

O USO DE SUBSTÂNCIAS ILÍCITAS E INDEVIDAS DURANTE A GRAVIDEZ: VISÃO GERAL DAS DROGAS SELECIONADAS

THE USE OF ILLICIT AND UNDUE SUBSTANCES DURING PREGNANCY: OVERVIEW OF SELECTED DRUGS

FERNANDA AMPARO RIBEIRO¹, MEIRE ASTORFINA DE VASCONCELOS¹, MÁRIO JORGE RIOS GIL RODRIGUES¹, KENIA JANAINA CAMPOS LOPES GALVÃO¹, THIAGO VINICIUS DE SOUZA FERREIRA¹, CRISTIANE LEAL DA CONCEIÇÃO², JAQUELINE PIANCA ZUCOLOTO², PLÍNIO ARISTEU MÓL BAIÃO^{3*}

1. Acadêmico(a) do curso de graduação do curso de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais (PUC-MINAS); 2. Acadêmico(a) do curso de graduação do curso de Medicina do Centro Universitário UNIFAMINAS; 3. Médico, graduado pela faculdade Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora (FCMS/JF-SUPREMA). Especializado em Saúde da Família pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ).

*Pontifícia Universidade Católica de Minas (PUC-MINAS). Rua do Rosário, 1081, Angola. Betim, Minas Gerais. Brasil. CEP: 32604115
drplinioaristeu@gmail.com

Recebido em 14/09/2021. Aceito para publicação em 15/09/2021

RESUMO

O uso e o uso indevido de substâncias por grávidas ocorrem em todo o mundo, os desafios para cuidar de pacientes que usam substâncias ilícitas e indevidas durante a gravidez incluem a falta de ferramentas de triagem que funcionem em diferentes culturas e idiomas, barreiras para a divulgação do uso de substâncias pelo paciente, tratamento limitado e recursos para redução de risco. O efeito de qualquer substância ilícita ou abusada no resultado da gravidez é difícil de determinar porque os dados são escassos e confundidos pela influência de outros fatores, incluindo o uso de polissubstâncias, má nutrição, pobreza, comorbidades e cuidados pré-natais inadequados. Além disso, a determinação confiável da extensão do uso de drogas durante a gravidez e a dose e pureza da droga são muito difíceis.

PALAVRAS-CHAVE: Gravidez, drogas ilícitas, feto.

ABSTRACT

Substance use and misuse by pregnant women occur around the world, challenges in caring for patients who use illegal and inappropriate substances during pregnancy include lack of screening tools that work across cultures and languages, barriers to disclosure patient substance use, limited treatment, and risk-reduction resources. The effect of any illicit or abused substance on pregnancy outcome is difficult to determine because data are sparse and confounded by the influence of other factors, including polysubstance use, malnutrition, poverty, comorbidities, and inadequate prenatal care. Furthermore, reliably determining the extent of drug use during pregnancy and the dose and purity of the drug is very difficult.

KEYWORDS: Pregnancy, illicit drugs, fetus.

1. INTRODUÇÃO

O uso e o uso indevido de substâncias por grávidas ocorrem em todo o mundo, a identificação do uso de

substâncias permite intervenções destinadas a reduzir o risco materno e fetal, reduzindo ou interrompendo o uso de substâncias ou o início de medicamentos. Os desafios para cuidar de pacientes que usam substâncias durante a gravidez incluem a falta de ferramentas de triagem que funcionem em diferentes culturas e idiomas, barreiras para a divulgação do uso de substâncias pelo paciente e tratamento limitado e recursos para redução de risco¹.

O efeito de qualquer substância ilícita ou abusada no resultado da gravidez é difícil de determinar porque os dados são escassos e confundidos pela influência de outros fatores, incluindo o uso de polissubstâncias, má nutrição, pobreza, comorbidades e cuidado pré-natal inadequado. Além disso, a determinação confiável da extensão do uso de drogas durante a gravidez e a dose e a pureza da droga são muito difíceis². As manifestações clínicas dos transtornos por uso de substâncias são diversas e diferem por medicamento e ambiente, por exemplo, dose usual, overdose, abstinência. Combinado com as mudanças fisiológicas da gravidez e as manifestações clínicas de doenças coexistentes relacionadas à gravidez, o diagnóstico de pacientes que apresentam anormalidades clínicas graves pode ser desafiador, como na overdose de cocaína e de anfetamina que pode causar hipertensão e convulsões, semelhantes à pré-eclâmpsia e eclâmpsia^{1,2}.

