

Maconha e gravidez

Ruth Guinsburg e Marina Carvalho de Moraes Barros

1. Epidemiologia do consumo de maconha por mulheres em idade fértil e gestantes

Diante da história natural do consumo de drogas, observa-se que o início ocorre durante a adolescência e o pico, em termos de frequência e quantidade, se dá por volta da terceira década de vida(1). Este padrão é parecido para o álcool, maconha, cocaína e opióides. Neste contexto, o uso de drogas pelas mulheres em idade fértil e por gestantes passa a ser fonte de preocupação no que se refere à exposição do feto e possíveis conseqüências em curto, médio e longo prazos. Estima-se que 19,5 milhões de americanos, o correspondente a 8% da população com idade igual ou superior a 12 anos, sejam usuários de drogas ilícitas, isto é, relataram fazer uso destas substâncias no mês anterior à entrevista, em pesquisas realizadas nos anos de 2002 e 2003(2,3). A maconha, dentre estas substâncias, é a mais utilizada nos Estados Unidos, com uma prevalência de 6% em 2003(2). As mulheres representam aproximadamente 30% da população adulta. Estudos do US Department of Health & Human Services – Substance Abuse and Mental Health Services Administration(3) indicam que 3,3% das mulheres fazem uso de alguma droga ilícita durante a gravidez, sendo o consumo de maconha referido por 2,9% das gestantes. Já, segundo dados coletados entre 1996 e 1998 pelo National Household Survey on Drug Abuse para a população americana(4), 6,4% das mulheres em idade fértil e 2,8% das gestantes referem o uso de drogas ilícitas. Das mulheres que utilizam drogas, 28% relatam suspender o uso no primeiro trimestre da gravidez e 93% o faz durante o terceiro trimestre, mas, no puerpério, o percentual de mulheres que se mantém em abstinência é de apenas 24%. A maconha é responsável por 75% do uso de drogas ilícitas durante a gravidez e mais de 50% destas gestantes utilizam de forma concomitante álcool e tabaco.

Dados nacionais, obtidos por entrevista de 8589 indivíduos de 107 cidades brasileiras com mais de 200.00 habitantes, indicam o uso de maconha na vida por 6,9% da população brasileira(5). Já os dados obtidos em 1999 pelo Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas(6) mostram que 6% dos indivíduos com idade igual ou superior a 12 anos já fizeram uso de maconha na vida, sendo essa taxa de 10% para o sexo masculino e 3% para o feminino. No entanto, para jovens entre 12 e 17 anos, as taxas são semelhantes para ambos os sexos, ao redor de 4%. Em indivíduos com 18 a 25 anos, o uso de maconha na vida é referido por 14% dos homens e por 6% das mulheres(6,7). Os dados brasileiros relativos ao uso de drogas ilícitas na gestação são esparsos e os relacionados à maconha, praticamente inexistentes. Magalhães, Beani e Silva(8), em levantamento realizado em 2173 nascimentos ocorridos entre março e novembro de 1997 em hospital-escola de nível terciário que atende à população carente na cidade de São Paulo, observaram que apenas 30 gestantes (1,38%) referiram consumo de drogas. Nessas 30, o consumo de tabaco esteve presente em 92,4%, o de crack em 69,3%, cocaína em 66%, maconha em 36,3% e heroína e cola de sapateiro em 3,3%. Os dados foram obtidos através da anamnese materna no momento da admissão da gestante na maternidade, podendo, portanto, estar subestimados. Cunha et al(9), em um estudo transversal de 847 recém-nascidos em uma maternidade pública no Estado do Rio Grande do Sul, encontraram uma incidência de exposição intra-útero à cocaína de 4,6%, identificada por meio de entrevista materna e/ou de triagem toxicológica, mas não há referência à maconha. Martins-Celini(10), em tese apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade Estadual de São Paulo, observou incidência de uso de cocaína na gestação de 6%, identificada através de entrevista materna e triagem toxicológica em 479 puérperas. Nesta última pesquisa, o consumo de tabaco, considerado quando a gestante consumia ao menos um cigarro ao dia, foi referido por 31%, sendo que 7% das puérperas diziam consumir álcool diariamente durante a gravidez, mas o consumo de maconha não foi analisado. Finalmente, Barros et al(11), em estudo realizado em uma única instituição com 698 adolescentes admitidas para a resolução da gravidez, pesquisaram o uso de drogas ilícitas por meio de entrevista estruturada, pesquisa de metabólitos de maconha e cocaína no cabelo da gestante e no mecônio do recém-nascido. Os autores encontraram uma prevalência de 4,7% de exposição fetal à maconha, nesta população.

