

ARTIGO ORIGINAL

**Comparação dos níveis séricos da *Cocaine and Amphetamine Regulated Transcript (CART)* entre sangue de cordão umbilical e sangue periférico em gestantes usuárias de crack**

**Comparison between serum levels of Cocaine and Amphetamine Regulated Transcript (CART) from umbilical cord blood and peripheral blood of pregnant crack users**

*Rodrigo Ritter Parcianello<sup>a</sup>*

*Victor Mardini<sup>a,b</sup>*

*Keila Maria Mendes Ceresér<sup>a,c</sup>*

*Fernando Xavier<sup>d</sup>*

*Maria Lucrecia Scherer Zavaschi<sup>a,b</sup>*

*Luis Augusto Paim Rhode<sup>a,b,e,f</sup>*

*Flávio Pechansky<sup>a,f,g</sup>*

*Pâmela Ferrari<sup>c</sup>*

*Claudia Maciel Szobot<sup>a,b,g</sup>*

<sup>a</sup> Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Rua Ramiro Barcelos, 2400, Santa Cecília, CEP 90035-003, Porto Alegre, RS, Brasil.

<sup>b</sup> Serviço de Psiquiatria da Infantil e Adolescente (SPIA), Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Rua Ramiro Barcelos, 2350, 4º andar, 400N sala, Santa Cecília, CEP 90035-903, Porto Alegre, RS, Brasil.

<sup>c</sup> Laboratório de Psiquiatria Molecular, HCPA, UFRGS, Rua Ramiro Barcelos, 2350, Santa Cecília, CEP 90035-903, Porto Alegre, RS, Brasil.

- <sup>d</sup> Programa em Ciências Biomédicas, Centro Universitário Metodista-IPA, Rua Dona Leonor, 340, Rio Branco, CEP 90420-004, Porto Alegre, RS, Brasil.
- <sup>e</sup> Vice-Coordenador, Instituto Nacional de Psiquiatria do Desenvolvimento (INPD), Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, 785, 1º andar, sala 6, Ala Sul, Cerqueira Cesar, CEP 05403-010, São Paulo, SP, Brasil.
- <sup>f</sup> Professor, Departamento de Psiquiatria, UFRGS, Rua Ramiro Barcelos, 2400, Santa Cecília, CEP 90035-003, Porto Alegre, RS, Brasil.
- <sup>g</sup> Centro de Pesquisa em Álcool e Drogas (CPAD), HCPA, UFRGS, Rua Professor Álvaro Alvim, 400, Rio Branco, CEP 90420-020, Porto Alegre, RS, Brasil.

## Resumo

**Introdução:** No Brasil, o uso de crack permanece um desafio à saúde pública devido à facilidade de aquisição da droga e sua elevada capacidade de induzir dependência. A exposição intrauterina (EIU) à cocaína está associada a alterações neurocomportamentais durante a infância e adolescência. Em estudo prévio do nosso grupo, achou-se menor nível de estresse oxidativo (EO) em recém-nascidos (RN) com EIU. Uma possível explicação pode ser a *Cocaine and Amphetamine Regulated Transcript* (CART), um antioxidante endógeno presente desde o período embrionário e ativado por maiores níveis de dopamina. **Objetivo:** Verificar a correlação entre os níveis de CART no sangue de cordão umbilical (SCU) e sangue periférico de 57 gestantes com exposição ao crack. **Métodos:** Trata-se de um estudo transversal, com amostragem consecutiva, em que o desfecho primário foi a correlação entre os níveis de CART no SCU e sangue periférico materno no pós-parto imediato. Dados gestacionais e perinatais foram sistematicamente coletados. **Resultados:** Houve correlação significativa entre os níveis de CART no sangue de cordão umbilical e sangue periférico materno ( $r_s = 0,350$  e  $p < 0,05$ ). **Conclusões:** Estes achados demonstram que os níveis de CART no sangue materno e no SCU se correlacionam. Todavia, não se pode afirmar de quem é a produção, ou se é produzida por ambos. O presente trabalho pode ajudar a elucidar os caminhos neurobiológicos responsáveis pelas alterações de neurodesenvolvimento, contribuindo para a ampliação das possibilidades de intervenções precoces.

