

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



TESE DE DOUTORADO

**CRACK EM GESTANTES: UM ESTUDO SOBRE CARACTERÍSTICAS
CLÍNICAS E SOCIODEMOGRÁFICAS DA DUPLA MÃE-BEBÊ E
SOBRE O IMPACTO DO USO NO ESTRESSE OXIDATIVO DE BEBÊS**

Maria Lucrecia Scherer Zavaschi

Orientador: Prof. Dr. Luis Augusto Paim Rohde

Coorientadora: Dra. Claudia Maciel Szobot

Porto Alegre, abril de 2014

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



TESE DE DOUTORADO

**CRACK EM GESTANTES: UM ESTUDO SOBRE CARACTERÍSTICAS
CLÍNICAS E SOCIODEMOGRÁFICAS DA DUPLA MÃE-BEBÊ E
SOBRE O IMPACTO DO USO NO ESTRESSE OXIDATIVO DE BEBÊS**

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

Maria Lucrecia Scherer Zavaschi

Orientador: Prof. Dr. Luis Augusto Paim Rohde

Coorientadora: Dra Claudia Maciel Szobot

Porto Alegre, abril de 2014

CIP - Catalogação na Publicação

SCHERER ZAVASCHI, MARIA LUCRÉCIA

Crack em gestantes: um estudo sobre características clínicas e sociodemográficas da dupla mãe-bebê e sobre o impacto do uso no estresse oxidativo de bebês / MARIA LUCRÉCIA SCHERER ZAVASCHI. -- 2014.

116 f.

Orientador: LUIS AUGUSTO ROHDE.

Coorientador: CLAUDIA 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, 2014.

1. Stress Oxidativo. 2. Gravidez. 3. Cocaína/ Crack. 4. Sangue do Cordão Umbilical. 5. Características Sociodemográficas. I. ROHDE, LUIS AUGUSTO, orient. II. SZOBOT, CLAUDIA, coorient. III.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

DEDICATÓRIA

Ao meu amado marido

*Olyr Zavaschi (in memoriam) por seu companheirismo, estímulo e compreensão,
pelo compartilhamento de toda uma vida de amor e realizações.*

Aos meus amados filhos Guilherme, Leonardo e Letícia,

que estimularam e apoiaram com entusiasmo este empreendimento,

*às minhas novas filhas Denise Gonçalves da Silva Machado e Leah D'Abate, que se alegraram
com meu trabalho*

e ao meu neto Thomas, que tem sido meu novo grande amor.

AGRADECIMENTOS

À Gabrielle Cunha, que foi inspiradora deste estudo porque acredita que gestantes usuárias de crack podem se recuperar e cuidar de seus bebês.

Ao Centro de Pesquisa em Álcool e Drogas, por incentivar um estudo na linha mãe-bebê. Agradeço, em especial, aos colegas da Meta 11 e ao Professor Doutor Flavio Pechansky e aos Doutores Félix Kessler e Lísia Von Diemen, que capitaneiam esta imprescindível causa brasileira que é a de buscar soluções para o grave problema de drogas em nosso país.

Aos Professores Flávio Kapczinski, Márcia Kauer-Sant'Anna e Keila Maria Mendes Ceresér, do National Institute of Translational Medicine, Molecular Psychiatry Laboratory (INCT-TM, CNPq), HCPA, pelo apoio incondicional.

Aos parceiros do início desta jornada: Ana Cristina da Silva, Ana Peuker, Ana Laura Fischer Kunzler, Anne Orgler Sordi, Fernanda Munhoz Driemeier, Camila Reinheimer, Carolina Silveira Campos, Carolina Vieira Pinheiro, Daiana Trarbach Gomes, Flaviana Becker Dartora, Graciela Gema Pasa, Juliana Richter Dreyer, Clarice Eizerik Machado, Ana Lúcia Feldens, Claudia Gobbi Estrella, Elizabeth Silva, Irene Marli Bertschinger, Lurdes Calixto, Fabiana Ritter, Renata Pereira Limberger, Rudimar dos Santos Riesgo e Silvia Chwartzmann Halpern.

À equipe do CAPS infantil do HCPA, que alojou o atendimento às gestantes e as recebeu com atenção e disponibilidade.

À Equipe do Serviço de Psiquiatria de Adição da Unidade Álvaro Alvim pela acolhida às mães e aos bebês, e pela vibração a cada exame de urina negativo de drogas.

Aos meus colegas do Serviço de Psiquiatria Infantil, que fizeram dupla jornada para que eu pudesse dispor de tempo necessário para realizar esta tarefa,

especialmente à Profa. Ana Margareth Bassols, que providenciou nas supervisões da disciplina de Psicoterapia, que me apoiou neste empreendimento, ao Dr. David Bergman por tomar conta do CAPS de forma incansável, ao Prof. Marcelo Schmitz, na qualidade de chefe do Serviço da Infância e da Adolescência, por compreender minha ausência, à Prof. Olga Falceto pelo apoio. Aos queridos Dra. Silzá Tramontina e Dr. Thiago Pianca, pelo apoio e pela experiência compartilhada.

Às psicanalistas, Dra. Liliana Soibelman, por desvelar-se na Disciplina de Psicopatologia e nas supervisões de Psicoterapia, Dra. Alice Becker Lewkowicz e Dra. Anne Port Rodrigues, por ministrarem as supervisões de psicoterapia enquanto estive de licença para a realização desta tese.

À Dra. Flávia Costa pela cuidadosa leitura e sugestões pertinentes.

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

À bibliotecária Maria Luiza Campos pela dedicação e cuidado com todas minhas frequentes demandas.

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

Aos funcionários do CELG, sempre atentos.

Às queridas secretárias Mara Luisa Santos e Clarissa Fernandes Paim, pela competência com que realizaram a tarefa de finalização desta tese.

Ao meu querido amigo, colega e parceiro de trabalho científico e clínico, Doutor Victor Mardini, que, por sua generosidade, se dispôs a partilhar comigo seu banco de dados, sem o qual esta tese teria sido impossível.

Aos dois queridos, dedicados, eficientes e sempre disponíveis acadêmicos da UFRGS, Doutoranda Fabiana Guarienti e Acadêmico de Biomedicina Fernando Xavier, que tornaram a realização desta tese uma tarefa instigante e revitalizante.

À minha Coorientadora, Doutora Claudia Szobot, por sua competência, generosidade, tranquilidade, alegria, disponibilidade e por seu fascínio pelo conhecimento, sem a qual esta tese jamais teria sido realizada.

Ao meu querido Orientador Professor Dr. Luis Augusto Paim Rohde, por sua segurança, sua imensa capacidade produtiva, por sua profunda dedicação à ciência, que tem contribuído decisivamente para elevar o Serviço de Psiquiatria da Infância e da Adolescência e o Departamento de Psiquiatria e Medicina Legal da Faculdade de Medicina da UFRGS a patamares nunca antes alcançados. A ele, minha admiração e gratidão.

“Por outro lado, deve-se deixar completamente claro que a incerteza de nossa especulação foi aumentada pela necessidade de pedir empréstimos à ciência da biologia. A biologia é verdadeiramente uma terra de possibilidades ilimitadas. Podemos esperar que ela nos forneça as informações mais surpreendentes, e não podemos imaginar que respostas nos dará.”

Freud 1920, Além do Princípio do Prazer, em seus estudos sobre o instinto de vida (Eros) e instinto de morte (Thanatós).

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 REVISÃO DA LITERATURA	15
2.1 CONSIDERAÇÕES SOBRE O CRACK	15
2.1.1 O que é o crack?	15
2.1.2 Aspectos da história do crack	17
2.1.3 Crack e mulheres	20
2.2 GESTANTES USUÁRIAS DE CRACK E SEUS BEBÊS	22
2.2.1 Efeitos da cocaína na gestante e no bebê em desenvolvimento	24
2.2.2 Efeitos da cocaína na interação mãe e bebê	26
2.2.3 Mães e bebês vítimas do crack. É possível tratar?	29
2.2.4 Aspectos legais	30
2.3 ESTRESSE OXIDATIVO E COCAÍNA	32
2.3.1 Do oxigênio aos radicais livres	32
2.3.2 Espécies Reativas de Oxigênio	34
2.3.3 Antioxidantes	35
2.3.4 Estresse oxidativo	35
2.3.5 Estresse oxidativo e cocaína	37
3 OBJETIVOS	40
4 HIPÓTESE	41
5 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	42
6 ESTUDO 1 – ARTIGO PRINCIPAL 1	43
7 ESTUDO 2 – ARTIGO PRINCIPAL 2	54
8 MATERIAL COMPLEMENTAR – ARTIGO 3	73
9 DISCUSSÃO INTEGRATIVA	93
10 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	97
ANEXO 1 – CARTA DE APROVAÇÃO DO PROJETO	111
ANEXO 2 – TERMO DE CONSENTIMENTO – CASOS	113
ANEXO 3 – TERMO DE CONSENTIMENTO – CONTROLES	115

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

4-HNE	4-hidroxinoneal ou <i>trans</i> -4-hidroxi-2-nonenal
AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Humana
ATP	Trifosfato de Adenosina
BDNF	Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CART	<i>Cocaine and Amphetamine Regulator Transcriptor</i> , ou Transcritor Regulador da Cocaína e da Anfetamina
CAT	Catalase
CI	Intervalo de Confiança
DAT	Transportador de Dopamina
EM	Entrevistas Motivacionais
EO	Estresse Oxidativo
ERO	Espécies Reativas de Oxigênio
GPx	Glutathione Peroxidase
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
IL-4	Interleucina-4
IL-6	Interleucina-6
IQ	Intelligence Quocient
MC	Manejo de Contingência
MDA	Malondialdeído
MINI	Mini International Neuropsychiatric Interview
NNNS	NYCU Network Neurobehavioral Scale
n	Número de Sujeitos ou Sample Size
NA	Nucleous Acumbens
NIDA	National Institute on Drug Abuse
NT-3	Neurotrofina 3

O ₂ ^{-*}	Superóxido
OH [*]	Hidroxil
PARP 1	(Poli[ADP-ribose] polimerase1)
PASs	Psychoactive Substances
PCC	Conteúdo de Proteína Carbonil
PL	Peroxidação Lipídica
PNPD	Programa Nacional de Pós Doutorado
QI	Quociente de Inteligência
RL	Radical Livre
RN	Recém-nascido
RO [*]	Peroxil
ROO [*]	Alcoxil
ROOH	Hidroperóxido Orgânico
SCU	Sangue de Cordão Umbilical
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	Umbilical Cord Blood
UFRGS	Universidade Federal do Rio Grande do Sul
VHC	Vírus da Hepatite C
vs	Versus
VTA	Área Tegumentar Ventral

