



Dr. Paulo R. Margotto

Professor do Curso de Medicina da Escola
Superior de Ciências da Saúde (ESCS) SES/DF
www.paulomargotto.com.br

SÍNDROME DE ABSTINÊNCIA NEONATAL (DROGAS MATERNAS E DEPENDÊNCIA)

Os efeitos das drogas sobre o feto estão na dependência de vários fatores, entre os quais, o tipo de droga, a quantidade, a frequência do uso e o período gestacional em que ocorreu o uso. Entre estas substâncias, se destacam a cocaína e o crack (subproduto da cocaína), cujo uso tem aumentando de forma alarmante, principalmente nos grandes centros urbanos. Estas drogas têm levado a grandes alterações no neurodesenvolvimento e comportamento das crianças cujas mães fizeram uso durante a gestação.

A cocaína é uma substância alcalóide extraída da folha da coca. Quando misturada com bicarbonato de sódio ou amônia, forma pedras de cocaína, que recebem o nome de crack (do verbo *to crack*, que significa quebrar, devido aos pequenos estalidos produzidos pelos cristais ao serem queimados, como estivessem sendo quebrados). Assim, a cocaína pode ser consumida através do fumo (cachimbo, cigarro).

A cocaína, considerada estimulante do sistema nervoso central, age inibindo a: **-recaptação da norepinefrina** (daí seus efeitos: vasoconstrição, hipertensão arterial, taquicardia); **-da dopamina** (daí seus efeitos: sensação de euforia, aumento do estado de alerta, redução da fadiga, estimulação sexual; a depleção dos estoques de dopamina pelo uso continuado da droga leva o usuário a um estado depressivo, sintomas de abstinência); **-da serotonina** nos terminais nervosos pré-sinápticos, ocorrendo uma estimulação prolongada destes receptores na membrana pós-sináptica.

Estudo nacional tem mostrado uma prevalência de exposição pré-natal à cocaína de 4,6%.

A cocaína passa rapidamente através da placenta por difusão simples. Os efeitos da cocaína no feto podem estar aumentados, devido às modificações do metabolismo da cocaína durante a gestação (há uma redução da atividade da colinesterase plasmática, com diminuição do metabolismo da cocaína).

Os efeitos sobre o feto são secundários, principalmente, à ação da droga nos neurotransmissores (decorrentes do acúmulo de neurotransmissores), que se desenvolvem precocemente durante a gestação, ou seja, ações vasoconstritoras (maior incidência de restrição do crescimento intrauterino; lesões isquêmicas com maior risco de afetar o desenvolvimento cerebral) e como fator de estresse intrauterino, com possibilidade de alterar o *programming* fetal.

Sobre o cérebro fetal, a exposição à cocaína implica em um maior risco de ocorrência de malformações cerebrais (afeta a formação neural, afeta a proliferação e a formação de conexões sinápticas, interfere na migração neuronal, com repercussões na arquitetura cortical), além de microcefalia (17% a 21%), alterações no fluxo sanguíneo da artéria cerebral anterior, compatível com o efeito vasoconstritor da droga e infarto cerebral (pela taquicardia, hipertensão).

Além de malformações cerebrais estes recém-nascidos (RN) expostos à cocaína apresentam maior risco de malformações cardiovasculares, genitourinárias, atresias do trato gastrointestinal, alterações visuais e auditivas.

Estes RN deveriam ser submetidos, ainda na Unidade Neonatal, a

ultrassografia tanto cerebral como abdominal.

Os RN expostos à cocaína intrauterino apresentam menor peso ao nascer, menor comprimento e menor perímetro cefálico. Tais efeitos são maiores com o uso de crack, do que com a cocaína. Estes resultados são consequências dos efeitos vasoconstritores em nível da placenta. Também pode resultar em menor velocidade de crescimento aos 10 anos de idade.