O presente estudo explorará o impacto do uso de substâncias ilícitas ou indevidas durante a gravidez a fim de informar os malefícios do uso para o feto e para a gestante.

2. MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo consiste em um artigo de revisão sistemática de literatura com metanálise, realizado de forma descritiva. Para a análise e seleção dos artigos a

serem incluídos na revisão, os títulos dos artigos foram inicialmente avaliados com base na estratégia de busca de bases de dados eletrônicos, com uma avaliação subsequente dos resumos de estudos que contemplaram o assunto. Os artigos considerados pertinentes foram lidos na íntegra, a fim de excluir os artigos fora do tópico ou com algum design fora dos critérios estabelecidos de inclusão. Após a escolha dos artigos, as seguintes informações foram extraídas de cada artigo: autor, ano de publicação, número de pacientes submetidos à pesquisa, tempo de seguimento, metodologia aplicada e resultados. Os resultados dos estudos foram analisados de forma descritiva. Como critérios de exclusão, os artigos que abordavam sobre estudos experimentais e em teste *in vitro* foram excluídos, artigos como Narrativa, Editorial, Carta ao Editor, Comunicação preliminar ou relato de caso foram excluídos, artigos fora do período de publicação estabelecido e publicações na língua que não inglesa também não foram selecionados. Para realização desse artigo foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados PubMed, Cochrane e Uptodate, na qual foram utilizadas diversas combinações de termos relacionados ao tema, incluindo derivações que foram conectados pelo descritor booleano AND, utilizando os seguintes descritores pesquisados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeSC): Pregnancy; Illicit Drugs; Fetus. Considerando os critérios de inclusão da pesquisa, foram analisados 15 artigos, sendo estes limitados a publicação entre os anos de 2004 a 2021, publicados originalmente na língua inglesa, os artigos inclusos poderiam ser ensaios clínicos, estudos de coorte, coortes históricas e estudos de caso controle. Esses artigos foram selecionados por revisarem sobre o impacto do uso de substâncias ilícitas ou indevidas durante a gravidez.

3. DESENVOLVIMENTO

Embora o uso de opioides seja um problema global, o uso de opioides por grávidas que vivem nos Estados Unidos aumentou ao nível de uma crise de saúde pública. Além do risco dos medicamentos opióides, os transtornos do uso têm muitos riscos adicionais, os indivíduos que usam opioides frequentemente têm problemas financeiros, sociais e psicológicos que causam estresse psicossocial, os expõem à violência e afetam suas opções e tratamento. As múltiplas complicações obstétricas foram associadas ao transtorno do uso de opioides na gravidez³. No entanto, é difícil estabelecer até que ponto esses problemas são devidos a opioides, abstinência de opioides ou outras drogas usadas em comparação com questões maternas médicas, nutricionais, psicológicas e socioeconômicas coexistentes. As complicações incluem o descolamento prematuro de placenta, a morte fetal, a infecção intraamniótica, a restrição de crescimento fetal, a passagem fetal de mecônio, a pré-eclâmpsia, o trabalho de parto prematuro e entrega, a ruptura prematura de membranas, a insuficiência placentária, o aborto

espontâneo, a hemorragia pós-parto e a tromboflebite séptica.