**Palavras-chave:** CART. Crack. Gestação. Sangue de cordão umbilical. Bebê. Estresse oxidativo.

## Abstract

**Introduction:** In Brazil, the use of crack cocaine remains a public health challenge, due to easy drug acquisition and its high ability to induce dependence. Intrauterine exposure (IUE) to crack cocaine is associated with neurobehavioral changes during childhood and adolescence. In a previous study of our group, lower levels of oxidative stress (OS) were found in newborns with IUE. One possible explanation may be the Cocaine and Amphetamine Regulator Transcript (CART), an endogenous antioxidant present since the embryonic period

activated by higher levels of dopamine. **Objective:** The aim of this study is to investigate the correlation of CART levels between umbilical cord blood (UCB) and peripheral blood samples of 57 pregnant women exposed to crack. **Methods:** This is a cross-sectional study with a consecutive sampling, in which the primary outcome was the correlation between CART levels at UCB and peripheral blood of their mothers in immediate postpartum. Gestational and perinatal data were systematically collected. Spearman correlation test was performed after checking the pattern of distribution, being considered a 0.05 significance level. **Results:** There was a significant correlation between CART levels in umbilical cord blood and peripheral blood ( $r_s = 0.350$  and  $p < 0.05$ ). **Conclusions:** These findings suggest a correlation between CART levels at UCB and mother's blood. However, it remains unclear whether it is produced by the mother, the fetus, or both. This study may help to elucidate the neurobiological pathways responsible for neurodevelopmental changes, providing a rationale for early interventions.

**Keywords:** CART. Crack cocaine. Pregnancy. Umbilical cord blood. Newborn. Oxidative stress.

## Introdução

O abuso de substâncias psicoativas (SPAs) é um dos problemas mais importantes em saúde pública da atualidade. As mulheres representam aproximadamente 30% da população de usuários de cocaína (National Survey on Drug Use and Health – NSDUH). Em 2012 e 2013, nos Estados Unidos, 5,4% das gestantes entre 15-44 anos de idade eram usuárias de drogas<sup>1</sup>.

A exposição pré-natal à cocaína está associada a problemas neurocomportamentais durante a infância e adolescência<sup>2,3</sup>. Os efeitos prejudiciais da exposição intrauterina à cocaína não se restringem às doenças mentais, com evidências de efeitos sistêmicos<sup>4</sup>, com mecanismos neurobiológicos ainda pouco elucidados. A cocaína pode desregular o sistema REDOX<sup>5,6</sup>. Estudos em roedores, por exemplo, mostraram que a administração diária de cocaína pode estar associada à diminuição dos níveis de glutathione no hipocampo<sup>7</sup>. A cocaína promove contração dos vasos uterinos e placentários<sup>8,9,10,11</sup>, podendo provocar hipóxia no feto, aumentando, assim, o estresse oxidativo (EO)<sup>12</sup>. Outra forma de a cocaína induzir o EO é através da toxicidade de seus metabólitos, como a norcocaína, o nitróxido, a N-hidroxinorcocaína, a norcocaína-nitrosônio, entre outros<sup>13</sup>.

O EO vem sendo estudado na situação de exposição à cocaína durante a gestação. Lipton et al.<sup>14</sup> demonstraram que, após uma injeção de cocaína em ratas grávidas, seus fetos apresentaram uma redução de 16,38% no nível de glutathione cerebral, sugerindo maior recrutamento do sistema antioxidante. Zaparte et al.<sup>15</sup> pesquisaram os níveis séricos de proteína carbonil, conteúdo proteico de tióis, superóxido dismutase (SOD), glutathioneperoxidase (GPx), glutathione reduzida (GSH) e potencial reativo antioxidante total (TRAP) em 30 mulheres não gestantes internadas por dependência ao uso de crack. Os autores 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 comparados aos controles. Em conjunto, esses dados sugerem que mulheres dependentes de crack podem apresentar, ao internar, um aumento no

EO. Apesar dos estudos disponíveis sobre EO e cocaína em humanos<sup>16,17</sup>, dados referentes a gestantes e seus bebês ainda são escassos.

Recentemente, o nosso grupo comparou níveis de TBARS (um marcador de estresse oxidativo), entre outros biomarcadores, no sangue do cordão umbilical (SCU) entre os recém-nascidos expostos ao crack intraútero (RNE, N = 57) e os recém-nascidos não expostos (RNNE, N = 99), assim como no sangue periférico materno, no momento do parto. A média ajustada de TBARS no SCU foi significativamente menor no grupo de RNE (63,97, IC<sub>95%</sub> 39,43-88,50) em comparação com RNNE (177,04, IC<sub>95%</sub> 140,93-213,14, p <0,001; Cohen EF = 0,84, p <0,001), mesmo após ajuste adequado para os seguintes confundidores: psicopatologia materna, QI estimado, intensidade do uso de álcool, nicotina e maconha nos últimos 3 meses, doença infectocontagiosa na mãe (sífilis, hepatite C ou HIV), acompanhamento pré-natal e presença de companheiro. Já a média ajustada de TBARS não diferiu no grupo das puérperas (p = 0,86). Assim, as mudanças nos níveis de TBARS em EN sugerem que o feto exposto à cocaína mobiliza rotas antioxidantes endógenas, desde muito cedo no desenvolvimento. Neste sentido, acredita-se que o feto conta com um sistema antioxidante endógeno, estimulado pela presença de cocaína, a *Cocaine and Amphetamine Regulated Transcript* (CART)<sup>18</sup>.

