

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS: PSIQUIATRIA**



TESE DE DOUTORADO

**AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS DE IL-6, IL-10, BDNF
E TBARS EM GESTANTES USUÁRIAS DE CRACK E NO SANGUE
DO CORDÃO UMBILICAL DOS SEUS FILHOS**

Victor Mardini

Orientador: Prof. Dr. Luis Augusto Paim Rohde

Coorientadora: Dra. Claudia Maciel Szobot

Porto Alegre, janeiro de 2016

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS: PSIQUIATRIA**



TESE DE DOUTORADO

**AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS DE IL-6, IL-10, BDNF
E TBARS EM GESTANTES USUÁRIAS DE CRACK E NO SANGUE
DO CORDÃO UMBILICAL DOS SEUS FILHOS**

Tese apresentada como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Psiquiatria, à Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Psiquiatria.

Victor Mardini

Orientador: Prof. Dr. Luis Augusto Paim Rohde

Coorientadora: Dra Claudia Maciel Szobot

Porto Alegre, janeiro de 2016

CIP - Catalogação na Publicação

MARDINI, VICTOR

AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS DE IL-6, IL-10, BDNF
E TBARS EM GESTANTES USUÁRIAS DE CRACK E NO SANGUE
DO CORDÃO UMBILICAL DOS SEUS FILHOS / VICTOR
MARDINI. -- 2016.

134 f.

Orientadora: LUIS AUGUSTO PAIM ROHDE.

Coorientadora: CLAUDIA MACIEL SZOBOT.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-
Graduação em Ciências Médicas: Psiquiatria, Porto
Alegre, BR-RS, 2016.

1. Biomarcadores. 2. Gravidez. 3. Recém-Nascido.
4. Crack. 5. Sangue de Cordão Umbilical. I. ROHDE,
LUIS AUGUSTO PAIM, orient. II. SZOBOT, CLAUDIA
MACIEL, coorient. III. Título.

DEDICATÓRIA

À minha amada esposa Thaís R.W. Mascarenhas pela compreensão, carinho e pela oportunidade de compartilhar lindos momentos desde que a conheci.

Aos meus amados filhos Bernardo e Eduarda, pelo convívio afetoso e pelo contínuo ensinamento de como ser pai.

À minha querida mãe Ilda, que há 54 anos me apoia, incondicionalmente, e sempre está de braços abertos para me receber.

À minha sobrinha Júlia e a minha cunhada Rosangela pelos ótimos momentos que passamos juntos.

Ao meu falecido pai, João Mardini que lamento muito não poder tê-lo conosco neste momento, e que sempre buscou estimular meu crescimento respeitando minhas ideias.

Ao meu falecido irmão, que lastimo ter compartilhado pouco tempo de vida e que, certamente, teria ensinado mais a alegria de viver.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador Rohde, por sua segurança, sua imensa capacidade produtiva, por sua profunda dedicação, contribuindo decisivamente para elevar a qualidade do nosso Serviço.

À minha coorientadora, Cláudia, por sua competência, generosidade, tranquilidade e disponibilidade, abrindo mão de prioridades pessoais. Agradeço sua tolerância em me orientar. Realmente devo muito a ela.

À Lucrécia agradeço por ser uma pessoa acolhedora, afetiva e profissional dedicada, sempre priorizando nosso aprendizado e compartilhando suas ideias e experiências de que relação mãe-bebê, pautada pelo afeto, possibilita uma evolução emocional saudável das crianças.

Aos membros da banca examinadora, pela honra de tê-los avaliando meu trabalho.

Aos parceiros do início, meio e fim desta jornada, pela sua eficiência e disponibilidade: Amanda Angonese, Fabiana Guarienti, Fernanda Rosa, Fernando Xavier, Leticia Pereira, Luiza Manna, Mariana Sehbe, Natalia Canabarro, Natalia Cambogi, Rodrigo Parcianello, Rosana Fogaça.

Às mulheres que, mesmo no momento do puerpério, num ambiente não familiar e com o desconforto, dor e incertezas quanto aos cuidados dos seus bebês, gentilmente, cederam seu sangue e sangue do cordão umbilical de seus bebês sem requererem nada em troca, mas pelo apoio a um maior conhecimento que poderia ajudar a busca de respostas de como ajudá-las.

Aos meus colegas do Serviço de Psiquiatria Infantil queridos Ana Margareth, Christian, Marcelo Schmitz, Olga Falceto, David, Silza, Thiago Pianca, Thiago Rocha que, além de modelos profissionais, me inspiraram para este trabalho. Todos me apoiaram e assumiram inúmeras tarefas para que eu pudesse dispor de tempo, necessário para realizar este trabalho. Aos residentes e cursistas do Serviço de Psiquiatria da Infância e da Adolescência por tolerarem meus afastamentos das atividades de ensino.

Aos meus queridos amigos e demais familiares que toleraram minha ausência, por muito tempo, para que este trabalho pudesse ser realizado.

À Mara Luisa Santos pela competência com que assessorou a equipe de pesquisa nos quatro anos do trabalho e realizou a tarefa de finalização desta tese.

Às incansáveis secretárias, Clarissa Paim e Fabiane Leusin, pelo suporte fundamental para a pesquisa.

À Gabrielle Bocchese da Cunha que, gentilmente, “abriu as portas”, para nossa equipe, para a coleta de dados Hospital Materno-Infantil Presidente Vargas (HMIPV).

Aos amigos do Laboratório de Psiquiatria Experimental, em especial, a Keila, Gabriel, Gabriela Colpo, Carolina Gubert e Emily.

A Liane Marise Rohsig, Chefe da Unidade de Criobiologia e Banco de Sangue de Cordão Umbilical e Placentário do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), pela inestimável colaboração e cuidado com as amostras de sangue de cordão umbilical.

À farmacêutica Marilei Wolfart por disponibilizar o setor de coletas ambulatoriais do HCPA para o treinamento dos auxiliares de pesquisa
Ao Claudio Martins por, afetuosamente, apoiar nosso trabalho no HMIPV.

À equipe de enfermagem, em especial a enfermeira Magda Flores, pela coleta do sangue do cordão umbilical no Centro Obstétrico do HCPA.

A equipe de enfermagem do CO do HMIPV, em especial a enfermeira Fabiane Steffens pela dedicação e disponibilidade na coleta de sangue de cordão umbilical das parturientes.

À Maria Calixto e equipe de enfermagem da Internação Psiquiátrica do HMIPV, pelo apoio de retaguarda dos auxiliares de pesquisa nas coletas.

À equipe do alojamento conjunto do HCPA e do HMIPV que ajudaram no atendimento as gestantes e as receberam com atenção e disponibilidade.

Ao Grupo de Pesquisa e Pós-graduação do HCPA, em especial Luciano Guimarães, pela orientação na análise estatística deste trabalho.

À bibliotecária Maria Luiza Campos por atender gentil e prontamente aos meus pedidos.

À secretária do PPG Ciências Médicas: Psiquiatria, Claudia Grabinski, por sua disponibilidade.

ÍTACA

*Se partires um dia rumo à Ítaca,
faz votos de que o caminho seja longo
repleto de aventuras, repleto de saber.
Nem lestrigões, nem ciclopes,
nem o colérico Poseidon te intimidem!
Eles no teu caminho jamais encontrarás
Se altivo for teu pensamento,
Se sutil emoção o teu corpo e o teu espírito tocar
Nem lestrigões, nem ciclopes
Nem o bravo Poseidon hás de ver
Se tu mesmo não os lebares dentro da alma
Se tua alma não os puser dentro de ti.
Faz votos de que o caminho seja longo.
Numerosas serão as manhãs de verão
Nas quais com que prazer, com que alegria
Tu hás de entrar pela primeira vez um porto
Para correr as lojas dos fenícios
e belas mercancias adquirir.
Madrepérolas, corais, âmbar, ébanos
E perfumes sensuais de toda espécie*

*Quanto houver de aromas deleitosos.
A muitas cidades do Egito peregrinas
Para aprender, para aprender dos doutos.
Tem todo o tempo Ítaca na mente.
Estás predestinado a ali chegar.
Mas, não apresses a viagem nunca.
Melhor muitos anos lebares de jornada
E fundeares na ilha, velho enfi m.
Rico de quanto ganhaste no caminho
Sem esperar riquezas que Ítaca te desse.
Uma bela viagem deu-te Ítaca.
Sem ela não te ponhas a caminho.
Mais do que isso não lhe cumpre dar-te.
Ítaca não te iludiu
Se a achas pobre.
Tu te tornaste sábio, um homem de experiência.
E, agora, sabes o que significam Ítacas.*

Konstantin Petrou Kaváfis (1863-1933)

RESUMO

A presente tese abordou o tema de potenciais biomarcadores em uma população altamente vulnerável – díades mães/bebês com história de exposição ao crack na gestação. Foram avaliados 57 bebês expostos e 99 não expostos, e as suas mães. No primeiro artigo, a ênfase foi à ativação inflamatória, onde se detectou um aumento da IL-6 (perfil pró-inflamatório) nos expostos, mesmo mediante ajuste para confundidores (10.208,54 IC95% 1.328,54–19.088,55 vs. 2.323,03 IC95% 1.484,64–3.161,21; $p=0.007$). A IL-10 (perfil antiinflamatório) também se mostrou elevada nos bebês expostos (432,22 IC95% 51,44–812,88 vs. 75,52 IC95% 5,64–145,39, $p=0.014$). A IL-6 esteve aumentada nas mães expostas ao crack (25.160,05, IC95% 10.958,15–39.361,99 vs. 8.902,14 IC95% 5.774,97–12.029,32; $p=0.007$), sem alterações de IL-10 entre as puérperas. Não houve correlação entre os níveis de citocina materna e do bebê (Spearman test; $p \geq 0.28$). Neste estudo, concluiu-se que IL-6 e IL-10 podem ser marcadores da ativação inflamatória precoce em bebês com exposição intrauterina ao crack. Nossos resultados corroboram com os achados da literatura indicando que as citocinas possam ser mediadores potenciais para explicar os efeitos comportamentais e cognitivos do estresse pré-natal sobre o feto, integrando imunologia e a hipótese da neuroinflamação a saúde mental da criança. No segundo artigo, avaliou-se uma medida de estresse oxidativo (EO), o TBARS, e de Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF), nas referidas díades. Os resultados encontrados na análise multivariada do TBARS no sangue de cordão umbilical (SCU) apontam para um menor EO nos bebês expostos (63,97 IC95% 39,43 – 88,50 em expostos vs 177,04 IC95% 140,93 – 213,14 em não expostos, $p < 0.001$). Trata-se de um achado inovador, apontando na direção de uma ativação do sistema antioxidante endógeno nos recém-nascidos expostos, em função da ruptura da homeostase causada pela toxicidade do crack durante a gestação. O feto mobilizaria rotas de antioxidantes endógenos desde muito precocemente no seu desenvolvimento, como a promovida pela *Cocaine and Amphetamine Regulated Transcript* (CART). Ainda neste estudo, pode-se ver um aumento de BDNF nos bebês expostos (3,86 IC95% 2,29 – 5,43 vs 0,85 IC95% 0,47- 1,23; $p < 0.001$), mas uma diminuição nas gestantes expostas em relação às não expostas (4,03 IC95% 2.87 – 5.18 vs 6,67 IC95% 5,60 – 7,74; $p = 0.006$). Os dados de BDNF em bebês expostos ao crack são bastante inovadores, mas coerentes com a literatura, no sentido de uma reação de neuroplasticidade. Em gestantes, o dado surpreende, tendo em vista que a literatura de adultos indica aumento de BDNF em usuários de crack em relação a controles. Uma possibilidade para explicar este achado é uma possível variação na cronicidade e intensidade no consumo de crack do grupo teste. Alternativamente, a maior prevalência de estresse pós-traumático (TEPT) nas gestantes usuárias de crack poderia justificar este achado. Pacientes com TEPT tendem a apresentar níveis de BDNF menores que os controles normais. Em suma, apontam-se quatro possíveis biomarcadores, em uma população de difícil acesso e de alta relevância em saúde pública. Percebe-se que pode haver diferentes respostas de acordo com a etapa do desenvolvimento e que gestantes podem ter um perfil de recrutamento de neurotrofinas, e talvez outros biomarcadores, diferentes do que não gestantes. Portanto, observa-se que as mudanças estruturais, fisiológicas e moleculares promovidas pela cocaína resultam do envolvimento de uma vasta rede de neurotransmissores, interligados, e atuantes em diferentes áreas do cérebro e em diferentes momentos de maturação.

ABSTRACT

The present thesis addressed the theme on potential biomarkers in a highly vulnerable population – dyads mothers/babies with a history of exposure to crack/cocaine during the pregnancy 57 exposed babies and 99 not exposed babies and their mothers were assessed. In the first article, the emphasis was the inflammatory activation, were detected an increase of IL-6 (pro-inflammatory profile) in exposed, even within adjustments for confounders (10,208.54, 95%CI 1,328.54–19,088.55 vs. 2,323.03, 95%CI 1,484.64–3,161.21; $p=0.007$). The IL-10 (anti-inflammatory profile) was also shown elevated on exposed babies (432.22, 95%CI 51.44–812.88 vs. 75.52, 95%CI 5.64–145.39, $p=0.014$). The IL-6 was increased in the mothers exposed to crack (25,160.05, 95%CI 10,958.15–39,361.99 vs. 8,902.14, 95%CI 5,774.97–12,029.32; $p=0.007$), without alterations of IL-10 amongst the mothers. There were no correlation amongst the levels of maternal cytosine and the babies (Spearman test; $p\geq 0.28$). In this study, it was concluded that IL-6 and IL-10 could be markers of early inflammatory activation on babies exposed to crack/cocaine. Our results support the findings of the literature indicating that the cytosine could be potential mediators to explain the behavior and cognitive effects of prenatal stress on the fetus, integrating immunology and the hypothesis of the neuroinflammation to the child's mental health. In the second article, we assessed a measurement of oxidative stress, the TBARS and the BDNF in the referred dyads. The results found in the multivariate analysis of the TBARS in the umbilical chord's blood (UCB) point to a less oxidative stress in the babies exposed to (63.97, 95%CI 39.43 – 88.50 in exposed vs. 177.04, 95%CI 140.93 – 213.14 non exposed, $p < 0.001$). This is an innovative finding, pointing in the direction of an endogenous antioxidant activation system on the newly born exposed, on the basis of the homeostasis rupture caused by the crack toxicity during the pregnancy. The fetus would mobilize endogenous antioxidant routes since very early in its development, as promoted by *Cocaine and Amphetamine Regulated Transcript* (CART). Still in this study, we can see the increase of the BDNF in the exposed babies (3.86, 95%CI 2.29 – 5.43 vs 0.85, 95%CI 0.47- 1.23; $p < 0.001$), but a decrease in the exposed pregnant women in relation to the non-exposed (4.03, 95%CI 2.87 – 5.18 vs. 6.67, 95%CI 5.60 – 7.74; $p = 0.006$). The data of BDNF in babies exposed to crack are highly innovative, but consistent to the literature in the sense of a reaction of neuroplasticity. In pregnant women the data is surprising, having in mind that the adult literature indicates an increase of BDNF in crack/cocaine users in relation to controllers. A possibility to explain this finding is a possible variation in the practicality and intensity of usage of crack/cocaine from the test group. Alternatively the most prevalence post-traumatic stress (PTSD) in the crack pregnant users could justify this finding. Patients with PTSD tend to present levels of BDNF less than the normal controllers. This leads us to four possible biomarkers, in a population difficult to access and in a highly relevance to public health. We can tell that there are different answers according to the development stage and that the pregnant women could have a neurotrophins recruitment profile and perhaps other biomarkers, different to non pregnant. Therefore, we can observe that structural, physiological, molecular changes promoted by cocaine result from an involvement from a vast network of neurotransmitters integrated and active in different areas of the brain and in different moments of maturation.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

4-HNE	4-hidroxinoneal ou <i>trans</i> -4-hidroxi-2-nonenal
ABR	<i>Auditory Brainstem Response</i>
AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Humana
ATP	Trifosfato de Adenosina
BDNF	Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro / <i>Brain-Derived Neurotrophic Factor</i>
BHE	Barreira Hemato-Encefálica
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CART	<i>Cocaine and Amphetamine Regulator Transcript</i> / Transcritor Regulador da Cocaína e da Anfetamina
CAT	Catalase
CCQ	<i>Cocaine Craving Questionnaire</i>
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CEBRID	Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas
CI	Intervalo de Confiança
DAT	Transportador de Dopamina
EM	Entrevistas Motivacionais
EN	Exposed Newborn – Recém-nascido Exposto
EO	Estresse Oxidativo
EPC	Exposição pré-natal à cocaína
ERO	Espécies Reativas de Oxigênio
FDA	<i>Federal Drug Agency</i>
GPx	Glutathione Peroxidase
GSH	Glutathione reduzida
H ₂ O ₂	Peróxido de Hidrogênio
HClO	Ácido Hipocloroso
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HCV	Vírus da Hepatite C
HNPC	Células progenitoras neuronais humanas / <i>Human Neural Progenitor Cells</i>
IL-4	Interleucina-4
IL-6	Interleucina-6
IL-10	Interleucina-10
IQ	<i>Intelligence Quotient</i>
MC	Manejo de Contingência
MDA	Malondialdeído
MINI	<i>Mini International Neuropsychiatric Interview</i>
NNNS	<i>NYCU Network Neurobehavioral Scale</i>
n	Número de Sujeitos / <i>Sample Size</i>
NA	<i>Nucleous Acumbens</i>
NGF	<i>Nerve growth factor</i>
NIDA	<i>National Institute on Drug Abuse</i>
NSDU	<i>National Survey on Drug Use and Health</i>
NT-3	Neurotrofina 3
O ₂ ^{-*}	Superóxido
OH [*]	Hidroxil

PARP 1	(Poli[ADP-ribose] polimerase1)
PASs	<i>Psychoactive Substances</i>
PCC	Conteúdo de Proteína Carbonil
PL	Peroxidação Lipídica
PNPD	Programa Nacional de Pós Doutorado
PRKCE	<i>Protein kinase C épsilon</i>
QI	Quociente de Inteligência
RL	Radical Livre
RM	Ressonância Magnética
RMf	Ressonância Magnética funcional
RN	Recém-Nascido
RO*	Peroxil
ROO*	Alcoxil
ROOH	Hidroperóxido Orgânico
SCU	Sangue do Cordão Umbilical
SNA	Sistema Nervoso Autônomo
SNC	Sistema Nervoso Central
SOD	Superóxido Desmutase
SPA	Substâncias Psicoativas
TBARS	<i>Thiobarbituric Acid Reactive Substances</i> / Substância Reativa ao Ácido Tiobarbitúrico
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TNF-ALFA	Fator de Necrose Tumoral
TRAP	Potencial Reativo Antioxidante Total
UCB	<i>Umbilical Cord Blood</i>
UFRGS	Universidade Federal do Rio Grande do Sul
VHC	Vírus da Hepatite C
vs	<i>Versus</i>
VTA	Área Tegumentar Ventral

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 REVISÃO DA LITERATURA	15
2.1 CONSIDERAÇÕES SOBRE O CRACK	15
2.2 EPIDEMIOLOGIA DO USO DE CRACK E COCAÍNA	17
2.3 DADOS EPIDEMIOLÓGICOS DO USO DE CRACK/COCAÍNA NA GESTAÇÃO.....	21
2.4 EFEITOS DA EXPOSIÇÃO A COCAÍNA NA GESTANTE E NO BEBÊ EM DESENVOLVIMENTO.....	23
3 BIOMARCADORES RELACIONADOS AO USO DE COCAÍNA E CRACK.....	30
3.1 BIOMARCADORES UTILIZADOS EM RELAÇÃO À COCAÍNA.....	31
4 COCAÍNA E INTERLEUCINAS	32
5 COCAÍNA E ESTRESSE OXIDATIVO.....	36
6 COCAÍNA E BDNF	40
7 OBJETIVOS	45
8 HIPÓTESE.....	46
9 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	47
10 ESTUDO 1 - ARTIGO PRINCIPAL 1	48
11 ESTUDO 2 - ARTIGO PRINCIPAL 2.....	72
12 DISCUSSÃO INTEGRATIVA.....	84
13 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	89
ANEXOS:	
1 - CARTA DE APROVAÇÃO DO PROJETO	109
2 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - CASOS.....	111
3 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - CONTROLES...	113
4 - E-MAIL DE ACEITAÇÃO PARA PUBLICAÇÃO DO ARTIGO PELA TRENDS IN PSYCHIATRY AND PSYCHOTHERAPY	115
5 - MATERIAL COMPLEMENTAR – ARTIGO 3	116

1 INTRODUÇÃO

Este projeto faz parte de uma linha de pesquisa maior, financiada pelo Programa Nacional de Pós-Doutorado (PNPD) da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), que visa a estudar o uso do crack nas diferentes etapas do ciclo vital. A presente tese aborda o tema de gestantes usuárias de crack e seus bebês. O uso de crack por gestantes é um grave problema de saúde pública. Entre os usuários de crack, as gestantes são uma população que merece maior atenção. Um estudo transversal realizado na cidade onde a presente tese foi conduzida demonstrou que 4,6% dos recém-nascidos foram expostos à cocaína (CUNHA, 2007). Em um levantamento nacional, viu-se que cerca de 10% das usuárias brasileiras entrevistadas relataram estar grávidas no momento da entrevista e mais da metade já havia engravidado ao menos uma vez desde o início do uso (FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ, 2013). Devido ao seu baixo peso molecular, a cocaína e seus metabólitos rapidamente atravessam a placenta e atingem os tecidos fetais em altas concentrações (RIEZZO, et al., 2012), com trágicos efeitos ao desenvolvimento infantil (CAMBELL, 2003). A cocaína é altamente tóxica, agindo de forma dinâmica e complexa. Interfere em diversos mecanismos intracelulares, entre eles as citocinas, a geração de radicais livres e o BDNF.