Os RN expostos à cocaína podem apresentar escores de Apgar menores e vir a necessitar de reanimação ao nascer, provavelmente devido à perturbação da homeostase fetal ocasionada pela droga.

Estes RN apresentam maior prevalência de doenças infecciosas (transmissão vertical) principalmente HIV (a cocaína aumenta a replicação do HIV *in vitro*), hepatite, sífilis.

Os opióides (subclasse de opióides alcalóides) naturais (morfina), sintéticos (codeína, heroína [diacetilmorfina], fentanil, metadona) e endógenos (endorfinas, endomorfina) ativam primariamente os receptores *opióide-μ*, incluindo também os receptores *kappa* e *delta* no sistema nervoso central (SNC) para produzir analgesia supraespinhal. Os opióides atuam através de receptores opióides espalhados pelo SNC, cuja ativação inibe a transmissão do estímulo nociceptivo aos centros superiores de processamento e associação, além de ativar as vias corticais descendentes inibitórias da dor, levando a analgesia. A morfina é o analgésico opióide protótipo. A estimulação destes receptores leva a diminuição do disparo neuronal e do influxo nociceptivo ao cérebro.

O uso prolongado dos opióides (apresentam índice terapêutico estreito) resulta em dependência física e psicológica.

A metadona exerce efeitos secundários atuando como um antagonista do receptor N-metil-D-aspartato, bloqueando as ações do glutamato, neurotransmissor excitatório primário do SNC.

Os opióides inibem de forma aguda a produção de noradrenalina nos terminais sinápticos. Com a exposição crônica aos opióides, a tolerância se desenvolve como uma maior taxa de produção de noradrenalina além do normal. Com a abrupta descontinuação dos opióides exógenos, resulta em uma produção anormal de noradrenalina e produz sinais autonômicos e comportamentais e sintomas característicos de abstinência.

O uso abusivo de opióides na gestante produz riscos ao feto e recém-nascido. Os opióides, por serem compostos lipossolúveis de pequeno peso molecular cruzam a placenta e barreira hematoencefálica.

A metadona é um agonista completo do receptor opióide e o uso de metadona tem sido o padrão de cuidado para o tratamento da dependência de opióides durante gestação, nos últimos 40 anos nos Estados Unidos. A buprenorfina é um agonista parcial do receptor opióide *μ* e antagonista do receptor opióide *kappa* e sido usada na Europa. Recentemente, um grande ensaio clínico internacional randomizado (*MOTHER Project*) avaliou a segurança/ eficácia do tratamento com buprenorfina durante a gravidez. Tem sido sugerido o uso da buprenorfina como uma terapia alternativa para estas mulheres. Os recém-

nascidos expostos no útero à buprenorfina necessitaram de menos medicamentos para o tratamento da SAN e tiveram duração do tratamento e dias de internação menores.

Devido às características agonistas parciais da buprenorfina, mulheres tratadas com metadona não podem fazer a transição para buprenorfina sem sofrer algum tipo de abstinência, teoricamente oferecendo algum risco para feto em desenvolvimento, em especial quando considerada à luz das teorias da origem fetal de desenvolvimento que postulam que ambientes desfavoráveis intrauterinos podem predispor os indivíduos a piores desfechos de saúde. As recomendações atuais indicam que mulheres estáveis em uso de metadona que engravidam sejam mantidas com metadona, no entanto, a própria metadona pode fornecer algum risco para o feto (o FDA classifica a metadona como droga da classe G para a gestante).

Síndrome de abstinência Neonatal (SAN)

A apresentação clínica da SAN é variável, dependendo da(s) droga(s), temporização, da quantidade da última utilização materna e do metabolismo materno. Em geral, os sinais de SAN aos opióides incluem evidência de irritabilidade do SNC e disfunção gastrointestinal.

Os pacientes (1/3) podem apresentar estado transitório de hipervigilância, hiperatividade e sucção exacerbada, com tremores e choro agudo. Este estado pode se resolver sem medicação, a não ser quando se associa ao uso de múltiplas drogas (opióides) e ao curto tempo entre o uso materno da droga e o nascimento.