A CART é encontrada em muitas áreas, entre elas a área tegumentar ventral (ATV) no cérebro, sendo secretada no hipotálamo, pituitária, glândulas suprarrenais e pâncreas. A CART também pode ser encontrada no sistema circulatório<sup>19</sup>. Estudos em ratos mostram que a CART atravessa rapidamente a barreira hematoencefálica<sup>20</sup> e provavelmente regula a atividade de neurônios nessa área<sup>21</sup>. Sabe-se que a CART produz uma regulação positiva pela proteína de ligação ao elemento de resposta de AMPc, mais conhecida como *cAMP response element-binding protein* (CREB)<sup>22</sup>, uma proteína possivelmente ligada ao desenvolvimento de adicção a drogas<sup>19,23,24</sup>. Dessa forma, a CART pode ser um potencial alvo terapêutico no abuso de SPAs. A CART exerce ação antioxidante, diminuindo os níveis de peróxido de hidrogênio (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), devido às interações envolvendo a glutathione. Além disso, ela está envolvida no processamento de espécies reativas de oxigênio (ERO) em excesso<sup>20</sup>, o que pode ter contribuído para menores níveis de TBARS no SCU dos bebês expostos ao crack em nosso estudo anterior. No entanto, não encontramos estudos descrevendo como a CART se distribui no sangue periférico de gestantes, ou se ela circula para o SCU, tampouco como se correlacionam nesses dois sistemas.

Assim, o objetivo do presente estudo foi verificar a correlação entre os níveis séricos de CART no SCU de recém-nascidos com história de exposição intrauterina (EIU) ao crack e no sangue periférico das suas mães no puerpério imediato.

## **Materiais e métodos**

Os dados foram coletados no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e Hospital Materno-Infantil Presidente Vargas (HMIPV), na cidade de Porto Alegre, Brasil, de janeiro de 2012 a setembro de 2013. Ambos são hospitais universitários e de referência para gestação de alto risco. Todas as mães forneceram consentimento informado por escrito e o projeto foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa das instituições participantes.

## Delineamento e amostra

Trata-se de um estudo transversal, cujo desfecho principal foi a correlação entre os níveis séricos de CART no SCU de recém-nascidos com história de EIU ao crack com os níveis de CART no sangue periférico das suas mães no puerpério imediato.

Os casos vieram do HMIPV, por uma amostragem consecutiva. As gestantes foram questionadas sobre o uso de substâncias de abuso no momento de admissão hospitalar. Durante o período do estudo, 2.228 nascimentos ocorreram no HMIPV e 105 mães (4,7%) foram identificadas como tendo história de uso de crack. Destas, 62 (59%) foram identificadas como usuárias de crack por ocasião do parto e então convidadas a participar no estudo, coletando-se o seu sangue periférico e o SCU do bebê. Perdas ocorreram devido a uma variedade de razões, incluindo a recusa, nenhum relato de uso de crack no momento do parto e ausência de condições técnicas para a coleta de SCU.

Para determinar o perfil das gestantes usuárias de crack que não foram incluídas na amostra (41%) (controle de qualidade das perdas), foram utilizados registros médicos para comparar a idade materna, nível de escolaridade, etnia, a presença de um parceiro, o estado do acompanhamento pré-natal, o tipo de parto e a presença de doenças infecciosas (hepatite C, sífilis, e/ou HIV) entre participantes e não participantes. Também se compararam os escores de Apgar no 1º e 5º minutos, o peso do RN e a idade gestacional (IG) no exame neonatal. O peso dos recém-nascidos foi significativamente menor em mães que não participaram no estudo (2.653,46 vs. 2.878,09 g,  $p = 0,02$ ), assim como foi a IG (37,30 [DP 2,50] vs. 38,64 [DP 2,4] semanas,  $p = 0,02$ ) e a realização ou não de atendimento pré-natal ( $p = 0,02$ ), sem outras diferenças significativas entre os grupos (dados disponíveis mediante solicitação).

Os critérios de inclusão maternos para os casos foram história de uso de crack e idade entre 18 e 45 anos. Os critérios de exclusão foram incapacidade de compreender e preencher os questionários neuropsiquiátricos no período pós-parto imediato.