RESUMO

A presente tese aborda o tema de gestantes usuárias de crack e seus bebês. Um dos objetivos foi, a partir de um estudo transversal com 56 díades mães-bebês usuárias de crack e 89 díades controles, avaliar as condições sociodemográficas e o uso de outras substâncias, o quociente de inteligência (QI) estimado, psicopatologia na mãe e variáveis dos bebês. Como resultado desta primeira etapa, observou-se que a maioria das usuárias, em comparação às não usuárias, não apresentava um parceiro (10,52% vs. 4,4%; $P=0,001$) e tinha menor QI estimado (78,15, +/-8,07 vs. 84,27, +/-9,87; $P=0,002$). A prevalência de personalidade antissocial e de risco de suicídio nas usuárias foi maior do que nas não usuárias (24,44% vs. zero; $P<0,001$; 28,26% vs. 10,46%; $P=0,01$, respectivamente). Ainda, 40,74% dos casos usavam álcool diária ou semanalmente, em comparação a 1,7% no grupo controle ($P<0,001$). A maioria das usuárias não fez pré-natal (75%). Em relação aos bebês, o peso ao nascer foi menor no grupo dos expostos. Dando continuidade à temática da tese, não se pode desconsiderar o fato de que os bebês estiveram expostos à cocaína intra-útero, sendo pertinente questionar quais os possíveis danos neurológicos. No caso, optou-se por estudar o estresse oxidativo. O objetivo do segundo estudo foi comparar os níveis de estresse oxidativo nos bebês expostos ao crack durante a gravidez ($n=48$) em relação a bebês não expostos ($n=83$), através de sangue de cordão umbilical (SCU). Neste estudo transversal, o estresse oxidativo foi medido por TBARS e Carbonil no sangue de cordão umbilical (SCU). Após o ajuste para potenciais confundidores (psicopatologia materna, intensidade do consumo de álcool pela mãe, peso do bebê), o nível de TBARS foi significativamente menor no grupo de bebês expostos (26,64, $IC_{95\%}=20,35-34,88$) em comparação aos não expostos (92,99, $CI_{95\%}=90,48-107,44$; $P<0,001$). Não houve diferença significativa nos níveis de carbonil entre os grupos: (0,02065, $CI_{95\%}=0,001160-0,344170$ nos expostos, vs. 0,0189, $CI_{95\%}=0,0076-2,17091$ em não expostos; $P=0,33$). Por fim, em artigo complementar, visando ilustrar o atendimento feito às pacientes ao longo desta tese em um Grupo Operativo de Psicoeducação para Gestantes e Puérperas Usuárias de substâncias psicoativas (SPA), relata-se o trabalho de cunho psicoterápico realizado com uma das mães dependentes do crack e seu bebê que frequenta o ambulatório de Psiquiatria da Infância e da Adolescência do HCPA. Em suma, na presente tese, a autora pode concluir que as usuárias apresentaram alta taxa de psicopatologia e de uso de outras substâncias e demonstrar a coexistência de fatores adversos nas mães e nos bebês. A experiência do Grupo Operativo de Psicoeducação para Gestantes e Puérperas Usuárias de SPA permitiu com que os técnicos vislumbrassem uma possibilidade terapêutica com resultados positivos para essas duplas.

ABSTRACT

This thesis addresses the theme of pregnant crack using women and their babies. One of the objectives was to assess the socio-demographic conditions, use of other substances, estimated intelligence quotient (IQ), psychopathology of the mother and variables of the babies, based on a cross-sectional study of 56 crack using mother-child dyads and 89 control dyads. As a result of this first stage, it was observed that the majority of crack users compared to nonusers, did not have a partner (10.52% vs 4.4%, $P = 0.001$) and had a lower estimated IQ (78.15, ± 8.07 vs. 84.27 ± 9.87 , $P = 0.002$). The prevalence of antisocial personality and suicide risk in the crack users was higher than in nonusers (24.44% vs. zero, $P < 0.001$; 28.26% vs 10.46%, $P = 0.01$, respectively). Also, 40.74% of the cases used alcohol on a daily or weekly basis, compared to 1.7% in the control group ($P < 0.001$). The majority of the users did not receive prenatal care (75%). In relation to the babies, birth weight was lower in the exposed group. In correlation with the theme of the thesis, the fact that babies underwent intrauterine exposure to cocaine, cannot be ignored; as it is pertinent to question what the possible neurobiological damage may have been. In relation to this aspect, we chose to study the oxidative stress. The objective of the second study was to compare the levels of oxidative stress in babies exposed to crack during pregnancy ($n = 48$) compared to unexposed babies ($n = 83$), by way of umbilical cord blood (UCB). In this cross-sectional study, oxidative stress was measured in terms of TBARS and Carbonyl in the umbilical cord blood (UCB). After adjustment for potential confounders (maternal psychopathology, severity of alcohol consumption by the mother, weight of the baby), the TBARS level was significantly lower in the group of crack exposed babies (26.64, 95% CI = 20.35 to 34.88) compared to the unexposed babies (92.99, 95% CI = 90.48 to 107.44, $P < 0.001$). There was no significant difference in the carbonyl levels between the groups: (0.02065, 95% CI = 0.001160 to 0.344170 in the babies exposed to crack vs. 0.0189, 95% CI = 0.0076 to 2.17091 in the non-exposed babies $P = 0.33$). Finally, in the complementary article, with the objective being to illustrate the healthcare services rendered to the patients throughout this thesis in an Operating Group of Psycho-Education for Pregnant and Postpartum Women who use psychoactive substances (PASs), we report on the study of psychotherapeutic nature carried out with one of the crack dependent mothers and her baby who attends the outpatient clinic of Childhood and Adolescence Psychiatry of the HCPA. In short, in this thesis, the author was able to conclude that the users had a high rate of psychopathology along with use of other substances while also demonstrating the coexistence of adverse factors in the mothers and babies. The experience of the Operating Group of Psycho-Education for Pregnant and Postpartum Women who use PASs permitted the technicians to extrapolate a therapeutic possibility with positive results for these pairs.

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 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). Apesar da alta prevalência e da exposição fetal, há poucos dados sobre o perfil destas gestantes, o que limita, por exemplo, a elaboração de programas terapêuticos. Assim, um dos objetivos da presente tese foi avaliar o perfil clínico e sociodemográfico das gestantes usuárias de crack e seus bebês.

A cocaína é altamente tóxica, agindo de forma dinâmica e complexa. Interfere em diversos mecanismos intracelulares, entre eles a geração de radicais livres e a rota antioxidante. Acredita-se que a cocaína possa aumentar o estresse oxidativo (EO) pela contração dos vasos uterinos e placentários (DOLKART, PLESSINGER e WOODS, 1990; LIPTON et al., 2002; PATEL et al. 1999; WOODS 1992) com consequente hipóxia ao feto (HARGRAVE e CASTLE, 1995). Outra forma da cocaína levar à indução do EO é através da toxicidade de seus metabólitos, como a norcocaína, o nitróxido norcocaína, a N-hidroxinorcocaína e a norcocaína nitrosonium (KOVACIC e COOKSY, 2005). 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. Todavia, existe na literatura uma carência de estudos em humanos, a despeito das inúmeras pesquisas em modelo animal, o que incentivou o segundo objetivo da presente tese, de comparar os níveis de estresse oxidativo entre bebês expostos ao crack durante a gestação e bebês não expostos, a partir da dosagem de TBARS e carbonil no sangue do cordão umbilical (SCU).

Inicialmente, faz-se uma breve revisão sobre o crack em si. A seguir, comenta-se a respeito de gestantes usuárias de crack e seus bebês e, por fim, revisa-se a literatura respeito de estresse oxidativo e cocaína.

2 REVISÃO DA LITERATURA

A presente tese aborda dois focos, um de cunho mais ambiental – o perfil das gestantes usuárias de crack e seus bebês, e outro mais neurobiológico, focado no estresse oxidativo, de forma que a revisão da literatura estará assim ancorada. Inicia-se a revisão com um maior detalhamento sobre o crack em si, percorrendo-se aspectos como a sua composição, históricos e do efeito do crack em mulheres. A seguir, são revisados estudos sobre o crack na gestação e efeitos da cocaína ou crack no bebê. No intuito de contemplar a segunda temática da presente tese, são posteriormente revisados tópicos como a importância do oxigênio, a formação de espécies reativas de oxigênio, os antioxidantes, o estresse oxidativo e suas implicações na fisiopatologia e, por fim, o estresse oxidativo e a cocaína.

Ressalta-se que em muitos momentos da revisão serão apresentados dados sobre cocaína, por serem escassas as publicações específicas sobre o crack.

2.1 CONSIDERAÇÕES SOBRE O CRACK

2.1.1 O que é o crack?

O crack é um dos vários derivados da cocaína. A cocaína 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.

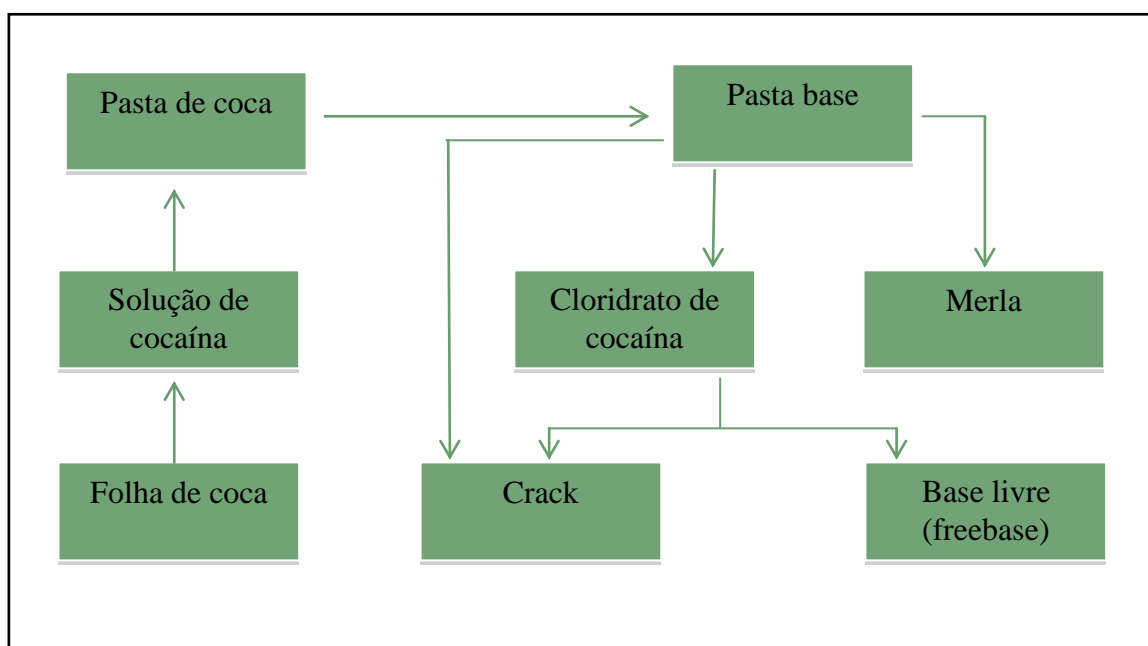


Figura 1 - Etapas envolvidas na produção do crack (Von Diemen, 2013, p. 20)
www.uniad.org.br/desenvolvimento/images/stories/publicações/ensino/aulas/cocaína.pdf (UNIAD, 2013)

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 e IANNUCCI, 2009). O pico plasmático é rápido, oscilando entre oito a dez segundos para o início de sua ação, cuja duração de efeito é de cinco a dez minutos (ROMANO, RIBEIRO e MARQUES, 2002).

A cocaína é metabolizada por duas vias principais. A maior transformação consiste na hidrólise em seus grupos ésteres, que aparentemente não têm importância nas suas manifestações tóxicas. A menor rota é a oxidativa, que tem atraído maior atenção devido a sua toxicidade. Esta 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 e 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 e IANNUCCI, 2009).

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 e 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 Transcript* (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 amfetamina *upregulates* a produção de CART, resultando em menor efeito dopaminérgico (ALBERTSON et al., 2004; ANDERSON e PIERCE, 2005; BANNON, KAPATOS e ALBERTSON, 2005).

2.1.2 Aspectos da história do crack

“...la yerba llamada coca, que los indios comen (...) sacia a los hambrientos, da fuerzas nuevas a quienes están fatigados o agotados y hace olvidar sus miserias a los desdichados.”