A maconha (*cannabis*) é uma das substâncias mais comumente consumidas durante a gravidez. A prevalência do uso específico da gravidez varia de acordo com a idade materna, a origem racial ou étnica e o nível socioeconômico. As taxas de uso autorreferidas variam de 2 a 7% em muitos estudos a aproximadamente 30% entre indivíduos jovens, urbanos e socioeconomicamente desfavorecidos. Os produtos químicos do uso da maconha são transferidos pela placenta e para o leite materno. Em modelos de ratos, os níveis plasmáticos fetais foram de aproximadamente 10% dos níveis maternos após a exposição aguda ao delta-9-tetrahidrocannabinol (delta-9-THC), o canabinóide psicoativo primário. No entanto, a exposição repetitiva de THC resultou em níveis fetais mais elevados. Em comparação com modelos animais, os estudos que avaliam o impacto do uso de maconha em humanos podem ser confundidos pelo uso de polissubstâncias, fatores socioeconômicos e os múltiplos produtos químicos presentes na fumaça da maconha, que podem estar presentes em concentrações maiores do que na fumaça do tabaco regular. Além disso, os produtos contemporâneos de maconha têm maiores quantidades de THC do que durante as décadas anteriores de estudo. Um estudo de 54 amostras de leite materno coletadas de usuários de *cannabis* entre 2014 e 2017 relatou que mais de 60 por cento das amostras de leite tinham níveis detectáveis de delta-9-THC até aproximadamente seis dias após o último uso relatado de *cannabis*⁴.

Os métodos para avaliar o uso de maconha pela mãe incluem o autorrelato do paciente (histórico médico, pesquisa) e exames laboratoriais (urina, sangue do cordão umbilical, mecônio). O teste de urina pode identificar o uso recente e infrequente (por exemplo, nos últimos dois a três dias) ou o uso crônico, dada a longa meia-vida da maconha. Entre os usuários crônicos de *cannabis*, um exame toxicológico de urina positivo pode refletir um novo episódio de uso ou excreção contínua de droga residual. O homogenato de cordão umbilical e mecônio detectam o uso de maconha a partir do segundo trimestre⁵. O teste do cordão umbilical para o metabólito mais estável, o ácido 11-nor-delta-9-tetrahidrocannabinol-9-carboxílico, é amplamente utilizado clinicamente. Os exames laboratoriais normalmente excedem o autorrelato, mesmo em estados com uso legalizado de maconha. Embora os dados sugiram que o uso de cocaína e outros estimulantes está aumentando globalmente, muito mais grávidas fumam, bebem álcool ou fumam maconha do que usam cocaína. A cocaína atravessa a placenta e a barreira hemoencefálica fetal, provocando vasoconstrição que é o principal mecanismo alegado para dano fetal e placentário⁶. A aplicabilidade de qualquer um dos estudos sobre o uso de cocaína na gravidez é limitada por deficiências metodológicas, como falha no controle

da idade materna, paridade, fatores socioeconômicos e exposição a outras drogas, álcool e cigarros.

A toxicidade cardiovascular da cocaína é aumentada em grávidas⁶. A toxicidade da cocaína geralmente causa hipertensão, que pode mimetizar a pré-eclâmpsia. Os antagonistas beta-adrenérgicos (ou seja, beta-bloqueadores) devem ser evitados no tratamento de complicações cardiovasculares relacionadas à cocaína, porque eles criam estimulação alfa-adrenérgica sem oposição e estão associados com vasoconstrição coronariana e isquemia de órgão-alvo. Esta contra-indicação inclui labetalol, que tem efeitos predominantemente beta-bloqueadores. A hidralazina é preferida para o tratamento da hipertensão em grávidas que usam cocaína. As decisões relativas à administração de analgesia ou anestesia periparto precisa ser individualizada, levando em consideração fatores como os efeitos combinados da cocaína, analgesia e anestesia no estado cardiovascular e hematológico do paciente⁷.

A metanfetamina (comumente conhecida como speed, meth ou giz, ou como gelo, cristal ou vidro quando fumada) é um estimulante altamente viciante. É um conhecido agente neurotóxico que causa liberação de dopamina. As anfetaminas e seus subprodutos atravessam a placenta. Nenhuma anormalidade estrutural fetal foi definitivamente associada à exposição perinatal a anfetaminas⁸. No entanto, a exposição à metanfetamina durante a gravidez foi associada à morbidade e mortalidade materna e neonatal.

