, facilitando sua consulta.

Análise Estatística

A análise estatística foi realizada com o auxílio do programa SPSS (Statistical Package for Social Sciences) para Windows, versão 17.0. As variáveis categóricas foram expressas sob a forma de percentagem. As variáveis contínuas com distribuição normal e assimétrica foram expressas através de média e desvio-padrão (DP) e mediana e intervalo interquartil, respectivamente. Foram utilizados os testes *t* de Student, qui-quadrado de Pearson, exato de Fisher e Mann-Whitney U para cálculos de correlações. Valores de $p < 0,05$ foram assumidos para representar significância estatística.

RESULTADOS

Durante o período do estudo, 134 recém-nascidos realizaram ultrassonografia transfontanelar devido à exposição intra-uterina ao crack. Cinco foram excluídos do estudo pela história médica insuficiente. Dos 129 restantes, 65 (50,4%) eram do sexo masculino e 64 do sexo feminino. Noventa e cinco (73,6%) nasceram via parto vaginal e 34 via cesárea. Quinze (11,6%) nasceram com menos de 36 semanas de idade gestacional e 114 com 36 semanas ou mais de idade gestacional, sendo a média de $38,5 \pm 2,1$ semanas. O peso médio ao nascimento foi de 2.639 ± 519 g. Noventa e sete (75,2%) foram considerados adequados para a idade gestacional (AIG) e 32 pequenos para a idade gestacional (PIG). Nenhum foi grande para a idade gestacional. Ambas medianas do escore de Apgar, após 1 e 5 minutos, foi igual a 9, com intervalos interquartis de 8 a 9 e 9 a 9, respectivamente.

As crianças nasceram de 125 mães com idade média de $25,6 \pm 5,2$ anos na época do parto. Cinco tiveram gestação gemelar. Somente 67 (53,6%) realizaram acompanhamento pré-natal, com uma mediana de apenas 4 consultas (intervalo interquartil de 3 a 6). O co-uso de outras drogas foi bastante comum, tendo sido relatado por 76% das mães. O cigarro (59,2%) foi a mais usada, seguido da maconha (23,2%). A prevalência de infecções maternas também foi alta (40,3%), sendo as sexualmente transmissíveis as mais comuns. O HIV foi diagnosticado em 25,6% e a sífilis em 20,9% das mães. A tabela 1 mostra as características da amostra.

As ultrassonografias transfontanelares foram realizadas em uma mediana de 2 dias de vida (variação de 0 a 9 dias). Dos 129 recém-nascidos, 45 (34,9%) apresentaram anormalidades ao ultrassom. Destes, 42 (93,3%) nasceram com 36 ou mais semanas de idade gestacional e 3 (6,7%) nasceram com menos de 36 semanas de idade gestacional. A tabela 2 mostra as anormalidades detectadas. Nove recém-nascidos (7%) apresentaram hemorragia subependimária na região do sulco caudotalâmico [unilateral em 4 (44,5%) e bilateral em 5 (55,5%)], 24 (18,6%) cistos subependimários, também na região do sulco caudotalâmico, 9 (7%) cistos no plexo coróide dos ventrículos laterais e 18 (14%) sinais de vasculopatia lenticuloestriada. A prevalência de hemorragia subependimária em recém-nascidos com menos de 36 semanas de idade gestacional foi de 13,3% e nos com 36 semanas ou mais de idade gestacional foi de 6,1%. Todos os cistos, tanto subependimários quanto de plexo coróide, foram encontrados em recém-nascidos com mais de 36 semanas de idade gestacional. A maioria deles era unilateral [20 (83,3%) dos subependimários e 7 (77,8%) dos de plexo coróide] e seus diâmetros variaram de 0,3 a 0,5 mm.

As crianças com achados anormais ao ultrassom foram comparadas com as sem alterações para determinar qualquer diferença significativa entre as duas populações e não foram encontradas associações entre as variáveis estudadas e as anormalidades ultrassonográficas (tabelas 3 e 4).

DISCUSSÃO

Nós avaliamos os achados ultrassonográficos transfontanelares de recém-nascidos expostos ao crack durante a gestação e encontramos uma prevalência de aproximadamente 35% de anormalidades intracranianas. Apesar de esta prevalência parecer alta, não foram observadas alterações severas. As alterações incluíram hemorragias subependimárias, cistos subependimários, vasculopatia lenticuloestriada e cistos no plexo coróide. Todas elas, de acordo com Rademaker et al.,¹⁶ podem ser consideradas anormalidades discretas.