El Inca Garcilaso de la Vega, historiador e cronista peruano

O uso da cocaína foi primeiramente identificado em civilizações Pré-Colombianas, sobretudo pelos povos andinos, que deixaram vestígios em múmias datadas de aproximadamente 3000 a.C., através de estudos com Carbono 14, em Alto Ramirez, ao norte do Chile. Nessas civilizações, a planta “*Erytroxylon coca*” era muito apreciada, tanto em rituais religiosos quanto em procedimentos medicinais. Os Aymaras e os Quetchuas, que até hoje necessitam trabalhar nas alturas, ainda utilizam a planta (RIVERA, 2005). Ao norte do Brasil, na Venezuela e na Bacia Amazônica, várias tribos também fazem uso da folha de coca. Na tribo dos Tucanos, por exemplo, homens e mulheres mais idosos consumiam a substância da seguinte maneira: “as folhas eram torradas e misturadas com elementos alcalinos, transformadas em pó e agrupadas em pequenas bolinhas” para fins medicinais (FERREIRA e MARTINI, 2001). Há relatos de que Américo Vespúcio (1499) teria levado as primeiras folhas de coca para a Europa, onde a planta era desconhecida. Porém, seus efeitos se dissiparam devido às longas viagens (FERREIRA e MARTINI, 2001).

Os conquistadores espanhóis tentaram abolir o uso da coca entre os nativos, sob o pretexto de considerá-la demoníaca, uma vez que fazia parte dos seus rituais. Porém, perceberam que o rendimento no trabalho, tanto agrícola quanto nas minas de ouro e prata, era bem maior e exigia menos descanso dos nativos, caso mascassem a folha. De demoníaca, a folha passou a ser “cristianizada” (WEISS e IANNUCCI, 2009). Grinspoon e Bakalar (1981) referem que a utilização da folha de coca pelo povo que trabalha nas alturas do Peru e da Bolívia segue da mesma forma que há centenas de anos.

O consumo de coca só se expandiu na Europa a partir da extração de seu princípio ativo, o *erythrocyline*, primeiramente realizada por Friedrich Gaedecke em 1855 e posteriormente pelo farmacologista alemão “Albert Nieman, que conseguiu isolar entre seus alcaloides, o principal deles, o extrato de cocaína, representando 80% do seu total” (FERREIRA e MARTINI, 2001, p.97). As primeiras experimentações entre os europeus ocorreram no final do século XIX e início do século XX, circulando nos meios intelectuais da época. Entre os mais famosos encontra-se Sigmund Freud (WEISS e IANNUCCI, 2009). Em 1863, Ângelo Mariani, produtor de vinho da Córsega, acrescentou doses mínimas de cocaína ao seu produto, denominando-o de “Vin Mariane”. Escreveu vários artigos exaltando suas

propriedades, incluindo uma lista de 3000 médicos que recomendavam seus produtos para fins medicinais (GREENSPOON e BAKALAR, 1981). Em 1878, nos EUA, a coca passou a ser recomendada para pessoas que “sofriam de timidez em sociedade”, entre outras indicações. A droga foi admitida na farmacopeia americana em 1882. Em 1884, Koller utilizou a cocaína como anestésico local em cirurgias oftalmológicas. Nesse mesmo ano, em sua obra “*Über coca*”, Freud a denomina de “*Magic drug*” indicando-a posteriormente, como “estimulante, afrodisíaco, anestésico local, tratamento de asma, doenças consumptivas, transtornos digestivos, exaustão, entre outras”. Após experiência negativa com a administração de cocaína, no intuito de substituir a morfina, chegou à conclusão de que seu emprego havia sido improdutivo. A partir de então, Freud abandonou essa prática (FREUD, 1884).

“Para eles, a cocaína se tornou um substituto da morfina, e um substituto insatisfatório, já que a maioria dos viciados rapidamente alcançava uma tolerância à enorme dose de 1g por dia, injetado por via subcutânea. Como se verificou, a cocaína utilizada dessa maneira é um inimigo muito mais poderoso para a saúde que a morfina.” (Freud 1887, p.170)

O consumo de cocaína aumentou vertiginosamente no início do século XX. Porém, à medida que houve exagero em seu uso e a percepção, pelas autoridades sanitárias, de seus efeitos tóxicos, foi iniciada uma campanha de combate à droga, tanto nos EUA quanto na Europa. Em termos de saúde Pública nos EUA, o número de pessoas que havia experimentado cocaína, pelo menos uma vez no ano, aumentara de 5,4 milhões de 1974 para 21,6 milhões em 1982 (NIDA, 1983).

Com o aumento da produção de cocaína e seu conseqüente barateamento, houve uma elevação da utilização da droga, atingindo seu ápice na década de 80, alcançando proporções epidêmicas (WEISS e IANNUCCI, 2009). Em 1985, surgiu o primeiro relato de busca de atendimento por uso de crack. (INCIARDI, 1991). O crack, atualmente, continua sendo responsável por cerca de 10% da busca por tratamento por uso de drogas nos EUA, estando atrás do álcool, da maconha e da heroína (NIDA, 2011).

2.1.3 Crack e mulheres

No final de década de 90, nos EUA, as mulheres que usavam crack representavam 40% de todos os usuários dessa droga. Este é um dado relevante, pois são encontradas diferenças entre as motivações e os padrões de morbidade no uso de substâncias entre homens e mulheres. A população feminina apresenta maior risco de contrair o HIV, devido ao uso compartilhado de agulhas, à troca de sexo por drogas, ao sexo com diferentes parceiros, sendo seus bebês expostos a maiores riscos perinatais. As experiências de abuso sexual estão associadas a prostituição, abuso de drogas injetáveis, uso de crack e sexo desprotegido. Setenta por cento das mulheres com AIDS nos EUA tinham história de uso de drogas ilícitas (STEIN e CYR, 1997). Em 2006, Edwards, Halpern e Wechsberg estudaram uma amostra de 669 mulheres afro-americanas usuárias de crack, que se tratavam para o HIV. Indicaram que havia uma associação entre as usuárias pesadas, sem moradia, desempregadas, vítimas de abuso sexual, com troca de sexo por droga. Esta associação seria em parte mediada por problemas psicológicos, sugerindo que fatores distais, tais como trauma na infância, abuso físico e sexual na infância, estresses psicológicos e estresse pós-traumático, poderiam estar subjacentes entre as variáveis apresentadas com a troca de sexo por droga. As autoras alertaram para a necessidade de enérgicas medidas de saúde mental pública que também, além de providências proximais, atentassem para as prováveis causas distais.

O Brasil representa o maior mercado mundial de crack (INPAD, 2012). Apesar do uso de crack ser mais prevalente no gênero masculino, observou-se que o uso em mulheres aumentou nos últimos anos, diminuindo a diferença da prevalência entre o consumo de cocaína aspirada e o crack (INPAD, 2012). No caso das moradoras de rua, em Porto Alegre, há relato de troca de sexo por pedra, perda de todos seus pertences e roubos. Elas relataram que não se atinham a um único episódio de uso, mas a vários, que duravam um ou mais dias, só parando quando chegavam à exaustão. Durante esse período, ficavam agitadas, não comiam, não bebiam, nem dormiam. Elas tinham falta de higiene corporal e bucal, perda de dentes, escabiose, feridas pelo corpo devido a arranhões, provocados por alucinações sinestésicas. Muitas vezes apresentavam queimaduras nos cabelos,

devido ao excessivo fogo nos cachimbos, exposição a infecções e outras doenças (INCIARDI, 2006). A obtenção da droga envolvia qualquer forma de sexo, sem uso de preservativo, por preços irrisórios. Esta foi uma das razões pelas quais o HIV se expandiu entre as mulheres gaúchas (INCIARDI, 2006). Em um estudo sobre a prevalência do HIV em Porto Alegre, com 1.449 sujeitos, entre os anos de 1995 e 2004, Pechansky e colaboradores (2006) encontraram que pobreza, baixa escolaridade e uso de drogas injetáveis eram fatores de risco para a contaminação pelo HIV. Confirmando tais dados, von Diemen e colaboradores (2010) demonstraram que entre mulheres usuárias de crack havia uma prevalência de HIV de 37,0% (n=27) e 27,7% (n=18) para HCV e onze das participantes eram portadoras de ambas as infecções. Em 2011, Nappo, Sanchez e Oliveira, a partir de um estudo qualitativo etnográfico em São Paulo, relataram 75 casos de usuárias de crack com idade entre 14-45 anos, baixa escolaridade e desempregadas. Essas mulheres tinham em média nove atos sexuais por dia, em lugares inseguros, com múltiplos parceiros, cobrando preços ridiculamente baratos. A primeira relação sexual dessas mulheres foi antes dos 15 anos, sendo que 17% delas foram iniciadas por estupro. A maioria tinha vários filhos, frutos desses relacionamentos fortuitos sem proteção.

A situação das mulheres usuárias de crack é complexa e interage com muitos fatores. Por exemplo, em um estudo com 635 afro-americanas, observou-se que 57,16% delas consumiam álcool de forma considerada moderada ou grave (ZULE et al., 2002). Outro estudo buscou diferenças entre homens e mulheres usuários de crack, encontrando que as mulheres apresentaram maiores taxas de uso de nicotina, cefaleia e mais tentativa de suicídio. Também mais mulheres buscaram atendimentos em emergências após o consumo de crack. Homens e mulheres não foram diferentes na prevalência de condenações criminais (56%), mas as mulheres tinham menos história de violência nos seus delitos. Das mulheres em idade fértil e sem método contraceptivo permanente, cerca de 2/3 não utilizavam nenhum método anticoncepcional, e 42% admitiram uso de cocaína enquanto grávidas (DUDISH e HATSUKAMI, 1996). Entre mulheres vivendo em situação de rua, a prevalência de uso de crack também é alta. Em recente estudo transversal, com 196 mulheres moradoras de rua no Canadá, idade média de 35,3 anos, 58% usavam crack, que

era a principal substância consumida, seguida por álcool (53%), maconha (41%) e heroína (30%) (TORCHALLA et al., 2011).

Estudos específicos sobre comorbidades psiquiátricas em mulheres usuárias de crack não foram encontrados. Em um estudo espanhol com sujeitos usuários de drogas, sendo 488 de cocaína em suas diferentes formas, viu-se que dos usuários de cocaína (86,4% do gênero masculino), 27% apresentavam hepatite e 12,3% HIV. Em relação à psicopatologia, avaliada pelo MINI, 61,5% dos usuários de cocaína apresentavam ao menos uma comorbidade de eixo I (este trabalho ainda utilizou a classificação da DSM-IV), sendo o diagnóstico mais frequente o de Transtorno Afetivo Bipolar, em 24,8% da amostra. O risco de suicídio esteve presente em 32,4% dos sujeitos. Os transtornos de personalidade foram positivos em 49,6% da amostra, sendo o transtorno de personalidade borderline o mais comum (19,7%), seguido por paranoide (18,9%) e antissocial (17%) (ARIAS et al., 2013). Em estudo nacional, também foi encontrada alta prevalência de personalidade antissocial especificamente em usuários de crack (25%), mas em amostra constituída só por homens (PAIM KESSLER et al., 2012). Ou seja, faltam estudos que contemplem as particularidades das mulheres usuárias de crack no que tange à psicopatologia.

2.2 GESTANTES USUÁRIAS DE CRACK E SEUS BEBÊS

A preocupação com mulheres usuárias de drogas, lícitas ou ilícitas, tem crescido em inúmeros países. Recente trabalho iraniano, por exemplo, menciona que o uso de crack, que lá corresponde a uma mistura de heroína e anfetamina, apresenta uma prevalência inferior a 0,5% na gestação, sendo a segunda substância de maior consumo, atrás apenas do ópio (GARGARI, 2012); todavia, essa pesquisa baseia-se somente no autorrelato. Já nos Estados Unidos, a prevalência vem sendo considerada estável há anos. Nos anos de 2008 e 2009, foi de 4,5%, considerada similar aos anos de 2003 e 2004 (4,6%) (SAMHSA, 2010).