Vários mecanismos podem perturbar o desenvolvimento do feto. Dentre eles, se incluem efeitos diretos no desenvolvimento sináptico, hipoxemia pela diminuição do fluxo sanguíneo uterino e privação de oxigênio, e prejuízo vascular afetando o desenvolvimento neuronal (BENVENISTE, et al., 2010; MALANGA, KOSOFSKY, 1999).

Os bebês expostos ao crack intraútero apresentam alterações neurocomportamentais. Os mecanismos neurobiológicos envolvidos na origem desses distúrbios ainda são pouco conhecidos. Tampouco se sabe se os possíveis biomarcadores avaliados em dependência química apresentam o mesmo padrão de resposta no período gestacional e puerpério. Assim, a presente tese tem como objetivo ampliar o conhecimento sobre possíveis biomarcadores do uso de crack em períodos vulneráveis do desenvolvimento humano, quais sejam, período intrauterino e puerpério. Mais especificamente, existe na literatura uma carência de estudos avaliando citocinas, estresse oxidativo (EO) e o BDNF em humanos usuários de crack, a despeito das inúmeras pesquisas em modelo animal e mesmo em humanos em outras etapas do desenvolvimento. Trabalha-se com o objetivo de comparar os níveis das interleucinas IL-6 e IL-10, o EO a partir da dosagem do TBARS e os níveis de BDNF entre recém-nascidos

expostos ao crack durante a gestação e recém-nascidos não expostos, a partir da dosagem no sangue do cordão umbilical (SCU) e no sangue periférico de suas mães por ocasião do parto.

Inicialmente, faz-se uma breve revisão sobre o crack. A seguir, comenta-se a respeito de gestantes usuárias de crack e seus bebês. Comenta-se sobre as possíveis dificuldades de interação mãe-filho nesse contexto, com possibilidades terapêuticas. Discorre-se depois a cerca de biomarcadores, apresentando-se uma revisão da literatura a respeito de interleucinas, EO, BDNF e crack e/ou cocaína, com ênfase em bebês e gestantes.

2 REVISÃO DA LITERATURA

A presente tese aborda a busca de biomarcadores em díades de puérperas e seus bebês com história de exposição ao crack no período gestacional. São avaliados biomarcadores em comparação a puérperas e bebês controles sem história de uso de substâncias psicoativas (SPA). Inicia-se a revisão com um maior detalhamento sobre o crack em si. A seguir, são revisados estudos sobre o crack na gestação e efeitos da cocaína ou crack no bebê e ao longo do desenvolvimento infantil. Após um maior detalhamento sobre biomarcadores em si, são revisados os estudos que abordam os biomarcadores aqui avaliados – IL6, IL10, BDNF e TBARS, com especial atenção na população em estudo. Ressalta-se que, em muitos momentos da revisão, são apresentados dados sobre cocaína, por serem escassas as publicações específicas sobre o crack.

2.1 CONSIDERAÇÕES SOBRE O CRACK

O crack é um dos vários derivados da cocaína, que é um dos preparados a partir da folha de coca, cuja árvore se chama “*Erythroxylon coca*”. As misturas utilizadas antes da queima são variadas, o que dificulta identificar exatamente a composição do crack. Os principais passos da produção do crack são os seguintes: “as folhas são maceradas em álcool, junto com querosene ou gasolina” (von DIEMEN, 2013, p. 20). A esse preparado, é adicionado ácido sulfúrico, cal e amoníaco. “Da filtração dessa solução é formada a pasta de cocaína” (von DIEMEN, 2013, p. 20). A pasta de cocaína tem uma concentração de cocaína que varia de 40% a 90% (INCIARDI, 1991). Esta pasta de cocaína, à qual podem ser adicionados novos ingredientes, passa por nova filtração, formando a pasta base. A partir da pasta base, podem derivar a merla e o cloridrato de cocaína. O cloridrato de cocaína dá origem à base livre e ao crack. O crack pode ser obtido através do aquecimento de cloridrato de cocaína com a adição de bicarbonato de sódio, amônia e água a 95°C, até o ponto de precipitação dos cristais. Os cristais de cocaína vão se solidificando, à medida que a água se evapora. O precipitado remanescente é resfriado, finalizando o processo de obtenção do crack. O termo crack foi utilizado devido ao estalo que ocorre na queima da pedra.

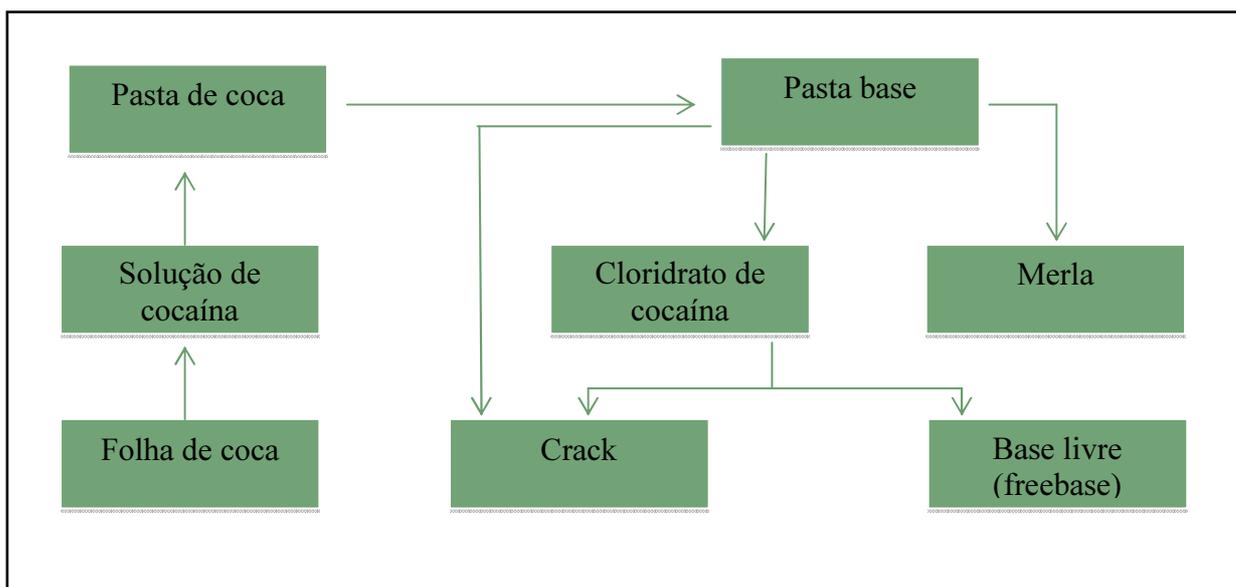


Figura 1 - Etapas envolvidas na produção do crack

Fonte: www.uniad.org.br/desenvolvimento/images/stories/publicações/ensino/aulas/cocaína.pdf (UNIAD, 2013).
(Von DIEMEN, 2013, p. 20)

A farmacocinética da cocaína depende da via pela qual é absorvida. Quando fumada sob a forma de crack, atinge rapidamente altos níveis séricos. O usuário de crack precisa fumar com muito maior frequência e com intervalos cada vez menores, gerando o comportamento de uso compulsivo (WEISS, IANNUCCI, 2009). O pico plasmático é rápido, oscilando entre oito e dez segundos para o início de sua ação, e a duração de efeito é de cinco a dez minutos (ROMANO, RIBEIRO, MARQUES, 2002).

A cocaína é metabolizada por duas vias principais. A maior transformação consiste na hidrólise em seus grupos ésteres, os quais aparentemente não têm importância nas suas manifestações tóxicas. A menor rota é a oxidativa, que tem atraído maior atenção devido a sua toxicidade. Essa rota gera os seguintes metabólitos considerados tóxicos: norcocaína, nitróxido norcocaína, N-hidroxinorcocaína e norcocaína nitrosonium (KOVACIC, 2005). A vida média, em adultos, de tais metabólitos é de 50 a 90 minutos. No fígado, na presença do álcool, a cocaína é convertida em etilcocaína ou cocaetileno. O cocaetileno produz um efeito farmacológico “cocalike”, que tem uma vida média maior e pode ser mais tóxico do que a própria cocaína (WEISS, IANNUCCI, 2009, p.1322). Somente 1 a 5% da cocaína é excretada intacta, os demais 95% são excretados como metabólitos. O metabólito benzoylecgonina é detectado na urina, de dois a três dias depois do “binge”. Nos usuários pesados, esse metabólito pode ser detectável mesmo após 10 a 14 dias do uso (WEISS, IANNUCCI, 2009).

Em relação à farmacodinâmica, o principal mecanismo de ação da cocaína é a sua ligação ao transportador de dopamina (DAT), responsável pela recaptação da dopamina da

fenda para o neurônio pré-sináptico, com resultante acúmulo de dopamina. A cocaína atua principalmente em áreas com maior densidade de DAT, como o putamen, caudato e a área tegumentar ventral (VTA). (WEISS, IANNUCCI, 2009; DESAI, et al., 2014; DEHENES, et al., 2014). O mecanismo de ação da cocaína em nível intracelular é complexo e dependente de muitas variáveis, entre elas, a etapa do desenvolvimento no qual incide. Uma das interações da cocaína é com o Transcritor Regulador da Cocaína e da Anfetamina, ou *Cocaine and Amphetamine Regulator Transcriptor (CART)*, um peptídeo encontrado em regiões do cérebro mediadoras do sistema de recompensa das drogas. Parece que funciona como um neurotransmissor, embora receptores específicos para esse peptídeo sejam de difícil caracterização. A CART está contida em neurônios do Nucleus Accumbens (NA) que se projetam para o VTA. A injeção de CART no NA diminui as respostas locomotoras nos ratos tratados com cocaína, demonstrando que possivelmente tenha um efeito neuroprotetor. A administração da cocaína e da anfetamina *upregulates* a produção de CART, resultando em menor efeito dopaminérgico (ALBERTSON, et al., 2004; ANDERSON, PIERCE, 2005; BANNON, KAPATOS, ALBERTSON, 2005).

2.2 EPIDEMIOLOGIA DO USO DE CRACK E COCAÍNA

O abuso de SPAs é um dos problemas mais importantes em saúde pública da atualidade. Dados referentes aos anos 2012 e 2013 apontam que 24,6 milhões de norte-americanos (9,4% da população) com idade acima de 12 anos eram usuários de drogas ilícitas no último mês (SAMHSA, 2014). A idade média do primeiro consumo entre os iniciados em cocaína, na faixa etária entre 12 a 49, foi de 20,4 anos. (SAMHSA, 2014). Segundo dados da *National Survey on Drug Use and Health (NSDU)*, as mulheres representam aproximadamente 30% da população de usuários de cocaína (SAMHSA, 2014).

Enquanto os dados, globalmente, mostram uma tendência de diminuição no consumo de cocaína, impulsionado pela diminuição do consumo na América do Norte e na Europa, a cocaína permanece a principal droga de preocupação na América Latina e no Caribe. Essas regiões têm os maiores mercados de cocaína do mundo, e o consumo de cocaína é mais elevado (UNODC, 2015).

Na América do Sul, a prevalência anual de uso de cocaína aumentou de 0,7% em 2010 (1,84 milhões de usuários) para 1,2% em 2012 (3,34 milhões de usuários), três vezes o nível

médio estimado do consumo global (UNODC, 2015). O aumento do consumo de cocaína na América do Sul é impulsionado pelo uso crescente no Brasil, que é o maior mercado de cocaína nesse continente. Estima-se uma prevalência de uso de cocaína de 1,75% entre a população de adultos no Brasil (UNODC, 2015). O Brasil (particularmente, desde 2010) e a Argentina são os países de trânsito de cocaína mais apontados em grandes apreensões individuais de drogas (UNODC, 2015).

O Brasil, de acordo com levantamento nacional de álcool e drogas (INPAD, 2015), é o segundo país em número absoluto de consumidores de crack, conforme a Figura 2:

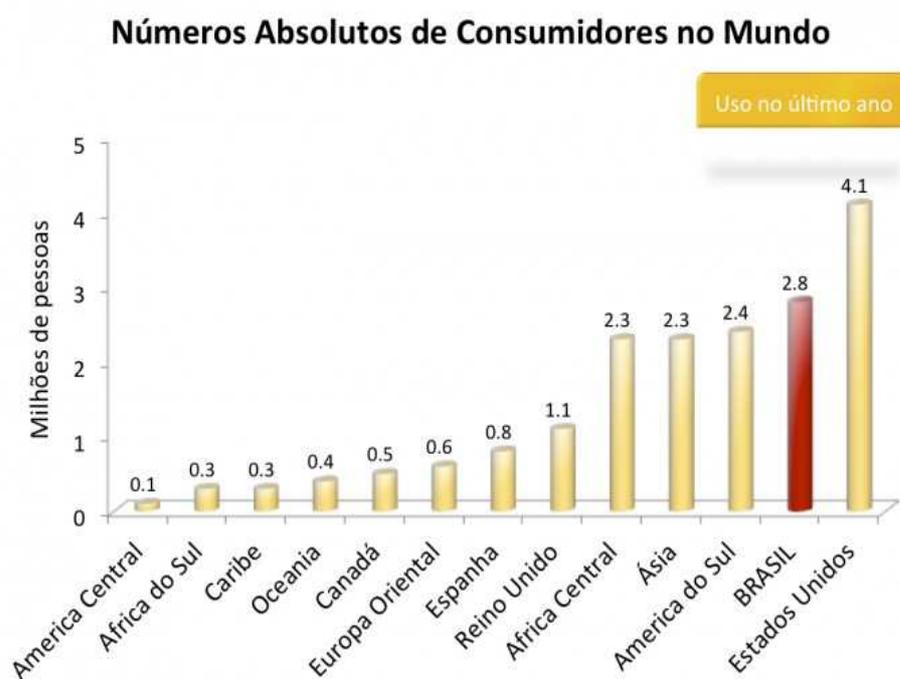


FIGURA 2 - Números absolutos de consumidores de crack no último ano

Fonte: INPAD (2015).

A posição geográfica do Brasil, próximo aos maiores produtores mundiais de cocaína (Peru, Colômbia e Bolívia); a grande proporção de jovens na população brasileira; o aumento da condição socioeconômica da população do país, na última década, e o custo baixo da cocaína são apontados por Abdalla, et al. (2014), como justificativa do maior consumo de cocaína no Brasil. Outros dados que chamam atenção para o consumo de cocaína no Brasil são que, de acordo com o *World Drug Report 2012*, a apreensão de cocaína triplicou no país em 2010 (27 toneladas) comparada à quantidade apreendida em 2004.

Atualmente, o Brasil vive um aumento na prevalência do uso de SPAs ilícitas. Quase seis milhões de brasileiros (4% da população adulta) já experimentaram alguma apresentação

de cocaína. Em 2005, a prevalência de uso foi de 2,6 milhões de adultos (2%) e de 244 mil adolescentes (2%). De cada 100 adultos, um usou crack no último ano, o que representa um milhão de pessoas (CARLINI, 2007). A cocaína utilizada sob a forma de *crack* é acessível a baixo custo e seu uso está associado a diversas situações de risco como infecções, má nutrição, distúrbios familiares e violência (PECHANSKY, SZOBOT, SCIVOLETTO, 2004; GALDURÓZ, et al., 2005; EIDEN, et al., 2006; MITSUHIRO, et al., 2006). Esse aumento na prevalência repercute, também, em fetos e bebês, a partir da exposição materna a diferentes formas de cocaína. Esta é uma população extremamente vulnerável que necessita de maior atenção no meio acadêmico e na atenção primária à saúde.

Pesquisas com uma amostra de 50.890 estudantes da faixa etária entre 10 e 19 anos (rede pública 61,5%; sexo feminino 51,2%, faixa etária predominante 13 a 15 anos 42,1%; estudantes sem defasagem série/idade 80,4%; classes sociais predominantes foram C 34,2% entre os estudantes da rede pública e B 42,4% entre os da particular) em todas as capitais brasileiras (27 cidades) mostraram um aumento do consumo de cocaína, no último ano, de 1,7% para 1,9% e de 2,0% para 2,8% em relação ao uso na vida. (CEBRID, 2010). Conforme ilustrado nas Figuras 3 e 4, o aumento do uso de cocaína destoava das tendências vistas para as outras SPAs.

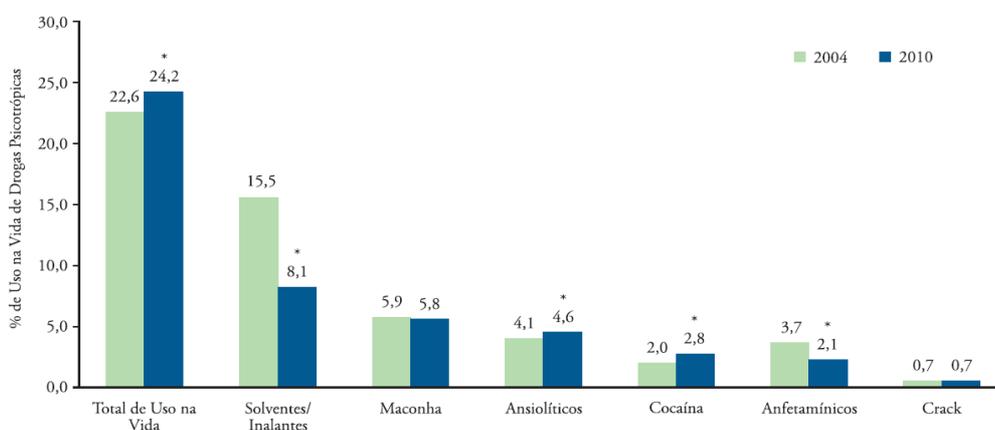


Figura 3 - Uso na vida de drogas psicotrópicas, das cinco drogas mais consumidas e de crack, exceto álcool e tabaco, entre estudantes de ensino fundamental e médio da rede pública das 27 capitais brasileiras, comparando-se os anos de 2004 e 2010

Fonte: VI Levantamento Nacional sobre o Consumo de Drogas Psicotrópicas entre Estudantes do Ensino Fundamental e Médio das Redes Pública e Privada de Ensino nas 27 Capitais Brasileiras (pp. 503). Sao Paulo: CEBRID - Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas: UNIFESP; 2010.