As relações pessoais, as características individuais e o meio ambiente são fatores de grande influência na prática de consumo de drogas por gestantes. Amaro e colaboradores(12) referem que o uso de drogas pelo pai do concepto e a história de violência durante a gestação são fatores de risco para o consumo de drogas pela grávida. A maior ocorrência de doenças sexualmente transmissíveis entre as gestantes usuárias de drogas foi referida por diversos autores, assim como a realização de pré-natal inadequado, com menos de cinco consultas e a maior frequência de abortamento provocado(12,13). Segundo dados coletados entre 1996 e 1998 pelo National Household Survey on Drug Abuse para a população americana, a faixa etária mais jovem (18-30 anos), a ausência de parceiro fixo e a menor escolaridade se associam ao uso de drogas na gestação(4).

2. Efeitos obstétricos e fetais da exposição à maconha na gestação Os efeitos clínicos do consumo de drogas em gestantes dependem muito mais de um conjunto de fatores associados a esta utilização, do que ao seu uso "per se". A realização inadequada do pré-natal, a dieta inapropriada, a idade materna, o maior risco de aquisição de doenças sexualmente transmissíveis e o uso concomitante de outras drogas devem ser considerados na avaliação dos efeitos maternos do consumo de drogas na gestação(14,15). Além destas variáveis, diversos problemas metodológicos relacionados aos estudos já publicados contribuem para a incerteza desses efeitos. Tais problemas incluem: baixa acurácia da identificação dos usuários, incerteza a respeito da época de consumo na gestação, desconhecimento da dose e pureza da droga utilizada, tendenciosidade na seleção das amostras dos diferentes estudos, baixa sensibilidade dos métodos de mensuração dos metabólitos das drogas, impossibilidade de controle de variáveis de confusão, como consumo de outras drogas, e número limitado de pacientes nos diferentes estudos, entre outros. A análise dos resultados referentes aos efeitos de drogas na gestante, no feto e no recém-nascido deve ser realizada com essas limitações em mente. O tetrahydrocannabinol, metabólito da maconha, atravessa a placenta minutos depois da sua administração, sendo a concentração no feto semelhante à materna(16). As alterações clínicas e obstétricas nas mulheres que consomem maconha na gestação são pouco freqüentes, quando comparadas às demais drogas. Em estudo realizado por Shiono et al(17), o consumo da maconha por mulheres grávidas não esteve associado a complicações na gestação. Outros autores também não mostram efeito da maconha na gestação, em estudo controlado para consumo de álcool, cigarro e renda familiar(18,19). Alguns trabalhos, entretanto, observam maior freqüência de líquido amniótico meconial, distócia funcional e trabalho de parto prematuro nas gestantes usuárias de maconha, comparadas às não usuárias(20,21). Gibson et al(22) notam uma redução de 0,8 semanas no tempo de gestação de neonatos de mães que fumam maconha seis ou mais vezes por semana e uma incidência de prematuridade de 25%. Além disso, Qazi e colaboradores(23) encontraram maior incidência de malformações nos conceptos expostos à maconha durante a gestação, mas não controlaram o seu estudo para variáveis como estado nutricional materno, realização de pré-natal, nível sócio-econômico e outros fatores que poderiam interferir nesta incidência. Deve-se ressaltar, entretanto, que a maioria dos estudos não mostra freqüência aumentada de malformações nos neonatos expostos intra-útero à maconha(24-26).