No Brasil, esta preocupação é crescente entre os pesquisadores e, sobretudo, entre os clínicos, que vêm sendo açodados por problemas decorrentes desse uso. Estudos sobre a prevalência do abuso de substâncias durante a gestação no Brasil ainda são escassos. Um estudo nacional avaliou a exposição pré-natal à cocaína a

partir de 739 recém-nascidos no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, consecutivamente recrutados no ano de 1999. A presença de cocaína foi explorada no mecônio e/ou por entrevista materna positiva, sendo que a idade média materna foi 24,4 anos +/- 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%); 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. Neste trabalho, os autores recomendam a utilização das duas abordagens simultaneamente para a detecção, pois por vezes a paciente pode omitir o consumo, e o teste o revelará; porém, o teste não revela consumo em períodos mais longínquos ao parto, quando a informação via entrevista é a melhor fonte (CUNHA et al., 2001). Já em um estudo transversal com 1.000 adolescentes grávidas em um centro obstétrico de São Paulo, com idade média 16,99 anos \pm 1,51 e aproximadamente 36% sem companheiro, 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. Recente levantamento nacional, que ouviu 25.000 pessoas em casa sobre as características das pessoas 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 mais da metade delas usaram drogas mesmo antes da gravidez (FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ, 2013).

Atualmente, o Ministério da Saúde já dispõe de padronização de procedimentos e condutas no acompanhamento pré-natal a gestantes e bebês de risco (BRASIL, 2000a). No entanto, ainda não foram encontrados procedimentos específicos para usuárias de crack e outras drogas, apesar de sua notória prevalência. Tais pacientes são atendidas nos diversos ambulatórios de alto risco, como os ambulatórios de hipertensão, diabetes, risco de parto prematuro, entre outros (BRASIL, 2000b). Atualmente, no HCPA já existe um ambulatório específico para gestantes dependentes químicas. Yamaguchi e colaboradores (2008) alertaram

para a necessidade de abordagem multidisciplinar para o atendimento de drogas na gravidez, uma vez tratar-se de grave problema de saúde pública.

2.2.1 Efeitos da cocaína na gestante e no bebê em desenvolvimento

O uso de substâncias lícitas e ilícitas durante a gestação foi relacionado a patologias na gestante, como desnutrição, hipertensão, doenças sexualmente transmissíveis, distúrbios psiquiátricos, acidentes vasculares e infarto agudo do miocárdio. Uma vez absorvida, a cocaína evidencia uma profunda vasoconstrição devido a suas propriedades simpaticomiméticas (FINNEGAN, 2013).

Em relação à gravidez, ao feto e ao recém-nascido (RN), é bastante 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) e asfixia perinatal (RYAN et al., 1987). 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 exposição pré-natal à cocaína.

As pesquisas trouxeram contribuições importantes para o conhecimento nesta área, esclarecendo que o problema da cocaína durante a gestação é complexo, pois, na verdade, relaciona-se ao uso de múltiplas drogas e às condições socioculturais nas quais estas crianças crescem. A exposição pré-natal é o marcador de situações adversas de vida, como o uso de outras drogas, pobreza, a monoparentalidade, baixa escolaridade materna, doenças sexualmente transmissíveis e doenças psiquiátricas (LESTER e TRONICK, 2004; LESTER et al., 1998; CUNHA, 2000; EIDEN et al., 2006; KESSLER et al., 2008). O uso de cocaína no período pré-natal é um sinalizador de risco importante para o desenvolvimento do bebê

(STEPHEN et al., 2006). A cocaína, simulando a ação ou modificando a atividade dos sistemas de neurotransmissores, ocasiona alterações no crescimento cerebral e na arquitetura do córtex, principalmente por alteração da laminação cortical, redução da densidade cortical, sugerindo modificações na diferenciação neuronal e na migração (SLOTKIN, 1998; MALANGA, KOSOFKY, 1999; GLATT et al., 2000; LIDOW e SONG, 2001; MAYES, 2002). Além disso, os bebês expostos à cocaína durante o período pré-natal apresentam anormalidades clínicas, tais como irritabilidade, labilidade, diminuição da regulação do comportamento autônomo e pobre estado de alerta e de orientação (EYLER, 1999). Embora seja difícil dissociar os efeitos da cocaína de várias outras adversidades, um estudo longitudinal que avaliou crianças aos três, cinco e sete anos de idade revelou efeito negativo e independente da exposição pré-natal à cocaína na trajetória de problemas de comportamento dessas crianças (JOSEPH, 1996). Morrow et al. (2006) encontraram 2,8 vezes mais risco para problemas de aprendizado entre crianças que haviam sido expostas à cocaína no período pré-natal em relação às não expostas. A esse consumo se associa significativa morbidade para o feto, levando a inúmeras e complexas dificuldades para a relação mãe-bebê, caso essa relação se fizer possível.

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, KOSOFKY, 1999; RODIER, 2004). Em 1990, Salamy et al. descreveram alterações na transmissão cerebral sugerindo uma mielinização alterada associada à exposição pré-natal à cocaína. A cocaína pode influir no desenvolvimento cerebral por hipóxia fetal, devido à vasoconstrição da artéria uterina materna e também vasoconstrição arterial fetal, modificando a perfusão de territórios vasculares cerebrais através do mecanismo de injúria pós-isquêmica (THADANI, 1995; MALANGA, KOSOFKY, 1999; MAYES, 2002). Uma das consequências

farmacológicas do uso da cocaína é a redução do transporte transplacentário de aminoácidos que pode levar a uma redução no crescimento fetal (SOTO, 2013).

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 bebês (18,6%) apresentavam cistos ependimais, 18 (14%) com vasculopatia lenticuloestriata, nove (7%) com hemorragia subependimal, e nove bebês (7%) com cistos no plexo coroide.

No HCPA, local onde este trabalho vem sendo desenvolvido, bebês expostos à cocaína e, em 70% dos casos, também a outras drogas apresentaram alterações precoces do sistema nervoso autônomo, além de hiperexcitabilidade e dificuldade na regulação dos estados de consciência, quando comparados a não expostos (CUNHA, 2000; CUNHA et al., 2001; CUNHA, 2007), o que poderia estar relacionado tanto às influências genéticas quanto às alterações ambientais, dadas as condições de intoxicação pela cocaína.

Há descrição na literatura de menor crescimento das crianças expostas à cocaína. Estas crianças, no primeiro trimestre de gravidez, cresceram em uma taxa menor em relação às não expostas. A exposição à cocaína pré-natal tem um efeito complexo e duradouro no desenvolvimento da criança (RICHARDSON, 2007; SOTO, 2013).

2.2.2 Efeitos da cocaína na interação mãe e bebê

*“Para educar uma criança é necessária toda uma aldeia.”
Dito popular africano*

As consequências, precoces e tardias, não se restringem ao aumento da incidência de patologias maternas, fetais e neonatais, mas envolvem alterações da interação do bebê ou da criança e seus pais (JOHNSON et al., 2002; MINNES et al., 2005; TRONICK et al., 2005); distúrbios do desenvolvimento cognitivo e da linguagem (SINGER et al., 2001; MILLER-LONCAR et al., 2005); anormalidades neurológicas (CHIRIBOGA et al., 1995 e 2007), além de problemas comportamentais

(DELANEY-BLACK et al., 1996; BENNETT, BENDERSKY, LEWIS, 2002; DENNIS et al., 2006; ROHDE, 2013).

Os bebês expostos às drogas são vulneráveis do ponto de vista fisiológico e neurológico. Essas manifestações podem ocorrer imediatamente após o parto e também tardiamente, como no caso da cocaína, com alterações na escolaridade e transtornos do humor em adolescentes. A evolução dessas crianças depende de múltiplos fatores, como a continuação da exposição pós-natal às drogas, os distúrbios emocionais maternos, a qualidade da relação com os cuidadores e a exposição à violência (MAYES, 2002; LESTER e TRONICK, 2004; SHEINKOPF et al., 2006). A combinação de um bebê vulnerável com uma mãe ou cuidadores deficitários poderá resultar em um complexo e problemático desfecho.

Sabendo-se que, por um lado, o bebê vítima do crack intra-útero é um bebê mais vulnerável (EYLER, 1999; CUNHA, 2001 e 2007) e sendo a mãe usuária de crack também mais vulnerável por outro lado, devido a características impulsivas (NARVAEZ, 2010), a grande probabilidade é a de que a relação desta mãe com este bebê possa assumir características de, no mínimo, negligência. Muitas gestantes e puérperas usuárias de drogas apresentam comprometimento de seu psiquismo, incluindo abolição do senso crítico e descontrole de impulsos quando intoxicadas, devido às alterações no seu SNC, incluindo lobo frontal, especialmente região periorbital, VTA, circuito de recompensa (NARVAEZ, 2010). Essas alterações neurológicas podem afetar, ou até abolir, as competências dessas mães para perceber os discretos sinais de comunicação de seu bebê, bem como para atendê-lo em suas mais primárias necessidades.

Através de marco referencial a seguir, pode-se apreciar os possíveis inúmeros fatores que influenciam o desenvolvimento dos bebês, desde as questões pré-natais, perinatais, até as pós-natais, incluindo as questões que influenciam os processos implicados no desenvolvimento da tenra infância, da idade escolar até a adolescência e que podem ser afetados pelo uso de crack.

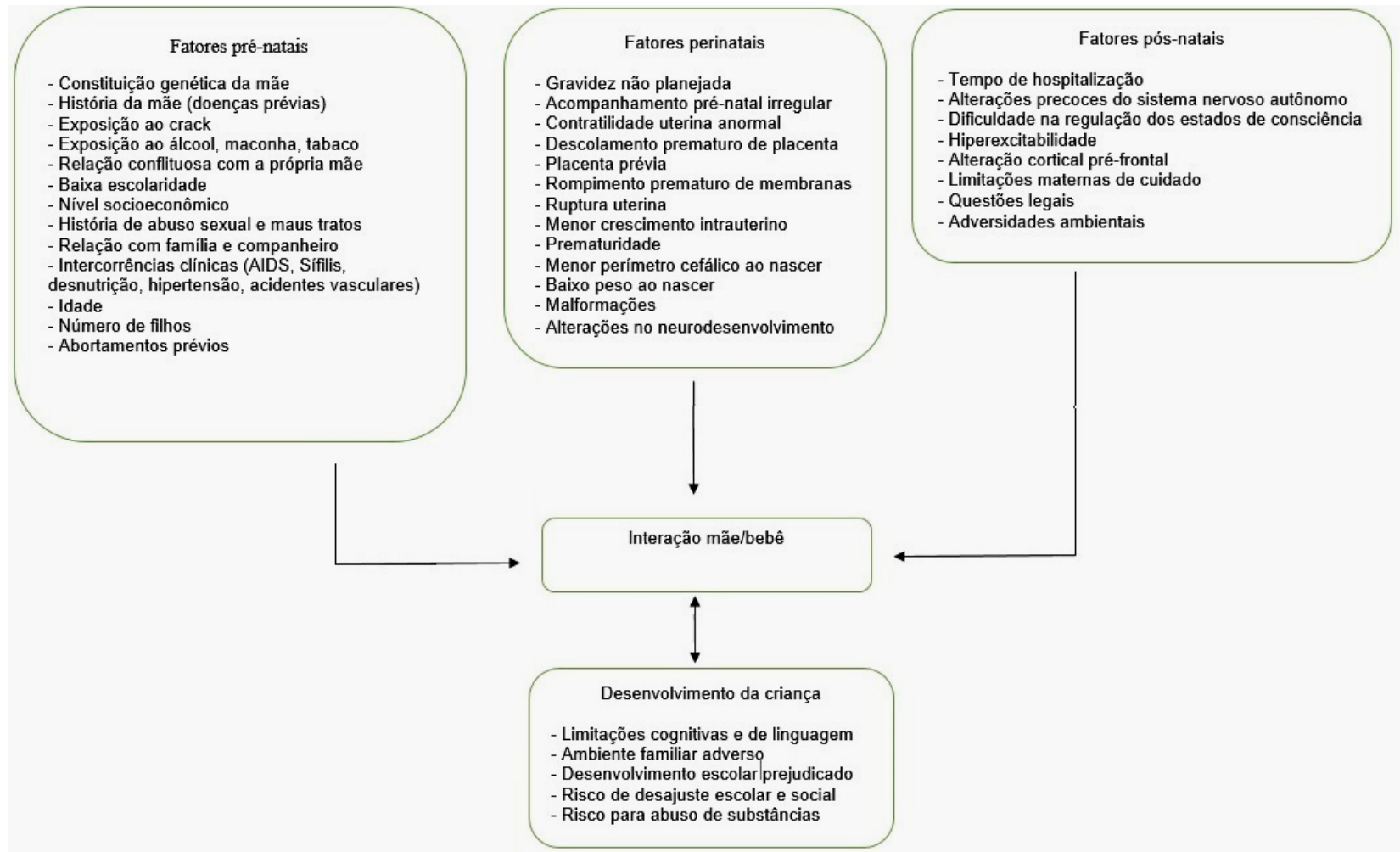


Figura 2. Fatores de risco para o desenvolvimento de bebês expostos ao crack. Adaptação dos marcos referenciais de Zavaschi, 1997 e Mayes, 2002.