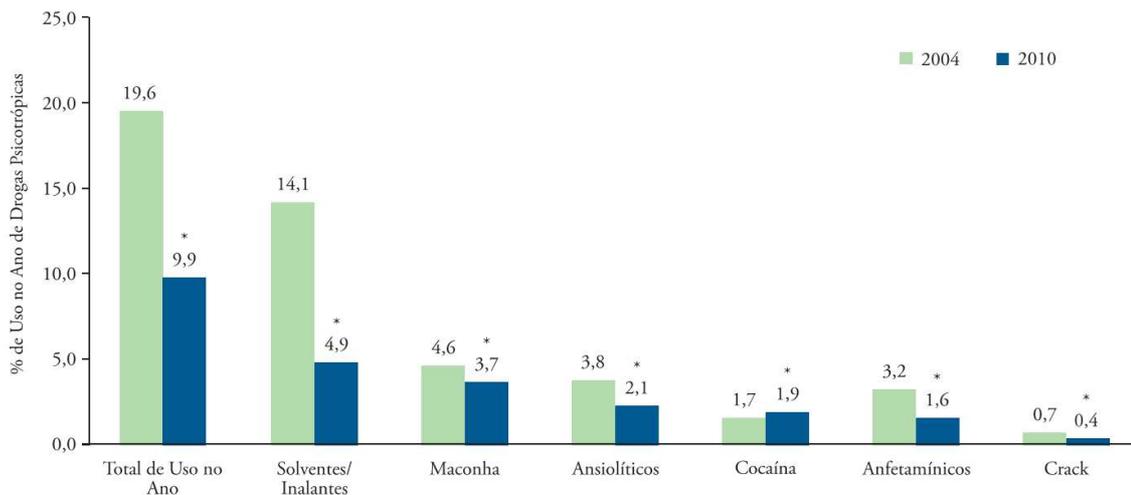


Figura 4 - Uso no ano de drogas psicotrópicas, das cinco drogas mais consumidas e de crack, exceto álcool e tabaco, entre estudantes de ensino fundamental e médio da rede pública das 27 capitais brasileiras, comparando-se os anos de 2004 e 2010.

Fonte: VI Levantamento Nacional sobre o Consumo de Drogas Psicotrópicas entre Estudantes do Ensino Fundamental e Médio das Redes Pública e Privada de Ensino nas 27 Capitais Brasileiras (pp. 503). São Paulo: CEBRID - Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas: UNIFESP; 2010.

A falta de aumento no consumo de crack na pesquisa do CEBRID pode ser justificada por uma taxa de prevalência de uso de crack subestimada, visto que a amostra baseou-se em uma população de estudantes. Usuários de crack geralmente encontram-se nas ruas e fora das escolas (ABDALLA, 2014).

Mais recentemente, os dados de anos anteriores foram reforçados em novo levantamento nacional. Os resultados de Abdalla, et al. (2014), baseados no *Second Brazilian National Alcohol Survey* (conduzido entre novembro 2011 e março 2012) mostraram que a taxa de consumo de alguma forma de cocaína (via aspirada ou fumada) no último ano foi de 2,2%, representando quase 3,2 milhões de pessoas (com idade entre 14 anos ou mais). Cerca de dois milhões de brasileiros fumaram crack pelo menos uma vez em sua vida: 1,5% entre os adultos e 0,8% entre os adolescentes, e um em cada cem adultos usou crack no ano anterior.

Ou seja, observa-se que o Brasil é um dos maiores mercados mundiais de crack, reforçando a temática da presente tese. Da mesma forma, ao contrário da tendência de vários países, a nossa realidade é de aumento de consumo de cocaína, em suas diferentes apresentações. Apesar de a cocaína e de o crack não serem as substâncias mais consumidas em termos de prevalência, as suas consequências em termos de saúde para o indivíduo (RIBEIRO, 2007; KESSLER, 2008; CHUAN-YU, 2009; NAPPO, 2011; ARIAS, et al., 2013; ABDALLA, 2014) e para a sociedade (KESSLER, 2008; DEGENHARDT, 2012;

ABDALLA, 2014) são devastadoras, fazendo com que ganhe grande proporção em termos de saúde pública. A promiscuidade sexual ou troca de sexo por drogas acompanham o uso de crack. (EDWARDS, 2006; INCIARDI, 2006; NAPPO, 2011). A prevalência de gravidez não planejada é estimada em 40% - 85 milhões de gestações - na população geral (SEDGH, 2014), e espera-se que essa taxa seja maior em mulheres com dependência química (HEIL, 2011), fazendo com que períodos críticos da embriogênese ocorram com a presença de drogas no ambiente intrauterino.

2.3 DADOS EPIDEMIOLÓGICOS DO USO DE CRACK/COCAÍNA NA GESTAÇÃO

As consequências da exposição pré-natal a SPAs podem ser trágicas no desenvolvimento das crianças e essa problemática é descrita na maioria dos países. Nos Estados Unidos, entre as gestantes na faixa etária de 15 a 44 anos, 5,4% eram usuárias de drogas ilícitas no momento, para 2012 e 2013. (SAMHSA, 2014).

Dados do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), avaliando a presença de síndrome de abstinência neonatal em três hospitais da Florida entre 2010 e 2011 evidenciaram que, dos recém-nascidos com a síndrome confirmada, 14,1% foram expostos à cocaína durante a gestação. (LIND, 2015).

Lendoiro, et al. (2013), compararam a entrevista clínica com a dosagem de 35 substâncias psicoativas no cabelo materno durante períodos diferentes da gestação em 209 mulheres. Na entrevista, 4,3% das mães declararam uso de drogas ilícitas durante a gestação (cocaína 1,4%, THC 2,9% e opioides 1%); 3,3%, medicamentos (metadona 1,9%, benzodiazepínicos 1,9%, e antidepressivos 0,5%); 21,5%, tabaco, e 13,7% álcool. Nessa mesma amostra, os autores pesquisaram as referidas substâncias em amostras de cabelo materno, encontrando prevalências maiores do que as relatadas, quais sejam, 15,4% de drogas ilícitas vs 4,3% com base no relato. Os dados por droga específica, com base na análise do cabelo, foram cocaína em 12,4%, THC em 3,8%, opioides em 1% e cetamina em 1%. Também havia 22,5% de uso de medicamentos (metadona 3,3%, benzodiazepínicos 11%, antidepressivos 9,1%, zopiclona - hipnótico não benzodiazepínico - 1%, e fentanil 1,4%). Nessa amostra, a análise do cabelo materno detectou 3,9% de exposição ao álcool.

Estudos sobre a prevalência do abuso de substâncias durante a gestação no Brasil ainda são escassos, mas o uso de cocaína e de crack parecem ter aumentado muito nos últimos

anos (CARLINI, et al., 2001). A gestante usuária de cocaína no Brasil é, na maioria das vezes, usuária de SPAs lícitas e maconha, assim como acontece em outros países (BAUER, et al., 2002).

Uma forma de avaliar o uso é aferir a prevalência da exposição intrauterina a partir de análises por ocasião do parto ou ao longo da gestação, seja na mãe (cabelo, urina e relato maternos; mecônio, urina e cabelo de RN). Um estudo transversal com 1.000 adolescentes grávidas em um centro obstétrico da cidade de São Paulo, com idade média de 16,9 anos, \pm 1,51, o uso de substâncias de abuso foi avaliado a partir da urina e do cabelo no terceiro trimestre gestacional. Foi uma amostragem de conveniência, com as pacientes já internadas. Os autores encontraram a prevalência de 6% de uso de drogas, sendo 4% maconha, 1,7% cocaína e 0,3% ambas as substâncias (MITSUHIRO, et al., 2006). Neste trabalho, o uso de drogas no primeiro e segundo trimestres não foi investigado, ou seja, a prevalência geral de exposição pré-natal a drogas pode estar subestimada. Wong (2000) registrou, em coletas realizadas em urina, no mecônio e no cabelo dos RN, prevalência de 20,5% de EPC em uma amostra de 44 RNs de baixo peso ao nascer em São Paulo. No mesmo estado, Martins-Celini (2001) observou a prevalência do uso de cocaína na gestação da ordem de 6%, mediante entrevista materna e triagem toxicológica em 479 puérperas.

Um estudo transversal, realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), avaliou a EPC a partir de 739 recém-nascidos, consecutivamente recrutados no ano de 1999. A presença de cocaína foi triada no mecônio e/ou por entrevista materna positiva, sendo que a idade média materna foi 24,4, anos \pm 6,8, sendo 73,9% de etnia branca e 78,5% com companheiro. Considerando apenas a entrevista, os autores detectaram 16 casos positivos (2,4%); todavia, avaliando a análise do mecônio, encontraram 25 casos (3,4%), sendo a prevalência final estimada em 4,6% quando os métodos para detecção foram utilizados de forma combinada. (CUNHA, 2000; CUNHA, et al., 2001). Dados desse mesmo estudo evidenciaram que, 43,7% das usuárias de cocaína suspenderam o uso após o primeiro trimestre da gestação. Recente levantamento nacional, que ouviu 25.000 pessoas em casa sobre as características das pessoas dos indivíduos que integram suas redes de relacionamentos, revelou que cerca de 10% das mulheres que usavam substâncias mencionaram que estavam grávidas no momento da entrevista e que mais da metade delas já havia engravidado ao menos uma vez desde o início do uso (FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ, 2013).

Um dos raros estudos em humanos, abordando gestantes usuárias de crack, foi realizado no nosso meio (ZAVASCHI, et al., 2014). O estudo foi transversal, com uma amostra de conveniência composta por 56 duplas de usuárias de crack e 89 duplas não expostas. A prevalência de uso de crack durante a gestação foi de 4,4%. A maioria das usuárias de crack, em comparação com as não usuárias, não tinha um parceiro (10,52% vs 4,4%, $P = 0,001$) e apresentou um QI mais baixo (78,15, +/- 8,07 vs 84,27 +/- 9,87; $P = 0,002$). A prevalência de transtorno de personalidade antissocial e risco de suicídio nas gestantes usuárias foi maior do que nas não usuárias (respectivamente, 24,44% vs nenhum, $P < 0,001$; 28,26% vs 10,46%, $P = 0,01$). A maioria das mulheres com uso de crack não realizou atendimento de pré-natal (75%). Os bebês expostos ao crack durante a gestação pesavam significativamente menos do que os dos controles (2.858g vs 3.240g, $P = 0,002$). (ZAVASCHI, et al., 2014).

Salienta-se que a maioria das gestantes usuárias de crack é poliusuária, esperando-se principalmente exposição também ao álcool, nicotina e maconha (ZULE, et al., 2002; TORCHALLA, et al., 2011; ZAVASCHI et al., 2014).

2.4 EFEITOS DA EXPOSIÇÃO À COCAÍNA NA GESTANTE E NO BEBÊ EM DESENVOLVIMENTO

Na gestante, o uso de cocaína foi associado à desnutrição, hipertensão, doenças sexualmente transmissíveis, distúrbios psiquiátricos, acidentes vasculares e infarto agudo do miocárdio (CAIN, 2013). Sabe-se que se trata de uma população mais vulnerável, com menor sistema de apoio que se reflete, por exemplo, em menos consultas de pré-natal e mais doenças sexualmente transmissíveis. (LESTER, TRONICK, 2004; LESTER, et al., 1998; CUNHA, 2000; EIDEN, et al., 2006; INCIARDI, 2006; EDWARDS, HALPERN, WECHSBERG, 2006; KESSLER, et al., 2008; NAPPO, SANCHEZ, OLIVEIRA, 2011).

Em relação ao bebê e seu desenvolvimento, existem vários estudos a respeito da exposição a drogas na gestação, com a ressalva de ser difícil isolar o que seria efeito da cocaína no neurodesenvolvimento ou efeito de outras adversidades que acompanham a mãe e o ambiente familiar com dependência química (NAUD, et al., 1993; ZUCKERMAN, 1996; SISON, et al., 1997; LESTER, et al., 2002; MAYES, 2002; EIDEN, et al., 2006; BAGNER, et al., 2009). Por isso, um dos objetivos desta Tese de Doutorado é avaliar os biomarcadores

no sangue de cordão umbilical, enquanto o efeito do ambiente extrauterino ainda não teve oportunidade de se expressar.

A cocaína e alguns dos seus metabólitos são armazenados tanto no miométrio como na membrana placentária e são constantemente liberados no líquido amniótico, colocando o feto em uma exposição contínua à droga. (de GIOVANNI, MARCHETTI, 2012). Em relação ao feto e ao recém-nascido (RN), é frequente o abortamento e morte fetal (LUTIGER, et al., 1991; PICHINI, et al., 2005); descolamento prematuro de placenta (SHIONO, et al., 1995; BAUER, et al., 2002); líquido amniótico meconial (CHASNOFF, et al., 1987; MASTROGIANNIS, et al., 1990); síndrome de aspiração de mecônio, contratilidade uterina anormal, ruptura uterina, prematuridade (CHASNOFF, et al., 1987; BADA, et al., 2002; BAUER, et al., 2005); placenta prévia, rompimento prematuro de membranas, crescimento intrauterino retardado, diminuição do peso, do comprimento e do perímetro cefálico médio dos RNs (COHEN, et al., 1991; LESTER, et al., 1991; SOTO, 2013; JANISSE, et al., 2014), e asfixia perinatal (RYAN, et al., 1987).

Várias revisões e meta-análises têm revisado a EPC através da infância precoce. Muitas vezes, o crescimento pré-natal é restrito no útero, levando ao encurtamento do tempo gestacional e de um peso de nascimento inferior. (GOUIN, 2011; NORDATROM-KLEE, 2002).

Malformações congênitas geniturinárias (LUTIGER, et al., 1991; SOTO, 2013), visuais (TSAY, et al., 1996), auditivas (LESTER, et al., 2003), cardiovasculares (MEHTA, et al., 2001; 2002; REGALADO, et al., 2001), esqueléticas e gastrointestinais foram associadas à EPC.

A literatura tem demonstrado que a exposição a drogas durante a gestação está associada a alterações neurocomportamentais, que podem envolver alterações da interação do bebê ou da criança e seus pais e demais indivíduos (JOHNSON, et al., 2002; MINNES, et al., 2005; TRONICK, et al., 2005). São descritos, por exemplo, distúrbios do desenvolvimento cognitivo e da linguagem (JACOBSON, et al., 1996; SINGER, et al., 2001; MILLER-LONCAR, et al., 2005; ACKERMAN, et al., 2010), dificuldades de aprendizado (MORROW, 2006), anormalidades neurológicas e comportamentais, tais como irritabilidade, labilidade, diminuição da regulação do comportamento autônomo e pobre estado de alerta e de orientação (CHIRIBOGA, et al., 1995; DELANEY-BLACK, et al., 1996; EYLER, 1999; BENNETT, BENDERSKY, LEWIS, 2002; BENDERSKY, BENNETT, LEWIS, 2006;

DENNIS, et al., 2006; CHIRIBOGA, KUHN, WASSERMAN, 2007; ACKERMAN, et al., 2010).

Em comparação com crianças não expostas, crianças com PCE podem demonstrar menor desempenho motor, reflexos e orientação durante as três ou quatro semanas após o parto (HELD, 1999) e menor pontuação nas medidas de funcionamento neurocomportamental: atenção e expressividade emocional (BANDSRA, 2010; FRANK, 2001) e desenvolvimento da fala e da linguagem nas idades de 4 a 6 anos. (CONE-WESSON, 2005).

A EPC está associada a alterações em alguns exames, como a ecografia cerebral (DIXON, BEJAR, 1989; SMIT, et al., 1994; KING, et al., 1995). Também há relato de alterações em eletroencefalograma, com irritabilidade do sistema nervoso central (SNC), com pontas ondas agudas e espigas (DOBERCZAK, et al., 1988; LEGIDO, et al., 1992). Há manifestações clínicas, como dificuldades na alimentação e no sono (MAONE, et al., 1992; REGALADO, et al., 1995; GEWOLB, et al., 2004) e sintomas de abstinência (ORO, DIXON, 1987; LESTER, et al., 1991; KING, et al., 1995).

O retardo na transmissão neuronal, ocasionado por atrasos na mielinização, foi documentado por vários autores que avaliaram RNs expostos à cocaína através de *auditory brainstem response* (ABR). (SHIH, CONE-WESSON, REDDIX, 1988; SALAMY, et al., 1990; POTTER, et al., 2000; LESTER, et al., 2003; TAN-LAXA, et al., 2004). O estudo do choro dos RNs expostos demonstrou dois padrões distintos: aumento da excitabilidade associado ao efeito direto da cocaína e padrão menos reativo, que decorre do efeito da cocaína sobre a nutrição fetal e que está associado à redução do peso do RN (LESTER, et al., 1991). Outros autores descreveram uma relação entre a quantidade de uso e os efeitos no choro do RN (CORWIN, et al., 1992).

Em uma meta-análise desenvolvida em 1999, Held, Riggs e Dorman, revisando 18 pesquisas sobre o efeito neurocomportamental da EPC – publicadas entre os anos de 1985 e 1998, encontraram diferenças no desenvolvimento motor, nos reflexos anormais e na presença de alterações do sistema nervoso autônomo (SNA), mas apontaram como principal achado a pequena magnitude dos efeitos da cocaína sobre o neurocomportamento do RN. Ressalta-se, no entanto, que efeitos neurocomportamentais sutis não devem ser considerados menos importantes do ponto de vista clínico ou epidemiológico. Diferenças de alguns pontos no quociente de inteligência (QI) das crianças expostas e dificuldades escolares e emocionais têm

intenso impacto pessoal, social e econômico (LESTER, 1998; LESTER, LAGASSE, BIGSBY, 1998; LESTER, LAGASSE, SEIFER, 1998).

Linda Mayes (2002) ressalta os efeitos teratogênicos da exposição perinatal à cocaína. A cocaína, incidindo sobre seres em desenvolvimento, pode alterar a ontogenia do sistema nervoso e, por extensão, o perfil dos mecanismos neurocomportamentais. A ação da cocaína sobre o sistema nervoso central (SNC) do feto depende do momento em que ele foi exposto. O desenvolvimento do SNC inicia no 28º dia após a concepção e continua durante a gestação e toda a infância, conferindo-lhe uma vulnerabilidade biológica continuada a insultos tóxicos (MALANGA, KOSOFSKY, 1999; RODIER, 2004). Em 1990, Salmay, et al., descreveram alterações na transmissão cerebral sugerindo uma mielinização alterada associada à EPC.

Por mais de duas décadas, investigadores conduziram estudos que examinaram os efeitos da exposição pré-natal à cocaína (EPC) nas habilidades de linguagem das crianças, mostrando resultados contraditórios. (HAWLEY, HALLE, DRASIN, THOMAS, 1995; HURT, MALMUD, BETANCOURT, BRODSKY, GIANNETTA, 1997; DELANEY-BLACK, et al., 2000, MORROW, et al., 2003; SINGER, et al., 2001). Lewis, et al. (2013), examinaram crianças que foram expostas à cocaína no útero (n = 183) e crianças que não foram expostas (n = 181) e que foram seguidas prospectivamente desde o nascimento até os 12 anos de idade. Os autores concluíram que a interpretação do significado da exposição à cocaína no pré-natal em relação às habilidades da fala e linguagem é difícil de ser mensurada devido aos múltiplos fatores biológicos e ambientais que afetam essas crianças. No estudo, os autores encontraram efeitos pequenos, mas significativos da EPC sobre as medidas padronizadas de linguagem. Esse grande estudo longitudinal documentou deficiências neurocomportamentais sutis em vários domínios cognitivos em toda a trajetória de desenvolvimento impactando a linguagem e os resultados acadêmicos. Embora as preocupações iniciais de que as crianças com EPC pudessem ter deficiências graves não tenham sido apoiadas, pequenas deficiências na linguagem e outras deficiências cognitivas foram observadas, podendo ter consequências negativas no rendimento escolar e realização profissional ao longo do tempo.