Encontramos uma prevalência de hemorragia na matriz germinativa subependimária na região do sulco caudotalâmico, em recém-nascidos com mais de 36 semanas, semelhante à encontrada por Hayden et al.¹⁷ em uma população de recém-nascidos a termo saudáveis e assintomáticos, sem causa aparente. A matriz germinativa é formada por neuroblastos e vasos com paredes extremamente finas, sendo muito suscetível à hemorragia, especialmente em situações que alteram o fluxo sanguíneo intracraniano, como durante a exposição à cocaína.¹⁸ Hemorragia subependimária é um evento pouco provável nos recém-nascidos a termo, ocorrendo, nestes casos, na região do sulco caudotalâmico, onde remanescentes da matriz germinativa ainda podem ser encontrados após 32 semanas de gestação.

Cistos na matriz germinativa subependimária geralmente resultam da liquefação central de uma hemorragia antiga nesta topografia, que se encontra em fase de resolução. Tais cistos também foram descritos em associação com infecções virais congênitas,

notavelmente citomegalovírus e rubéola, e muitos ocorrem na ausência de fatores de risco precipitantes.¹⁹⁻²¹ O fato de não termos encontrado associação entre a presença de cistos subependimários e infecções maternas, e o fato de que a prevalência destes cistos na população estudada foi maior que a comumente citada em recém-nascidos a termo normais e não expostos à cocaína, nos faz pensar que os cistos subependimários resultaram de hemorragias que ocorreram *in utero*, possivelmente devido a alterações hipóxico-isquêmicas induzidas pela cocaína.

Vasculopatia lenticuloestriada também foi descrita em associação com infecções virais congênitas e pode acompanhar condições hipóxico-isquêmicas.²² Provavelmente insultos gestacionais de vários tipos seguem uma via comum para produzir esta anormalidade vascular.²³

Cistos no plexo coróide são considerados variantes da normalidade no desenvolvimento cerebral fetal, em sua maioria transitórios, desaparecendo antes do nascimento.²⁴ Embora a persistência de alguns destes cistos no período pós-natal tenha sido associada à presença de anomalias cromossômicas, muitos não foram associados a fatores predisponentes.^{20,21} Os cistos coróides ocasionais podem desenvolver-se depois de hemorragia no plexo coróide no ventrículo.

A determinação dos efeitos da exposição intrauterina a drogas é sempre dificultada pela presença de múltiplas variáveis confundidoras potencialmente deletérias para o feto e o recém-nascido e que também podem estar associadas a lesões cerebrais detectadas pelo ultrassom. Mulheres grávidas que abusam de cocaína são mais propensas ao co-uso de outras drogas, frequentemente são desnutridas, não aderem aos cuidados

pré-natais, são portadoras de doenças sexualmente transmissíveis como sífilis e HIV e oferecem condições sociais e nutricionais precárias à criança.⁹⁻¹²

Estudos longitudinais mostraram que a exposição pré-natal à cocaína possui consequências tardias no neurodesenvolvimento, como distúrbios cognitivos e comportamentais leves,²⁵ enquanto estudos sobre o impacto de lesões cerebrais discretas, detectadas pelo ultrassom no período neonatal, não encontraram associação entre as mesmas e risco aumentado de desfechos neurológicos em idades mais avançadas, como paralisia cerebral²⁶ ou prejuízo das habilidades de aprendizado.¹⁶

O nosso estudo possui limitações inerentes às análises retrospectivas. As revisões das ultrassonografias foram dificultadas pela característica operador-dependente da técnica e pela indisponibilidade de imagens. No entanto, parece improvável, dada a experiência dos radiologistas pediátricos e a rotina de obtenção padronizada de imagens, que lesões maiores não tenham sido diagnosticadas. Outra limitação do nosso estudo foi a ausência de um grupo controle, o qual não incluímos devido às óbvias dificuldades que teríamos para compor um grupo completamente comparável às usuárias de crack, especialmente com relação ao seu estilo de vida. Por isso, tivemos que comparar os nossos achados com os encontrados na literatura. No entanto, a forma de cocaína a que os recém-nascidos eram expostos pré-natalmente na maioria dos outros estudos era o hidrocloreto de cocaína e não o crack.