Dois terços dos RN de mães usuárias de drogas desenvolverão sinais de abstinência neonatal. A manifestação ocorre entre o 3º e o 5º dia após a última dose de droga utilizada pela mãe.

Setenta por cento das manifestações são do sistema nervoso central: hipertonia, tremores, hiperreflexia, irritabilidade e inquietação, choro agudo, distúrbio do sono, convulsões (sinal maligno raro, assim como hiperpirexia). A irritabilidade do SNC é acompanhada de convulsões. As convulsões também podem estar associadas a SAN pelo uso de drogas não narcóticas (barbitúricos, álcool, sedativo-hipnóticos). Tanto o mecanismo como a significância das convulsões na SAN não estão esclarecidos.

Cinquenta por cento das manifestações são do trato respiratório e gastrointestinal taquipnéia, crises de apnéia, diarreia, vômitos, regurgitação, deglutição deficiente.

Outros sinais incluem: manifestações do sistema nervoso autônomo (sudorese, coriza, obstrução nasal, hipotermia, pele mosqueada), além de comportamento anormal.

Os sinais de abstinência nos RN pré-termos podem ser menos severos, podendo estar relacionado à imaturidade do sistema nervoso central, diferenças na exposição total da droga ou menor depósito gorduroso da droga. Assim a avaliação clínica da severidade nestes RN pode ser difícil, uma vez que os escores foram descritos para RN a termo ou prematuros tardios.

O termo SAN tem sido primariamente usado para descrever sintomas que ocorrem após a exposição à opióide, como a heroína, metadona e buprenorfina. No entanto, outras substâncias podem provocar clínica compatível com SAN, como cocaína, álcool, benzodiazepínicos, nicotina e antidepressivos ou antipsicóticos. A exposição à cocaína simultaneamente com a nicotina pode potencializar a expressão clínica da SAN. A cocaína aumenta o efeito analgésico da morfina e bloqueia a tolerância à morfina.

A severidade, frequência e duração da SAN variam

consideravelmente com o tipo e quantidade de drogas a que a criança foi exposta. A SAN por estimulantes (por exemplo, anfetaminas, cocaína) em geral parece ser menos grave do que a SAN pelos narcóticos. Os sintomas causados pela cocaína e outros estimulantes podem ser causados pela intoxicação, ao invés de SAN e a curta duração dos mesmos é resultado da meia vida destas drogas (tem sido relatado que apenas 46% das crianças expostas a anfetaminas desenvolveram SAN em relação aos 80% expostas a metadona). Comparando o uso isolado de cocaína com o uso de heroína+cocaína ou de heroína, o percentual de pacientes com SAN que necessitou de tratamento foi, respectivamente 6%, 35% e 14%.

Anormalidades neurocomportamentais nos RN expostos à cocaína intrauterina ocorrem mais frequentemente no segundo 2º ou 3º dia de vida (irritabilidade, tremores, hiperatividade, choro agudo, excessiva sucção). Os sinais e sintomas de abstinência nos RN expostos intrauterina à cocaína são tipicamente de menor intensidade e duração em relação aos RN expostos intrauterina aos opióides. Estes sinais podem refletir um efeito agudo da droga, talvez, mais do que sinais de dependência, uma vez que metabólitos da droga permanecem na urina até 7 dias após o nascimento. Estes RN podem apresentar maior risco de respostas auditivas anormais quando submetidas ao potencial auditivo evocado.

Uma história detalhada sobre o uso de droga pela mãe deve ser obtida, incluindo medicamentos usados prescritos e não prescritos, assim com hábitos sociais dos pais e se a mãe deseja amamentar.

A SAN é um diagnóstico de exclusão. Considerar antes a possibilidade de hipoglicemia hipocalcemia, hipomagnesemia, hipertireoidismo, hemorragia intracraniana, asfixia perinatal, hipoglicemia, hipocalcemia, sepse, hiperviscosidade ou estados de hipoxia ou insuficiência respiratória.