De maneira geral, pode-se dizer que não parece haver associação significativa entre o uso de maconha durante a gravidez e o aumento da incidência de abortamentos, anomalias de apresentação ao nascimento, redução do Boletim de Apgar ou com freqüência mais elevada de anomalias congênitas maiores nos conceptos(27-29).

3. Efeitos clínicos da exposição intra-útero à maconha no concepto

A exposição fetal prolongada à maconha pode ocorrer se a mãe fizer uso regular da droga, uma vez que o tetrahydrocannabinol não só cruza a placenta, como pode ser detectado nos tecidos fetais até 30 dias após seu uso isolado(30,31). Dentre os diversos possíveis efeitos da exposição fetal à maconha, à luz da teoria da origem fetal das doenças do adulto, é interessante abordar as possíveis repercussões do uso da substância pela gestante em termos do crescimento pré- e pós-natal. Quanto ao feto, os resultados são controversos(29,32), parecendo haver uma fraca associação negativa entre o abuso de maconha pela gestante e o comprimento do feto e do recém-nascido(27,33,34). Em relação ao peso, há indicação de uma associação entre a exposição comprovada por exames toxicológicos à maconha e uma redução no peso fetal, ao redor de 15 gramas, entre 17 e 22 semanas de gestação(34). Uma metanálise(35), englobando dez estudos, mostra uma fraca associação entre o uso materno de cannabis e o peso ao nascer, sendo que o uso da substância quatro ou mais vezes ao dia leva a uma redução de 131 gramas (IC 95% 52-209g) no peso ao nascer. Nos primeiros dois anos de vida, parece haver uma tendência dos lactentes expostos intra-útero à maconha a apresentarem maior ganho de peso e estatura de forma simétrica(36), mas há uma diminuição do perímetro cefálico destas crianças avaliadas entre nove e 12 anos de idade(36).

Alguns estudos têm relacionado a exposição fetal à maconha ao aparecimento de tumores malignos na infância. Em um estudo caso-controle, tal exposição elevou em 11 vezes o risco de leucemia não linfoblástica aguda, mas a taxa de exposição à maconha do grupo controle foi muito mais baixa do que a relatada para a população geral americana, podendo representar um viés de seleção da amostra avaliada(31,37). Em outro estudo, a exposição do feto à maconha se associou à maior freqüência de rhabdomyosarcoma. O maior problema deste último estudo, entretanto, foi diferenciar o efeito da maconha do de outras drogas consumidas pelas gestantes(38). Diante destes dados, é impossível estabelecer qualquer relação entre o uso de maconha na gestação e o aparecimento de tumores malignos na infância, sendo necessários novos estudos, com metodologia apropriada.

Outro assunto que suscita interesse é a possibilidade de haver alguma relação entre o uso pré e pós-natal de maconha pelos pais e a Síndrome da Morte Súbita Infantil. Um estudo caso-controle englobou 239 crianças que morreram com a síndrome entre 1989 e 1992 na Califórnia – EUA. Estas crianças foram pareadas com 239 controles de acordo com idade, sexo, local e data do nascimento. O consumo de drogas pelos pais durante a gestação e amamentação foi questionado