4. DISCUSSÃO

Entre 1999 e 2014, o uso de opióides pela mãe quadruplicou de 1,5 para 6,5 por 1000 hospitalizações de parto com base em dados de 28 estados^{1,8}. Em 2007, quase 23% das pacientes grávidas inscritas no programa Medicaid (dados de 46 estados) receberam uma receita de opióides durante a gravidez. Em 2017, a taxa estimada de diagnósticos maternos relacionados a opióides (MOD) aumentou em quase 5 por 1.000 hospitalizações de parto em comparação com 2010, de 3,5 para 8,2. A análise dos registros de alta de 47 estados e do Distrito de Columbia revelou que as taxas de MOD variaram de 1,7 (Nebraska) a 47,3 (Vermont) por 1.000 hospitalizações durante o parto. Enquanto alguns países relataram diminuição da prevalência do uso de opióides durante períodos semelhantes, as taxas de prevalência variaram por grupos de renda e não caíram para indivíduos no quintil mais baixo de renda em nível de área. Pelo menos um estudo relatou prescrições mais altas de opióides para indivíduos que também prescreveram medicamentos psicotrópicos em comparação com aqueles que não o eram (26,5 contra 10,7%). Um estudo relatou que o aumento de eventos cardíacos maternos de 2002 a 2014 foi paralelo ao aumento no uso de opióides entre grávidas nos Estados Unidos e levantou questões sobre a possível causalidade. Foi relatado que usuárias crônicas de

opióides não grávidas têm um risco maior de infarto do miocárdio dependente da dose⁹.

O Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas e a Sociedade Americana de Medicina do Vício recomendam o tratamento do transtorno do uso de opióides na gravidez com medicamentos, em vez de retirada com supervisão médica. Para pacientes grávidas com transtorno do uso de opióides, o tratamento medicamentoso com metadona ou buprenorfina oferece vantagens, como administração oral, dose e pureza conhecidas, disponibilidade segura e estável, melhores resultados maternos, fetais e neonatais, em comparação com o uso contínuo de heroína ou outros opióides ilícitos. Nem a metadona nem a buprenorfina são superiores no tratamento do transtorno do uso de opióides durante a gravidez, mas há mais experiência com metadona. A síndrome de abstinência de opióides neonatais é normalmente menos grave em neonatos nascidos de indivíduos tratados com buprenorfina em comparação com indivíduos tratados com metadona. Independentemente do medicamento escolhido para tratar o transtorno por uso de opióides, o tratamento com terapia médica apresenta uma oportunidade única de trazer às mulheres para os sistemas de cuidados médicos e obstétricos^{8,9}.

O uso de Cannabis (Marijuana), embora existam dados conflitantes sobre o risco de parto prematuro e baixo peso ao nascer em mulheres que fumam maconha durante a gravidez, o Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas, a Academia Americana de Pediatria e a Academia of Breastfeeding Medicine aconselham evitar o uso de maconha durante a gravidez e lactação por causa das preocupações com o impacto do desenvolvimento neurológico no desenvolvimento do feto e da criança¹⁰.

Um estudo dos Estados Unidos de dados de pesquisa autorrelatados observou que, entre os indivíduos que relataram uso de maconha no ano passado, 18% das mulheres grávidas preencheram os critérios para o abuso de cannabis do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais IV (DSM-IV) ou dependência. A depressão e a ansiedade foram associadas ao uso de cannabis na gravidez. Pelo menos um estudo relatou que náuseas e vômitos na gravidez podem ser um fator de risco para o uso pré-natal de maconha. Paradoxalmente, o uso crônico de maconha também pode causar uma síndrome de hiperêmese, da qual os pacientes e médicos podem não estar cientes. Nos Estados Unidos, o uso de maconha por mulheres grávidas parece estar aumentando, possivelmente relacionado à percepção da falta de risco, legalização e mudança de atitudes sociais¹¹.