Há vários escores para a avaliação severidade da SAN e entre estes, o mais usado nos Estados Unidos é o Sistema de Escore de Finnegan. O tratamento deve ser considerado quando o escore (Finnegan) é 8 ou mais. Os sinais específicos de abstinência incluem achados comportamentais e do sistema nervoso autônomo que podem ser manifestados como anormalidades gastrointestinais, do trato respiratório e do sistema nervoso central. Este escore foi desenvolvido nos anos 70 para avaliar inicialmente a severidade da abstinência nos recém-nascidos expostos durante a gestação à heroína e metadona. No entanto, tem sido aplicado a outras drogas não narcóticas com o objetivo de avaliar a severidade do comportamento anormal dos recém-nascidos. É aconselhável um período de observação de 48 horas após o nascimento. O objetivo da realização do escore na SAN é quantificar a severidade dos sintomas para determinar a necessidade de intervenção farmacológica.

A Academia Americana de Pediatria recomenda que cada Instituição adote um método de escore de abstinência avaliar a severidade da abstinência. O escore de Lipsitz, (tabela) também conhecido como *Neonatal Drug Withdrawal Scoring System*, oferece a vantagem, em relação ao de Finnegan (31 itens), de ser numericamente simples, com sensibilidade de 77% quando o valor do escore é >4, como indicador de significativo quadro de abstinência. O escore modificado de Finnegan (*Neonatal Abstinence Scoring System*), por usar 21 itens, pode ser muito complexo para o uso rotineiro em uma Unidade com muito trabalho, como ocorre na expressiva maioria das Unidades Neonatais do nosso país.

Sistema de Escore na Abstinência Neonatal

Sinais	Escore			
	0	1	2	3
Tremores (atividade muscular dos membros inferiores)	normal	aumento mínimo quando com fome ou quando incomodado	moderado ou grande aumento quando não incomodado; diminui quando alimentados ou mantidos firmemente	aumento marcado ou contínuo quando não perturbado, evoluindo para movimentos convulsivos
Irritabilidade (choro excessivo)	nenhum	aumento leve	moderado a severo quando incomodado ou com fome	aumento importante quando não incomodado
Reflexos	normal	aumentados	marcadamente aumentados	-
Fezes	normais	explosivas, mas com frequência normal	explosivas, mas com frequência superior a 8 vezes/dia	-
Tônus Muscular	normal	aumentados	rígida	-
Abrasões na pele	Não	vermelhidão nos joelhos e cotovelos	ruptura da pele	-
Frequência respiratória/min	< 55	55 - 75	76 - 95	-
Espirros repetitivos	Não	Sim	-	-
Bocejos repetitivos	Não	Sim	-	-
Vômitos	Não	Sim	-	-
Febre	Não	Sim	-	-

Lipsitz PJ. Clin Pediatr. 1975;14:592-594.

Tratamento

- de suporte

Todos os bebês expostos a opióides devem ter monitoramento contínuo, através de um monitor cardiorrespiratório ou oximetria de pulso, devido a possibilidade de depressão respiratória secundária a medicamentos e convulsões devido à SAN. Os bebês devem ser reavaliados a cada 3 horas durante toda a sua permanência no hospital. Esta avaliação é idealmente feita pelo cuidador do bebê, papel geralmente atribuído ao enfermeiro. A participação materna no cuidado da criança no período pós-natal é um aspecto importante do tratamento não farmacológico no cuidado destes recém-nascidos. **Crianças com pontuação na categoria ≤ 4 continuam a ser monitorados e a receber tratamento de suporte. Se a criança piora o escore (> 4) depois de uma hora, a terapia medicamentosa deve ser instituída com base na gravidade.**