por telefone para os casos e para os controles. Nesta investigação, o uso materno de maconha durante a gestação, ajustado para o uso de tabaco, não modificou de forma significativa a incidência da Síndrome de Morte Súbita. Já o consumo de maconha pelo pai durante a concepção, gravidez ou após o nascimento elevou em duas a três vezes o risco da síndrome, risco este ajustado ao uso pelo pai de tabaco e álcool(39). Os vieses relacionados à metodologia empregada, com entrevista telefônica dos pais, são potencialmente múltiplos, mas os resultados indicam que os efeitos do uso de maconha pelo pai durante a concepção, gestação e infância merecem ser estudados com maior profundidade. Em outro ensaio de base populacional na Nova Zelândia, 393 casos de Síndrome da Morte Súbita Infantil e 1592 controles foram avaliados. Após o ajuste para etnia e uso materno de tabaco, a exposição pós-natal à maconha inalada pela mãe desde o nascimento elevou apenas de forma marginal o risco da síndrome (OR 1,55; IC 95% 0,87-2,75)(40). Tais achados isolados merecem novos estudos, mas, de qualquer modo, a exposição do feto à maconha não modifica a mortalidade até dois anos de idade(41).

4. Efeitos da exposição intra-útero à maconha no desempenho neurocomportamental do recém-nascido

O tetrahydrocannabinol atua no sistema nervoso, facilitando a transmissão do impulso dopaminérgico nas vias mesencefálicas(42). Estudos realizados por Fried e colaboradores(43,44) mostraram a presença de tremores, startles prolongados e exagerados em resposta a estímulos externos, com exacerbação das respostas aos reflexos motores, do estrabismo e de comportamentos de levar a mão à boca, além de menor capacidade de habituação a estímulos visuais, em recém-nascidos expostos intra-útero à maconha, após o controle das diversas variáveis de confusão. Outras alterações neurocomportamentais também são referidas nestes neonatos nos primeiros dias de vida. Em 1992, Coles et al(45) estudaram os efeitos do uso materno de drogas na gestação em 107 recém-nascidos a termo, com dois, 14 e 28 dias. Os autores aplicaram a escala comportamental de Brazelton(46) e observaram que a exposição intra-útero à maconha associou-se ao pior desempenho na orientação aos estímulos externos com 14 dias de vida e na mudança de estado ao final do primeiro mês. Também foram notados distúrbios no padrão de sono. Scher et al(47) mostraram que os recém-nascidos expostos à maconha intra-útero permanecem menos tempo em sono REM e mais tempo em sono indeterminado, além de evidenciarem maior quantidade de movimento corporal durante o sono.

Os resultados relativos ao pior desempenho neurocomportamental em neonatos expostos à maconha durante a gestação não são uniformes. Tennes et al(32) e Richardson, Day e Taylor(48) não observaram alterações comportamentais em recém-nascidos expostos à maconha. Em 1994, Dreher, Nugent e Hudgins(49), em um estudo caso-controle realizado na Jamaica, onde o consumo da maconha não se restringe ao lazer, mas está associado a valores culturais e medicinais, não observaram alterações neurocomportamentais aos três dias de vida em neonatos expostos à maconha. Já com 30 dias de vida, estes bebês apresentavam maior estabilidade autonômica e menor necessidade de manobras para manter o estado de alerta. Quando se analisou apenas os bebês cujas mães referiram consumo pesado de maconha na gestação, ou seja, mais de 20 cigarros por semana, as crianças se mostraram mais sociáveis e apresentaram maior estabilidade autonômica, além de melhor qualidade do estado de alerta, menor irritabilidade, melhor controle de estado, melhor desempenho motor e melhor tônus motor. Os autores sugerem que o melhor desempenho ao final do primeiro mês de vida possa decorrer de interferências do meio ambiente que não foram controladas no estudo, uma vez que o consumo pesado de maconha está associado a um maior nível socioeconômico e educacional neste país. Em longo prazo, Day et al(50) demonstraram a presença de associação entre a exposição intra-útero à maconha e o pior desempenho cognitivo, avaliado por meio da Escala de Inteligência de Stanford-Binet aos três anos de idade. Vale frisar que, embora esparsos, os estudos que avaliam lactentes e pré-escolares em relação ao desempenho motor e cognitivo são bastante consistentes(29). De modo geral, embora não se constate um déficit de inteligência global, as crianças entre 18 meses e quatro anos apresentam dificuldade na execução de tarefas relacionadas à memória, à linguagem e às atividades que necessitam de abstração(33,51,52). A análise dos efeitos da exposição fetal à maconha em escolares reitera os achados anteriores, indicando que a maconha parece alterar aspectos particulares da inteligência, mas não o desempenho global das crianças. Nos estudos realizados, os escolares expostos à droga no período pré-natal demonstram menor habilidade visuo-espacial e visuo-motora, além de menor controle dos impulsos e da atenção(53), principalmente diante de tarefas que necessitam de planejamento, teste de hipóteses e solução de problemas(54). Goldschmidt et al(54), em 2000, encontraram uma associação entre a exposição intra-útero à maconha e hiperatividade, impulsividade e déficit de atenção, além de comportamentos delinquentes, com dez anos de idade. Esses achados dão suporte à teoria que indica que a exposição à maconha na vida fetal altera a atividade de regiões seletivas do cérebro em longo prazo, especialmente aquelas localizadas no giro pré-frontal(29,55). Esta suposição é compatível com a distribuição dos sítios de ligação dos receptores canabinóides no cérebro em desenvolvimento, que mostram maior densidade no neocórtex, em especial no lobo pré-frontal, associado às funções cognitivas mais complexas(56). Em relação a doenças psiquiátricas, Gray et al(57) acompanharam de forma prospectiva uma