A EPC parece ser um fator de risco para problemas de externalização na infância. Estudos em modelo animal sugerem que EPC está relacionada com maior agressividade (JOHNS, MEANS, WOODLEY, MEANS, 1994; WOOD, SPEAR, 1998), e vários estudos em humanos encontraram que a EPC está associada ao aumento dos problemas de externalização em crianças pequenas (BADA, et al, 2011;. BENDERSKY, BENNETT,

LEWIS, 2006; DELANEY-BLACK, et al., 2004; LINARES, et al., 2006; MINNES, et al., 2010; RICHARDSON, GOLDSCHMIDT, SANGUESSUGA, WILLFORD, 2011; SOOD, et al., 2005). Outros estudos, no entanto, não encontraram relação entre EPC e problemas de externalização (ACCORNERO, ANTHONY, MORROW, XUE, BANDSTRA, 2006; BENNETT, BENDERSKY, LEWIS, 2002; GREENWALD, et al., 2011.; KILBRIDE, CASTOR, FUGER, 2006; MORROW, et al., 2009), levantando a questão sobre os problemas de externalização que ocorreriam apenas na presença de certos moderadores (sexo do bebê, riscos ambientais, problemas médicos neonatais). BENNETT, et al. (2013), avaliaram os efeitos da EPC em problemas de externalização em uma coorte de crianças de 8-10 anos (179 crianças: 74 expostas à cocaína no pré-natal), considerando também os efeitos da exposição pré-natal ao álcool, cigarros e maconha, saúde neonatal, risco ambiental, rede de apoio e sexo da criança. Os resultados do estudo indicaram que a EPC pode prever maior risco de problemas de externalização no final da infância. A relação entre EPC e os problemas de externalização foi encontrada após o controle de saúde neonatal, outras exposições pré-natais, riscos ambientais, e sexo.

Há sugestões na literatura de que alguns efeitos da EPC continuariam ao longo da infância, quiçá da adolescência. Um estudo longitudinal que avaliou crianças aos três, cinco e sete anos de idade revelou um efeito negativo e independente da EPC na trajetória de problemas de comportamento dessas crianças (JOSEPH, 1996). Beeghly, et al. (2014), examinaram 137 crianças de 9,5 anos de idade, nascidas a termo, provenientes de contextos urbanos de baixa renda (51% do sexo masculino), a partir de um estudo longitudinal prospectivo em andamento. Os resultados indicaram que o nível de exposição à cocaína no útero foi associado com menor pontuação nas tarefas de Atenção Auditiva e Memória Narrativa, sendo que ambos requerem processamento da informação auditiva e atenção sustentada para o desempenho bem-sucedido.

Uma revisão com adolescentes de 13 anos de idade encontrou associações entre EPC e problemas de comportamento, atenção, linguagem, cognição. (LESTER, 2009). Nesse sentido, Singer, et al. (2015), a partir do estudo da coorte de Cleveland, com uma amostra de 218 recém-nascidos expostos à cocaína e a outras drogas e 197 não expostos acompanhados desde o nascimento até a adolescência, revelaram que a exposição pré-natal à cocaína associou-se a efeitos significativos no crescimento fetal, na atenção, na linguagem, na organização perceptual visomotora, função executiva, problemas comportamentais externalizantes e risco de abuso de substância.

Outros estudos têm verificado uma associação entre EPC e desinibição comportamental (FISHER, 2011), uso de substâncias (LESTER, 2012) e maior comportamento sexual (de GENNA, 2014; LAMBERT, 2013). Minnes, et al. (2014), avaliando 358 adolescentes (183 com EPC e 175 não expostos à cocaína no pré-natal), também verificaram que os adolescentes com EPC usavam duas vezes mais tabaco, 2,2 vezes mais álcool e 1,8 vezes mais maconha do que adolescentes não expostos à cocaína no pré-natal.

Estudos de imagens também têm associado alterações morfológicas e funcionais com EPC. As anormalidades cerebrais foram estudadas por Lucca e Baldisserotto (2013), a partir de exames de ultrassom transfontanelar e revisão de prontuários em recém-nascidos expostos ao crack durante a gestação. Foram encontrados os seguintes achados: anormalidades em 45 dos 129 bebês (34,9%) dos quais 24 (18,6%) apresentavam cistos ependimais, 18 (14%) com vasculopatia lenticuloestriada, nove (7%) com hemorragia subependimal, e nove bebês (7%) com cistos no plexo coroide.

Liu, et al. (2013), por meio de RM em 40 adolescentes entre 13 e 15 anos de idade (20 com EPC e 20 sem EPC) e após controle para covariáveis, verificaram que a espessura cortical do córtex pré-frontal dorsolateral direito foi significativamente menor em adolescentes com PCE, enquanto o volume do pallidum foi menor em adolescentes após a exposição pré-natal ao tabaco. Impulsividade foi correlacionada com o volume do tálamo, quer após a PCE ou à exposição ao tabaco pré-natal. Os autores sugerem que a exposição pré-natal à cocaína ou ao tabaco pode afetar a maturação cerebral durante a adolescência, levando a uma maior suscetibilidade ao aumento da impulsividade. GREWEN, et al. (2014), estudou através de Ressonância Magnética (RM) RNs com 5 semanas de vida agrupados em 3 grupos: 33 RNs com EPC comorbido com outras drogas, 46 RNs controles livres de drogas e 40 com exposição pré-natal a outras drogas (nicotina, álcool, maquiagem, opioides, SSRIs), mas sem exposição à cocaína. O estudo revelou que as diferenças na substância cinzenta do cérebro foram impulsionadas principalmente pelo menor volume de substância cinzenta em regiões pré-frontais e frontais do cérebro em crianças com EPC. Os autores sugerem que a EPC está associada a deficiências estruturais na substância cinzenta cortical neonatal, especificamente em regiões pré-frontais e frontais envolvidas na função executiva e controle inibitório. Com metodologia semelhante, Salzwedel, et al. (2015), utilizando RM Funcional (RMf) numa amostra de 152 neonatos com EPC comorbido com outras drogas (tais como nicotina, álcool, maquiagem, e antidepressivos) vs neonatos expostos a drogas, mas não expostos à cocaína, e a

neonatos-controles sem exposição a nenhuma droga, detectaram um efeito específico da cocaína em uma sub-região da área fronto-amigdaliana. Os autores consideraram que essa via pode desempenhar um papel importante na regulação da excitação, a qual se tem mostrado comprometida em crianças e adolescentes com EPC.

Em suma, observa-se que as crianças com EPC apresentam alterações desde o pós-parto imediato, que podem permanecer ao menos até a adolescência. Tais alterações incluem, por exemplo, a desregulação autonômica, dificuldades no aprendizado e linguagem, problemas externalizantes e alterações na morfologia e circuitos cerebrais. Desconhecem-se, todavia, possíveis mecanismos neurobiológicos subjacentes e biomarcadores, o que seria de grande valia, tendo em vista a alta prevalência do problema.

3 BIOMARCADORES RELACIONADOS AO USO DE COCAÍNA E CRACK

A *Federal Drug Agency* (FDA) define **biomarcadores** como “uma característica que é objetivamente medida e é um indicador de processos biológicos normais, processos patogênicos ou respostas biológicas a intervenções terapêuticas (WAGNER, 2002). No contexto do estudo das doenças e de seus tratamentos, a principal diferença entre biomarcadores e desfechos intermediários seria a de que um biomarcador é uma espécie de “candidato” a desfecho intermediário, no sentido de que ainda não foi devidamente **validado** e **qualificado**, mas que é “bastante provável” que tenha ligação direta com o desfecho clínico (KATZ, 2004). Define-se como **validação** o processo de verificação de desempenho do biomarcador em medir o que é proposto, incluindo sensibilidade (a capacidade de detectar quando o resultado é positivo acertadamente), especificidade (a capacidade de detectar quando o resultado é negativo acertadamente) e reprodutibilidade (mostrar sempre o mesmo resultado, quando a avaliação é repetida). Já a **qualificação** é o processo de relacionar o biomarcador com o desfecho clínico de interesse, de forma a ele poder funcionar como desfecho intermediário. Frequentemente, esses dois processos são usados como sinônimos na literatura, mas o *Biomarkers Definitions Working Group* reforça a necessidade de que sejam diferenciados adequadamente (WAGNER, 2002). É interessante perceber que, por essas definições, o FDA possivelmente aceita como desfechos intermediários biomarcadores que foram validados, mas não exige que tenham sido qualificados.

Há vários tipos de biomarcadores descritos (BOUGH, et al., 2013):

- Biomarcadores mecanísticos: referem-se a processos patofisiológicos subjacentes à doença. Por exemplo, na classificação molecular de um fenótipo, como a dependência à cocaína.
- Biomarcador de toxicidade: referem-se à medida dos efeitos biológicos consequentes a uma doença, sem ter uma relação mecanística com a mesma. Por exemplo, as consequências do abuso de cocaína.
- Biomarcador diagnóstico: uma medida mecanística de um fenótipo de doença, usada para definir o curso de um desfecho clínico.
- Biomarcador prognóstico: uma medida de “risco” que indica a probabilidade de progressão de uma doença
- Biomarcador farmacodinâmico: uma medida farmacoterapêutica que poderia ser usada para avaliar eficácia clínica.

- Biomarcador preditivo: uma medida que indica se um paciente provavelmente responderá a um determinado tratamento *a priori*.

3.1 BIOMARCADORES UTILIZADOS EM RELAÇÃO À COCAÍNA

A busca por novos candidatos a Biomarcadores é um assunto de grande relevância para a pesquisa clínica em Dependência Química. Existem alguns candidatos a biomarcadores já relatados na literatura, mas ainda nenhum que já tenha sido adequadamente validado e qualificado. De fato, o desenvolvimento de biomarcadores para dependência à cocaína ainda é incipiente, com diversos enfoques possíveis. (BOUGH, et al., 2013). Entre eles, há alguns achados em neuroimagem (BOUGH, et al., 2013; KOOB, VOLKOW, 2010), expressão gênica (DUCCI, GOLDMAN, 2012; LI, MAO, WEI, 2008), algumas alterações neurocognitivas (DUKA, CROMBAG, STEPHENS, 2011), e neurotrofinas. Em relação às neurotrofinas, elas ainda são pouco estudadas especificamente em relação ao uso de *crack*, sobretudo em adolescentes, e serão aqui revisadas. É sabido que psicoestimulantes como a cocaína afetam o sistema imune e os níveis séricos de citocinas inflamatórias, podendo inclusive influenciar o desempenho cognitivo e comportamental, o que pode lhes conferir papel na etiologia da dependência a estimulantes (YAMADA, NABESHIMA, 2004).

4 COCAÍNA E INTERLEUCINAS

O sistema imunológico é uma rede complexa concebida para proteger o hospedeiro contra ameaças externas (tais como bactérias e vírus) e ameaças internas (neoplasias). O sistema imunológico está organizado em resposta imune inata e adaptativa e ambos lançam mão de células imunes para realizar seus intentos de proteção do organismo. A imunidade mediada por células envolve as interações de células T helper e células T citotóxicas com uma variedade de células alvo sugestão: células-alvo (ex.: macrófagos, monócitos e linfócitos, células dendríticas, entre outras). Tais células do sistema imune e outras células não imunes (fibroblastos, células endoteliais) produzem uma variedade de produtos, entre eles as interleucinas (citocinas), que promovem uma intercomunicação entre células e regulam a reação inflamatória de defesa. As interleucinas se comportam como se fossem os hormônios do sistema imunitário. (CHAPLIN, 2006).

As citocinas apresentam atividades tanto pró quanto antiinflamatórias. Em recente revisão da literatura sobre maus tratos na infância e marcadores inflamatórios, Coelho, et al. (2014), mencionam que a IL-6 estaria associada aos processos pró-inflamatórios, enquanto a IL-10, aos processos anti-inflamatórios em concordância com outros estudos (KHANDAKER, 2014; WANG, 2015)

Sabe-se que o sistema imunológico neonatal é imaturo, em relação ao sistema imunológico adulto (DIESNER, 2012). Ou seja, há uma predominância da resposta anti-inflamatória, provavelmente em decorrência da imunossupressão fisiológica durante a gestação necessária para manter o feto sem rejeitá-lo como um corpo estranho (CHATTERJEE, 2014). À ou Diante da ausência relativa de produção de interleucina 12, que não atinge os níveis de adultos até o final da infância, tem sido sugerido favorecer respostas anti-inflamatórias. (DIESNER, 2012). Durante a gravidez, espera-se um balanço dinâmico delicado entre as citocinas inflamatórias e anti-inflamatório, a fim de proteger o crescimento e desenvolvimento do feto e da placenta (CHATTERJEE, 2014).

Estudos em modelo animal evidenciam que os psicoestimulantes, como a cocaína, afetam o sistema imune e alteram os níveis circulantes de citocinas inflamatórias os quais influenciam alterações cognitivas e comportamentais em roedores (YAMADA, NABESHIMA 2004). No SNC, as citocinas interagem com o metabolismo dos neurotransmissores e com a plasticidade neural no cérebro (DANTZER, et al., 2008). As citocinas têm a capacidade de influenciar a síntese, liberação e recaptção de

neurotransmissores relevantes para o humor, incluindo as monoaminas e glutamato em áreas relacionadas com a recompensa (GUYON, et al. 2009). Esses mediadores pró-inflamatórios são importantes para fornecer suporte trófico para neurônios dopaminérgicos, aumentando a neurogênese hipocampal (BACHSTETTER, et al. 2011), também modulam a sobrevivência de células dopaminérgicas e pioram sua viabilidade no contexto da neuroinflamação (KOPRICH, et al., 2008; CIPRIANI, et al., 2011). Outros estudos indicam envolvimento glial na remodelação sináptica sendo mediados por meio de citocinas as quais podem afetar ambas as funções sinápticas e a morfologia dos neurônios (BOULANGER, 2009; PAOLICELLI, et al., 2011).

Alguns trabalhos têm relatado que as ações farmacodinâmicas de drogas de abuso também são produzidas e reforçadas pela ativação central de sinalização imune em áreas e vias relacionadas aos processos de dependência (COLLER, HUTCHINSON, 2012). Algumas citocinas (entre elas a IL-6), estimuladas pelo uso de cocaína, interferem nas moléculas de aderência aumentando a permeabilidade da Barreira Hemato-Encefálica (BHE), ampliando ainda mais a inflamação, por meio do ingresso de outros componentes do processo inflamatório no SNC. (URIGÜEN, CALLADO, 2010; CABRAL, 2006.)

A dependência à cocaína é um estado de estresse crônico. (SINHA, 2001). Os efeitos da EPC sobre a atividade do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) infantil medidos pela reatividade ao cortisol aos sete meses de idade revelaram que crianças expostas tiveram uma alta amplitude de reatividade do cortisol em comparação com crianças nãoexpostas à cocaína (EIDEN, 2009). Estresse persistente desencadeia uma série de alterações nas citocinas. O estresse crônico leva à ativação do eixo HPA, eixo do sistema nervoso simpático e das fibras do nervo vago, que promovem a secreção de glicocorticóides, catecolaminas e acetilcolina, desse modo perturbando a homeostase das citocinas (TIAN, 2014).

Estudos especificamente envolvendo medida de interleucinas e humanos expostos à cocaína são pouco comuns. Existe relato de mais altos níveis circulantes de interleucinas IL-1 β , TNF- α e IL-10 em estudo com 53 homens expostos a crack/cocaína em comparação a 50 controles (NARVAEZ, et al., 2013). Gan, et al. (1998), estudaram os níveis de IL-10 em pacientes dependentes de cocaína em abstinência de quatro dias, antes e após uma infusão de cocaína intravenosa, e compararam os níveis aos de controles não-usuários de drogas. Encontraram níveis aumentados de IL-10 nos pacientes em relação a controles e a diminuição de tais níveis após a administração de cocaína nos mesmos (sugestão) pacientes. Concluíram que o uso crônico de cocaína parecia aumentar IL-10, enquanto o uso agudo suprimia sua

secreção, correlacionando esses dados à grande vulnerabilidade dos dependentes de cocaína ao HIV. Porém, cabe ressaltar que os níveis só foram medidos após um breve período de abstinência e que não foram considerados os efeitos da abstinência aguda sobre os níveis das medidas. Outro estudo com metodologia semelhante, (IRWIN, et al., 2007), encontrou níveis reduzidos de IL-6 em pacientes dependentes de cocaína abstinentes por dois dias, em relação a controles não usuários, além de uma capacidade menor de secreção de IL-6 em resposta a uma estimulação do sistema imune por antígenos de bactérias. Moreira, et al. (2015), avaliando os níveis séricos de IL-6 e IL-10 em 12 usuários de cocaína (9 homens e 3 mulheres) e 24 controles saudáveis, entre 18 e 35 anos de idade, na cidade de Pelotas, RS, Brasil, verificaram um aumento estatisticamente significativo na IL-6 ($p=0.037$) e uma diminuição nos níveis de IL-10 (0.007), sugerindo uma ativação do sistema imune nos usuários de cocaína em comparação ao grupo controle e um distúrbio no balanço das citocinas pro e anti-inflamatórias (MOREIRA, 2015).

Identificaram-se dois estudos avaliando medidas de citocinas e exposição pré-natal à cocaína. Em ambos, as citocinas não foram a medida de desfecho principal. Johnson, et al. (1996), avaliaram os efeitos da abstinência aguda de cocaína no sistema imune de mulheres grávidas, não mostrando diferenças entre as medidas de IL-2 (citocina pró-inflamatória) em gestantes usuárias de cocaína ($n=13$), gestantes não usuárias de cocaína e em mulheres sem exposição à cocaína que não estavam grávidas. Nesse estudo, não foi realizada medida das citocinas nos bebês. Outro estudo, investigando 5 casos e 5 controles de um total de 91 indivíduos (a perda foi justificada, em virtude de, poucas amostras de sangue coletado possuírem quantidade suficiente de soro para a análise das citocinas), descreveu uma redução nos níveis de IL-1 (citocina pró-inflamatória) e IL-2 (citocina pró-inflamatória) nos recém-nascidos, através de medidas no sangue de cordão umbilical. Os autores não evidenciaram alterações nas medidas de IL-4 (citocina anti-inflamatória) e interferon- γ (citocina pró-inflamatória). (KARLIX, 1998).

O interesse de estudar as interleucinas no sangue de cordão umbilical nos bebês seria mais um passo na busca de algum marcador biológico de neuroinflamação causada pelo uso do crack feito pela mãe durante a gestação e, conseqüentemente, na busca de integrar a hipótese da neuroinflamação na saúde mental da criança. O crack expõe o feto a um estresse crônico. Estudos envolvendo fatores de risco desenvolvimental, resiliência e psicopatologia demonstram alterações no eixo HPA. O cortisol e os glicocorticoides têm demonstrado efeitos no sistema imune, bem como tem surgido hipóteses para um efeito na direção oposta. Vários

estudos têm evidenciado associação entre neuroinflamação e transtornos psicológicos em adultos (ansiedade, depressão e alterações na função cognitiva) e autismo em crianças. Além de tentar ampliar o entendimento de um possível mecanismo de vulnerabilidade neurobiológica na nossa amostra de recém-nascidos expostos, buscamos também pesquisar precocemente alguma alteração que nos permita a identificação de biomarcadores muito cedo no processo de neurodesenvolvimento, antes da exposição a outras adversidades externas, comuns na evolução dessas crianças.