## Instrumentos e variáveis

O QI foi estimado usando os subtestes cubo e vocabulário do *Wechsler Adult Intelligence Scale, third edition* (Escala de Inteligência Wechsler para Adultos); WAIS-III<sup>25,26</sup>. Psicopatologia materna foi avaliada usando o *Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI)*, versão brasileira 5.0.0/DSM-IV/Current<sup>27</sup>. O MINI é uma entrevista diagnóstica padronizada, de aplicação rápida (em torno de 15 minutos), que explora os principais Transtornos Psiquiátricos do Eixo I com base nos critérios do DSM-IV. Uso de substâncias psicoativas foi avaliado através do *Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test (ASSIST, teste de triagem para álcool, nicotina, maconha, cocaína e outras substâncias)*<sup>28</sup>. Esse instrumento mensura o nível de dependência e contém oito questões, sendo as sete primeiras referentes ao uso e aos problemas relacionados a tabaco, álcool, maconha, cocaína, estimulantes, inalantes, hipnóticos/sedativos, alucinógenos e opiáceos nos últimos três meses; a última questão relaciona-se às drogas injetáveis. O nível socioeconômico foi baseado no critério ABA/

ABIPEME e dicotomizados em alto nível socioeconômico (classes A e B) ou baixo nível socioeconômico (classes C, D e E), com base na escolaridade do chefe da família e quantidade de determinados bens de consumo<sup>29</sup>. Idade, etnia autorreferida, estado civil e outras variáveis sociodemográficas foram sistematicamente coletados por meio de um formulário-padrão. A etnia foi dicotomizada como não branco ou branco. As seguintes variáveis neonatais foram obtidas por revisão de prontuários médicos: peso, índice de Apgar no 1º e 5º minutos, idade gestacional (IG) ao exame neonatal, sexo, necessidade de hospitalização. Os dados sobre a presença de doenças infectocontagiosas da mãe (sífilis, HIV e/ou hepatite C), tipo de parto e assistência pré-natal também foram coletados de registros médicos. O nível de medidas de resultados da CART no SCU e sangue materno foram coletados e processados como descrito a seguir.

### **Coleta e processamento de sangue**

O sangue total (10 mL) foi coletado por punção venosa para dentro de um tubo de vácuo livre de anticoagulante. Imediatamente após a coleta, as amostras de sangue foram centrifugadas a 200 g/min durante 10 min e o soro foi dividido em alíquotas, etiquetado e armazenado a -80 °C até ao momento do teste. O sangue da mãe foi coletado em até 24h após o parto. Já o SCU, no pós-parto imediato, como orienta o Protocolo do Banco de Sangue de Cordão Umbilical e Placentário do Instituto Nacional do Câncer<sup>30</sup>. As mensurações foram realizadas no soro.

### **Mensuração da CART**

Os níveis de CART foram medidos pelo método de ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*). Os ensaios de ELISA foram feitos através de kits comerciais (Intra-Assay: CV < 10%; Inter-Assay: CV < 15%) desenvolvidos por RayBiotech (USA), de acordo com o protocolo fornecido pelo fabricante. Devido à alta concentração de CART nas amostras, todas elas foram diluídas 200 vezes, pois ultrapassavam o limite de detecção do espectrofotômetro. O fator de diluição foi incluído no software de análise. Os resultados foram expressos em µg/mL.

### **Análise estatística**

Os valores foram descritos como média e desvios-padrão (distribuição normal) ou mediana e intervalo interquartil (distribuição assimétrica). As variáveis categóricas foram descritas como frequência absoluta e relativa. Para verificar possíveis correlações, foi aplicada a correlação de Spearman, após verificação do padrão de distribuição pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. O nível de significância aceito foi de  $p \leq 0,05$ . Os dados foram processados e analisados em SPSS Statistics 18.0.

## **Resultados**

As características da amostra estão descritas na Tabela 1. Aproximadamente 90% dos bebês foram adequados para IG, com peso médio de 2.882,15 (473,32). As mães eram, na maioria, de etnia não branca (67,9%) e 61% apresentavam algum outro diagnóstico psiquiátrico positivo no MINI que não dependência química.