coorte de 633 pares mães-filhos por dez anos. O uso de drogas pelas mães no período pré- e pós-natal, além de variáveis ambientais, demográficas e psico-sociais, foram avaliados com quatro e sete meses de gestação, no momento do parto e com dez anos de vida do concepto. Nesta idade, as próprias crianças responderam ao Inventário para Depressão em Crianças. Controlando-se os resultados para possíveis fatores pré-natais e atuais relacionados à depressão pediátrica, o uso pré-natal da maconha associou-se significativamente com a intensidade dos sintomas depressivos nas crianças de dez anos. Além disso, a intensidade destes sintomas relacionou-se também à escolaridade materna, ao uso de tabaco pela mãe no pré-natal ou atual e ao quociente de inteligência da criança. Os autores atribuem o efeito da maconha à estimulação pré-natal de áreas cerebrais específicas, relacionadas à depressão.

Assim, apesar do pequeno número de estudos que avaliam o efeito do consumo de maconha pela gestante no comportamento de seus filhos, de maneira geral, os recém-nascidos apresentam tremores e startles com maior frequência, além de menor capacidade de habituação e orientação aos estímulos externos e alterações no padrão de sono. No entanto, esses achados não são uniformes e há controvérsia no que se refere ao uso de maconha pela gestante e os possíveis efeitos neurocomportamentais imediatos. Em prazos mais dilatados, os poucos estudos publicados têm mostrado resultados extraordinariamente consistentes no que se refere a alterações sutis no desempenho de tarefas que dependem de funções corticais superiores (nível de evidência 2B), em crianças de até dez anos expostas intra-útero à maconha, indicando um possível sítio cerebral de ação específico da droga durante o período de crescimento e organização da arquitetura cerebral, na vida fetal.

Até o presente momento, os dados demonstram uma associação, mais do que uma relação de causa-efeito, entre o uso de drogas na gestação e a morbidade perinatal, devendo-se continuar as pesquisas, controlando-se as variáveis de confusão, tais como consumo de várias drogas de forma concomitante, para poder conhecer melhor os efeitos do uso da maconha na gestante, na evolução da gravidez e no concepto.