5 COCAÍNA E ESTRESSE OXIDATIVO

A produção de radicais livres é um processo natural da fisiologia celular (IKONOMIDOU, KAINDL, 2011). Os radicais livres existem em diversos órgãos do corpo, desempenhando funções no sistema imune, por exemplo, como importantes agentes antimicrobianos dentro das células fagocíticas (HALLIWELL, GUTTERIDGE, 2007a). Desempenham, também, importante papel como sinalizadores intracelulares. Durante os processos metabólicos, esses radicais atuam como mediadores para a transferência de elétrons nas várias reações bioquímicas (HALLIWELL, GUTTERIDGE, 2007a). Sua produção, em proporções adequadas, possibilita a geração de Trifosfato de Adenosina (ATP) (energia), por meio da cadeia transportadora de elétrons. Porém, a produção excessiva pode conduzir a danos oxidativos. A produção contínua de radicais livres durante os processos metabólicos culminou no desenvolvimento de mecanismos de defesa antioxidante. Esses têm o objetivo de limitar os níveis intracelulares de tais espécies reativas e controlar a ocorrência de danos decorrentes (HALLIWELL, POUSEN, 2006). A produção de espécies reativas de oxigênio (ERO) pela mitocôndria é usualmente considerada a principal causa de EO (KRAUSE, 2007). A instalação do processo de EO decorre de um desequilíbrio entre a produção de compostos oxidantes (espécies reativas de oxigênio) e a capacidade do sistema antioxidante de neutralizá-los (SIES, 1997). Tal processo conduz à oxidação de biomoléculas com consequente perda de suas funções biológicas e/ou desequilíbrio homeostático cuja manifestação é o dano oxidativo potencial contra células e tecidos (HALLIWELL, 2007b).

Embora exista um considerável corpo de conhecimento a respeito da geração de radicais livres em consequência da exposição à cocaína, o possível papel dos radicais livres ainda está longe de ser elucidado (POMIERNY-CHAMIOLO, et al., 2013; ÁLVARO-BARTOLOMÉ, et al., 2011).

Acredita-se que a cocaína possa aumentar o EO pela contração dos vasos uterinos e placentários (DOLKART, PLESSINGER, WOODS, 1990; LIPTON, et al., 2002; PATEL, et al., 1999; WOODS, 1992) com consequente hipóxia ao feto (HARGRAVE, CASTLE, 1995). Outra forma de a cocaína levar à indução do EO é por meio da toxicidade de seus metabólitos, como a norcocaína, nitróxido norcocaína, N-hidroxinorcocaína e norcocaína nitrosonium, entre outros (KOVACIC, COOKSY, 2005). Tais metabólitos geram ERO como o superóxido, e uma das consequências pode ser a peroxidação lipídica, a qual pode ser mensurada laboratorialmente pelo TBARS. Dietrich, et al. (2005), demonstraram que a administração de

cocaína, aguda ou crônica, aumentou a produção de hidroperóxido e peróxido lipídico no córtex frontal e estriado, duas estruturas cerebrais que contêm numerosos terminais nervosos dopaminérgicos. É sabido que a cascata respiratória mitocondrial produz ERO como um dos seus subprodutos, por meio da respiração normal (BOVERIS, et al., 1972). A formação do radical superóxido (O_2^-) ocorre da transferência de elétrons livres a locais específicos do oxigênio molecular na cascata de transporte dos elétrons, situada na membrana interna da mitocôndria.

Lipton, et al. (2003), demonstraram que, após uma injeção de cocaína em ratas grávidas, seus fetos apresentavam uma redução de 16,38% no nível de glutathione cerebral, significando maior recrutamento do sistema antioxidante. Nesse estudo, a hipótese para o achado foi de que a vasoconstrição causada pela cocaína resultou em hipóxia no feto, aumentando o EO, com consumo de antioxidantes como a glutathione. Em outro estudo em modelo animal, os autores injetaram cocaína em ratas grávidas, medindo o óxido nítrico e o TBARS pós-natal. Também testaram a capacidade de aprendizado dos filhotes expostos à cocaína. Inicialmente, viram que os filhotes nasceram com maiores níveis de TBARS e óxido nítrico em comparação aos controles, no hipocampo. Após 25 dias, foram realizados testes de comportamento em parte da amostra desses animais (aquela que não foi sacrificada para medidas de hipocampo *post mortem*), vendo-se que o grupo que recebeu cocaína intraútero teve menor desempenho (BASHKATOVA, et al., 2006).

Pomierny-Chamiolo, et al. (2013), estudaram o efeito da cocaína por meio da atividade da Superóxido Desmutase (SOD), a qual faz parte do sistema antioxidante enzimático, em ratos, demonstrando aumento dessa enzima no hipocampo (+ 18% ± 8), córtex frontal (+ 41% ± 14,5; $p < 0,05$) e estriato dorsal (+ 88% ± 9; $p < 0,001$), após a autoadministração de cocaína em comparação à autoadministração de solução salina. Os mesmos autores avaliaram os níveis de malondialdeído (MDA), produto do EO, em ambos os grupos e encontraram uma diminuição do MDA no hipocampo (-12% dos controles) e no córtex frontal (-14% dos controles, $p < 0,05$) no grupo de autoadministração de cocaína. No estriato dorsal, ocorreram reduções de MDA em ambos, tanto na administração ativa (-16% ± 7; $p < 0,05$) quanto na administração passiva (-11% ± 0,5; $p < 0,01$). Os achados indicam que existe uma associação entre biomarcadores de EO nos processos motivacionais relacionados ao uso voluntário de cocaína em ratos. Indicam, ainda, que a cocaína autoadministrada leva a um dano oxidativo mais potente do que a administração passiva. O EO influencia a memória e o aprendizado. Danos nessas funções podem estar envolvidos em mecanismos de toxicidade e

adição a drogas. Macêdo, et al. (2009), após administrarem doses elevadas de cocaína a ratos, observaram que aqueles pré-tratados com vitamina E (tocoferol) obtiveram menores índices de convulsão (60% x 100%) e maiores índices de sobrevivência (40% x 87,5%) do que os não tratados, indicando a possibilidade de efeito antioxidante da vitamina E.

Estudos em humanos sobre os níveis de TBARS periférico têm mostrado resultados conflitantes. O estudo de Narvaez, et al. (2013), não mostrou alterações entre pacientes dependentes de cocaína em tratamento ambulatorial e controles usuários de outras substâncias, enquanto outro estudo do mesmo grupo (SORDI, et al., 2014), apesar de não mostrar diferença entre pacientes e controles numa comparação direta, mostrou uma significativa elevação dos níveis de TBARS de pacientes mais gravemente dependentes após período de abstinência em internação, quando comparados àqueles com dependência menos grave.

Em estudo de cultura com células progenitoras neuronais humanas (*Human Neural Progenitor Cells* - HNPC) com cocaína, foram dosados diferentes marcadores de EO. Os autores encontraram um aumento do EO, medido pelo carbonil após 48h da exposição aguda à cocaína, que seguiu aumentando até 96h, em comparação às células que não receberam cocaína, nas quais não houve aumento de carbonil em momento algum. Um curso similar foi observado com a peroxidação lipídica e a glutatona, que passou a diminuir após 48h. A morte celular, medida pelo citocromo C, ocorreu após 72-96h, não sendo observada no grupo de células controle (POON, et al., 2007). Álvaro-Bartolomé, et al. (2011), demonstraram, em necropsia de cérebros humanos de usuários de cocaína, uma degradação aumentada da PARP 1 (Poli[ADP-ribose] polimerase1), um marcador de apoptose, indicando a possibilidade de morte celular aberrante.

Observa-se que a maioria dos estudos advém de modelo animal. Há poucos estudos especificamente em humanos, havendo distintas formas na avaliação do EO. Zaparte, et al. (2015), pesquisaram os níveis séricos de proteína carbonil, conteúdo proteico de tióis, superóxido dismutase (SOD), glutatona peroxidase (GPx), glutatona reduzida (GSH) e potencial reativo antioxidante total (TRAP) em 30 pacientes femininas internadas por dependência ao crack (não gestantes). Encontraram níveis elevados de proteína carbonil e conteúdo total de tióis nas pacientes após quatro dias de abstinência, e níveis significativamente mais baixos de SOD, GPx, GSH e TRAP, quando comparadas a controles. Após 18 dias de abstinência, elevaram-se os níveis de SOD, GPx, GSH e TRAP nas pacientes, enquanto os níveis de proteína carbonil e conteúdo proteico de tióis haviam diminuído. Em

conjunto, esses dados sugerem que mulheres dependentes de crack apresentam, ao internar, aumento do EO e que o tratamento, incluindo a abstinência do crack, conseguiu reduzir o EO nas pacientes, diminuindo os níveis dos marcadores associados com a oxidação e aumentando os níveis das enzimas antioxidativas.

Apesar do benefício de se poder isolar o que é especificamente efeito da cocaína em animais, há uma série de limitações nos modelos animais, como dose, via de administração, ausência de exposição a eventos ambientais adversos usualmente vistos em dependentes químicos. Ao buscar estudos sobre EO e cocaína em humanos, a literatura é bem mais incipiente. Em gestantes usuárias de crack ou cocaína e/ou bebês com exposição intraútero a estas substâncias, não foram encontrados estudos. Tal lacuna na literatura motivou a avaliação do TBARS como um possível biomarcador, com resultado explorado no segundo manuscrito.

6 COCAÍNA E BDNF

O grupo de Kapczinski (KAPCZINSKI, et al., 2008) adaptou o modelo da **carga alostática** para o transtorno bipolar e propôs uma série de medidas bioquímicas para avaliar o impacto cerebral e físico do transtorno bipolar. **Alostase** significa, literalmente, manter o equilíbrio – ou homeostase – durante a mudança; no contexto da fisiologia cerebral, significa a adaptação hormonal e resposta ao estresse necessária para manter a sobrevivência (física e mental) do indivíduo perante estressores. (McEWEN, 2000). É como se, numa situação de privação, estresse ou toxicidade, o equilíbrio normal do organismo – a homeostase – não fosse mais possível de ser mantido, e um novo ponto de equilíbrio que levasse em consideração a situação adversa necessitasse ser encontrado e mantido – e a isso denominaríamos alostase. A **carga alostática**, por sua vez, é o preço que o organismo paga por ter de se manter esse equilíbrio fora da homeostase – apesar de alto, menor do que o preço de perder totalmente o equilíbrio.

Algumas medidas indicadoras sistêmicas de **alostase e toxicidade** são as neurotrofinas BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor), NT-3 (Neurotrophin 3), GDNF (glial cell line-derived neurotrophic factor), marcadores de stress oxidativo - TBARS (thiobarbituric acid reactive substances), PCC (protein carbonyl content), TRAP (total reactive antioxidant potential) e mediadores inflamatórios (IL8, IL1b, IL6, IL10, TNF). Em outro estudo publicado por esse grupo (KAPCZINSKI, et al., 2010), os pesquisadores construíram um índice desses biomarcadores, que estava baixo em pacientes eutímicos e controles, elevado em maníacos e deprimidos e muito elevado em pacientes com sepse. Tais achados sugerem que esses possam ser um pool de biomarcadores periféricos que se alteram após uma agressão ao organismo. Esses biomarcadores não são específicos para transtorno bipolar, pelo contrário, são marcadores inespecíficos associados a diversas patologias e acredita-se que possam mediar esse processo adaptativo do organismo frente a estressores, incluindo substâncias de abuso. Já há alguns estudos apontando que a alostase relacionada ao Transtorno Bipolar poderia levar a uma desregulação do sistema de recompensa cerebral, levando à necessidade de automedicação com drogas de abuso por parte dos pacientes, ligando, portanto, ambos os transtornos por esse modelo (PETTORRUSO, et al., 2014).

A investigação da relação entre a dependência de crack e a alteração das neurotrofinas pode contribuir para a identificação de mecanismos bioquímicos por meio dos quais ocorre a redução de volume cerebral e deficiências cognitivas. As neurotrofinas, em especial o BDNF,

parecem estar implicadas na base fisiopatológica de diversas doenças neurodegenerativas e psiquiátricas. Os fatores neurotróficos são responsáveis pelo crescimento neuronal e o estabelecimento das conexões sinápticas entre os neurônios. Evidências clínicas (CUNHA, et al., 2006; ROSA, et al., 2006; RYBAKOWSKI, BORKOWSKA, CZERSKI, SKIBIŃSKA, HAUSER, 2003) e experimentais (FREY, ANDREAZZA, CERESÉR, et al., 2006; FREY, ANDREAZZA, ROSA, et al., 2006; WALZ, et al., 2008) revelaram que os níveis de fatores neurotróficos estão alterados em pacientes com transtornos do humor, bem como em modelos animais desses transtornos. O BDNF parece mediar os principais processos dependentes de estímulo externo, como aprendizado, experiências e memórias, incluindo efeito das substâncias de abuso (JANAK, et al., 2006). Ainda, o BDNF é expresso em áreas do sistema nervoso central relacionadas à adição, como amígdala, córtex pré-frontal e neurônios dopaminérgicos mesolímbicos, e estudos em animais sugerem que o BDNF possa ter um papel importante nos efeitos agudos, na sensibilização, nas respostas condicionadas, na fissura e na recaída de estimulantes (COROMINAS, RONCERO, RIBASES, CASTELLS, CASAS, 2007).

O estudo conduzido por Grimm, et al. (2003), com um modelo de autoadministração de cocaína usando ratos encontrou resultados bastante interessantes em relação aos níveis de BDNF em três áreas cerebrais: Área Tegmental Ventral (VTA), Accumbens e Amígdala. Para esse propósito, compararam os níveis de BDNF de uma amostra do tecido dessa área cerebral em grupos de ratos que haviam sido submetidos ao processo de dependência à cocaína e posterior abstinência de 1, 30 ou 60 dias, além de ratos controles que auto-administravam sucrose. O resultado encontrado é que os níveis de BDNF aumentam conforme aumenta o tempo de abstinência nas três áreas pesquisadas, apesar de ser mais discreto na VTA, em que aumenta apenas até 30 dias de abstinência, depois se mantendo estável. Na Amígdala e no Accumbens, aumenta aos 30 dias e aumenta ainda mais em 90 dias. Os níveis encontrados são sempre mais altos do que nos controles, a partir da medida de 30 dias de abstinência. Esses resultados ilustram como a abstinência de cocaína produz alterações nos níveis de BDNF mesmo após 90 dias de abstinência, sugerindo que as alterações induzidas pela cocaína (ou sua abstinência) são bastante duradoras. Os autores correlacionam esse achado com a responsividade a estímulos relacionados à cocaína encontrados nesses ratos, também medida no estudo. É interessante assinalar que os pesquisadores também mediram os níveis de NGF nessas mesmas amostras, mas não encontraram alterações.

O papel do BDNF na dependência à cocaína é controverso e ainda bastante confuso, mesmo após diversos estudos em modelos animais (LI, WOLF, 2014). Em relação à abstinência, ele pode ser associado tanto à incubação como à supressão da mesma, dependendo da forma, do tempo e do local em que é medido (LI, WOLF, 2014).

Existem alguns estudos relacionando os níveis de BDNF à dependência de cocaína em humanos. Em um estudo em humanos com dependência de cocaína, não houve alteração do BDNF em relação a controles. (ANGELUCCI, et al., 2007). Esse mesmo estudo mostrou uma redução do NGF (*nerve growth factor*) em usuários de cocaína em relação a controles. O NGF é outra neurotrofina, a qual tem um papel importante na função e sobrevivência dos neurônios colinérgicos. Um estudo de caso-controle com pacientes adultos dependentes de cocaína e controles saudáveis (D'SA, FOX, HONG, DILEONE, SINHA, 2011) mostrou níveis mais elevados de BDNF periférico em dependentes de cocaína após três semanas de abstinência, quando comparados a controles. Além disso, mostrou também que níveis de BDNF mais altos entre os pacientes estavam associados a maiores taxas de recaída em 90 dias, cada unidade a mais de BDNF correspondendo a um aumento em 9% na chance de recaída em 90 dias.

Outro estudo (COROMINAS-ROSO, et al., 2013), com amostra similar, de pacientes adultos dependentes de cocaína, mediu os níveis de BDNF no momento da internação (início da abstinência, com uso de cocaína no dia anterior) e após 12 dias de abstinência, e comparou tais níveis com os de controles saudáveis. Encontraram diminuição dos níveis de BDNF nos pacientes em relação aos controles, sendo que o período de abstinência de 12 dias aumentou os níveis de BDNF nos casos. Adicionalmente, encontraram associação do aumento do nível de BDNF com os sintomas de fissura, medidos com a escala CCQ (*cocaine craving questionnaire*), nos pacientes, concluindo que o BDNF possivelmente estivesse aumentado em regiões cerebrais relacionadas com a fissura e que poderia ser considerado um marcador de dependência à cocaína.

O estudo de Narvaez, et al. (2013), com pacientes adultos com diagnóstico de Dependência de crack em tratamento ambulatorial foi o primeiro do tipo realizado no Brasil. Encontraram níveis aumentados de BDNF nos pacientes em comparação com controles saudáveis. Essa associação só era encontrada nos pacientes que haviam utilizado crack nos 30 dias anteriores, não havendo diferença estatisticamente significativa entre os que estavam abstinentes e os controles.

Um estudo com uma amostra de pacientes adultos masculinos dependentes de crack mostrou níveis reduzidos de BDNF nos pacientes no momento da internação, em comparação

a controles (von DIEMEN, et al., 2014). Os níveis de BDNF aumentaram durante a internação até a alta, mas ainda eram significativamente inferiores aos encontrados nos controles saudáveis. Além disso, havia uma correlação entre os níveis de BDNF e o número de pedras de crack consumidas nos 30 dias anteriores à internação, com um maior número de pedras consumidas associado a menores níveis de BDNF.

Outro estudo do mesmo grupo (SORDI, et al., 2014), também com pacientes masculinos internados para desintoxicação de crack, mostrou resultados similares, com níveis de BDNF significativamente menores nos pacientes internados em relação a controles saudáveis e com aumento significativo desses níveis durante a internação, aproximando-se aos de controles a ponto de não haver diferença estatisticamente significativa entre ambos. Além disso, por meio de um procedimento de estratificação de gravidade do uso de crack que levava em consideração o tempo de uso, a precocidade de início de uso e a quantidade média de uso de crack, demonstraram que pacientes menos graves apresentavam maiores níveis de BDNF no momento da alta, em comparação aos menos graves.

Viola, et al. (2014) pesquisaram, em uma amostra de 104 pacientes femininas dependentes de crack internadas, os níveis de um conjunto de neurotrofinas, incluindo o BDNF. Avaliaram também se a presença de trauma na infância se associava a alterações nesses níveis. Encontraram que os níveis de BDNF estavam significativamente mais elevados nas pacientes, tanto no quarto dia da internação como no 18º dia (as duas medições realizadas), sem alteração nos níveis durante a internação e aparentemente sem relação com a presença de trauma na infância.

Os estudos em humanos de BDNF e cocaína, até o momento, restringem-se a adultos (NARVAEZ, et al., 2013; von DIEMEN, 2013; COROMINAS-ROSO, 2013). Estudos em diferentes estágios do desenvolvimento são necessários, pois os níveis de BDNF variam de acordo com a etapa evolutiva. Na gestação, por exemplo, um estudo longitudinal em mulheres normotensas mostrou que os níveis de BDNF no primeiro trimestre são mais baixos em relação aos níveis no 2º e 3º trimestres (GARCÉS, 2014; D'SOUZA, 2014). Os níveis de BDNF no sangue do cordão umbilical aumentam com o aumento da idade gestacional (COUTHAL, 2003; MATOBA, 2009), demonstrando uma correlação positiva com a maturidade neuronal. Durante o desenvolvimento normal do cérebro, o BDNF mostra aumentada expressão em crianças quando ele desempenha um papel crucial na escultura e poda de circuitos sinápticos. No entanto, na idade adulta, a expressão constitutiva de BDNF diminui (KNAPSKA, KACZMAREK, 2004; AID, et al., 2007; GREENBERG, et al., 2009;

COHEN-CORY, 2010; McCARTHY, 2014). Assim, o BDNF mostra-se influenciável pela exposição à cocaína, esperando-se diferentes respostas de acordo com a faixa etária. Como tem um importante papel no desenvolvimento cerebral, é válido conhecer a sua expressão em bebês expostos ao crack/cocaine. O mesmo vale para gestantes, população ainda não avaliada nesse sentido.