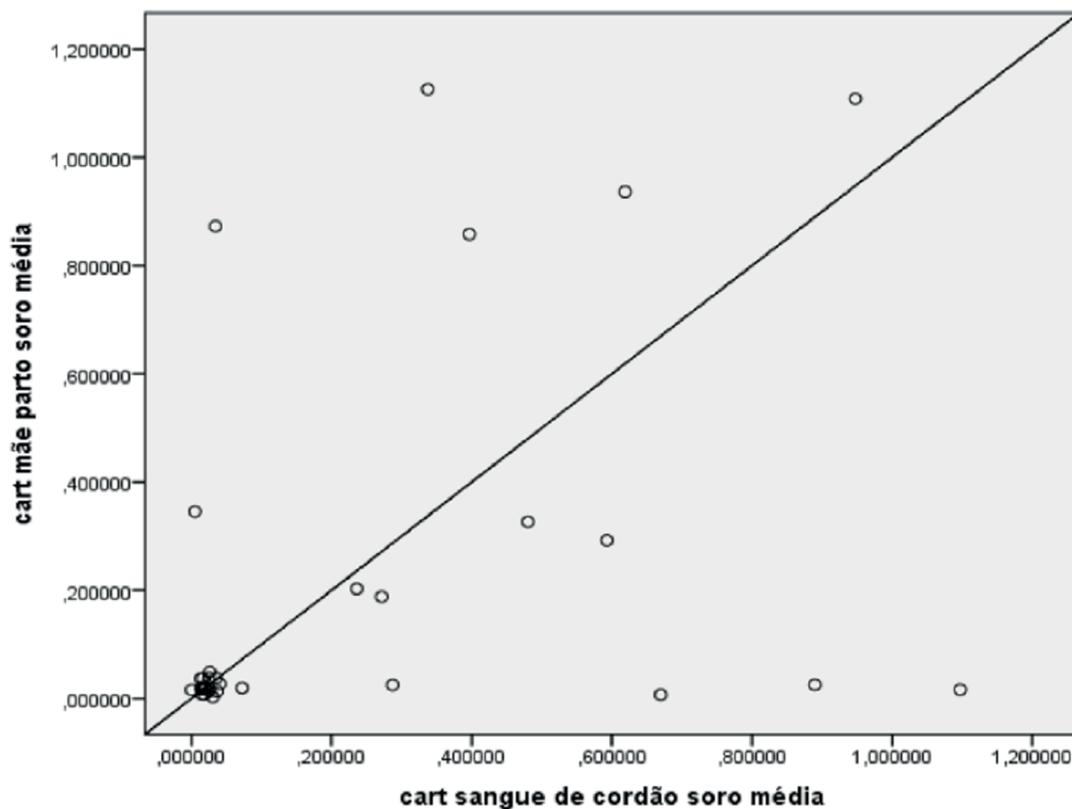
**Tabela 1.** Características clínicas e sociodemográficas das gestantes usuárias de crack e seus recém-nascidos

<b>Variáveis dos recém-nascidos</b>	<b>(N=57) Média (DP)</b>
Peso, g	2.882,15 (473,32)
Apgar, 1-minuto	7,8 (2,12)
Apgar, 5-minuto	8,94 (1,24)
Idade gestacional, semanas (estimado em exame neonatal)	38,58 (2,06)
Sexo masculino, N (%)	28 (50,9)
Necessidade de internação, N (%)	36 (67,9)
Classificação em idade gestacional, N (%)	
Adequada	43 (87,8)
Pequena	4 (8,2)
Grande	2 (4,1)
<b>Variáveis maternas</b>	<b>(N=57) Média (DP)</b>
Etnia, N (%)	
Branco	17 (32,1)
Não branco	36 (67,9)
Idade, anos	27,00 (5,76)
QI	77,39 (8,75)
Status sociodemográfico, N (%)	
Alto (classe A ou B)	6 (11,8)
Baixo (classe C, D ou E)	45 (88,2)
Grau de escolaridade, n (%)	
Fundamental incompleto, fundamental completo, ou médio incompleto	39 (81,3)
Médio completo, terceiro grau incompleto, ou terceiro grau completo	9 (18,8)
Pré-natal, N (%)	36 (73,5)
Presença de doença infectocontagiosa, N (%) (sífilis, HIV, e/ou hepatite C)	26 (46,4)
Tipo de parto (Cesariana), N (%)	19 (35,2)
Estado marital (casado/união estável), N (%)	29 (50,9)
<b>Uso de drogas da mãe durante a gravidez – ASSIST escore total*</b>	<b>(N=57) Mediana (AI)</b>
Escore total para nicotina	17,50 (0–31)
Escore total para álcool	6,00 (0–33)
Escore total para maconha	0,00 (0–25)
<b>Uso das substâncias nos últimos 3 meses antes do parto Nicotina, N (%)</b>	<b>(N=32)</b>

Diariamente/quase todos os dias	22 (68,75)
Semanalmente	1 (0,03)
Mensalmente	4 (0,13)
Uma ou duas vezes	2 (0,06)
Nunca	3 (0,09)
<b>Álcool, N (%)</b>	<b>(N = 28)</b>
Diariamente/quase todos os dias	2 (7,14)
Semanalmente	10 (35,70)
Mensalmente	3 (10,70)
Uma ou duas vezes	4 (14,30)
Nunca	9 (32,10)
<b>Crack, N (%)</b>	<b>(N = 32)</b>
Diariamente/quase todos os dias	9 (28,1)
Semanalmente	13 (40,6)
Mensalmente	3 (9,4)
Uma ou duas vezes	1 (3,1)
Nunca	6 (10,5)
<b>Maconha, N (%)</b>	<b>(N = 26)</b>
Diariamente/quase todos os dias	2 (7,7)
Semanalmente	5 (19,2)
Mensalmente	2 (7,7)
Uma ou duas vezes	1 (3,8)
Nunca	16 (61,5)
<b>Presença atual de psicopatologia nas mães</b>	
Risco de suicídio, N (%)	13 (31,70)
TEPT, N (%)**	4 (10,00)
Personalidade antissocial, N (%)	9 (21,43)
MINI positivo para outros diagnósticos, N (%)	25 (61,0)

DP = desvio-padrão; AI = amplitude interquartílica; \*Baseado no ASSIST; \*\*Transtorno de Estresse Pós-Traumático.