Em suma, de acordo com o modelo acima proposto, observa-se que o bebê pode ficar exposto a uma série de adversidades, desde suas contingências genéticas, congênitas, até as influências ambientais, com uma trajetória de crescente agravamento caso esse ciclo pernicioso não seja interrompido. O marco referencial corresponde a um corte transversal que poderá continuar com variáveis imponderáveis para cada indivíduo ao longo do tempo, tanto para saúde quanto para patologia.

2.2.3 Mães e bebês vítimas do crack. É possível tratar?

Apesar da enorme dificuldade que o uso de crack determina para ambas as partes, o período perinatal pode também transformar-se num período sensível para possíveis recuperações e reparações. Para estas mulheres, a gestação pode ser um momento ímpar para respostas a intervenções psicossociais (WRIGHT e WALKER, 2007; MC MURTRIE, 1999; ASHLEY, 2003). O tratamento do abuso de drogas em gestantes, no entanto, requer a concorrência de profissionais experientes, provenientes de diferentes áreas de atuação, uma vez que, para tanto, estão implicadas questões obstétricas, pediátricas, jurídicas, sociais, clínicas e psicológicas. Na literatura, há esparsa informação sobre abordagens terapêuticas bem sucedidas. Os tamanhos das amostras são pequenos e há poucos estudos com adequado grupo controle (HOWELL et al., 1999). Sabe-se que homens e mulheres diferem quanto a etiologia, progressão da doença e acesso ao tratamento de abuso de substâncias. O tratamento desenhado para mulheres tem sido proposto como uma maneira de contemplar suas necessidades específicas e de reduzir as barreiras para receber e manter o tratamento (ASHLEY et al., 2003). Alguns fatores elementares têm sido apontados como importantes para as mulheres: transporte, creches, cuidado pré-natal, de preferência todos os atendimentos em um único local para permitir seu acesso ao tratamento sem abandonar seus demais filhos. Além disso, muitas vezes é necessário o provimento de moradias temporárias conjuntas para essas mulheres e seus filhos, quando seu tratamento se vê ameaçado por companheiros violentos e abusivos.

Recente revisão sobre o tema levantou nove estudos randomizados, dos quais cinco utilizaram o manejo de contingência (MC) e os demais, entrevistas motivacionais (EM). Os autores concluíram que o manejo de contingência foi eficaz em melhorar a retenção das mulheres grávidas no tratamento, bem como na redução transitória do uso de drogas. Os autores alertaram para as limitações dos estudos atuais, principalmente no que se refere aos tamanhos amostrais, e apontam para a necessidade de maior base de evidências (TERPLAN e LUI, 2007).

No Brasil, há um projeto residencial para mulheres dependentes de drogas, chamado Lua Nova (PROJETO LUA NOVA, 2014) que apresentou resultados interessantes, porém ainda não foi avaliado cientificamente. Idealmente, um bom modelo de tratamento deveria abranger todas as necessidades dessas mulheres e seus dependentes, sob o risco de não aderência ao tratamento ou mesmo de nem comparecerem em primeiras consultas, por total falta de estrutura (KALTENBACH e FINNEGAN, 1998).

2.2.4 Aspectos legais

O abuso de drogas está relacionado a altos índices de abandono infantil e à violência (LITT e MCNEIL, 1997; LYONS e RITTNER, 1998). Em alguns países, o consumo de cocaína pela gestante determina a perda compulsória da guarda dos filhos, dadas as circunstâncias caóticas em que se encontram essas famílias e à conotação de criminalidade que lhes é atribuída. No Brasil, o Estatuto da Criança e do Adolescente reza a premissa de que a criança deve ter seus direitos fundamentais assegurados. No capítulo primeiro, que diz respeito ao Direito à vida e à saúde, no Art.7, encontra-se a seguinte afirmativa: “A criança e o adolescente têm direito à proteção, à vida e à saúde, mediante a efetivação de políticas sociais públicas que permitam o nascimento e o desenvolvimento sadio e harmonioso, em condições dignas de existência” (BRASIL, 1990; fl 2).

No entanto estas crianças expostas ao crack e a múltiplas drogas no período pré-natal já se encontram em situação de risco mesmo antes do nascimento. Como assegurar-lhes o direito à vida, à saúde e à proteção nessas condições? Essa é uma pergunta que se impõe aos técnicos de linha de frente, como obstetras, pediatras,

enfermeiras, assistentes sociais, psicólogos e psiquiatras, que são desafiados constantemente por essas situações.

O artigo 19 do mesmo estatuto oferece uma orientação mais precisa quanto aos procedimentos nesses casos: “Toda a criança ou adolescente tem direito a ser criado e educado no seio de sua família, e, excepcionalmente, em família substituta, assegurada a convivência familiar e comunitária, em ambiente livre da presença de pessoas dependentes de substâncias entorpecentes” (BRASIL, 1990; fl 3).

A partir daí, consagrou-se uma prática de que, ao nascer, um bebê exposto ao crack durante a gestação deva ser considerado bebê de risco. Cada caso merece um estudo particular e uma avaliação criteriosa, na qual são ponderadas as condições da mãe: tem ela condições de cuidar de seu bebê a fim de assegurar-lhe “uma convivência familiar e comunitária em ambiente livre da presença de pessoas dependentes de substâncias entorpecentes”? Trata-se de uma delicada tarefa, que requer uma grande experiência por parte dos técnicos, pois estes devem formular uma ideia prognóstica acerca da possibilidade ou não dessa mãe reunir condições de modificar seus hábitos de dependência. Caso o técnico avalie que essa mãe não reúne condições mínimas para cuidar de seu bebê, necessita buscar na família extensiva alguém que se disponibilize a cuidar do bebê. Em geral, são as avós que se responsabilizam por criar os netos. Caso esta alternativa não seja possível, esse bebê deve ser encaminhado a uma instituição pública ou a abrigos para bebês.

A lei entende que para protegê-los de negligência, violência e morte (BRASIL, 1990) o bebê deve ser afastado da mãe. A efetividade dessa estratégia não foi ainda testada empiricamente.

Em suma, observa-se que os bebês com exposição ao crack-intrauterino são, em geral, expostos a uma série de outros estressores, sendo pertinente uma melhor compreensão do seu perfil. Da mesma forma, visto que a cocaína intra-útero pode acarretar uma série de modificações intracelulares no feto, a seguir será revisada a linha de alterações em nível de estresse oxidativo.

2.3 ESTRESSE OXIDATIVO E COCAÍNA

2.3.1 Do oxigênio aos radicais livres

“Lavoisier reported that the gas obtained by heating the red oxide of Mercury was ‘air itself entire without alteration (...) it comes out more pure, more respirable’. By 1777, probably with the assistance of a second hint from Priestley, Lavoisier had concluded that the gas was a distinct species, one of the two main constituents of the atmosphere, a conclusion that Priestley was never able to accept.” Thomas S. Kuhn (1996) p.54.

O gás oxigênio (O₂), relatado em 1777 por Lavoisier, é um dos principais constituintes da atmosfera, sendo esta composta por nitrogênio, oxigênio, argônio, gás carbônico e pequenas quantidades de outros gases, além do vapor da água. Devido a sua relativa abundância e alta reatividade, o O₂ é a principal molécula responsável pela manutenção da vida na Terra, atuando como agente combustor dentro das células para produzir trifosfato de adenosina (ATP), além de ser componente chave de diversas cascatas bioquímicas.

O farmacêutico sueco Carl Wilhem Scheele (1742-1786) foi o primeiro investigador a reivindicar o preparo de uma amostra relativamente pura de Oxigênio, o O₂ (KUHN, 1996), tendo descrito seu intento em sua obra *Luft und dem Feuer* (Ar e Fogo), publicada em 1777 (HALLIWELL, POULSEN, 2006). Embora Scheele tenha descoberto o gás antes de 1777, ele apenas publicou sua descoberta depois que outros pesquisadores apresentaram o mesmo achado, como Antoine Lavoisier (1743-1794) e Joseph Priestley (1733-1804) (KUHN, 1996).

Atualmente, sabe-se que nos animais superiores a respiração abastece a célula com oxigênio, que, participando do metabolismo celular, provoca a liberação de gás carbônico (CO₂) na atmosfera (HALLIWELL, OPOULSEN, 2006). Posteriormente, ocorreu a descoberta do importante papel de minúsculas estruturas intracelulares conhecidas como mitocôndrias, responsáveis pelo processo de acepção de elétrons, necessário à respiração celular. Estas pequeninas estruturas têm uma função essencial para a manutenção da vida e compreensão do estresse oxidativo. As mitocôndrias são compostas basicamente de duas membranas, interna e externa, e um cromossomo circular.

Na membrana interna das mitocôndrias existe um complexo enzimático, conhecido por citocromo-oxidase, que retém os átomos de oxigênio para que eles

recebam elétrons do seu vizinho, o complexo citocromo C. O objetivo dessa doação de elétrons ao O_2 é fazer com que ele forme água. Como o oxigênio tem grande afinidade por elétrons, grande quantidade de energia livre é liberada quando ele é reduzido para formar água (ALBERTS, 2011). A energia gerada nesse processo será armazenada em forma de ATP, principal fonte de energia dos seres vivos. Durante o processo de formação de ATP, algumas falhas podem acontecer. Apesar de o oxigênio ser uma molécula essencial para a manutenção da vida, seu excesso pode ser tóxico ao organismo. Estudos com mergulhadores de grandes profundidades mostraram que danos a órgãos podem ser resultado de uma exposição excessiva ao oxigênio. Atualmente, sabe-se que o dano causado pelo oxigênio – dano oxidativo – acontece *in vivo*, mesmo nos níveis atmosféricos normais de O_2 (HALLIWELL e POULSEN, 2006). O O_2 também é um radical livre (RL). Os seres vivos são apenas capazes de tolerar o O_2 do ar atmosférico porque este se modifica rapidamente ao entrar na célula, permitindo que sua reação inicial seja controlada por enzimas específicas (ALBERTS, 2011).