Três análises de dados de pesquisa dos Estados Unidos, incluindo duas de um conjunto de dados da Califórnia, relataram que as taxas de uso de maconha entre grávidas aumentaram de quase 3 para aproximadamente 7% durante 2001 a 2017, enquanto as taxas de uso de álcool e cigarro caíram durante o mesmo período. As iterações de 2017 e 2019 da

Pesquisa Nacional dos Estados Unidos sobre Uso de Drogas e Saúde relataram taxas crescentes de uso de maconha em todas as faixas etárias na coorte do estudo (idades de 12 a 44 anos) e durante o primeiro trimestre. Qualquer aumento no uso é importante porque aproximadamente 50% das mulheres que usam maconha continuarão a fazê-lo durante a gravidez. Em uma revisão de 2017 do Sistema de Monitoramento de Avaliação de Risco de Gravidez dos Estados Unidos, 9,8% das mulheres relataram o uso de cannabis antes da gravidez, 4,2% durante a gravidez e 5,5% após a gravidez. Um estudo do banco de dados relatou que a porcentagem de mulheres que acreditavam que o uso regular de maconha não tinha risco durante a gravidez aumentou de 4,6% em 2005 para 19,0% em 2015¹².

O impacto do uso de maconha durante a gravidez sobre os resultados obstétricos não é claro devido a dados conflitantes, tamanhos de estudos historicamente pequenos e vários fatores de confusão (por exemplo, uso de tabaco, uso de outras substâncias)¹³. Em uma meta-análise de 31 estudos que compararam os resultados do nascimento após o uso de maconha na gravidez com nenhum uso durante a gravidez, a análise ajustada combinada relatou nenhum risco aumentado para baixo peso ao nascer (risco relativo combinado 1,16, IC 95% 0,98-1,37) ou nascimento prematuro (risco relativo combinado 1,08, IC 95% 0,82-1,43). Os fatores de confusão ajustados incluíram tabagismo materno, uso de outras substâncias e fatores socioeconômicos e demográficos selecionados. As limitações desta meta-análise incluíram relativamente poucos indivíduos no grupo ajustado ao risco e se concentraram em apenas dois resultados de nascimento. No entanto, em um estudo de coorte retrospectivo maior de base populacional subsequente que comparou mais de 9.000 usuários de cannabis pré-natais com não usuários, os usuários de cannabis tiveram o dobro da taxa de nascimentos prematuros <37 semanas de gestação do que os não usuários (12,0 contra 6,1%)¹³. Na análise secundária de uma coorte combinado a partir do mesmo estudo, o consumo de cannabis foi associada com uma maior frequência de pequenas para a idade gestacional infantil, descolamento prematuro da placenta, transferência para unidade de terapia intensiva neonatal e índice de Apgar de cinco minutos menor que 4. Embora o estudo tenha sido retrospectivo e tenha contado com uso autorreferido, esses achados de uma amostra grande são preocupantes.

Um estudo diferente que separou gravidezes expostas à cannabis (3435 indivíduos) e não expostas à cannabis por meio de teste de urina relatou um risco aumentado de bebês pequenos para a idade gestacional (razão de taxa ajustada 1,69, IC 95% 1,22-2,34). Pelo menos um estudo comparando achados de ultrassom em usuárias diárias de maconha com não usuárias relatou aumento da resistência vascular placentária em usuárias diárias, o que pode ser um mecanismo de crescimento prejudicado em fetos expostos. Embora os dados disponíveis não sugeriram um aumento nas

anomalias congênitas entre crianças nascidas de usuários de maconha, os resultados dos estudos são limitados por um número relativamente pequeno de indivíduos que usaram apenas cannabis e confundidores, como menor ingestão de ácido fólico suplementar entre os usuários^{12,13}.