Em relação à medida principal de desfecho, correlação CART no sangue de cordão umbilical e periférico das mães usuárias de crack, houve correlação direta e moderada ( $r_s = 0,350$ ;  $p = 0,043$ ).



**Figura 1.** Correlação CART (em µg/mL) no sangue de cordão umbilical e periférico das mães usuárias de crack

## Discussão

No presente trabalho, encontramos uma correlação direta e significativa da CART no sangue de cordão umbilical e no sangue periférico das mães usuárias de crack. De certa forma, o resultado era esperado, pois tanto o SNC fetal e materno como a placenta<sup>31</sup> podem sintetizar mais CART mediante demanda. Todavia, como é uma resposta ao estresse, e a parturiente e o bebê diferem bastante nesse sentido (exemplo: mãe com múltiplos estressores crônicos, com sistemas de resposta possivelmente sendo recrutados e modulados cronicamente), não seria surpreendente não encontrar correlação. Esse é um assunto ainda pouco explorado, sobretudo em duplas mães-bebês.

Argüelles e colaboradores<sup>32</sup> avaliaram EO no sangue de mães e cordão umbilical de seus bebês e encontraram que altos níveis de marcadores de EO maternos correlacionam-se positivamente com os níveis nos seus bebês. No momento do parto, a criança sofre uma agressão em termos de demanda de oxigênio, pois passa de um ambiente de hipóxia (intrauterino) para um ambiente com cerca de quatro vezes mais oxigênio<sup>33</sup>. Isso pode influenciar na formação de radicais livres durante o parto. O aumento do EO é um processo que envolve alterações fisiológicas, provavelmente resultantes da produção elevada de radicais livres pela placenta; durante a gestação, a placenta induz peroxidação lipídica, sendo os níveis desses peróxidos mais elevados do que os encontrados no sangue periférico materno<sup>32</sup>.

Sabe-se que a CART desempenha um papel de regulação na homeostase em regiões cerebrais estimuladas por substâncias como a cocaína. A cocaína, entre outras ações, se liga ao transportador de dopamina (DAT, *dopamine reuptake transporter*), bloqueando-o. Com isso, há um aumento súbito e significativo nos níveis de dopamina na fenda sináptica<sup>34</sup>. A hipótese de que a CART é um regulador homeostático vem sendo cada vez mais evidenciada. O potencial neuroprotetor da CART foi explorado em experimentos com cultura celular. Por exemplo, após injeção de CART, em células expostas a isquemia/reperfusão e também privadas de glicose (simulação de acidente vascular cerebral), a CART foi efetiva em reduzir a apoptose neuronal<sup>35</sup>. Em outro estudo, também com cultura celular, a CART mostrou ter um efeito protetor nas células beta, contra a glucotoxicidade, promovendo proliferação celular<sup>36</sup>.

Dessa forma, este estudo pode contribuir para melhorar as possibilidades de intervenções precoces. Os resultados são consistentes com estudos que implicam o CART como potencial neuroprotetor<sup>35,36</sup>. Considerando a intervenção precoce em patologias pré-natais, esta pode ser uma área de interesse promissora.

O presente estudo deve ser compreendido no contexto de algumas limitações. Nós não avaliamos o estado nutricional das pacientes, que poderia influenciar nos níveis de CART. Devido ao tamanho amostral, o estudo não tem poder suficiente para avaliar os fatores que podem interferir nas variações da CART; além disso, as informações a respeito do uso de drogas foram avaliadas retrospectivamente, sendo suscetível a viés de informação. Houve uma perda amostral para a seleção da amostra; contudo, tivemos o cuidado de levar em conta essa perda, que provavelmente inclui os casos mais graves. Há alguns *outliers*, conforme figura 1. Lembramos que utilizamos testes não paramétricos para as correlações justamente por esse motivo. Porém, este trabalho também apresenta alguns pontos positivos. Apesar das perdas amostrais, houve uma cuidadosa análise do perfil das perdas. O fato de termos dosado a CART no SCU fornece uma medida mais proximal, enquanto o bebê ainda não foi afetado por fatores após o nascimento. Sabe-se que crianças criadas por dependentes químicos estão mais suscetíveis a uma série de estressores, incluindo negligência e trauma<sup>37</sup>. Avaliando-se essas crianças posteriormente, sempre é mencionada como uma limitação a dificuldade em diferenciar o que é uma “marca” neurobiológica pela EIU e o que se deve a diversos estressores que a criança vivencia e que também trazem reflexos neurobiológicos<sup>38</sup>. Este trabalho demonstra apenas uma correlação entre os níveis séricos, não responde à pergunta de se a produção de CART do bebê é própria ou produzida pela mãe, por exemplo.