Em um átomo, os elétrons ocupam regiões no espaço conhecidas por orbitais. Os orbitais correspondem a regiões do átomo com maior probabilidade de um elétron ser encontrado. Cada orbital contém dois elétrons. Quando estes elétrons ocupam o mesmo orbital, são denominados “emparelhados” e devem possuir sentidos de rotação (*spins*) contrários (ALBERTS, 2011). Portanto, um RL pode ser definido como qualquer átomo ou molécula que apresente um ou mais elétrons desemparelhados.

O primeiro RL relatado na história da biologia foi o trifenilmetil, que foi sintetizado em 1900 pelo químico Moses Gomberg (BAILAR Jr., 1970), sendo este consagrado como o descobridor dos radicais livres. Após os trabalhos de Gomberg, diversos outros radicais livres foram sendo descritos, como é o caso do ânion superóxido, do radical hidroxil, entre outros.

Radical livre pode ser definido como “qualquer espécie capaz de existir independentemente, – por isso a palavra ‘livre’ – que contenha um ou mais elétrons desemparelhados” (HALLIWELL e GUTTERIDGE, 2007a, p. 19). A característica mais proeminente dos radicais livres é sua tendência a buscar a estabilidade, que apenas será alcançada quando todos os seus elétrons estiverem emparelhados. Um radical livre pode ser representado graficamente por um ponto sobrescrito ao lado de

sua fórmula molecular (HALLIWELL e GUTTERIDGE, 2007a), como, por exemplo, no radical hidroxil (OH^{\bullet}).

A produção de radicais livres é um processo natural da fisiologia celular (IKONOMIDOU e 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. Desempenham também importante papel como sinalizadores intracelulares. Por esta razão, os radicais livres desempenham também uma função protetora, o que não se acreditava antigamente. Contudo, o perigo consiste no excesso dessas moléculas, já descritas na fisiopatologia de várias doenças neurológicas, como a Doença de Alzheimer, Doença de Parkinson (HALLIWELL e GUTTERIDGE, 2007a), Huntington e Esclerose Lateral Amiotrófica (FEDERICO et al., 2012; CHAKRABORTY et al., 2013).

2.3.2 Espécies reativas de oxigênio

Espécies reativas de oxigênio, os ERO, correspondem a uma designação ampla, que inclui radicais livres de Oxigênio, e alguns não radicais, que são agentes oxidantes, facilmente oxidáveis ou que podem ser facilmente convertidos em radicais livres de oxigênio (HALLIWELL e GUTTERIDGE, 2007a). As ERO incluem o enxofre, o carbono e o oxigênio, entre outros. Aqui serão considerados os derivados do oxigênio, que são os mais importantes para os seres vivos, entre eles o ânion superóxido ($\text{O}_2^{\bullet-}$), peróxido de hidrogênio (H_2O_2), radical hidroxil (OH^{\bullet}), hidroperóxido orgânico (ROOH), radicais peroxil (RO^{\bullet} , alcóxil e ROO^{\bullet}) e ácido hipocloroso (HClO) (LAPPAS, 2011). O dano mediado pelas ERO é comumente caracterizado pelo início da peroxidação lipídica (PL) e revelado ao se medir as moléculas malondialdeído (MDA) e 4-hidroxinoneal ou *trans*-4-hidroxi-2-nonenal (4-HNE) (LAPPAS, 2011; HALLIWELL e GUTTERIDGE, 2007b). O MDA é uma molécula tóxica, estável e reativa que é comumente utilizada como biomarcador para medir estresse oxidativo (EO) (LAPPAS, 2011). O MDA é medido a partir de sua reação com o ácido tiobarbitúrico (TBA), sendo uma das substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS, do inglês: *thiobarbituric acid reactive substances*).

2.3.3 Antioxidantes

Cornelius et al. (2012) definem os antioxidantes como moléculas que interagem com radicais livres interrompendo a cascata de reações antes que moléculas vitais sofram danos ou para reparar os danos já ocorridos. Logo, um antioxidante é qualquer molécula que tenha o potencial de neutralizar um RL. Para prevenir danos de radicais livres, o corpo possui um sistema de defesa antioxidante.

O sistema de defesa antioxidante possui um papel importantíssimo na habilidade dos organismos para lidar com as toxinas do ambiente. As defesas antioxidantes podem ser tanto endógenas (produzidas pelo organismo) quanto exógenas (adquiridas pela alimentação). Algumas das formas com que os antioxidantes protegem o organismo do dano oxidativo são:

- removendo as ERO;
- inibindo a formação de ERO;
- ligando-se a íons metálicos necessários para a formação de ERO (CORNELIUS, 2012).

Alguns exemplos de antioxidantes endógenos presentes no organismo humano são: o superóxido dismutase (SOD), a catalase (CAT), a glutathione peroxidase (GPx) e a Transcriptor Regulador da Cocaína e da Anfetamina (ou, como é mais conhecida, *Cocaine and amphetamine-regulated transcript*, CART).

2.3.4 Estresse oxidativo

*“Toda substância viva está fadada a morrer por causas internas.”
(Freud, 1920)*

Hans Selye, em 1936, definiu estresse em linhas gerais como uma resposta fisiológica inadequada de um organismo, humano ou de outro animal, a qualquer demanda física, mental ou emocional, real ou imaginária (SELYE, 1936). O estresse oxidativo (EO) está envolvido na resposta ao estresse (RASHEED, 2011) e na patogenia de doenças neurológicas e psiquiátricas (SORCE e KRAUSE, 2009).

A produção de ERO pela mitocôndria é usualmente considerada a principal causa de EO (KRAUSE, 2007). O EO consiste em um desequilíbrio entre a produção de ERO e a capacidade do sistema antioxidante de neutralizá-los (SIES, 1997), conforme a figura 3.

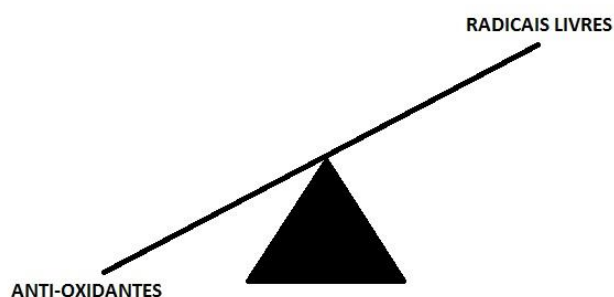


Figura 3: desequilíbrio entre radicais livres e antioxidantes

O oxigênio é um constituinte essencial para nossa vida. Porém, em proporções exageradas, pode se tornar prejudicial, levando inclusive, a efeitos letais. São conhecidos os danos à visão de RN prematuros que são expostos a excessivas quantidades de Oxigênio. Halliwell e Gutteridge (2007a) afirmam que, no processo evolutivo das espécies vivas de nosso planeta, sobreviveram aqueles que lograram produzir sistemas antioxidantes, inclusive realinhando moléculas ancestrais para novas funções a fim de proteger-se contra a toxicidade do oxigênio.

Há um crescente interesse no fenômeno bioquímico molecular do EO por parte de várias especialidades da medicina, tais como oncologia, cardiologia, endocrinologia, ginecologia, obstetrícia, geriatria, neurologia, psiquiatria, entre outras. Para a psiquiatria, esse fenômeno está presente em praticamente todas as patologias que lhe concerne. O EO está presente nos processos de envelhecimento e nos processos de neurodegeneração, como Esclerose Lateral Amiotrófica, Doenças Desmielinizantes (SORCE e KRAUSE, 2009), na doença de Alzheimer, na Esquizofrenia (ZUGNO et al., 2014) e no Transtorno Afetivo Bipolar (GUBERT et al., 2013).

Quando ocorre um excesso de oxigênio livre, devido ao processo de oxidação, configura-se uma situação de EO. Paradoxalmente, em situações de

hipóxia, como por acidentes vasculares isquêmicos, pode haver um aumento súbito da oxigenação, explicando porque em situações de vasoconstrição pode haver maior EO. Estudo em modelo animal investigou a formação de radicais livres e peroxidação lipídica no cérebro, constatando que reoxigenação imediata após a hipóxia isquêmica induziu maior formação de radicais livres e peroxidação (BÅGENHOLM, NILSSON, KJELLMER, 1999). Em outro estudo em modelo animal, os autores observaram que a administração de um antioxidante logo após o dano isquêmico foi capaz de reduzir a resposta inflamatória, necrose neuronal e a apoptose (MATHAI et al., 2012). Neste estudo, os autores salientam que a resposta favorável foi vista apenas na administração do antioxidante após 45 minutos ao dano, e não após 3 horas, ressaltando o tema das possibilidades de janelas protetoras ao longo do desenvolvimento. É importante destacar que um dos efeitos da cocaína é a vasoconstrição, tanto materna quanto fetal, como será visto a seguir.

2.3.5 Estresse oxidativo e cocaína

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 estresse oxidativo pela contração dos vasos uterinos e placentários (DOLKART, PLESSINGER e WOODS, 1990; LIPTON et al., 2002; PATEL et al., 1999; WOODS, 1992) com consequente hipóxia ao feto (HARGRAVE e CASTLE, 1995). Outra forma da cocaína levar à indução do EO é através da toxicidade de seus metabólitos, como a norcocaína, nitróxido norcocaína, N-hidroxinorcocaína e norcocaína nitrosonium, entre outros (KOVACIC e 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, através da respiração normal (BOVERIS et al., 1972). A formação do radical superóxido ($O_2^{\cdot-}$) ocorre através 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 glutathiona cerebral, significando maior recrutamento do sistema antioxidante. Neste 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 glutathiona. 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 (aquela que não foi sacrificada para medidas de hipocampo *post mortem*) nestes animais, vendo-se que o grupo que recebeu cocaína intra-útero teve menor desempenho (BASHKATOVA et al., 2006).

Pomierny-Chamiolo et al. (2013) estudaram o efeito da cocaína através da atividade da Superóxido Desmutase (SOD), a qual faz parte do sistema antioxidante enzimático, em ratos, demonstrando aumento desta 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.

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, onde não houve aumento de carbonil em momento algum. Um curso similar foi observado com a peroxidação lipídica e a glutaciona, 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. 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 estresse oxidativo e cocaína em humanos, a literatura é bem mais incipiente. Narvaez et al. (2013) conduziram um estudo em que os níveis de TBARS e carbonil no sangue periférico de 53 homens usuários de crack foram comparados a 50 controles, não encontrando diferenças nestas medidas.

Já em gestantes usuárias de crack ou cocaína, ou bebês com exposição intra-útero a estas substâncias, não foram encontrados estudos. Tal lacuna na literatura motivou o segundo estudo da presente tese.

3 OBJETIVOS

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

- Avaliar o perfil clínico e sociodemográfico de gestantes usuárias de crack e seus bebês em relação a gestantes não usuárias.
- Avaliar o estresse oxidativo em bebês expostos ao crack intra-útero em comparação a bebês não expostos, através da dosagem de TBARS (substâncias reativas do ácido barbitúrico) e carbonil (conteúdo de proteína) no sangue de cordão umbilical por ocasião do parto.

4 HIPÓTESE

Hipótese do artigo 1: unidirecional, em que as mães expostas ao crack apresentarão maior prevalência de comorbidades psiquiátricas e adversidades ambientais em comparação às mães não expostas.

Hipótese do artigo 2: bidirecional, em que os bebês com exposição intra-útero 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 forem mobilizadas.

5 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 sobrepujam este 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 (fator neurotrófico 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 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.

6 ESTUDO 1 – ARTIGO PRINCIPAL 1

Questão de pesquisa: Avaliar o perfil clínico e sociodemográfico das gestantes usuárias de crack, e seus bebês, em relação a não usuárias.