Este estudo não envolveu confirmação laboratorial da exposição pré-natal ao crack, e não foram determinadas doses e frequência de uso da droga. Esta é outra limitação do estudo. Entretanto, todas as mães envolvidas no estudo eram

declaradamente adictas ao crack e o estavam utilizando durante a gestação. Consideramos a certificação por entrevista confiável, já que as mulheres grávidas tendem a sub-relatar o uso de substâncias ilícitas, especialmente as mais pesadas, tornando um falso relato pouco provável.¹⁸ Porém, entre elas, não sabemos qual utilizou uma dosagem menor ou maior da droga.

Não sabemos de outros estudos que avaliaram por ultrassonografia transfontanelar os efeitos específicos da exposição pré-natal à forma fumada de cocaína, o crack, sobre o cérebro dos recém-nascidos. O uso pré-natal de crack foi associado a mais desfechos neonatais negativos do que o uso de hidrocloreto de cocaína em um estudo realizado por Datta-Bhutada et al.²⁷ No entanto, achados ecográficos transfontanelares não foram incluídos entre os desfechos. Nossos achados estão em concordância com artigos previamente publicados na literatura, que estudaram recém-nascidos expostos ao hidrocloreto de cocaína.^{10,11,14} Apesar de o crack possuir efeitos biológicos e comportamentais devastadores na população adulta, as anormalidades ultrassonográficas que encontramos são mais provavelmente benignas e sem significado clínico para o lactente. Porém, como seu impacto sobre o neurodesenvolvimento permanece incerto, estudos prospectivos, com exames neurológicos e de ressonância nuclear magnética em uma idade mais avançada, são necessários para determinar se existem consequências tardias para crianças expostas *in utero* ao crack.

REFERÊNCIAS

1. UNODC, World DrugReport 2011 (United Nations Publication, Sales No. E11.XI.10)
 2. Cornish JW, O'Brien, CP. Crack cocaine abuse: an epidemic with many public health consequences. *Annu Rev Public Health*. 1996;17:259-73
 3. Wagner CL, et al. Substance abuse in pregnancy: the impact of prenatal drug exposure on the neonate. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 1998;25(1):169-94
 4. Chasnoff IJ, et al. Perinatal cerebral infarction and maternal cocaine use. *J Pediatr*. 1986;108(3):456-9
 5. Dixon SD, Bejar R. Echoencephalographic findings in neonates associated with maternal cocaine and methamphetamine use: incidence and clinical correlations. *J Pediatr*. 1989;115(5 Pt 1):770-8
 6. Heier LA, et al. Maternal cocaine abuse: the spectrum of radiologic abnormalities in the neonatal CNS. *AJNR*. 1991;12(5):951-6
 7. Droga VS, et al. Neurosonographic abnormalities associated with maternal history of cocaine use in neonates of appropriate size for their gestational age. *AJNR*. 1994;15(4):697-702
 8. Cohen HL, et al. Neurosonographic findings in full-term infants born to maternal cocaine abusers: visualization of subependymal and periventricular cysts. *J Clin Ultrasound*. 1994;22(5):327-33
 9. Smith LM, et al. Prenatal cocaine exposure and cranial sonographic findings in preterm infants. *J Clin Ultrasound*. 2001;29(2):72-7
 10. King TA, et al. Neurologic Manifestations of in útero cocaine exposure in near-term and term infants. *Pediatrics*. 1995;96(2 Pt 1):259-64
 11. Behnke M, et al. Incidence and description of structural brain abnormalities in newborns exposed to cocaine. *J Pediatr*. 1998;132(2):291-4
 12. Bauer CR, et al. Acute neonatal effects of cocaine exposure during pregnancy. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2005;159(9):824-34
 13. Frank DA, et al. Growth, development, and behavior in early childhood following prenatal cocaine exposure: a systematic review. *JAMA*. 2001;285(12):1613-25
-