Referências Bibliográficas

1. Chen K, Kendler DB. The natural history of drug use from adolescence to mid-thirties in a general population sample. *Am J Public Health* 1995; 85:41-7.
2. US Department of Health and Human Services - Substance Abuse and Mental Health Services Administration. 2003. National Survey on Drug Use and Health: Results. <http://oas.samhsa.gov/NHSDA/2k3NSDUH/2k3results.htm>
3. US Department of Health and Human Services - Substance Abuse and Mental Health Services Administration. 2002. Women and Substance Use. National Survey on Drug Use and Health: Results. <http://oas.samhsa.gov/NHSDA/2k2NSDUH/Sect7peTabs54to61.pdf>
4. Ebrahim SH, Gfroerer J. Pregnancy-related substance use in the United States during 1996-1998. *Obstet Gynecol* 2003; 101:374-79.
5. Galduróz JCF, Noto AR, Nappo SA, Carlini EA. Household survey on drug abuse in Brazil: study involving the 107 major cities of the country - 2001. *Addict Behav* 2005; 30:545-56.
6. Galduróz JCF, Noto AR, Nappo SA, Carlini EA. I levantamento domiciliar sobre o uso de drogas psicotrópicas. Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina. Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas - CEBRID. 2000. Pg. 143.
7. Galduróz JCF, Noto AR, Nappo SA, Carlini EA. Primeiro levantamento domiciliar sobre o abuso de drogas no Estado de São Paulo, 1999: principais resultados. *São Paulo Med J* 2003; 121:231-7.
8. Magalhães M, Beani J, Silva L. Maternal drug abuse: effects on the fetus and neonate. 4th World Congress of Perinatal Medicine. 1999. Buenos Aires, Argentina. p. 821-4.
9. Cunha GB, Rotta NT, Silva AR, Dieder AL, Wolf AL, Moser C, 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; 77:369-73.
10. Martins-Celini FP. Prevalência da exposição fetal à cocaína: métodos de detecção e características maternas. [Dissertação de Mestrado] Ribeirão Preto, SP. 2001. 123p.
11. Barros MCM, Guinsburg R, Mitsuhiro SS, Laranjeira RR, Chalem E, Balut C, et al. Neurobehavior of Term Newborn Infants Exposed In-Utero to Marijuana. *PAS* 2005; 57:2653
12. Amaro H, Zuckerman B, Cabral, H. Drug use among adolescent mothers: profile of risk. *Pediatrics* 1989; 84:144-51.
13. Ryan RM, Wagner CL, Schultz JM, Varley J, DiPreta J, Sherer DM, et al. Meconium analysis for improved identification of infants exposed to cocaine in utero. *J Pediatr* 1994; 125:435-40.
14. Funkhouser AW, Butz AM, Feng TI, McCaul ME, Rosenstein BJ. Prenatal care and drug use in pregnant women. *Drug Alcohol Depend* 1993; 33:1-9.
15. Hawthorne JL, Maier RC. Drug abuse in an obstetric population of a midsized city. *South Med J* 1993; 86:1334-8.
16. Ostrea EM, Subramanian MG, Abel EL. Placental transfer of cannabinoids in humans: comparison between meconium, maternal and cord blood sera. In: Chesner C, Consroe P, Musty R, editors. Marijuana: an international research report: proceedings of the Melbourne Symposium on Cannabis, Series 7. Canberra: Australian Government Publishing Service; 1987. p. 103.
17. Shiono PH, Klebanoff MA, Nugent RP, Cotch MF, Wilkins DG, Rollins DE, et al. The impact of