## Conclusão

Existe uma correlação entre os níveis séricos de CART no sangue periférico materno e SCU em díades com EIU ao crack. Dessa forma, há um sistema antioxidante endógeno atuando desde cedo no feto em desenvolvimento. Se a produção da CART encontrada no SCU é materna ou oriunda de recursos fetais segue a ser esclarecido. De qualquer forma, os autores entendem que esse achado, agregado a outros estudos, pode contribuir com a reflexão de intervenções precoces para os bebês com EIU ao crack.

## Referências

1. Center for Behavioral Health Statistic and Quality. Behavioral health trends in the United States: results from the 2014 National Survey on Drug Use and Health. Rockville, Maryland, 2015. (HHS Publication No. SMA 15-4927, NSDUH Series H-50). Available from: <http://www.samhsa.gov/data/sites/default/files/NSDUH-FRR1-2014/NSDUH-FRR1-2014.pdf>.
2. Lester BM, Tronick EZ, LaGasse L, Seifer R, Bauer CR, Shankaran S, et al. The maternal lifestyle study: effects of substance exposure during pregnancy on neurodevelopmental outcome in 1-month-old infants. *Pediatrics*. 2002;110(6):1182-92.
3. Min MO, Minnes S, Lang A, Weishampel P, Short EJ, Yoon S, et al. Externalizing behavior and substance use related problems at 15 years in prenatally cocaine exposed adolescents. *J Adolesc*. 2014;37(3):269-79.
4. Meyer KD, Zhang L. Short- and long-term adverse effects of cocaine abuse during pregnancy on the heart development. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2009;3(1):7-16.
5. Uys JD, Knackstedt L, Hurt P, Tew KD, Manevich Y, Hutchens S, et al. Cocaine induced adaptations in cellular redox balance contributes to enduring behavioral plasticity. *Neuropsychopharmacology*. 2011;36:2551-60.
6. Uys JD, Mulholland PJ, Townsend DM. Glutathione and redox signaling in substance abuse. *Biomed Pharmacother*. 2014;68(6):799-807.
7. Muriach M, López-Pedrajas R, Barcia JM, Sanchez-Villarejo MV, Almansa I, Romero FJ. Cocaine causes memory and learning impairments in rats: involvement of nuclear factor kappa B and oxidative stress, and prevention by topiramate. *J Neurochem*. 2010;114(3):675-84.
8. Dolkart LA, Plessinger MA, Woods JRJ. Effect of Alpha 1 receptor blockade upon maternal and fetal cardiovascular responses to cocaine. *Obstet Gynecol*. 1990;75(5):745-51.
9. Lipton JW, Vu TQ, Ling Z, Gyawali S, Mayer JR, Carvey PM. Prenatal cocaine exposure induces an attenuation of uterine blood flow in the rat. *Neurotoxicol Teratol*. 2002;24(2):143-8.
10. Patel TG, Laungani RG, Grose EA, Dow-Edwards DL. Cocaine decreases uteroplacental blood flow in the rat. *Neurotoxicol Teratol*. 1999;21(5):559-65.
11. Woods JR Jr. Cardiovascular effects of cocaine in pregnancy and on the fetus. *NIDA Res Monogr*. 1992;119:111-5.
12. Hargrave B, Castle MC. Intrauterine exposure to cocaine increased plasma ANP (Atrial Natriuretic Peptide) but did not alter hypoxanthine concentrations in the sheep fetus. *Life Sci*. 1995;56(20):1689-97.
13. Kovacic P, Cooksy AL. Unifying mechanism for toxicity and addiction by abused drugs: electron transfer and reactive oxygen species. *Med Hypotheses*. 2005;64(2):357-66.
14. Lipton JW, Gyawali S, Borys ED, Koprach JB, Ptaszny M, McGuire SO. Prenatal cocaine administration increases glutathione and alpha-tocopherol oxidation in fetal rat brain. *Brain Res Dev Brain Res*. 2003;30:147(1-2):77-84.
15. Zaparte A, Viola TW, Grassi-Oliveira R, da Silva Morrone M, Moreira JC, et al. Early abstinence of crack-cocaine is effective to attenuate oxidative stress and to improve antioxidant defences. *Psychopharmacology (Berl)*. 2015;232(8):1405-13.