Pelo exposto, parece não haver ainda, na literatura, dados que apontem para um comportamento uniforme nos níveis do BDNF periférico em usuários de cocaína e crack. Os diferentes desenhos de estudo e características específicas das amostras não nos permitem unificar os resultados adequadamente. Não há estudos específicos sobre o comportamento dessa neurotrofina em gestantes usuárias de crack.

7 OBJETIVOS

A presente linha de pesquisa tem dois objetivos gerais, contemplados, respectivamente, nos artigos 1 e 2.

1º) Avaliar a ativação inflamatória, a partir de IL-6 e IL-10, em bebês expostos ao crack intraútero em comparação a bebês não expostos, a partir do sangue de cordão umbilical (SCU) e no sangue periférico de suas mães no pós-parto imediato;

2º) Avaliar o EO, por medidas de substâncias reativas do ácido barbitúrico (TBARS) e BDNF- este como um possível marcador de desenvolvimento cerebral, em bebês expostos ao crack intraútero em comparação a bebês não expostos, no SCU e no sangue periférico de suas mães no pós-parto imediato.

8 HIPÓTESE

Hipótese do artigo 1: Bidirecional, em que bebês e mães expostas ao crack apresentarão diferença na ativação inflamatória em comparação às mães e aos bebês não expostos.

Hipótese do artigo 2: Para o TBARS em bebês, trabalha-se com uma hipótese bidirecional, em que os bebês com exposição intraútero à cocaína podem:

a) ter maior EO pelo efeito direto da cocaína - pela contração dos vasos uterinos e placentários com conseqüente hipóxia ao feto; ou pela toxicidade de seus metabólitos;

b) ter menor EO, ou ausência de diferença com o grupo controle, caso defesas antioxidantes endógenas sejam mobilizadas.

Para as puérperas e TBARS, espera-se uma diferença entre os grupos, bidirecional.

Para o BDNF, espera-se que os bebês expostos apresentem maiores níveis de BDNF em relação aos não expostos (unidirecional). Para as puérperas, espera-se uma diferença entre os grupos, bidirecional.

9 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Neste projeto, o processo de consentimento informado consistiu de um diálogo com as potenciais participantes sobre os objetivos, riscos e benefícios do estudo, além de explicação sobre a participação das mesmas no projeto. Foi fornecido um material impresso com os dados do estudo e foram solicitadas, após aceite para participação no estudo, a leitura e a assinatura do TCLE diferenciado para casos e controles, conforme anexos.

Este projeto está de acordo com a regulamentação 196/96, que regulamenta a pesquisa em seres humanos no Brasil. De acordo com as normas de pesquisa em saúde do Conselho Nacional de Saúde, o exame de fluidos corporais não é invasivo, a entrevista e o exame físico são considerados de risco mínimo para o paciente.

O nível de desconforto previsto para a intervenção é aceitável, e os benefícios potenciais sobrepõem esse nível de desconforto. Este projeto foi submetido ao Comitê de Ética e Pesquisa do HCPA com o título “Avaliação dos níveis séricos das neurotrofinas BDNF e nt-3 (neurotrofina 3), das citocinas IL-4 (interleucina-4) e IL-6 (Interleucina-6), (TNF-ALFA) fator de necrose tumoral, TRAP (potencial reativo antioxidante total), TBARS (substâncias reagentes ao ácido tiobarbitúrico) e PCC (conteúdo de proteína carbonil) em gestantes usuárias de crack e no sangue do cordão umbilical (SCU) dos seus filhos”; projeto número 11-0095.

Apresenta-se nos anexos um artigo suplementar (Artigo 3), Relato de Caso, para o qual houve o consentimento da paciente e em que foram tomados os cuidados para não a identificar.

ANEXO 1

CARTA DE APROVAÇÃO DO PROJETO



HCPA - HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
GRUPO DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

COMISSÃO CIENTÍFICA E COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

A Comissão Científica e o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (CEP/HCPA), que é reconhecido pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP)/MS e pelo Office For Human Research Protections (OHRP)/USDHHS, como Institutional Review Board (IRB00000921) analisaram o projeto:

Projeto: 110095

Data da Versão do Projeto: 17/02/2011

Data da Versão do TCLE: 30/05/2011

Pesquisadores:

CLAUDIA MACIEL SZOBOT
FLAVIO KAPCZINSKI
FLAVIO PECHANISKY
VICTOR MARDINI
KEILA MARIA MENDES CERESER
GABRIELLE BOCCHESI DA CUNHA
MARIA ROSA KRAMER IORRA
DANIEL LUDWIG PAIM
LETICIA PAULINO PEREIRA
ROSANA FERNANDA HOCHMULLER FOGAÇA
FERNANDA SCHETTINI ROSA
RODRIGO RITTER PARCIANELLO
NATALIA GAMBONI RODRIGUES
FELIX HENRIQUE PAIM KESSLER
MARIA LUCRECIA SCHERER ZAVASCHI
LUIS AUGUSTO PAIM ROHDE

Título: AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS DAS NEUROTROFINAS BDNF (FATOR NEUROTROFÍCO DERIVADO DO CÉREBRO) E NT-3 (NEUROTROFINA 3), DAS CITOCINAS IL-4 (INTERLEUCINA-4) E IL-6 (INTERLEUCINA-6), (TNF-ALFA) FATOR DE NECROSE TUMORAL, TRAP (POTENCIAL RELATIVO ANTIOXIDANTE TOTAL), TBARS (SUBSTÂNCIAS REAGENTES AO ÁCIDO TIOBARBITÚRICO) E PGC (CONTEÚDO DE PROTEÍNA CARBONIL) EM GESTANTES USUÁRIAS DE CRACK E NO SANGUE DO CORDÃO UMBILICAL (SCU) DOS SEUS FILHOS.

HCPA
Prof. Nadine C. C. ...
Coordenadora do Grupo de ...
e Pós-Graduação



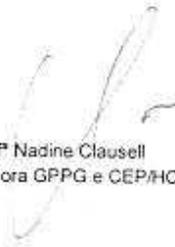
**HCPA - HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
GRUPO DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO**

COMISSÃO CIENTÍFICA E COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Este projeto foi APROVADO em seus aspectos éticos e metodológicos, bem como o respectivo Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, de acordo com as diretrizes e normas nacionais e internacionais de pesquisa clínica, especialmente as Resoluções 196/96 e complementares do Conselho Nacional de Saúde.

- Os membros da Comissão Científica e do Comitê de Ética em Pesquisa não participaram do processo de avaliação dos projetos nos quais constam como pesquisadores.
- Toda e qualquer alteração do projeto, assim como os eventos adversos graves, deverão ser comunicados imediatamente ao CEP/HCPA.
- O pesquisador deverá apresentar relatórios semestrais de acompanhamento e relatório final ao CEP/HCPA.
- Somente poderá ser utilizado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido no qual conste o carimbo de aprovação do CEP/HCPA.

Porto Alegre, 01 de junho de 2011.


Prof. Nadine Clausell
Coordenadora GPPG e CEP/HCPA

ANEXO 2

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - CASOS

(Amostra Casos)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Número do caso no estudo: ____

Você está convidada a participar de uma pesquisa que está sendo realizada no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Trata-se de uma pesquisa envolvendo gestantes usuárias de crack e outras drogas. Estamos estudando o comportamento de determinadas substâncias presentes no sangue que se acredita tenham papel no desenvolvimento do cérebro dos bebês.

Você só participará deste estudo se desejar.

O que você vai ter que fazer?

- Você vai responder perguntas sobre seu estado emocional e dados pessoais.
- Você necessitará coletar sangue (10 mililitros – um copinho medida pequeno) em duas ocasiões: uma vez durante a gravidez, quando entrar na pesquisa, e a outra vez quando nascer seu bebê. Talvez fique um pequeno hematoma (mancha roxa) no local da coleta que em poucos dias desaparecerá.
- Após seu bebê nascer será coletado sangue da sua placenta. Normalmente a placenta e o cordão umbilical são jogados fora (no lixo hospitalar) depois do nascimento do seu filho.

- No caso do seu bebê necessitar coletar sangue para exames por uma indicação médica e sobrar sangue utilizaremos este sangue para nossa pesquisa.

O objetivo do nosso estudo é comparar a medida destas substâncias nos três momentos de coleta mencionados acima. (início do pré-natal, no parto e no sangue do cordão umbilical).

Para que estamos fazendo isso? Para conhecer melhor as condições de saúde das gestantes que usam *crack* e outras drogas e procuram o Hospital de Clínicas, e para pesquisar as alterações que estas substâncias podem apresentar durante a gestação. Este conhecimento poderá ser bastante útil para você, para seu bebê e para outras gestantes em situação semelhante no futuro.

O único risco a sua participação neste estudo é um possível desconforto ao responder as perguntas feitas pelo entrevistador.

Neste momento a senhora e seu bebê não terão benefícios diretos desta pesquisa, mas através de sua participação, futuras gestantes usuárias de crack e seus bebês poderão ser beneficiadas.

As suas informações pessoais serão sempre tratadas em sigilo. Os resultados do estudo poderão ser publicados em revista científica ou submetidos a discussão com profissionais da saúde, sempre sem citar seu nome, do seu bebê, ou qualquer outra forma de identificação.

Se você decidir não participar mais em qualquer momento deste estudo, isto não prejudicará seu atendimento no HCPA.

O projeto de pesquisa foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA.

Esta pesquisa não acarretará nenhum gasto financeiro para a Senhora.

Comitê de Ética em Pesquisa
GPPG/HCPA

VERSÃO APROVADA

01, 06, 2011

110095 TA/V

Eu, _____, declaro que fui informada dos objetivos e de como vou participar deste estudo de forma clara e detalhada. Todas minhas dúvidas foram respondidas e sei que poderei solicitar novos esclarecimentos a qualquer momento. Também fui informada que receberei uma via deste documento.

Porto Alegre, _____ de _____ 2011.

Para esclarecimento de dúvida contatar Comitê de Ética do HCPA
Telefone: 3359 8285

Pesquisador responsável pelo estudo:

Dr. Luis Augusto Paim Rohde Serviço de Psiquiatria da Infância e da Adolescência do HCPA - Sala 400N - 4º andar Norte
Telefone: 3359 8294 / 3359 8413

Nome do participante: _____

Assinatura do participante: _____

Data: ____/____/____

Nome do Representante Legal: _____

Assinatura do Representante Legal: _____

Data: ____/____/____

Nome do pesquisador que aplicou este Termo de Consentimento:

Assinatura do pesquisador que aplicou o Termo de Consentimento:

Data: ____/____/____

Comitê de Ética em Pesquisa
GPPG/HCPA
VERSÃO APROVADA
01/06/2011
110095 TRV

ANEXO 3

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - CONTROLES

(Amostra Controles)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Número do caso no estudo: ____

Você está convidada a participar de uma pesquisa que está sendo realizada no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Trata-se de uma pesquisa envolvendo gestantes. Estamos estudando o comportamento de determinadas substâncias presentes no sangue que se acredita tenham papel no desenvolvimento do cérebro dos bebês.

Você só participará deste estudo se desejar.

O que você vai ter que fazer?

- Você vai responder perguntas sobre seu estado emocional e dados pessoais. Também solicitaremos uma amostra da sua urina para comprovar que você não usa drogas.

Em algumas situações o sangue do cordão umbilical do seu bebê que você doou ao Banco de Sangue de Cordão Umbilical e Placentário do HCPA não será aproveitado. Este sangue do cordão umbilical, juntamente com o que foi coletado de você para exames serão eliminados, jogados fora no lixo hospitalar. Utilizaremos este sangue para nossa pesquisa.

Este estudo não influenciará no aproveitamento do sangue que você doou para o Banco de Sangue do Cordão e Placentário.

Ou seja, você não sofrerá nenhuma coleta de sangue a mais que qualquer outra gestante que doe sangue do cordão umbilical necessitaria coletar.

- No caso do seu bebê necessitar coletar sangue para exames por uma indicação médica e sobrar sangue utilizaremos este sangue para nossa pesquisa.

O objetivo do nosso estudo é comparar a medida destas substâncias nos dois momentos de coleta mencionados acima (durante o período próximo ao parto e no sangue do cordão umbilical).

O único risco a sua participação neste estudo é um possível desconforto ao responder as perguntas feitas pelo entrevistador.

Neste momento a senhora e seu bebê não terão benefícios diretos desta pesquisa, mas através de sua participação, futuras gestantes usuárias de crack e seus bebês poderão ser beneficiados.

De maneira indireta como benefício você receberá uma avaliação psiquiátrica e, se for detectada alguma condição que necessite tratamento, enviaremos nossos achados para a unidade básica de saúde que lhe atenderá.

Para que estamos fazendo isso? Para conhecer melhor as condições de saúde das gestantes que procuram o Hospital de Clínicas, e para pesquisar as alterações que estas substâncias podem apresentar durante a gestação. Este conhecimento poderá ser bastante útil para você, para seu bebê e para outras gestantes em situação semelhante no futuro.

A participação neste estudo não agrega riscos para você e seu bebê, e pode potencialmente trazer benefícios para sua saúde, sua qualidade de vida e para a saúde e o desenvolvimento do seu bebê.

As suas informações pessoais serão sempre tratadas em sigilo. Os resultados do estudo poderão ser publicados em revista científica ou submetidos a discussão com profissionais da saúde, sempre sem citar seu nome, do seu bebê, ou qualquer outra forma de identificação.

Comitê de Ética em Pesquisa
GPPG-HCPA

VERSÃO APROVADA

01/06/2011

110095 TAV

Se você decidir não participar mais em qualquer momento deste estudo, isto não prejudicará seu atendimento no HCPA.

O projeto de pesquisa foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA.

Esta pesquisa não acarretará nenhum gasto financeiro para a Senhora.

Eu, _____, declaro que fui informada dos objetivos e de como vou participar deste estudo de forma clara e detalhada. Todas minhas dúvidas foram respondidas e sei que poderei solicitar novos esclarecimentos a qualquer momento. Também fui informada que receberei uma via deste documento.

Porto Alegre, _____ de _____ 2011.

Para esclarecimento de dúvida contactar Comitê de Ética do HCPA
Telefone: 3359 8285

Pesquisador responsável pelo estudo:

Dr. Luis Augusto Paim Rohde Serviço de Psiquiatria da Infância e da Adolescência do HCPA - Sala 400N - 4º andar Norte
Telefone: 3359 8294 / 3359 8413

Nome do participante: _____

Assinatura do participante: _____

Data: ____ / ____ / ____

Nome do Representante Legal: _____

Assinatura do Representante Legal: _____

Data: ____ / ____ / ____

Nome do pesquisador que aplicou este Termo de Consentimento: _____

Assinatura do pesquisador que aplicou o Termo de Consentimento: _____

Data: ____ / ____ / ____

Comitê de Ética em Pesquisa
GPPG/HCPA

VERSÃO APROVADA

01, 06, 2011

110095 TRV

ANEXO 4

E-MAIL DE ACEITAÇÃO PARA PUBLICAÇÃO DO ARTIGO PELA TRENDS IN PSYCHIATRY AND PSYCHOTHERAPY

18-Dec-2015

Dear Dr. Pianca:

It is a pleasure to accept your manuscript entitled "IL-6 and IL-10 levels in the umbilical cord blood of newborns with history of crack/cocaine exposure in utero: a comparative study." in its current form for publication in the Trends in Psychiatry and Psychotherapy.

Thank you for your fine contribution. On behalf of the Editors of the Trends in Psychiatry and Psychotherapy, we look forward to your continued contributions to the Journal.

Sincerely,
Dr. Elisa Brietzke
Associate Editor, Trends in Psychiatry and Psychotherapy
elisabrietzke@hotmail.com

Entire Scoresheet:

ANEXO 5

MATERIAL COMPLEMENTAR – ARTIGO 3

Abordagem terapêutica de puérpera usuária de crack

Maria Lucrecia Scherer Zavaschi*

Thais Anzzulin Ayub **

Victor Mardini***

Gabrielle Bocchese da Cunha****

Luis Augusto P. Rohde*****

Claudia Maciel Szobot*****

*Médica psiquiatra pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul, psicanalista pela Sociedade Psicanalítica de Porto Alegre, professora adjunta do Departamento de Psiquiatria e Medicina Legal da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, coordenadora da equipe de Psiquiatria da Infância e Adolescência do Centro de Atenção Psicossocial da Infância e Adolescência e do Ambulatório Pais e Bebês do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS, Brasil.

**Graduanda em Psicologia pela Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

***Médico Pediatra (SBP), Psiquiatra (ABP), Psiquiatra Contratado do Serviço de Psiquiatria da Infância e Adolescência do HCPA. Professor convidado do CELG. Membro Aspirante Graduado da SPPA. Doutorando do Programa de Pós Graduação em Psiquiatria da UFRGS. Porto Alegre, RS, Brasil.

**** Doutora em Pediatria pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul; Pediatra do Programa de Atendimento a Bebês Expostos a Substâncias Químicas do Hospital Materno Infantil Presidente Vargas, de Porto Alegre, pesquisadora do Centro de Pesquisa em Álcool e Drogas da UFRGS.

***** Mestre e Doutor em Medicina pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Professor Titular de Psiquiatria do Departamento de Psiquiatria e Medicina Legal da UFRGS. Vice-Diretor do Instituto de Psiquiatria do Desenvolvimento para Infância e Adolescência (inpd).

***** Mestre, Doutora com pós-doutorado em Ciências Médicas: Psiquiatria, pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Médica contratada do HCPA, Serviço de Psiquiatria da Infância e Adolescência, Unidade de Álcool e Drogas, e pesquisadora do Programa de Déficit de Atenção/Hiperatividade - HCPA e do Centro de Pesquisa em Álcool e Drogas (CPAD), HCPA.

RESUMO

Este é o relato do atendimento de uma das mães dependentes do crack e seu bebê que frequentam o ambulatório de Psiquiatria da Infância e da Adolescência do HCPA. Esta específica abordagem terapêutica visa atender ao bebê ainda antes do nascimento, a fim de preservar um de seus direitos básicos, que é o de não ser intoxicado tão prematuramente.

Palavras-chave: Gestantes, Bebês, Cocaína Crack, Terapêutica.

ABSTRACT

This is the report of the treatment of one of the crack-dependent mothers and her baby who attended the Childhood and Adolescence Psychiatry outpatient clinic of the HCPA. This specific approach aims at attending the baby, even before birth, in order to preserve one of his/her basic rights, which is: not be intoxicated so prematurely.

Key Words: Pregnant Women, Babies, Crack Cocaine, Therapeutics.

INTRODUÇÃO

Este é o relato do atendimento de uma das mães dependentes químicas de crack, maconha, e álcool e em tratamento prévio com Lítio e Clorpromazina que frequentou o Ambulatório de Psiquiatria da Infância e Adolescência do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Trata-se de um trabalho que se propõe a atender ao bebê, ainda no ventre de sua mãe, em uma de suas mais básicas condições de sobrevivência, que é a do direito de se desenvolver sem ser intoxicado por drogas tão prematuramente. Propõe-se também a acompanhar a dupla mãe-bebê em seus primeiros meses de vida. O artigo ressalta os principais dados da história dessa paciente, que, proveniente de meio social e familiar violento e caótico, dependente há quinze anos do crack, conseguiu emergir dessa situação, após prolongada internação, participando de um atendimento de grupo conjuntamente com seu bebê e outras gestantes e puérperas, também dependentes.