- cocaine and marijuana use on low birth weight and preterm birth: a multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172:19-27.
18. Fried PA, Buckingham M, Von Kulmiz P. Marijuana use during pregnancy and perinatal risk factors. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 146:922-4.
 19. Fried PA, Watkinson B, Willan A. Marijuana use during pregnancy and decreased length of gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 150:23-7.
 20. Greenland S, Staisch KJ, Brown N, Gross SJ. Effect of marijuana on human pregnancy, labor, and delivery. *Neurobehav Toxicol Teratol* 1982; 4:447-50.
 21. Greenland S, Staisch KJ, Brown N, Gross SJ. The effects of marijuana use during pregnancy. I. A preliminary epidemiologic study. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 143:408-13.
 22. Gibson GT, Baghurst PA, Colley DP. Maternal alcohol, tobacco and cannabis consumption and the outcome of pregnancy. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 1983; 23:15-9.
 23. Qazi QH, Mariano E, Milman DH, Beller E, Crombleholme W. Abnormalities in offspring associated with prenatal marijuana exposure. *Dev Pharmacol Ther* 1985; 8:141-8.
 24. Linn S, Schoenbaum SC, Monson RR, Rosner R, Stubblefield PG, Ryan KJ. The association of marijuana use with outcome of pregnancy. *Am J Public Health* 1983; 73:1161-4.
 25. O'Connell CM, Fried PA. An investigation of prenatal cannabis exposure and minor physical anomalies in a low risk population. *Neurobehav Toxicol Teratol* 1984; 6:345-50.
 26. Zuckerman B, Frank DA, Hingson R, Amaro H, Levenson SM, Kayne H, et al. Effects of maternal marijuana and cocaine use on fetal growth. *N Engl J Med* 1989; 320:762-8.
 27. Day NL, Sambamoorthi U, Taylor P, Richardson G, Robles N, Jhon Y, et al. Prenatal marijuana use and neonatal outcome. *Neurotoxicol Teratol* 1991; 13: 329-34.
 28. Fried PA. Marijuana use by pregnant women and effects on offspring: an update. *Neurobehav Toxicol Teratol* 1982; 4:451-4.
 29. Fried PA, Smith AM. A literature review of the consequences of prenatal marijuana exposure: an emerging theme of a deficiency in aspects of executive function. *Neurotoxicol Teratol* 2001; 23:1-11.
 30. Jones RT. Human effects: an overview. *NIDA Res Monogr* 1980; 31:54-80.
 31. Kozer E, Koren G. effects of prenatal exposure to marijuana. *Can Fam Physician* 2001; 47:263-4.
 32. Tennes K, Avitable N, Blackard C, Boyles C, Hassoun B, Holmes L, et al. Marijuana: Prenatal and post-natal exposure in the human. *NIDA Res Monogr* 1985; 59:48-60.
 33. Day NL, Cornelius M, Goldschmidt L, Richardson G, Robles N, Taylor P. The effects of prenatal tobacco and marijuana use on offspring growth from birth through 3 years of age. *Neurotoxicol Teratol* 1992; 14:407-14.
 34. Hurd YL, Wang X, Anderson V, Beck O, Minkoff H, Dow-Edwards D. Marijuana impairs growth in mid-gestation fetuses. *Neurotoxicol Teratol* 2005; 27:221-9.
 35. English DR, Hulse GK, Milne E, Holman CD, Bower CI. Maternal cannabis use and birth weight: a meta-analysis. *Addiction* 1997; 92:1553-60.
 36. Fried PA, Watkinson B, Gray R. Growth from birth to early adolescence in offspring prenatally exposed to cigarettes and marijuana. *Neurotoxicol Teratol* 1999; 21:513-25.
 37. Robison LL, Buckley JD, Daigle AE, Wells R, Benjamin D, Arthur DC, et al. Maternal drug use and risk of childhood non-lymphoblastic leukemia among offspring. An epidemiologic investigation implicating marijuana (a report from Children's Cancer Study group). *Cancer* 1989; 63: 1904-11.
 38. Grufferman S, Schwartz AG, Ruymann FB, Maurer HM. Parents' use of cocaine and marijuana and increased risk of rhabdomyosarcoma in their children. *Cancer Causes Control* 1993; 4:217-24.
 39. Klonoff-Cohen H, Lam-Kruglick P. Maternal and paternal recreational drug use and sudden infant death syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001; 155:765-70.
 40. Scragg RK, Mitchell EA, Ford RP, Thompson JM, Taylor BJ, Stewart AW. Maternal cannabis use and the sudden death syndrome. *Acta Paediatr* 2001; 90:57-60.
 41. Ostrea EM Jr, Ostrea AR, Simpson PM. Mortality within the first two years of life in infants exposed to cocaine, opiate or cannabinoid during gestation. *Pediatrics* 1997; 100:79-83.
 42. Tanda G, Pontieri FE, Di Chiara G. Cannabinoid and heroin activation of mesolimbic dopamine transmission by a common mu1 opioid receptor mechanism. *Science* 1997; 276:2048-50.
 43. Fried PA, Makin JE. Neonatal behavioural correlates of prenatal exposure to marijuana, cigarettes and alcohol in a low risk population. *Neurotoxicol Teratol* 1987;9:1-7.
 44. Fried PA, Watkinson B, Dillon RF, Dulberg CS. Neonatal neurological status in a low-risk population after prenatal exposure to cigarettes, marijuana, and alcohol. *J Dev Behav Pediatr* 1987; 8:318-26.
 45. Coles CD, Platzman KA, Smith I, James ME, Falek A. Effects of cocaine and alcohol use in pregnancy on neonatal growth and neurobehavioral status. *Neurotoxicol Teratol* 1992; 14:23-33.
 46. Brazelton TB: Neonatal Behavior Assessment Scale. 2nd edition. *Clinics in Developmental Medicine*. No 88. 1984. London: Spastics International Medical Publications.
 47. Scher MS, Richardson GA, Coble PA, Day NL, Stoffer DS. The effects of prenatal alcohol and marijuana exposure: disturbances in neonatal sleep cycling and arousal. *Pediatr Res* 1988; 24:101-5.
 48. Richardson GA, Day NL, Goldschmidt L. Prenatal alcohol, marijuana, and tobacco use: infant