16. Narvaez JC, Magalhães PV, Fries GR, Colpo GD, Czepielewski LS, Vianna P, et al. Peripheral toxicity in crack cocaine use disorders. *Neurosci Lett*. 2013;7:544:80-4.
17. Sordi AO, Pechansky F, Kessler FH, Kapczinski F, Pfaffenseller B, Gubert C, et al. Oxidative stress and BDNF as possible markers for the severity of crack cocaine use in early withdrawal. *Psychopharmacology (Berl)*. 2014;231(20):4031-9.
18. Mardini V, Rohde LA, Ceresér KMM, Gubert CM, da Silva EG, Xavier F, et al. TBARS and BDNF levels in newborns exposed to crack/cocaine during pregnancy: a comparative study. *Rev Bras Psiq [internet]*. 2017 [citado 2017 mar 23]. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-44462017005004102&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462017005004102&lng=en).
19. Rogge G, Jones D, Hubert GW, Lin Y, Kuhar MJ. CART peptides: regulators of body weight, reward and other functions. *Nature Reviews Neuroscience*. 2008;9(10):747-758.
20. Mao P. Potential antidepressant role of neurotransmitter CART: implications for mental disorders. *Depress Res Treat*. 2011:762139.
21. Couceyro PR, Evans C, McKinzie A, Mitchell D, Dube M, Hagshenas L et al. Cocaine- and amphetamine-regulated transcript (CART) peptides modulate the locomotor and motivational properties of psychostimulants. *J Pharmacol Exp Ther*. 2005;315(3):1091-100.
22. Rogge GA, Jones DC, Green T, Nestler E, Kuhar MJ. Regulation of CART peptide expression by CREB in the rat nucleus accumbens in vivo. *Brain Res*. 2009;1251:42-52.
23. Fagergren P, Hurd Y. CART mRNA expression in rat monkey and human brain: relevance to cocaine abuse. *Physiol Behav*. 2007;92(1-2):218-225.
24. Vicentic A, Jones DC. The CART (cocaine- and amphetamine-regulated transcript) system in appetite and drug addiction. *J Pharmacol Exp Ther*. 2007;320(2):499-506.
25. do Nascimento E, de Figueiredo VLM. WISC-III e WAIS-III: alterações nas versões originais americanas decorrentes das adaptações para uso no Brasil. *Psicol Reflex Crít*. 2002;15:603-612.
26. Wechsler D. WAIS-III: Escala de Inteligência Wechsler para Adultos. Casa do Psicólogo; 2004.
27. Amorim P. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validação de entrevistabreve para diagnóstico de transtornos mentais. *Rev Bras Psiquiatr*. 2000;22:106-115.
28. Henrique IFS., de Micheli D, de Lacerda RB, de Lacerda LA, Formigoni M L O.S [Validation of the Brazilian version of Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test (ASSIST)]. *Rev Asso Med Bras*. 2004;50(2):199-6.
29. Mattar FN. Análise crítica dos estudos de estratificação socioeconômica da ABAAbipeme. *Rev Adm*. 1995;57-74.
30. BRASIL. Ministério da Saúde. Sangue de cordão umbilical [internet]. 2012 [citado 2017 jan 05]. Disponível em [http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/Folder\\_doacao\\_sangue\\_cordao\\_umbilical\\_web.pdf](http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/Folder_doacao_sangue_cordao_umbilical_web.pdf).
31. Pazos P, Lima L, Diéguez C, García MC. Energy balance regulating neuropeptides are expressed through pregnancy and regulated by Interleukin-6 Deficiency in mouse placenta. *Int J Endocrinol*. 2014;537603.

32. Argüelles S, Machado MJ, Ayala A, Machado A, Hervías B. Correlation between circulating biomarkers of oxidative stress of maternal and umbilical cord blood at birth. *FreeRadic Res.* 2006;40(6):565-70.
33. Muller DPR. Free radical problems of the newborn. *Proc Nutr Soc.* 1987;46:69-75.
34. Heal DJ, Gosden J, Smith SL. Dopamine reuptake transporter (DAT) "inverse agonism"-a novel hypothesis to explain the enigmatic pharmacology of cocaine. *Neuropharmacology.* 2014;87:19-40.
35. Qiu B, Hu S, Liu L, Chen M, Wang L, Zeng X, Zhu S. CART attenuates endoplasmic reticulum stress response induced by cerebral ischemia and reperfusion through upregulating BDNF synthesis and secretion. *Biochem Biophys Res Commun.* 2013;436(4):655-9.
36. Sathanoori R, Olde B, Erlinge D, Göransson O, Wierup N. Cocaine- and amphetamine-regulated transcript (CART) protects beta cells against glucotoxicity and increases cell proliferation. *J Biol Chem.* 2013;288(5):3208-18.
37. Jaudes PK, Ekwo E, Van Voorhis J. Association of drugs abuse and child abuse. *Child Abuse Negl.* 1995;19(9):1065-75
38. do Prado CH, Grassi-Oliveira R, Wieck A, Zaparte A, Filho LD, da Silva Morrone M, Moreira JC, Bauer ME. The impact of childhood maltreatment on redox state: relationship with oxidative damage and antioxidant defenses in adolescents with no psychiatric disorder. *Neuros Lett.* 2016;23;617:173-177.

### **Correspondência**

*Rodrigo Ritter Parcianello*

Rua Ramiro Barcelos, 2350, sala 400, Santa Cecília

90035-903 Porto Alegre, RS, Brasil

rrparcianello@hotmail.com

Submetido em: 24/10/2016

Aceito em: 15/01/2017