ARTIGO PRINCIPAL 1

**Características clínicas e sociodemográficas de gestantes e puérperas
usuárias de crack: dados preliminares**

**Socio-demographic and clinical characteristics of pregnant and puerperal
crack-cocaine user women: preliminary data**

**Características clínicas e sociodemográficas de gestantes e puérperas
usuárias de crack: dados preliminares**

**Socio-demographic and clinical characteristics of pregnant and puerperal
crack-cocaine user women: preliminary data**

¹Maria Lucrécia Scherer Zavaschi, ²Victor Mardini, ³Gabrielle Bocchese da Cunha,
⁴Sérgio Hofmeister de Almeida Martins-Costa, ⁵Fabiana Guarienti,
⁶Thiago Gatti Pianca, ⁷Flávio Pechansky, ⁸Luis Augusto Paim Rohde,
⁹Flávio Kapczinski, ¹⁰Keila Cereser, ¹¹Claudia Maciel Szobot

¹University of Rio Grande do Sul (UFRGS), Faculty of Medicine –Child and Adolescent Psychiatric Service (SPIA) of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Brazil. ²HCPA, SPIA. ³Maternal and Child Hospital Presidente Vargas, Porto Alegre, Brazil. ⁴Obstetric and Gynecology Department of UFRGS; HCPA. ⁵UFRGS. ⁶HCPA. ⁷Alcohol and Drug Research Center. ⁸Department of Psychiatry and Forensic Medicine, UFRGS, Faculty of Medicine. ⁹Department of Psychiatry and Forensic Medicine, UFRGS, Faculty of Medicine. ¹⁰UFRGS. ¹¹SPIA, HCPA, Brazil.

University of Rio Grande do Sul (UFRGS), Faculty of Medicine –Child and Adolescent Psychiatric Service (SPIA) of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Brazil.

Rua Ramiro Barcelos, 2350 - Porto Alegre / RS CEP 90035-903 Brazil

Author for correspondence: Maria Lucrecia Scherer Zavaschi Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Centro de Estudos Luis Guedes - Rua Ramiro Barcelos, 2350 - Sala 2218 - Porto Alegre / RS CEP 90035-903 – Fone: (51) 3330.5655 | (51) 3359.8416
e-mail: mzavaschi@gmail.com

Acknowledgments: This study was funded by Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS) e do Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos (FIPE) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). All Brazilian institutions.

Palavras chave:

Key words: Pregnant Women; Postpartum Period; Crack-Cocaine; Psychopathology; Infant.

Words in text: 1012; Words in the table: 233

Resumo

Objetivo: O uso de crack representa um grave problema de saúde pública, afetando gestantes e seus bebês. O objetivo deste estudo é apresentar dados sociodemográficos e clínicos de gestantes usuárias de crack e seus bebês em comparação a não usuárias. **Métodos:** trata-se de um estudo transversal, com 56 díades mães-bebês usuárias de crack e 89 díades controles. Variáveis sociodemográficas e uso de outras substâncias, QI, psicopatologia e variáveis dos bebês foram avaliadas. **Resultados:** a maioria das usuárias, em comparação às não usuárias, não apresentavam um parceiro (10,52% vs. 4,4%, $P=0,001$) e tinham menor QI (78,15, $\pm 8,07$ vs. 84,27 $\pm 9,87$; $P=0,002$). A prevalência de personalidade antissocial e de risco de suicídio nas usuárias foi maior do que nas não usuárias (24,44% vs. zero, $P<0,001$; 28,26% vs. 10,46% $P=0,01$, respectivamente). Ainda, 40,74% dos casos usavam álcool diária ou semanalmente, vs. 1,7% no grupo controle ($P<0,001$). A maioria das usuárias não fez pré-natal (75%). **Conclusões:** As usuárias apresentaram alta taxa de psicopatologia e uso de outras substâncias. Houve uma coexistência de fatores adversos nas mães e nos bebês expostos ao crack. O conjunto destas vulnerabilidades pode resultar em danos significativos ao bebê em desenvolvimento, reforçando a necessidade de estudos longitudinais.

Palavras no resumo: 198

Keywords: Gestantes; Período de Pós-Parto; Crack; Psicopatologia; Recém-nascido.

Abstract

Objective: The use of crack-cocaine represents a serious health issue, affecting pregnant women and their babies. The objective of this study is to present socio-demographic and clinical data in crack-cocaine pregnant women and their babies, comparing to non-users. **Methods:** Cross-sectional study, comprised by 56 dyads of crack-cocaine mothers-babies and 89 control dyads. Socio-demographic variables, the use of other substances, IQ, psychopathology and babies' data were also assessed. **Results:** most crack users, in comparison to non-users, did not have a partner (10.52% vs 4.4%, $P=0.001$) and presented lower IQ (78.15, ± 8.07 vs. 84.27 ± 9.87 ; $P=0.002$). The prevalence of antisocial personality disorder and suicide risk in users was higher than non-users (24.44% vs none, $P<0.001$; 28.26% vs. 10.46% $P=0.01$, respectively). In addition, 40.74% of the cases used alcohol on a daily/weekly basis, vs. 1.7% in the control group ($P<0.001$). Most of the users did not attend to prenatal care (75%). **Conclusions:** Users had higher degree of psychopathology and use of other substances. There was an overlap of adverse factors, both for mothers and babies exposed to crack-cocaine. Moreover, 75% was out of treatment. The sum of these vulnerabilities could result in significant harm to the developing infant, suggesting the need of follow up studies.

Words in the abstract: 200

Key words: Pregnant Women; Postpartum Period; Crack Cocaine; Psychopathology; Infant.

Introduction

The use of crack cocaine by pregnant woman is an alarming health issue. Due to its low molecular weight, cocaine and its metabolites readily cross the placenta, reaching fetal tissues in high concentrations¹, with tragic effects through child development². The rates and length of hospitalization, pharmacological therapies, special feeding and endovenous therapies in Neonatal Intensive Care Units (NICU) are higher in babies with history of intrauterine exposure to cocaine and other drugs³. The literature provides several studies on cocaine effects on fetus exposure. However, the majority of these data comes from animal models. Moreover, data on crack-cocaine specifically in humans are scarce, since most studies refer solely to cocaine. The intra-uterus exposure to licit and illicit drugs has been described as the largest preventable cause of developmental retardation currently found in infants⁴. The care of crack-cocaine pregnant women represent an opportunity of preventive work, reducing costs and promoting better health conditions for children. Unfortunately, treatment retention is very low among crack-cocaine users⁵, compromising the prenatal care of exposed babies. Therefore, services should be tailored specifically to this population, and knowledge of their characteristics is essential.

The aim of this communication is to present preliminary data on sociodemographic and clinical characteristics of crack-cocaine women and their infants in comparison to controls.

Methods:

This is a cross-sectional study, with a convenience sample comprised by 56 dyads of crack-cocaine users and 89 non-exposed dyads.

The sample was recruited during 2012 and 2013 from Hospital Materno Infantil Presidente Vargas (HMIPV) and Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Both are reference hospitals for high-risk prenatal care in the city of Porto Alegre, Brazil. The healthy pregnant mothers were recruited from a group of donors of umbilical cord blood for the blood bank of the HCPA. Data were collected by trained research assistants. The project was approved by the Ethics Committee of HCPA and all subjects signed the informed consent.

The socio-demographic data collected from the mothers were: age, ethnicity, marital status and socio economic level (Brazilian Association of Market Research Institutes)⁶. IQ was measured through the *Wechsler Adult Intelligence Scale-WAIS*⁷ and psychopathology by *Mini International Neuropsychiatric Interview - MINI Brazilian Version 5.0.0/DSM IV/Current*⁸. The use of crack and other drugs was evaluated with ASSIST⁹. A chart review was performed to assess babies' birth weight and legal custody after discharge, and the presence of prenatal care and infectious diseases for mothers.

Results:

Sample characteristics are exhibited in Table 1. Most crack users did not have a partner ($P=0.001$) and had more children ($P=0.007$), in comparison with women in the control group, in spite of no apparent age difference between both groups ($P=0.76$). Ethanol consumption was frequent during the pregnancies of the crack group (see Table 1).

PLEASE INSERT TABLE 1 ABOUT HERE

Of the pregnant crack mothers, there is information about 13 of the babies' fathers, out of which 7 (54%) were crack-cocaine users, whereas there was no report of fathers' substance use in the control group.

In the 3 months prior to the interview, 14 users (25%) admitted daily or almost daily use crack-cocaine, 5 (8.9%) weekly use, 3 (5.4%) monthly use, 3 (5.4%) once or twice and 4 (7.1%) no use during the last three months. According to ASSIST, 7 (46.7%) pregnant users tried to reduce the intake of crack in the last 3 months and another 5 (33.3%) tried to, but not during the last 3 months.

From the crack cocaine-users, most of them did not have any prenatal appointment (75%). In the total, 6, from 14 users, had some infectious disease diagnosed at the hospitalization (HIV, C hepatitis and/or syphilis). With regard to the babies, those born from crack-cocaine user mothers weighed significantly less than controls (2.858gr vs 3.240gr, respectively, $p = 0.002$). We have data on baby custody for 12 exposed babies: two were allowed to stay with the mother and others with family members.

Discussion: Most crack users did not have a partner ($P=0.001$) and most of the fathers in the exposed group were also drug addicts, which can represent a weak support matrix, a classical framework of insecure attachment with the baby¹⁰. In this sense, it was surprising that 47.1% ($n= 24$) of pregnancies in crack users were described as planned. Most of the exposed newborns were not discharged with their mother, but with other family member. The situation of these children already brings serious concerns in the literature¹¹.

There was a significant difference between users and non-users regarding suicide risk and anti-social personality. Other mental disorders could be masked by the use of drugs¹².

The consumption of alcohol during pregnancy, besides crack-cocaine, was of special concern, since prenatal ethanol exposure is the leading known cause of mental retardation in several countries¹³. Even so, subjects tried to decrease crack-cocaine use during pregnancy, highlighting this period as a time of greater receptivity to therapeutic intervention¹⁴.

Our study has limitations, such as the use of a convenience sample –what might be acceptable in studies with difficult to reach subjects. We did not have data on infectious disease and some other variables for all exposed group, since often they did not have made prenatal appointments. On the other hand, our study has strengths, such as the use of well-established instruments and the description of crack-cocaine pregnant women, which is scarce in the literature. Even so, the present work found a highly vulnerable population of pregnant women, in social and mental terms, exposing their babies to a series of hardships since the intra-uterus period. The most relevant data was the high rate of absence of prenatal care in the users (75%), as well as the high rate of infectious diseases. Our data highlights the need of a more active process in the engagement of this special population in both prenatal care and drug treatment, favoring post-partum conditions, such as trying to avoid mother-baby separation, stimulating breast feeding, in order to build secure attachment¹⁵. This approach, rarely offered by public health care worldwide, could help to promote primary prevention in childhood.

Disclosure:

Dr. Szobot is of the speakers' bureau of Novartis in the last 3 years.

Dr. Luis A. Rohde was on the speakers' bureau and/or acted as consultant for Eli-Lilly, Janssen-Cilag, Novartis, and Shire in the last 3 years. The ADHD and Juvenile Bipolar Disorder Outpatient Programs chaired by LR received unrestricted educational and research support from Treatment of adults with ADHD 9the following pharmaceutical companies in the last 3 years: Eli-Lilly, Janssen-Cilag, Novartis, and Shire

Dr. Pechansky and other authors: no private conflict of interest do declare.