O tratamento inicial do RN com SAN deve ser primariamente de suporte, porque a terapia farmacológica pode prolongar a internação e expor a criança a drogas que podem não ser indicadas. O tratamento de suporte inclui enrolar o bebê em panos para diminuir a estimulação sensorial; alimentação precoce em pequena quantidade para fornecer calorias adicionais; observação dos hábitos de sono, estabilidade de temperatura, ganho ou perda de peso ou alteração do estado clínico que possa sugerir outro processo de doença. Cuidados de suporte em forma de fluidos intravenosos e eletrólitos podem ser necessários para estabilização da criança em uma fase aguda, sem a necessidade de intervenção farmacológica. Os sinais clínicos de muitas crianças com SAN podem ser tratados desta maneira. Avaliação adicional destes recém-nascidos inclui a triagem para a hepatite B e C e para doenças sexualmente transmissíveis, incluindo a infecção por vírus da imunodeficiência humana. Perda de peso em excesso pode representar inadequada provisão de calorias e não necessidade de farmacoterapia. Além do consumo calórico causado pelo aumento da atividade, choro e diminuição do sono, as calorias podem ser perdidas através de vômitos, sialorréia e diarreia. A ingestão de calorias deve ser calculada diariamente para fornecer de 150 a 250 cal/kg por dia, quantidade necessária para o bom crescimento dos RN com síndrome de abstinência.

- farmacoterapia

A decisão de usar a terapia farmacológica deve ser individualizada, com base na intensidade dos sinais de privação. Não havendo sinais de abstinência, não há necessidade do uso de drogas. Indicações para o tratamento medicamentoso são: presença de convulsões, deficiente ingesta alimentar, diarreia e vômitos, resultando em excessiva perda de peso e desidratação, incapacidade de dormir e febre não relacionada à infecção.

Cada Unidade Neonatal deve adotar um método de pontuação para medir a gravidade da abstinência. O escore proposto por Lipsitz (tabela), como citado, tem a vantagem de ser simples (sensibilidade de 77%, adotando um valor > 4 como uma indicação significativa dos sinais de abstinência). O uso de um escore tem por objetivo determinar quando o tratamento é necessário e se o medicamento deve ter a dose aumentada ou diminuída. Uma vez que a terapia de medicação tenha sido iniciada, ela pode ser ajustada periodicamente para permitir que a criança recupere algum controle de autorregulação, que será expresso como uma redução na pontuação do escore de SAN. Portanto, o tempo necessário para a diminuição da dose da droga escolhida deve ser guiado pela melhora dos escores de abstinência (normalização da temperatura, capacidade do RN dormir entre a alimentação e a medicação, diminuição da atividade e do choro, diminuição da instabilidade motora e aumento de peso).

Após o período de estabilização de 48 horas, a medicação pode ser retirada gradualmente.

Ao optar pela terapia farmacológica deve-se optar por uma droga específica a partir da mesma classe que ocasionou a SAN: para a SAN ocasionada por sedativos-hipnóticos, usar benzodiazepínicos (diazepam, lorazepam); por cocaína, álcool, usar barbitúricos (fenobarbital); por opióides, usar morfina ou metadona; múltiplas drogas, usar combinação de um não-opióide com opióide. Portanto, as drogas disponíveis para o tratamento da SAN são divididas em duas principais categorias, não-opióides e opióides. Os estudos publicados são limitados, com base mais na experiência prática do que baseados em evidências. Não há estudos publicados que avaliem cuidadosamente o tratamento

farmacológico das crianças com sinais atribuíveis à exposição pré-natal à cocaína.

-Morfina

(curta vida média: 4h): usada em 92% das Unidades Neonatais na abstinência por opióides e em 69% na abstinência por polidrogas.

-Dose: 0,03 (endovenoso) ou 0,1mg/kg/dose via oral de 8/8 horas (dose máxima: 0,2mg/kg/dose). Depois do período de 48 horas de estabilização, a medicação pode ser então retirada gradualmente (10 a 20% cada 2 a 3 dias, com base no escore de abstinência, geralmente 0,02 ou 0,03mg por dose; suspender quando a dose for $\leq 0,1$ mg) (Napolitano et al, 2013).