14. van Huis M, et al. Brain ultrasonography findings in neonates with exposure to cocaine during pregnancy. *Pediatr Radiol.* 2009;39(3):232-8
 15. Chao CP, et al. Neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: multimodality imaging findings. *Radiographics.* 2006;26:S159-S172
 16. Rademaker KJ, et al. Neonatal cranial ultrasound versus MRI and neurodevelopmental outcome at school age in children born preterm. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005;90(6):F489-93
 17. Hayden CK, et al. Subependymal germinal matrix hemorrhage in full-term neonates. *Pediatrics.* 1985;75(4):714-8
 18. Frank DA, et al. Level of in utero cocaine exposure and neonatal ultrasound findings. *Pediatrics.* 1999;104(5 Pt 1):1101-5
 19. Shackelford GD, Fulling KH, Glasier CM. Cysts of the subependymal germinal matrix: sonographic demonstration with pathologic correlation. *Radiology.* 1983;149(1):117-21
 20. Behnke M, et al. Cranial ultrasound abnormalities identified at birth: their relationship to perinatal risk and neurobehavioral outcome. *Pediatrics.* 1999;103(4):e41
 21. Fernandez Alvarez JR, et al. Diagnostic value of subependymal pseudocysts and choroid plexus cysts on neonatal cerebral ultrasound: a meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2009;94(6):F443-6
 22. Coley BD, Rusin JA, Boue DR. Importance of hypoxic/ischemic conditions in the development of cerebral lenticulostriate vasculopathy. *Pediatr Radiol.* 2000;30(12):846-55
 23. El Ayoubi M, de Bethmann O, Monset-Couchard M. Lenticulostriate echogenic vessels: clinical and sonographic study of 70 neonatal cases. *Pediatr Radiol.* 2003;33(10):697-703
 24. Riebel T, Nasir R, Weber K. Choroid plexus cysts: a normal finding on ultrasound. *Pediatr Radiol.* 1992;22(6):410-12
 25. Thompson BL, Levitt P, Stanwood GD. Prenatal exposure to drugs: effects on brain development and implications for policy and education. *Nat Rev Neurosci.* 2009;10(4):303-12
 26. Bendersky M, Lewis M. Effects of intraventricular hemorrhage and other medical and environmental risks on multiple outcomes at age three years. *J Dev Behav Pediatr.* 1995;16(2):89-96
-

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

TABELAS

Tabela 1. Caracterização da amostra ($n=129$).

Variáveis	Valores Observados
IG (semanas) – média \pm DP	38,5 \pm 2,1
< 36 semanas – n (%)	15 (11,6)
\geq 36 semanas – n (%)	114 (88,4)
Peso ao nascer (g) – média \pm DP	2639 \pm 519
Padrão de crescimento intrauterino	
AIG – n (%)	97 (75,2)
PIG – n (%)	32 (24,8)
Sexo	
Masculino – n (%)	65 (50,4)
Feminino – n (%)	64 (49,6)
Escore de Apgar	
1 minuto – mediana (P25-P75)	9 (8-9)
5 minutos – mediana (P25-P75)	9 (9-9)
Gestação múltipla – n (%)	9 (7)
Tipo de parto	
Vaginal – n (%)	95 (73,6)
Cesárea – n (%)	34 (26,4)
Idade materna (anos) – média \pm DP	25,6 \pm 5,2
Realização de pré-natal – n (%)	69 (53,5)
N. de consultas pré-natal – mediana (P25-P75)	4 (3-6)
Co-uso de outras drogas – n (%)	98 (76)
Cigarro	76 (58,9)
Álcool	15 (11,6)
Cocaína	22 (17,1)

Maconha	30 (23,3)
Infecções maternas – <i>n</i> (%)	52 (40,3)
HIV	33 (25,6)
Sífilis	27 (20,9)
Toxoplasmose	3 (2,3)
Citomegalovírus	2 (1,6)
Outras complicações durante a gestação – <i>n</i> (%)	20 (15,5)
Retardo do crescimento intrauterino	2 (1,6)
Pré-eclâmpsia	5 (3,9)
Trabalho de parto prematuro	4 (3,1)
Infecção do trato urinário	8 (6,2)
Corioamnionite	3 (2,3)
Complicações durante o parto – <i>n</i> (%)	32 (24,8)
Líquido amniótico tinto de mecônio	8 (6,2)
Ruptura prematura de membranas	2 (1,6)
Ruptura prolongada de membranas	7 (5,4)
Infecção/sepse neonatal	19 (14,7)

Tabela 2. Achados ultrassonográficos.