- mental and motor development. *Neurotoxicol Teratol* 1995;17:479-87.
49. Dreher MC, Nugent K, Hudgins MA. Prenatal marijuana exposure and neonatal outcomes in Jamaica: An ethnographic study. *Pediatrics* 1994;93:254-60.
50. Day NL, Richardson GA, Goldschmidt L, Robles N, Taylor PM, Stoffer DS, et al. Effects of prenatal marijuana exposure on the cognitive development of offspring at age three. *Neurotoxicol Teratol* 1994; 16:169-75.
51. Fried PA, Watkinson B. 36- and 48-month neurobehavioral follow-up of children prenatally exposed to marijuana, cigarettes and alcohol. *J Dev Behav Pediatr* 1990; 11:49-58.
52. Griffith DR, Azuma SD, Chasnoff IJ. Three-year outcome of children exposed prenatally to drugs. *J Am Acad of Child Adolesc Psychiatry* 1994; 33:20-7.
53. Fried PA, Watkinson B, Gray R. Differential effects on cognitive functioning in 9- to 12- years old prenatally exposed to cigarettes and marijuana. *Neurotoxicol Teratol* 1998; 20:293-306.
54. Fried PA, Watkinson B. Visuoperceptual functioning differs in 9- to 12- years old prenatally exposed to cigarettes and marijuana. *Neurotoxicol Teratol* 2000; 22:11-20.
54. Goldschmidt L, Day NL, Richardson GA. Effects of prenatal marijuana exposure on child behavior problems at age 10. *Neurotoxicol Teratol* 2000; 22:325-36.
55. Smith A, Fried P, Hogan M, Cameron I. Effect of prenatal and current marijuana exposure on response inhibition: a functional magnetic resonance imaging study. *Brain Cogn* 2004; 54:147-9.
56. Glass M, Dragunow M, Faull RL. Cannabinoid receptors in the human brain: a detailed anatomic and quantitative autoradiographic study in the fetal, neonatal and adult human brain. *Neuroscience* 1997; 77:299-318.
57. Gray KA, Day NL, Leech S, Richardson GA. Prenatal marijuana exposure. Effect on child depressive symptoms at ten years of age. *Neurotoxicol Teratol* 2005. Apr 30; [Epub ahead of print].