Em contraste com os resultados obstétricos, os dados sugerem que o uso de maconha durante a gravidez impacta negativamente os resultados fetais e neonatais e que o risco de resultados ruins pode ser dependente da dose. Em uma análise secundária de controles nascidos vivos únicos no conjunto de dados Stillbirth Collaborative Research Network, após ajuste para tabaco, raça e outras drogas ilícitas, o uso de maconha foi associado a um risco três vezes maior de morbidade neonatal composta ou morte. O uso perinatal de maconha também foi associado a resultados neurocomportamentais prejudiciais em crianças expostas. Em um estudo retrospectivo de mais de 500.000 mulheres canadenses grávidas que relataram o uso de cannabis, esse uso foi associado a um risco 50% aumentado de transtorno do espectro do autismo em filhos em comparação com crianças não expostas (razão de risco ajustada 1,51, IC 95% 1,17-1,96). Os estudos adicionais sugeriram outras anormalidades do neurodesenvolvimento¹⁴.

Os poucos relatórios adequadamente controlados sugerem que os efeitos da cocaína estão relacionados à dose e ao estágio da gravidez. Uma meta-análise incluindo 31 estudos que avaliaram a relação entre a exposição materna pré-natal à cocaína e cinco desfechos perinatais adversos constatou que o uso de cocaína durante a gravidez aumentou significativamente os riscos de nascimento prematuro, baixo peso ao nascer, bebês pequenos para a idade gestacional, menor idade gestacional no parto e peso reduzido ao nascer. Outros relataram riscos aumentados de aborto espontâneo, descolamento da placenta e diminuição do comprimento (-0,71 cm) e perímetro cefálico (-0,43 cm) no nascimento. Os efeitos teratogênicos não foram definitivamente comprovados.

O diagnóstico de transtorno por uso de anfetaminas está se tornando mais comum entre indivíduos em idade reprodutiva, incluindo mulheres grávidas hospitalizadas. Um estudo de dados de alta hospitalar de 2004 a 2015 nos Estados Unidos relatou que, em 2014 a 2015, o uso de anfetaminas foi identificado em aproximadamente 1% dos partos no Oeste rural^{13,14}. O estudo também relatou que o uso de anfetaminas foi maior do que a incidência do uso de opioides na maioria das áreas (o uso de opioides foi maior no Nordeste). Os partos complicados pelo uso de anfetaminas tiveram um co-uso significativamente maior de cannabis, cocaína, álcool e sedativos em comparação com partos hospitalares de controle.

Em estudos que controlaram os fatores de confusão, a exposição à metanfetamina foi associada a um aumento de duas a quatro vezes no risco de restrição do crescimento fetal, hipertensão gestacional, pré-

eclâmpsia, descolamento prematuro, parto prematuro, morte fetal intrauterina, morte neonatal e morte infantil. Uma meta-análise de oito estudos que comparou os resultados da gravidez para mulheres usando metanfetaminas com indivíduos controle também relatou idade gestacional mais jovem ao nascer, menor peso ao nascer, menor perímetro cefálico, menor comprimento corporal e menores escores de Apgar para bebês expostos¹⁵. A meta-análise não encontrou diferenças significativas nas taxas de pré-eclâmpsia e distúrbios hipertensivos.

5. CONCLUSÃO

O efeito de qualquer substância ilícita ou abusada no resultado da gravidez é difícil de determinar porque os dados são escassos e confundidos pela influência de outros fatores, incluindo o uso de polissubstâncias, má nutrição, pobreza, comorbidades e cuidados pré-natais inadequados. Além disso, a determinação confiável da extensão do uso de drogas durante a gravidez e a dose e pureza da droga são muito difíceis.

O uso de opioides tem aumentado globalmente. Para gestantes com transtorno do uso de opioides, deve ser oferecido tratamento com metadona ou buprenorfina; nenhuma das drogas é claramente superior, mas há mais experiência com metadona. Os medicamentos para o transtorno do uso de opioides estão associados a menos complicações neonatais e efeitos colaterais do que a desintoxicação ou o uso continuado de opiáceos não prescritos. A síndrome de abstinência de opioides neonatais é normalmente menos grave em neonatos nascidos de indivíduos tratados com buprenorfina em comparação com indivíduos tratados com metadona. A identificação do uso de opiáceos e a ligação com o cuidado pré-natal adequado são importantes para melhores resultados.