Variáveis	n (%)
Ultrassonografia normal	84 (65,1)
Ultrassonografia anormal	45 (34,9)
Hemorragia subependimária	9 (7)
Unilateral	4 (3,1)
Bilateral	5 (3,9)
Cisto subependimário	24 (18,6)
Unilateral	20 (15,5)
Bilateral	4 (3,1)
Cisto no plexo coróide	9 (7)
Unilateral	7 (5,4)
Bilateral	2 (1,6)
Vasculopatia lenticuloestriada	18 (14,0)

Tabela 3. Correlação entre as variáveis em estudo e os achados ultrassonográficos normais versus anormais.

Variáveis	US normal (n=84)	US anormal (n=45)	p
Idade gestacional			
< 36 semanas – n (%)	12 (14,3)	3 (6,7)	0,318*
≥ 36 semanas – n (%)	72 (85,7)	42 (93,3)	
Peso ao nascer (g) – média ± DP	2580 ± 557	2750 ± 422	0,076***
Padrão de crescimento intrauterino			
AIG – n (%)	61 (72,6)	36 (80,0)	0,477*
PIG – n (%)	23 (27,4)	9 (20,0)	
Sexo			
Masculino – n (%)	42 (50,0)	23 (51,1)	1,000*
Feminino – n (%)	42 (50,0)	22 (48,9)	
Escore de Apgar			
1 minuto – mediana (P25-P75)	9 (8-9)	9 (8-9)	0,868****
5 minutos – mediana (P25-P75)	9 (9-9)	9 (8-9)	0,062****
Gestação múltipla – n (%)	7 (8,3)	2 (4,4)	0,494**
Tipo de parto			
Vaginal – n (%)	62 (73,8)	33 (73,3)	1,000*
Cesárea – n (%)	22 (26,2)	12 (26,7)	
Idade materna (anos) – média ± DP	25,2 ± 5,4	26,4 (4,7)	0,226***
N. de consultas pré-natal – mediana (P25-P75)	4 (2-6)	4 (3-5,3)	0,895****
Co-uso de outras drogas – n (%)	61 (72,6)	37 (82,2)	0,317*
Infecções maternas – n (%)	39 (46,4)	13 (28,9)	0,081*
Outras complicações durante a gestação – n (%)	14 (16,7)	6 (13,3)	0,808*
Complicações durante o parto – n (%)	17 (20,2)	15 (33,3)	0,153*

* Qui-quadrado de Pearson

**Teste exato de Fisher

***Teste t de Student

****Teste de Mann-Whitney

Tabela 4. Distribuição dos achados ultrassonográficos de acordo com a idade gestacional.

Variáveis	< 36 semanas	≥ 36 semanas	p
	n=15	n=114	
	n (%)	n (%)	
Ultrassonografia normal	12 (80,0)	72 (63,2)	0,318*
Hemorragia subependimária	2 (13,3)	7 (6,1)	0,281**
Unilateral	0 (0,0)	4 (3,5)	1,000**
Bilateral	2 (13,3)	3 (2,6)	0,103**
Cisto subependimário	0 (0,0)	24 (21,0)	0,072**
Unilateral	0 (0,0)	20 (17,5)	0,125**
Bilateral	0 (0,0)	4 (3,5)	1,000**
Cisto no plexo coróide	0 (0,0)	9 (7,9)	0,597**
Unilateral	0 (0,0)	7 (6,1)	1,000**
Bilateral	0 (0,0)	2 (1,8)	1,000**
Vasculopatia lenticuloestriada	1 (6,7)	17 (14,9)	0,693**

* Qui-quadrado de Pearson

**Teste exato de Fisher

CAPÍTULO IV

CONCLUSÃO

Encontramos uma prevalência de aproximadamente 35% de anormalidades ultrassonográficas intracranianas em recém-nascidos expostos ao crack durante a gestação. Apesar de esta prevalência parecer alta, todas as alterações observadas foram discretas, provavelmente benignas e sem significado clínico para o lactente. No entanto, como o impacto do crack sobre o neurodesenvolvimento em crianças maiores permanece incerto, estudos prospectivos, com exames neurológicos e de ressonância nuclear magnética em idades mais avançadas, são necessários para determinar se existem consequências tardias do uso pré-natal desta droga.