A MÃE

Rita, aos trinta e dois anos, chegou ao Grupo Operativo de Psicoeducação para Gestantes e Puérperas Usuárias de Substâncias Psicoativas por recomendação da psiquiatra e da pediatra que a atenderam no Hospital Presidente Vargas de Porto Alegre, no qual foi internada, na Unidade de Psiquiatria, após tentativa de suicídio. Nessa internação, permaneceu voluntariamente, para a desintoxicação por uso de crack, no ano de dois mil e oito, até o nascimento de seu filho. Imersa na negligência e na solidão, que pela vida a acompanharam, buscou nessa oportunidade, pela primeira vez, lutar contra sua dependência química e estabelecer-se, finalmente, na postura de progenitora de sua família.

Os dados que se seguem foram colhidos ao longo de anos, uma vez que a complexidade de sua história só veio à tona à medida que ela adquiriu laços de confiança com a equipe.

Sua mãe, que engravidou aos quinze anos, tentou abortá-la. Após a tentativa frustrada, Rita nasceu, tendo sido entregue a uma tia, irmã mais velha de sua mãe, pois sua mãe era muito jovem e inexperiente. Rita relata que sentia muita falta da mãe durante toda a primeira infância. A tia, apesar de atendê-la em suas necessidades básicas, era alcoolista e costumava

incumbi-la de comprar cachaça em um armazém frequentado por homens, alcoolizados e desrespeitosos, que não perdiam oportunidade de dizer-lhe gracinhas e palavras obscenas. No caminho de volta para casa, ela bebia parte da cachaça e substituía o volume consumido por água, pois ficava curiosa pelos “bons efeitos” da tal bebida. Passados nove anos, essa tia veio a falecer de cirrose. Rita lamentou a morte da tia, pois com ela nunca passara fome nem brutalidades físicas.

A circunstância de quase orfandade levou-a a ter que morar com a mãe e seu companheiro, homem inescrupuloso e perverso. Sua mãe também é alcoólatra e impulsiva, irritando-se facilmente com a filha. Rita relata que costumava apanhar violentamente da mãe. O padrasto procurava resgatá-la das surras. No entanto, tinha um ritual de sedar a mãe e abusar sexualmente da menina. No início, tocava suas partes íntimas.

Quando a menina revelou o abuso à mãe, esta se indignou, dizendo que ela mentia e desejava destruir seu casamento. Diante da categórica negação da mãe, o padrasto viu-se livre e, vingativo, estuprou-a, não sem antes sedar a mãe. Revoltada, Rita tornou-se uma menina inquieta, irreverente, agressiva, em casa e no colégio. Nessa época, acabou sendo expulsa do colégio, devido a sua agitação, postura desafiadora e ao mau comportamento. Para preservar o casamento, a mãe de Rita colocou-a em um internato.

O padrasto, após alguns anos, deixou a mãe de Rita para juntar-se à tia dela, irmã bem mais nova que sua mãe. O novo casal, juntamente com os filhos que foram nascendo, passou a viver no mesmo terreno em que moravam Rita e a mãe, pois ambas dependiam desse local para morar. O constrangimento e o rancor acompanham Rita até hoje.

Ao sair do internato, com quinze anos, Rita foi trabalhar como empregada doméstica. Neste período, conheceu seu primeiro companheiro, que vivia na clandestinidade, envolvido com tráfico e jogos ilegais.

Ele a convidou para participar de um de seus jogos. Essa participação levou-a a perder todo seu salário. O rapaz propôs favores sexuais para ressarcir-la do prejuízo. Chegando ao motel, percebeu que ele injetava-se cocaína. Rita lhe perguntou o motivo de tal conduta, ao que ele respondeu que assim procedia devido a um sentimento de intensa solidão.

Relatou o ocorrido ao grupo, lamentando sua ingenuidade ao pensar que poderia ajudá-lo. “Eu disse para ele não usar mais drogas, pois, a partir dali, ele não precisaria mais ficar só, eu estaria com ele”. O resultado foi muito pior: ele não só não parou de usar a droga como ela, para acompanhá-lo, passou a cheirar cocaína e a dormir com ele em motéis. Hoje,

Rita diz que se tivesse alguém para buscar apoio, familiar ou não, não teria ficado tão vulnerável. Mas simplesmente não tinha a quem recorrer.

Rita logo ficou viciada. Os dois usavam cocaína diariamente, ele sob a forma injetável, e ela sob a forma inalada. Nesta época, contraiu HIV. E, como sua mãe, Rita concebeu, com esse homem, sua primeira filha, ainda aos quinze anos. O rapaz nunca a ajudou a cuidar da filha. Ao contrário, por estar envolvido com roubos e tráfico, foi preso diversas vezes.

Enquanto o companheiro estava na prisão, Rita conheceu outro homem, que veio a ser o pai de sua segunda filha. Com o passar do tempo, para criar as duas filhas, trabalhou como doméstica, deixando-as com uma babá, que também foi abusada por esse segundo companheiro. Por este motivo, separou-se pela segunda vez, pois temia que ele também pudesse abusar de suas filhas.

Subsequentemente, passou a frequentar festas e a usar crack. Para financiar sua droga e levar algum dinheiro para a mãe, que na ocasião ficava com suas filhas, prostituía-se e acabava, muitas vezes, por dormir nas ruas, descuidando-se da saúde e da higiene.

Nessa mesma época, conheceu seu terceiro companheiro, usuário de crack, perverso e violento. Este foi o pai de seu terceiro filho, João. Não se sabia grávida até a tentativa de suicídio, ao atear-se fogo, após ter derramado álcool no corpo. Relata que tentou se matar por ser viciada havia quinze anos, era um “trapo humano”, “um bicho” que não tinha mais nada além de vergonha e compulsão pela droga. Considerava que o suicídio seria um alívio para si e para sua família.

A internação de emergência deveu-se à violenta tentativa de suicídio. Pelo fato de permanecer internada até o parto, a dupla, mãe e bebê, recebeu atendimento desde a gestação até o momento do nascimento, por parte da pediatra, pesquisadora do grupo.

A pesquisadora realizou o exame pediátrico: ele foi um bebê eutrófico, apresentou apgar 9 e 10 (com líquido meconial). Foram realizadas avaliações de rotina que incluíram avaliação cardiológica, visual, auditiva, ecografia cerebral, sendo todas normais. Na aplicação da NNNS*, apresentou hipertonia marcada, moderada hiperreflexia, aumento dos movimentos e choro agudo acompanhado de sinais de estresse e ou abstinência com náuseas, bocejos, espirros, choro agudo, tremores e evitação do olhar ao exame. O exame foi realizado na presença da mãe que foi orientada sobre os achados e de como poderia lidar com a sensibilidade de seu bebê. Aos dois meses, o bebê seguia bem cuidado. Aos três meses, seguia apresentando desenvolvimento neuropsicomotor. Até os dois anos, foi acompanhado pela pediatra, apresentando boa evolução e melhora do crescimento.

A relação que se estabeleceu com esta pediatra foi facilitadora de um bom vínculo dessa mãe com seu bebê. A pediatra desempenhou um papel maternal para com ela. Constituiu-se uma boa figura de identificação, que, ao invés de alijá-la de seu bebê, como seria rotina nos hospitais brasileiros, ao contrário, reforçou-a em suas capacidades, apontando igualmente as competências do bebê, para o processo de maturação. A paciente não só saiu do hospital com seu filho, como também demonstrou grande satisfação em poder fazê-lo. Apresentava afeição e bons cuidados de higiene para com seu bebê, embora a guarda tenha sido designada, provisoriamente, a uma de suas tias.

A puérpera era assídua e pontual nas consultas pediátricas, seguia com regularidade as recomendações prescritas. Sua atitude construtiva e perseverante motivou a pediatra a convidá-la a participar do Grupo Operativo Psicoeducativo para Gestantes e Puérperas Dependentes de Substâncias Psicoativas, agora, na qualidade de mãe colaboradora. Sua experiência, altamente positiva, e bastante diferente de outras gestantes e puérperas usuárias de substâncias psicoativas, poderia auxiliar outras mães a resgatarem a esperança de abandonar o vício.

Sempre comparecia ao grupo com seu bebê, sendo cuidadosa com ele. Trocava suas fraldas, dava-lhe mamadeira, tecia elogios ao seu desenvolvimento, e falava com ele olhando-o nos olhos. Essa atitude foi sempre grandemente estimulada por todos os técnicos.

Nos primeiros meses de sua participação, após faltar a um dos grupos, relatou, de forma quase casual, que naquela semana havia faltado devido à morte do marido. Presenciou seu assassinato, à queima-roupa, provavelmente por dívidas do tráfico. Apesar de não desejar esse fim para ele, acredita que sua morte prematura e o conseqüente afastamento do círculo de relações com traficantes e usuários facilitaram muito sua abstinência. Ela tem sido a frequentadora mais assídua do grupo até a presente data. Diante das novas gestantes que chegam ao grupo, costuma ressaltar a importância do terceiro filho, João, como grande motivador para manter-se abstinente. Porém, durante o tratamento no grupo, que já dura quatro anos, Rita recaiu no crack por três vezes. As três situações ocorreram na vigência do álcool, em festas, em companhia de pessoas que usavam crack. Essas recaídas foram breves, durando dois ou três dias. No momento em que se propôs a abandonar o hábito da bebida e começou a tomar regularmente suas medicações, Propranolol, Fluoxetina 20mg e Clorpromazina 25mg, além das medicações antirretrovirais que lhe foram prescritas no posto de saúde, não mais recaiu no crack.

Ao deixar o crack, aproximou-se das filhas, Maria, de dezoito anos, e Helena, de onze. Rita, sentindo-se reconhecida em sua capacidade de auxiliar outras gestantes e mães, convidou sua mãe e suas filhas a comparecerem a várias reuniões. Uma dessas reuniões foi marcante para todos, técnicos e pacientes, pois a jovem de dezoito anos relatou de forma contundente e emocionada seus ressentimentos pelo desamparo que sentira devido ao abandono materno. Trata-se de uma moça altamente resiliente, articulada, que pratica atletismo e, na ocasião, estava no terceiro ano do ensino médio e pleiteava um lugar na universidade. Relata que o esporte a ajudou muito a enfrentar suas tristezas.

Da mesma forma que com as filhas, Rita conseguiu resgatar o tênue relacionamento que mantinha com a mãe, trazendo-a com frequência quinzenal ao grupo, também com objetivo de estimulá-la a parar com o abuso de álcool. Nessa ocasião, a mãe de Rita pôde relatar também seu desespero, por semanas e meses, devido ao desaparecimento da filha, inclusive revisando os cadáveres no Instituto Médico Legal de Porto Alegre, para ver se a encontrava.

Com sua progressiva evolução no grupo, a manutenção de sua abstinência, a melhora de seus cuidados pessoais e familiares e a melhora de sua autoestima, passou a gerenciar melhor sua vida. Com a pensão que recebera, comprou um apartamento na planta, e o grupo acompanha com entusiasmo suas conquistas.

Em meados de 2013, recaiu no álcool, com um novo companheiro que tem o hábito de tomar cerveja nos fins de semana. Ela minimizava o fato diante das intervenções do grupo, dizendo que se tratava de um hábito social. Apesar de entender que o dependente químico é um doente, que precisa sempre estar alerta para não recair, e descrever os malefícios da doença, ainda negava o prejuízo que o álcool poderia acarretar em pessoa tão vulnerável quanto ela. Após ameaça de suicídio da filha menor diante do abuso de álcool da mãe e das manifestações do grupo, ela resolveu parar de beber. Atualmente, está novamente abstêmia de álcool. Segue com bom vínculo com a mãe e os filhos. Todavia, é frequente a paciente dizer que não recaiu com crack, como se recaídas com álcool fossem aceitáveis. Neste período, mudou-se a medicação para Ácido Valpróico e Risperidona.

O GRUPO

Diante das limitações dos recursos disponíveis na rede pública brasileira e da enorme dificuldade de tratar de gestantes usuárias de crack, além do conhecimento de que os períodos embrionário e da lactação representam janelas cruciais para o desenvolvimento do indivíduo, o presente grupo de trabalho procurou realizar, em caráter experimental, uma intervenção terapêutica com estas mulheres. A intervenção se propõe a trabalhar com grupos operativos de reflexão, de caráter psicoeducativo. O grupo é aberto, de maneira que as pacientes podem trazer seus familiares, tantos e quando quiserem. A condição para a entrada no grupo é de que as gestantes ou puérperas sejam dependentes de crack. Algumas referências, porém, são estáveis e previsíveis. Os grupos são realizados nas quintas-feiras, das dez horas ao meio-dia, em local estabelecido, com equipe permanente.

A equipe embasou-se em diversos autores, entre eles Pichón Rivière¹, que entende por grupo: indivíduos que possuam necessidades semelhantes, reunidos para realizar uma tarefa específica. Mesmo que haja um objetivo mútuo, cada integrante do grupo é único e possui um papel distinto. O mesmo dissertou sobre Grupos Operativos, apresentando-os como grupos de trabalho que possuem também uma função terapêutica, pois, além da tarefa, o grupo auxilia na gestão de ansiedades, na quebra de estereótipos e na superação da resistência a mudanças. Um dos pontos altos da teoria deste autor são os estudos sobre os papéis dos grupos. Rivière¹ refere que, em determinados momentos, os integrantes acabam assumido papéis que podem ser rotativos. Os papéis de líder, sabotador, bode-expiatório, representante do silêncio e porta-voz são representações de aspectos grupais latentes. O líder, por exemplo, busca a mudança, ajuda o grupo a levar a tarefa a diante e arrisca-se diante do novo. Faz-se depositário de aspectos positivos do grupo.

Grupos Operativos abrangem diferentes modalidades. O grupo eleito pela equipe de trabalho é denominado “Grupo de Reflexão”. Essa modalidade possibilita aos integrantes uma maior reflexão sobre sua vida, permitindo uma abordagem diferenciada dos fatos. Tem como finalidade servir como instrumento de primeira grandeza para a área do ensino-aprendizagem, isto é, da educação^{2,3}. A educação é uma característica intrínseca ao grupo. A partir da psicoeducação, as pacientes aprendem a respeito de seu próprio funcionamento psíquico, sua doença e tratamento. A instrução didática é empregada de diversas formas na terapia de grupo: transferindo informação, alterando padrões de pensamento destrutivos, estruturando o

grupo e explicando a respeito da doença.⁴ A psicoeducação permite também que a paciente possa dirimir suas dúvidas, pois estas são geradoras de grandes ansiedades.

O grupo de reflexão pode ainda constituir-se um espaço “continente”², no qual são depositadas as ansiedades dessas mães, que são recebidas pelos terapeutas, que, por sua vez, tentam entendê-las e decodificá-las, para devolvê-las de forma mais compreensível. Os grupos constituem-se em uma oportunidade de experimentação, protética, de reedição de uma experiência familiar diferente da original, na qual as figuras representacionais de pai, mãe e irmãos ressurgem a partir da transferência, podendo ser entendidas por seus participantes, propiciando a veiculação das ansiedades psicóticas⁵ que subjazem às patologias das adições.

Em raros momentos, também foi possível, com algumas destas pacientes, encontrar as motivações inconscientes do uso de drogas, na medida em que se encontravam as identificações com os agressores, pais ou mães, e que estas situações, de abandono e maus-tratos, se reeditaram agora, com seus filhos e consigo próprias. A compreensão das motivações inconscientes de seus atos permitiu que elas se aliviassem de suas angústias e assim descobrissem como poderiam direcionar suas vidas, a partir da abstinência.

O grupo favoreceu também o estabelecimento de novos vínculos³ entre pessoas atribuladas pelos mesmos problemas ou portadoras de patologias graves. Propiciou ainda o estabelecimento de vínculos com profissionais que não as acusavam, como estavam habituadas até então. Ao contrário, buscavam entendê-las e sinalizar seus recursos e as habilidades que poderiam ser desenvolvidas. Especialmente as habilidades maternas que eram latentes, mas que estavam obstruídas por identificações primitivas de abandono e maus tratos.

O bebê como catalisador

A presença do bebê no setting terapêutico propicia e evocação de sentimentos muito primitivos relativos às ansiedades maternas, devido às identificações projetivas e à dimensão transgeracional nas patologias relacionais precoces. Selma Fraiberg⁶ criou a metáfora “fantasmas no quarto do bebê” para identificar a precipitação de inquietantes objetos internos dos pais, que são carregados ao bebê desde sua gestação e nascimento. Nesse sentido, o bebê se constitui em um catalisador de conflitos, bem como facilitador de entendimento e esperança de mudanças. Por essa razão, as terapias conjuntas de pais e bebês favorecem resultados mais rápidos em termos de entendimento dos conflitos que envolvem a mãe e seus antigos objetos

primários. Essas terapias costumam ser breves e visam liberar o bebê dessas paralisantes identificações projetivas que podem dificultar seu desenvolvimento.^{7,8} No entanto, em se tratando de patologias mais graves, como no caso de mães aditas a drogas, o curso do tratamento deve ser bem mais longo, tendo em vista os enormes riscos de recaídas dessas mães e consequentes abandonos ou agravantes como maus tratos, em reedição a vivências anteriores.

Alguns técnicos da presente experiência terapêutica já haviam tido a oportunidade de trabalhar com duplas de mães-bebês no Ambulatório de Pais e Bebês do HCPA⁸ e também de aplicar essa mesma técnica a grupos de Pais e bebês de risco, bem como a grupos de bebês institucionalizados e seus cuidadores.

Um dos objetivos dos grupos de pais e bebês é o de propiciar a facilitação do vínculo entre a mãe e o bebê, uma vez que se trata de elemento vital para o desenvolvimento de todo indivíduo. Sabe-se que os vínculos existem desde a vida intrauterina. Há uma notável continuidade entre a vida fetal e a vida pós-natal. Aspectos constitucionais do bebê vão sendo estruturados a partir de sua bagagem genética e do ambiente que vai se apresentando durante todo o período gestacional, bem como sua continuidade, no período pós-natal.⁹

A equipe de trabalho lançou a hipótese de que a presença do bebê poderia constituir-se em um catalisador vital dos afetos dessas mães, bem como um estimulante derradeiro para o resgate de suas mães.

Abuso, violência e negligência intrafamiliar, uma constante

A pobreza e a baixa escolaridade contribuem para a entrada no grupo de risco de dependência química, negligência, abuso e maus tratos. Os lares caóticos dos quais provém as mulheres dependentes químicas apresentam infâncias permeadas de primitivos abandonos, abusos sexuais e violência. Para enfrentar tais situações traumáticas, mobilizam os mais primitivos mecanismos de defesa. Com frequência, essas mulheres se valem da negação, da identificação com os agressores, da negação maníaca. Há uma dificuldade intrínseca de enfrentamento de lutos e perdas, tamanha a frequência com que os sucessivos traumas incidiram sobre suas infâncias. Daí que, com frequência, o estupro, a negligência, maus tratos físicos e assassinatos sejam considerados situações cotidianas, deixando a conotação do extraordinário. O trauma é regra nestas pacientes. A sucessão de traumas também. O

esgotamento das reservas vitais vai gradativamente dando lugar a uma mórbida identificação com seus agressores.

O trauma seria compreendido como um choque violento, capaz de romper a barreira protetora do ego, podendo acarretar perturbações duradouras sobre a organização psíquica do indivíduo¹⁰. Segundo Freud (*op.cit*) o trauma pode se referir a um acontecimento externo ou a um acúmulo deles. Assinalou ainda o duplo destino do trauma: aquele que estrutura e organiza o ego e o trauma negativo, que se torna um verdadeiro entrave para o desenvolvimento do psiquismo, que impede o processo de pensar, levando em alguns casos à devastadora desorganização do ego. Seria “aquilo que chega ao sujeito de fora dele, sem que consiga ‘incorporar’ tal ocorrência ao seu psiquismo. O trauma, assim, causa aturdimento e fica, na vida do sujeito, enquistado como um corpo estranho sem sentido e sem elaboração”.¹¹ As consequências do trauma dependerão dos recursos psíquicos prévios de cada indivíduo. Os traumas, incidindo sobre um ego frágil, poderão levar ao desenvolvimento de patologias.