Embora não haja evidências de alta qualidade que indiquem um efeito adverso da cannabis nos resultados obstétricos, os dados sugerem que o uso pré-natal de cannabis tem um impacto negativo nos resultados fetais e neonatais. Portanto, o uso de maconha é desencorajado durante a gravidez e a lactação.

A cocaína pode causar vasoconstrição dos vasos uterinos, que é o provável mecanismo principal de lesão fetal e placentária que leva ao descolamento da placenta, aborto espontâneo, prematuridade e morte fetal. O aumento da toxicidade cardiovascular da cocaína também foi relatado em mulheres grávidas e não grávidas.

As anfetaminas, incluindo a metanfetamina, atravessam a placenta. Embora nenhuma anormalidade estrutural fetal tenha sido definitivamente associada à exposição perinatal à anfetamina, o uso de metanfetamina durante a gravidez foi associado à morbidade e mortalidade materna e neonatal.

6. REFERÊNCIAS

[1] Haight SC, Ko JY, Tong VT, *et al.* Opioid Use Disorder

Documented at Delivery Hospitalization - United States, 1999-2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018; 67:845.

- [2] Gabrielson SMB, Carwile JL, O'Connor AB, Ahrens KA. Maternal opioid use disorder at delivery hospitalization in a rural state: Maine, 2009-2018. *Public Health* 2020; 181:171.
- [3] Azuine RE, Ji Y, Chang HY, *et al.* Prenatal Risk Factors and Perinatal and Postnatal Outcomes Associated With Maternal Opioid Exposure in an Urban, Low-Income, Multiethnic US Population. *JAMA Netw Open* 2019; 2:e196405.
- [4] Bertrand KA, Hanan NJ, Honerkamp-Smith G, *et al.* Marijuana Use by Breastfeeding Mothers and Cannabinoid Concentrations in Breast Milk. *Pediatrics* 2018; 142.
- [5] Montgomery D, Plate C, Alder SC, *et al.* Testing for fetal exposure to illicit drugs using umbilical cord tissue vs meconium. *J Perinatol* 2006; 26:11.
- [6] Gorman MC, Orme KS, Nguyen NT, *et al.* Outcomes in pregnancies complicated by methamphetamine use. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 211:429.e1.
- [7] Kuczkowski KM. The cocaine abusing parturient: a review of anesthetic considerations. *Can J Anaesth* 2004; 51:145.
- [8] Oei JL, Kingsbury A, Dhawan A, *et al.* Amphetamines, the pregnant woman and her children: a review. *J Perinatol* 2012; 32:737.
- [9] Carman WJ, Su S, Cook SF, *et al.* Coronary heart disease outcomes among chronic opioid and cyclooxygenase-2 users compared with a general population cohort. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011; 20:754.
- [10] Ryan SA, Ammerman SD, O'Connor ME, *et al.* Marijuana Use During Pregnancy and Breastfeeding: Implications for Neonatal and Childhood Outcomes. *Pediatrics* 2018; 142.
- [11] Young-Wolff KC, Sarovar V, Tucker LY, *et al.* Self-reported Daily, Weekly, and Monthly Cannabis Use Among Women Before and During Pregnancy. *JAMA Netw Open* 2019; 2:e196471.
- [12] Jarlenski M, Koma JW, Zank J, *et al.* Trends in perception of risk of regular marijuana use among US pregnant and nonpregnant reproductive-aged women. *Am J Obstet Gynecol* 2017; 217:705.
- [13] Corsi DJ, Walsh L, Weiss D, *et al.* Association Between Self-reported Prenatal Cannabis Use and Maternal, Perinatal, and Neonatal Outcomes. *JAMA* 2019; 322:145.
- [14] Grant KS, Petroff R, Isoherranen N, *et al.* Cannabis use during pregnancy: Pharmacokinetics and effects on child development. *Pharmacol Ther* 2018; 182:133.
- [15] Kalaitzopoulos DR, Chatzistergiou K, Amylidi AL, *et al.* Effect of Methamphetamine Hydrochloride on Pregnancy Outcome: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Addict Med* 2018; 12:220.