Solução oral: (0,4mg/ml): 1 adicionar 1ml da solução injetável 4ml da solução injetável 4ml/ml a 9 de soro fisiológico e assim, 1ml=0,4mg. Permanece estável por 7 dias em refrigeração e deve ser protegida da luz (Napolitano, 2013; Hudak, 2012; Neofax, 2009).

-Metadona

Nos casos de abuso de morfina, heroína, está indicado o uso de metadona. A metadona é utilizada por algumas instituições, mas **devido à longa vida média (16-25 horas) nos recém-nascidos torna a eficácia deste medicamento de difícil avaliação no período neonatal (os efeitos após uma superdosagem inadvertida são prolongados e pronunciados).**

-Dose: 0,05 a 0,1mg/kg via oral pode ser administrada a cada 6h, com aumentos de 0,05 mg/kg até que os sinais sejam controlados. Havendo controle dos sinais, a metadona pode ser administrada a cada 12 a 24 horas e descontinuada após o desmame com doses de 0,05mg/kg por dia. Após a interrupção, há uma lenta queda de concentração plasmática devido à longa vida-média da metadona (Academia Americana de Pediatria, 1998).

-Fenobarbital

Usado tanto para tratamento de dependência por cocaína, álcool e abuso de outras drogas concomitantes; para dependência de opióides é uma droga de segunda escolha. Constitui droga de primeira escolha na presença de convulsões, tanto na dependência de opióides como de polidrogas. Os clínicos tem optado pelo uso do fenobarbital se o opióide não controla adequadamente os sinais de dependência.

-Dose: 5 a 10mg/kg/dia de 12/12hs EV e manutenção oral de 5mg/kg/dia. Podendo chegar até 10 mg/kg/dia de 8 em 8h até a diminuição da abstinência. O desmame deve ocorrer 5 dias após a estabilização do quadro, diminuindo 1 mg/kg em dias alternados (Kandall, 1999).

Metanálise da Cochrane (2010) mostra que o uso de morfina, comparado com fenobarbital diminuiu a incidência de convulsão, porém sem evidência de falha no tratamento, havendo, no entanto menor duração da internação e menos internação na Unidade Neonatal com o uso de opióide.

Opióides, como morfina, deveriam provavelmente ser a opção inicial para o tratamento dos RN com síndrome de abstinência neonatal.

A combinação de opióide e não opióide pode ser vantajosa em situações em que as mães usaram polidrogas (metadona e/ou heroína), havendo redução da severidade dos sintomas, menos dias de internação, menor dose de opióide, porém houve necessidade de uso mais prolongado de fenobarbital (média de 3,5 meses). A prolongada exposição ao fenobarbital afeta adversamente o desenvolvimento cerebral (há alterações das subunidades do receptor GABA no hipocampo mesmo após a suspensão do fenobarbital).

Outras possíveis drogas: (1) **buprenorfina** (13,2µg/kg/dia sublingual de 8/8 horas); (2) **diazepam** (1 a 2mg 8/8 h): riscos de kernicterus em recém-nascidos ictericos e o recém-nascido tem limitada capacidade de metabolizar e excretar o diazepam); (3) **clonidina** (0,5-1,0 µ/kg, seguido por 0,5-1,25 µ/kg/dose cada 4-6 horas): pode causar profunda hipotensão); (4) **clorpromazina** (0,55 mg/kg cada 6h via oral): múltiplos efeitos colaterais, como disfunção cerebelar, maior risco de convulsões, problemas hematológicos, além de vida média de 3 dias) tem sido estudadas, mas as evidências são insuficientes para recomendá-las para o treinamento de rotina para a síndrome de abstinência neonatal, tanto por opióide como por não opióide.