O abuso sexual infantil é uma violência desigual, proveniente de uma atitude prepotente e perversa por parte do abusador. A gravidade das consequências do trauma dependem de vários fatores, entre eles a idade da criança, o grau de intimidade com o abusador, da credibilidade que a criança obtém de seus cuidadores ao revelar o abuso, entre outros. O incesto ou qualquer outro tipo de abuso sexual nos primeiros anos de vida destroem a autoestima da criança, que não se sente mais com o direito de ser protegida. A confusão de seu pensamento, o ataque às suas percepções e a dificuldade em identificar seus sentimentos levam-na a uma situação de miséria humana, que foi denominada por Shengold¹² de “assassinato da alma”.

Uma estrutura familiar caótica, onde não existam relações coesas entre seus membros, pode levar a criança à nefasta experiência de abusos físicos e sexuais. É comum que, neste ambiente, as mães, ao se tornarem cientes do incesto, ignorem-no, temendo atitudes violentas por parte do companheiro.¹³

O restabelecimento dos vínculos

A terapia de grupo opera de diversas maneiras. De momento, este trabalho se dispõe a apresentar apenas alguns recortes da função “continente” que o grupo terapêutico significou para essa paciente e, conseqüentemente, para seu bebê. Oportunizou o estabelecimento de

novos vínculos positivos com técnicos e companheiras de grupo. A compreensão de suas vivências de abandono e abuso possibilitou o restabelecimento dos antigos vínculos, que nunca haviam se estabelecido ou que haviam sido rompidos pelo uso da droga. Mesmo frágeis, esses vínculos vêm a ser estruturantes, tanto para essa paciente quanto para seu bebê.

A evolução do presente caso clínico se destaca pela manutenção da abstinência dessa mãe. Embora a abstinência tenha sido relativa, tendo tido três pequenas recaídas em quatro anos, sua perseverança é notável. Sabe-se da enorme dificuldade que é o abandono do uso do crack pela maioria dos adictos. No início de seu tratamento em ambulatório, Rita deixava evidente sua ambivalência acerca da droga. Apresentava o ardente desejo de nunca mais voltar a usá-la, ressaltando todas as vantagens dessa conquista, como a alegria de ter o filho. Ao mesmo tempo, relatava a tentação constante desde que saía de casa, pela manhã, para trabalhar. A maioria de seus vizinhos era usuária ou traficante. Até a poluição dos ônibus da cidade lembrava-lhe o cheiro do crack fumado, provocando-lhe a lembrança ou até “fissura”.

No começo de suas participações no grupo, assumia uma postura cautelosa quanto a sua história. Mais observava que falava. Na medida em que foi adquirindo confiança nos coordenadores do grupo e em suas parceiras de infortúnio, e, sobretudo, percebendo que não era acusada por sua doença, sendo aceita, na sua individualidade, com seus diagnósticos* e com seus recursos de ego, tornou-se falante e muito participativa. Assumiu logo um papel de liderança, buscando estimular outras gestantes e puérperas a suspenderem o uso do crack. Foi desvelando sua história, ressaltando suas progressivas conquistas, testemunhando a possibilidade de sobressair-se à droga. Se ela conseguia livrar-se, suas colegas também conseguiriam. Um esboço de reparação se delineava com esses reiterados diálogos de encorajamento para com suas colegas de grupo. Trazia reiteradas vezes o tema dos traumas causados pelos sucessivos abandonos de sua infância, até o abuso sexual que sofrera por parte do padrasto e a desilusão com a mãe, quando esta não acreditou em sua denúncia, mandando-a para um internato, preferindo o abusador à própria filha. Esses relatos tinham eco nas demais participantes, pois sua história era a história de suas colegas de grupo. As drogas para elas eram como anestésicos, baniam seus passados e davam-lhes a impressão de poder, euforia e bem estar. Essas defesas maníacas estavam sempre presentes na argumentação pelo uso da droga.

Na tentativa de compreender a adição compulsiva de Rita, encontra-se, como primeiro fator de risco, o uso da própria droga, que entra no circuito cerebral de recompensa, estimulando os receptores de dopamina, conferindo-lhe o caráter aditivo. Trata-se do mesmo

circuito de recompensa que concorre, juntamente com outros, para a manutenção da vida, ou seja, o da alimentação e o da libido.^{14, 15} O segundo fator de risco para tão intensa e duradoura adição deve-se ao substrato genético da família. Os demais fatores de risco estão associados às terríveis condições ambientais às quais essa mulher foi submetida, desde sua vida intrauterina. Entre elas, parecem ter tido forte influência a gravidez indesejada na adolescência da mãe, o alcoolismo desta, os sucessivos abandonos, a violência física, além do abuso sexual na infância. A própria paciente relata intensa sensação de vazio e sofrimento devido à constante ausência de figuras parentais, desde o início de sua vida.¹⁶

A bebida aparece há muito tempo na literatura como uma possibilidade de preenchimento do vazio e também como uma fuga do sofrimento, sem a necessidade da concorrência de outra pessoa.¹⁷ Neste caso, é possível que uma das formas que Rita tenha encontrado para lidar com o vazio materno tenha sido o uso da bebida, desde muito cedo. Alguns fatores de risco encontrados nesta paciente estão consoantes com os achados de Pechansky e colaboradores¹⁸, que também identificaram os baixos níveis socioeconômicos e baixa escolaridade como possíveis fatores de risco para a dependência. Rita, durante toda a vida, residiu em favelas, dispondo de recursos financeiros precários, teve dificuldades escolares, sendo expulsa por mau comportamento, agitação e agressividade, sintomas comuns em crianças negligenciadas, abusadas e maltratadas. Não conseguiu concluir o primeiro grau. A droga, no entanto, era uma constante, estava sempre a sua disposição, enquanto que sua família estava quase sempre ausente ou, se presente, de forma abusiva e violenta. A droga representava o lenitivo, a negação maníaca da realidade.

O grupo representou para Rita um espaço continente, no qual podia depositar suas aflições, suas raivas, suas decepções, seus rancores e seus desejos de vingança em relação ao seu padrasto (representante paterno e materno). Essas manifestações foram acolhidas. Aos poucos, também passou a veicular sua culpa pelo abandono das filhas e pelo intenso uso do crack durante as gravidezes e quando elas eram pequenas. Pôde verbalizar seus desatinos em vender tudo o que tinha para comprar crack, deixando-as aos cuidados de sua mãe alcoólatra. Quando, aos poucos, passou a compreender que reeditava situações de abandono e negligência que havia sofrido para castigar-se pelo ódio que sentia da mãe e do padrasto e a compreender sua identificação com a mãe que a abandonara, pôde aliviar-se, ficando mais fortalecida.

Após alguns meses de tratamento, tornou-se mais reflexiva, modulando mais seus afetos, que já podiam estar ligados a vivências anteriores. Em um dos grupos, Rita pôde

verbalizar os sentimentos associados às situações traumáticas de abuso vivenciadas na infância, referindo que “se o meu padrasto não tivesse me abusado, a minha vida seria diferente”. Rita relata que “apesar de todos os problemas, era uma criança cheia de sonhos” e que seu padrasto os havia destruído. Após três anos do ingresso no grupo, a paciente conseguiu trazer o seguinte relato: “Ele era meu padrasto, depois foi meu marido, porque tirou minha virgindade, e agora ele é meu tio, porque casou com a minha tia”. (...) “Se eu tivesse denunciado, poderia dormir tranquila. Ele tirou os meus sonhos, me faz muito mal.” “Agora tenho medo que abuse de minha filha menor que ainda mora comigo, no mesmo terreno. Por isso quero me mudar logo.” A mãe já havia se mudado desse terreno, com sua filha mais velha.

Em diversos momentos de sua vida, Rita entende que reedita, guardadas as proporções, a história de sua mãe. Assim como ela, não conheceu seu pai. Ambas engravidaram aos quinze anos. Tornaram-se, também, adictas a substâncias psicoativas desde muito cedo. Ambas abandonaram suas filhas. Ambas estiveram ligadas pelo vazio, pelo ódio e pelo abandono. Agora, ambas tentam, mesmo que de forma tímida, resgatar algo do vínculo precocemente rompido.

Após anos de abstinência, mantendo o vínculo com o grupo e com a equipe, Rita obteve diversas conquistas: manteve-se abstêmia, assim como manteve os cuidados com seu bebê. Conseguiu resgatar a relação com as duas filhas, primeiro com Helena, a filha do meio, que até então estava claramente deprimida. Depois, recuperou a relação com a filha mais velha, Maria, da qual cuidou com desvelo quando a mesma teve problemas de saúde. Por fim, Rita trouxe sua mãe ao grupo, conseguindo, pela primeira vez, estabelecer uma relação razoável com sua mãe real.

O vínculo com o bebê já havia iniciado quando de sua vida intrauterina, durante o tempo de internação, que teve o propósito de salvá-la, inicialmente da morte e, posteriormente, do crack. Teve também o propósito de salvar seu filho e preservar a possibilidade desta criança permanecer com a mãe, porém, em condições melhores do que em abrigos.

Depois de duas gestações acidentais, gravemente comprometidas pela intoxicação do crack, Rita decidiu que este bebê teria uma mãe. Seria uma terceira oportunidade de experimentar o papel materno, de renunciar à condição de “bicho”, de “farrapo de gente”, como ela mesma se denominava.

Para essa decisão, corroboraram importantes fatores terapêuticos, tais como a manutenção dos cuidados recebidos durante a internação psiquiátrica. Tratou-se de uma internação longa, de aproximadamente três meses, que oportunizaram não só a desintoxicação, mas também cuidados gestacionais e perinatais.

O grupo de técnicos que trabalhou com esta paciente acredita que a internação psiquiátrica até o momento do parto possibilita não só desintoxicação, mas também o desenvolvimento de vínculos com a equipe terapêutica que, por sua vez, manterá um “cordão umbilical” com a mãe, que, de maneira geral, está a essa altura abandonada pela família. A gestante, sentindo-se amparada e tendo novos padrões de identificação materna, mesmo que protéticos, poderá vir a desempenhar suas funções maternas, quem sabe, pela primeira vez, como no caso de Rita.

Rita chamava seu bebê de “meu anjo salvador”, seu grande incentivador para a manutenção da abstinência. Mesmo que essa percepção materna represente uma inversão de expectativa quanto a cuidados, pois é de esperar que quem cuide sejam os pais e quem seja cuidado seja o bebê, não é desconhecido o fato de que há bebês, filhos de mães depressivas, que “curam” suas mães. Os filhos de mães dependentes químicas, ponderando vários fatores, entre eles um mínimo de sanidade e desejo da mãe, bem como de uma estrutura mínima de amparo a ela, poderão resgatá-la. Essa condição poderá ser ainda melhor do que os abrigos que são oferecidos pelo governo e que também, pelo excesso de demanda, estão sobrecarregados e têm claras limitações de atendimento.

Ao chegar a uma família, o bebê pode estar preenchendo um lugar que antes continha expectativas. A família projeta sobre seu novo integrante desejos e medos, conscientes e inconscientes, que, muitas vezes, pouco têm a ver com ele. Os pais projetam suas vivências, boas e más, internalizadas, no bebê que chega. Ao longo de seu desenvolvimento, o bebê poderá se identificar com tais projeções, determinando sua saúde mental, ou a falta da mesma.¹⁹

Winnicott, por volta de 1940, fez a seguinte declaração “não há tal coisa como um bebê”, pois sempre que existe um bebê, ou seja, para sua sobrevivência, necessariamente deve haver um cuidado materno, o que significa não só o cuidado instrumental, mas sobretudo os afetos envolvidos entre a mãe e o bebê, que representam a chave para o desenvolvimento.²⁰ Com o nascimento de um bebê, a mãe entra em uma nova e única organização psíquica, temporária, a qual Stern chamou de “constelação da maternidade” quando a mãe foca sua existência vinculada ao bebê. A mãe apresenta três preocupações e discursos diferentes e

relacionados, que acontecem interna e externamente: o primeiro se refere à relação da mãe com sua própria mãe – a mãe como mãe quando ela era pequena; o segundo, o discurso consigo mesma – ela como mãe –; e, por fim, o discurso com seu bebê. Essa trilogia da maternidade passa a ser a maior preocupação da mãe e requer um grande trabalho psíquico de reelaboração mental.²¹ Observa-se, a partir dos grupos terapêuticos, que mesmo as mães adictas, ainda que por curto espaço de tempo, apresentam essa trilogia da maternidade, provavelmente o que explique sua motivação inicial para a abstinência. Nos casos destas mães, contudo, encontra-se uma relação extremamente problemática das gestantes e puérperas com suas próprias mães. A inexperiência e o abandono inauguram sua própria maternidade, que se depara com um bebê, na maioria das vezes prematuro ou apresentando alguma deficiência. Esta trilogia representa uma enorme vulnerabilidade para a relação que poderá estabelecer-se entre a mãe e o bebê. Um equilíbrio delicado que requer, portanto, maiores cuidados por parte dos terapeutas.

Em diversos momentos do grupo, a mãe Rita refere-se ao filho como “um milagre” que lhe deu ânimo para viver, e viver melhor: “ele veio ao mundo para me salvar”.

Por ocasião do aniversário de Rita, os técnicos do grupo festejaram suas conquistas com um bolo e um presente. Este evento se deu na presença de todo o grupo, inclusive de sua mãe e seus três filhos. Quando terminou a comemoração, ela disse à mãe: “viu mãe, agora eu sou gente”.

Comemorações concretas – como a finalização de seu apartamento, o ingresso da filha na faculdade, a manutenção dos cuidados do filho, hoje com quatro anos, dos laços com ambas as filhas e a mãe – conseguem, mesmo que ainda com falhas e vazios, povoar, de forma concreta e também simbólica, seu sofrido mundo interno.

Considerações finais

Ainda não foi encontrado o método terapêutico ideal para pacientes dependentes do crack. Muitos esforços têm sido despendidos nessa direção. Ashley, Marsden e Brady²² revisaram 38 publicações que davam conta de resultados de programas para mulheres, dos quais sete foram estudos randomizados. Os autores identificaram, entre outros achados, que as mulheres diferem dos homens quanto a etiologia, progressão da doença e acesso ao tratamento. Elas iniciam o uso da droga após eventos traumáticos, em geral violência física e

abuso sexual, estimuladas pelos companheiros, e são criadas em ambientes nos quais há pesado abuso de álcool. Diferentemente dos homens, apresentam baixa autoestima, sentimentos de culpa e autoacusação, bem como altos índices de doença mental, tais como transtorno bipolar, ansiedade, estresse pós-traumático e ideação suicida. Além disso, assinalam que a legislação pune as mães que usam drogas na gestação e as separam de seus filhos, o que dificulta o acesso dessas mulheres aos serviços de atendimento. Elas são ainda mais vulneráveis ao HIV do que os homens. Para essas mulheres, os tratamentos mais bem-sucedidos são os que oferecem tratamento específico para mulheres, mas que, concomitantemente, prestam atendimento para suas crianças, que oferecem tratamento pré-natal e possibilitam que essas mães fiquem com seus bebês em comunidades terapêuticas por longo tempo. Observaram que as mães que ficaram com seus bebês permaneceram aproximadamente 300 dias em tratamento, enquanto que as que foram privadas dos filhos abandonaram o tratamento em 140 dias.

O Grupo Operativo de Psicoeducação para Gestantes e Puérperas Usuárias de Substâncias Psicoativas oportuniza a participação conjunta da mãe e seu bebê no tratamento, a flexibilidade de entrada de familiares, desde que com a concordância e o desejo das mães, a assistência concomitante às crianças, quando possível e, especialmente, os vínculos estabelecidos desde o momento da internação da paciente até o ingresso no grupo. Esta modalidade de atendimento mostrou-se efetiva para esta determinada paciente e sua família.

Referências:

1. Pichon-Riviere E. El proceso grupal de la psicanalisis a la psicologia social. Bueno Aires: Ed. Nueva Vision, 1977.
2. Zimerman DE. A função “continente” do grupo. In: _____. Fundamentos básicos das grupoterapias. 2.ed. Porto Alegre: Artmed; 2000, p. 97-102.
3. Zimerman DE. Vínculos e configurações vinculares. In: _____. Os quatro vínculos: amor, ódio, conhecimento, reconhecimento na psicanálise e em nossas vidas. Porto Alegre: Artmed; 2010, p. 21-35.
4. Yalom ID. Psicoterapia de grupo: teoria e prática. Porto Alegre: Artmed, 2006.

5. Jaques E. Una contribución al estudio psicoanalítico de procesos sociales. In: Menzies IEP, Jaques E. Los sistemas sociales como defensa contra La ansiedad. 2. ed. Buenos Aires: Hormé; 1974, p.15-52.
6. Freiberg S. Clinical Studies in infant mental health: the first year of life, London: Tavistok Publications, 1980.
7. Cramer B, Palacio-Espasa F. O funcionamento mental do pós-parto: uma nova tópica. In: _____ Técnicas psicoterápicas mãe/bebê: estudos clínicos e técnicos. Porto Alegre: Artes Médicas; 1993, p.25-39.
8. Zavaschi MLS, Costa F, Brunstein C, Filho AGC, Zimermann H, Kruter BCç, Estrella CHG. Ambulatório pais-bebês: experiência em um hospital escola. Revista HCPA 1999;19(1):108-16.
9. Piontelli A. De feto a criança: um estudo observacional e psicanalítico. Rio de Janeiro: Imago, 1995.
10. Freud S.(1920). Além do princípio do prazer: In: Edição standard brasileira das obras psicológicas de Sigmund Freud. Rio de Janeiro: Imago; 1974. v.18, p.13-85.
11. Mees LA. Abuso sexual: trauma infantil e fantasias femininas. Porto Alegre: Artes e Ofícios, 2012.
12. Shengold L. Murder, violence, and soul murder: did it really happen?" and a note on therapy. In: _____ Soul murder revisited: thoughts about therapy, hate, love, and memory. New Have and London: Yale University Press; 1999, p. 257-86.
13. Tetelbom M, Quinalha ABF, Defavery R, Zavaschi MLS. Abuso sexual intrafamiliar: um alerta. J. bras. Psiquiatr. 1991;40(3):145-8.
14. Weiss, R. D.; iannucci, R. A.. Cocaine-related disorders. In. Sadock, B. J.; Sadock, V. A.; ruiz, P (ed). Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry. 9th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2009. p.1318-31.
15. Stein MD, Cyr MG. Women and substance abuse. Medical Clinics of North America. 1997; 81(4):979-98.
16. Ramos, S de P. What can we learn from psychoanalysis and prospective studies about chemically dependent patients? Int J Psychoanal_ 2004;85(2):467-87.
17. Abraham K. Las relaciones psicológicas entre la sexualidad y el alcoholismo (1908). In. _____. Psicoanálisis clínico. Buenos Aires: Hormé, 1959. p.60-67.

18. Pechansky F. et al. HIV seroprevalence among drug users: an analysis of selected variables based on 10 years of data collection in Porto Alegre, Brasil. *Drug and Alcohol Dependence*, EUA. 2006;82(1):S109-S113.
19. Albornoz ACG. Fantasmas no berço e o psiquismo do bebê. 2006 pag. 155-163 *Barbarói Revista do Departamento de Ciências Humanas e do Departamento de Psicologia*. 2006;25(2):155-63.
20. Winnicott DW. Teoria do relacionamento paterno-infantil (1960). In: _____ *O ambiente e os processos de maturação: estudos sobre a teoria do desenvolvimento emocional*. 3. ed. Porto Alegre: Artes Médicas, p.38-54.
21. Stern DN. A constelação da maternidade. In: _____ *A constelação da maternidade: o panorama da psicoterapia pais/bebê*. Porto Alegre: Artes Médicas, 1997.
22. Ashley OS, Marsden ME, Brady TM. Effectiveness of Substance Abuse Treatment Programming for Women: A Review. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2003;29(1):19-53.