Aleitamento Materno

A cocaína passa facilmente pelo leite materno (droga lipossolúvel), no entanto não há dados que comprovem danos aos RN que amamentam ao seio de mães usuárias de cocaína. A decisão de manter a amamentação ou não deve ser tomada em bases individuais. A amamentação não deve ocorrer logo após o consumo da droga. O RN não deve ser exposto a fumaça produzida pelo consumo da droga. Para a mãe que deseja amamentar, um protocolo específico deverá ser elaborado.

REFERÊNCIAS

- 1) Silva RPGC, Venzon OS. Uso de crack na gestação e suas repercussões no feto recém-nascido. PRORN, Ciclo 9, Módulo 1, 2011, p. 9-43.
- 2) Kandall SR. Treatment strategies for drug-exposed neonates. Clin Perinatol. 1999;26:231-43.
- 3) Oei J, Lui K. Management of the newborn infant affected by material opiates and other drugs of dependency. Paediatr Chil Health. 2007;43:9-18.
- 4) Napolitano A. Theophilopoulos D, Seng SK, Calhoun DA. Pharmacologic management of neonatal abstinence syndrome in a community hospital. Clin Obst Gynecology. 2013;56:193-201.
- 5) Hanson LM, Vekez M. Neonatal abstinence syndrome. Curr Opin Pediatr. 2012;24:252-8.
- 6) Wagner CI. The impact of prenatal drug exposure on the neonate. Obstet Gynecol Clin North Amer. 1998;25:169-94.
- 7) Agthe AG, Kim GR, Mathias KB, et al. Clonidine as an adjunct therapy to opioids for neonatal abstinence syndrome: a randomized, controlled trial. Pediatrics. 2009;123:e849-e856.
- 8) Osborn DA, Jeffery HE, Cole MJ. Opiate treatment for opiate withdrawal in newborn infants. Cochrane Database Syst Rev. 2010;CD002059.
- 9) Kraft WK, Dysart K, Greenspan JS, et al. Revised dose schema of sublingual buprenorphine in the treatment of the neonatal opioid abstinence syndrome. Addiction. 2011; 106:574-580.
- 10) Leikin JB, Mackendrick WP, Maloney GE, et al. Use of clonidine in the prevention and management of neonatal abstinence syndrome. Clin Toxicol. 2009;47:551-555.
- 11) Bio LL, Siu A, Poon CY. Uptodate on the pharmacologic management of neonatal abstinence syndrome. J Perinatol. 2011; 31:692-701.
- 12) Sakar S, Donn SM. Management of neonatal abstinence syndrome in neonatal intensive care unit: a national survey. J Perinatol. 2011; 26:15-17.
- 13) Young TE, Mangum B. Neofax, 2009.
- 14) Hudak M, Tan RC. Neonatal drug withdrawal. The Committee on Drugs and e Committee on Fetus and Newborn. Pediatrics. 2012;129:e540.
- 15) Margotto PR. Dor neonatal. In Margotto PR. Assistência a Recém-Nascido de Risco. 3ª Edição, ESCS/SES/DF, 2013
- 16) Fulroth R, Phillips B, Durand DJ. Perinatal outcome of infants exposed to cocaine and/or heroin in utero. Am J Dis Child. 1989;143:905-10
- 17) Hadeed AJ, Siegel SR. Maternal cocaine use during pregnancy: effect on the newborn infant. Pediatrics 1989;84:205-10
- 18) King TA, Perlman JM, Laptok AR, Rollins N, Jackson G, Little B. Neurologic manifestations of in utero cocaine exposure in near-term and term infants. Pediatrics. 1995 Aug;96(2 Pt 1):259-64.
- 19) Chasnoff IJ, Bussey ME, Savich R et al. Perinatal cerebral infarction and maternal cocaine use. J Pediatr 1986;456-459.

Acompanhe no site www.paulomargotto.com.br a atualização deste artigo. Agradeço a Profa. Dra. Márcia Pimentel de Castro pela revisão do texto.