REFERENCES

1. Riezzo I, Fiore C, De Carlo D, Pascale N, Neri M, Turillazzi E. et al.. Side effects of cocaine abuse: multiorgan toxicity and pathological consequences. *Curr Med Chem.* 2012;19(33):5624-46.
2. Cambell S. Prenatal cocaine exposure and neonatal/infant outcomes. *Neonatal Netw.* 2003 Jan-Feb;22(1):19-21.
3. Shankaran S, Bauer CR, Bada HS, Lester B, Wright LL, Das A. Health-care utilization among mothers and infants following cocaine exposure. *J Perinatol.* 2003 Jul-Aug;23(5): 361-367.
4. Lester BM, Twomey, JE. Treatment of substance abuse during pregnancy. *Womens Health (Lond Engl).*2008 Jan;4(1): 67-77.
5. Weisdorf T, Parran TV Jr, Graham A, Snyder C. Comparison of pregnancy-specific interventions to a traditional treatment program for cocaine-addicted pregnant women. *J Subst Abuse Treat.* 1999 Jan;16(1):39-45.
6. Mattar FN. Análise crítica dos estudos de estratificação sócio-econômica da ABA-Abipeme. *Revista de Administração* 1995;30 (1), 57-74.
7. Wechsler, David. WAIS-III: Escala de Inteligência Wechsler para adultos: manual. 3. ed. Adaptação e padronização de uma amostra brasileira. Tradução: Maria Cecília de Vilhena Moraes Silva. São Paulo: Casa do Psicólogo, 2004.
8. Amarin P. Mini International Neuropsychiatric interview (MINI): validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais. *Rev Bra. Psiquiatr.*2000; 22(3): 106-15.
9. Henrique IFS, de Micheli D.; Lacerda RB, Lacerda LA, Formigoni, MLOS. Validação da versão brasileira do teste de triagem do envolvimento com álcool,

- cigarro e outras substancias (ASSIST). Rev. Assoc. Med. Bras. 2004; 50(2); 199-206.
10. Roque L, Veríssimo M, Fernandes M, Rebelo A. Emotion regulation and attachment: relationships with children's secure base, during different situational and social contexts in naturalistic settings. *Infant Behav Dev.* 2013 Jun; 36(3):298-306.
 11. Koren G. Water by the spoonful: children of addiction. *Can Fam Physician.* 2013 Mar;59(3):e141-2.
 12. Khantzian EJ. The self-medication hypothesis of addictive disorders: focus on heroin and cocaine dependence. *Am J Psychiatry.* 1985 Nov;142(11):1259-64
 13. O'Leary C, Leonard H, Bourke J, D'Antoine H, Bartu A, Bower C. Intellectual disability: population-based estimates of the proportion attributable to maternal alcohol use disorder during pregnancy. *Dev Med Child Neurol.* 2013 Mar;55(3):271-7.
 14. 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
 15. Suchman NE, DeCoste C, Leigh D, Borelli J. Reflective functioning in mothers with drug use disorders: implications for dyadic interactions with infants and toddlers. *SuchAttach Hum Dev.* 2010 Nov;12(6):567-85.

Table 1: Socio-demographic and psychiatric characteristics of a sample of crack user pregnant women (n=56) in comparison to healthy pregnant women (n=89)

Characteristics	Crack users		Controls		P
	Mean & SD	N %	Mean & SD	N %	
Age	26.58 (5.02)		26.27 (6.)		0.76
Was pregnancy desired?					
Yes		24 (47.1)		34(38.6)	0.37
No		27 (52.9)		54(61.4)	
Number of gestations*	4 (1-5)		2 (1-5)		<0.001
Number of live children*	3 (1-5)		2 (1-5)		<0.001
Number of premature*	0 (0-4)		0 (0-2)		<0.001
Number of miscarriages	0 (0-3)		0 (0-2)		0.123
Fetal death					
Yes		3(7.3)		9 (12.9)	0.53
No		38 (92.7)		61 (87.1)	
IQ	78.15 (8.07)		84.27 (9.87)		0.002
White ethnicity		14 (31.8)		66 (75.9)	<0.001
Non-white ethnicity		30(68.2)		21(24.1)	
With partner		34(89.47)		85 (95.5)	<0.001
Without partner		4 (10.52)		4 (4.4)	
Dichotomized socio economic level					
A-C		27(58.69)		79(89.77)	
D,E		19(41.3)		9(10.22)	<0.001
Behavior Characteristics					
		N(%)		N(%)	P
Current suicide risk		13(28.26)		9(10.46)	0.01
Anti-social**		11(24.44)		-	<0.001
Personality					
Frequency of use of nicotine and alcohol in the last 3 months					
		N(%)		N(%)	P
Nicotine**					
-Daily or weekly		23 (79.31)		12 (29.26)	<0.001
-Monthly, once or twice and never		6 (20.68)		29 (70.73)	
Alcohol**					
-Daily or weekly		11 (40.74)		1 (1.7)	<0.001
-Monthly, once or twice and never		16 (59.25)		57 (98.27)	

Student's *t* test for independent samples; chi-square test

SD = Standard deviation; *median, minimum and maximum, teste U de *Mann-Whitney*; IQ = Intelligence Quotient. ** Fisher's Exact Test

7 ESTUDO 2 - ARTIGO PRINCIPAL 2

QUESTÃO DE PESQUISA: Existe uma diferença entre o Estresse Oxidativo dos bebês expostos ao crack intra-útero e dos bebês não expostos?

HIPÓTESE: trabalha-se com hipótese bidirecional, em que os bebês com exposição intra-útero à cocaína podem ter maior EO, ou menor, caso defesas antioxidantes endógenas forem mobilizadas.

ARTIGO PRINCIPAL 2

Oxidative stress in the umbilical cord blood of newborns exposed to crack cocaine during pregnancy

**Oxidative stress in the umbilical cord blood of newborns exposed to crack
cocaine during pregnancy**

¹Maria Lucrecia Scherer Zavaschi, ²Luis Augusto Rohde, ³Victor Mardini, ⁴Flávio Kapczinski, ⁴Márcia Kauer-Sant'Anna, ^{4,7}Keila Maria Mendes Ceresér, ⁵Gabriela Delevati Colpo, ⁵Gabrielle Cunha, ⁷Bianca Wollenhaupt de Aguiar, ⁸Luiza Manna, ⁹Fabiana Guarienti, ¹⁰Fernando Xavier, ¹¹Flávio Pechansky, ¹²Claudia M. Szobot

¹Assistant Professor at the Department of Psychiatry in the Federal University of Rio Grande do Sul (UFRGS), Child and Adolescent Psychiatric Service (SPIA) at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Brazil; ²Professor of Psychiatry, UFRGS; Vice-Coordinator of the National Institute of Developmental Psychiatry for Children and Adolescents; MD, PhD. ³HCPA, Brazil; MD. ⁴Post-Graduate Program of Psychiatry; National Institute of Translational Medicine, Molecular Psychiatry Laboratory, HCPA (INCT-TM, CNPq); ⁵INCT-TM, CNPq. ⁶Hospital Materno Infantil Presidente Vargas, Porto Alegre, Brazil; MD, PhD. ⁷Post-Graduate Program in Biological Science: Biochemistry; INCT-TM, CNPq; ⁸Medical student, Lutheran University of Brazil. ⁹Medical student, UFRGS; ¹⁰Biomedicine student, UFRGS; ¹¹UFRGS, HCPA, Porto Alegre, Brazil; Alcohol and Drug Research Center. MD, PhD. ¹²Post-Graduate Program in: Psychiatry; UFRGS; HCPA, SPIA; MD, PhD.

For correspondence: Maria Lucrecia Scherer Zavaschi. Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Centro de Estudos Luis Guedes, Rua Ramiro Barcelos, 2350 sala 2218. Porto Alegre, RS, Brasil. CEP 90035-903. Phone 55 51 3330-5655; 55 51 33598416. e-mail: mzavaschi@gmail.com

Number of tables: 2

ABSTRACT

The use of crack cocaine is a major health concern worldwide. Among its users, pregnant women and their newborns deserve special attention. One of the toxic mechanisms associated with crack cocaine use consists of oxidative stress (OS), which plays an important role in the embryonic and neonatal development, as well as pregnancy-related disorders. Little is known about OS in babies exposed to crack cocaine during pregnancy. The aim of this study was to compare the levels of OS in newborns exposed (EN) to crack during pregnancy and non-exposed newborns (NEN). A cross-sectional study in which the levels of lipid peroxidation and oxidative damage to proteins (measured, respectively, by TBARS and carbonyl in the umbilical cord blood-UCB) were compared between 48 ENs and 83 NENs. Potential confounders (perinatal data and mothers' demographic data, presence of psychopathology and use of other substances) were also assessed. After adjustment for maternal psychopathology, newborn's weight and mother's alcohol use, mean levels of TBARS were significantly lower in the EN group (26.64, CI_{95%}=20.35-34.88) in comparison to NEN (92.99, CI_{95%}=90.48-107.44, P<0,001). There were no significant differences in carbonyl levels between groups (0.02065, CI_{95%}=0.001160-0.344170 in EN, vs. 0.0189, CI_{95%}=0.0076-2.17091 in NEN, P =0.33). We found changes in OS markers, probably induced by Cocaine and Amphetamine Regulated Transcript (CART), which stimulate antioxidant routes. The long-term effects of these very early adjustments require further investigation.

Key words: oxidative stress, pregnancy, crack cocaine, umbilical cord blood, newborn, CART

INTRODUCTION

The use of illicit drugs constitutes a worldwide public health problem. The latest data of the National Survey on Drug Use and Health (NSDUH) reveals that 9.2% of the population in the United States of America had used psychoactive substances (PAS) during the last month in 2012 (SAMHSA, 2012). The costs associated with the management of issues related to the abuse of PAS reach 0.3-0.4% of the Gross Domestic Product (GDP) in some countries (UNODC, 2012). The use of crack cocaine is currently considered an epidemic in Brazil, due to the high mortality and the amount of hospitalizations resulting from its use (Pulcherio et al, 2010). Among crack users, pregnant women deserve special attention. A previous cross-sectional study conducted in Brazil demonstrated that 4.6% of newborns had been exposed to cocaine (Cunha, 2007). In a national survey, around 10% of the substance using Brazilian women mentioned that they were pregnant at the time of the interview and more than half had a prior pregnancy during their use of these substances (Fundação Oswaldo Cruz, 2013).

Due to its low molecular weight, cocaine and its derivatives easily and quickly cross the placenta and are distributed into fetal tissues in high concentrations (Riezzo et al., 2012; De Giovanni and Marchetti, 2012). These substances can promote complications during pregnancy, such as placental abruption and intrauterine growth restriction (Bauer et al., 2002). The fetus is also affected, with reports, for instance, of miscarriage and fetal death (Pichini et al., 2005). Deep alterations in the development of the cortex with a permanent reduction of the density and number of cortical neurons and disruption in cortical lamination are also described (Kosofsky and Hyman, 2001; Lidow and Song, 2001). In addition, infants exposed to prenatal cocaine show clinical abnormalities, with more irritability and lability of state, decreased behavioral and autonomic regulation, along with poor alertness and orientation (Eyler and Behnke, 1999). Although it is difficult to disassociate cocaine effects from several other adversities, a longitudinal study with assessments at 3, 5, and 7 years of age revealed an independent negative effect of prenatal cocaine exposure in the trajectories of behavior problems (Joseph et al., 1996). Morrow et al. (2006) have found a 2.8 times higher risk of learning disabilities among children with prenatal cocaine exposure compared with controls.

Previous evidences suggest an association between cocaine exposure and changes in Oxidative Stress (OS) levels. Although the toxic effects of cocaine are dynamic and complex, they usually are related to changes in the metabolism of neurotransmitters, and accumulation of free radicals in post-synaptic clefts, as well as activation of transcription factors. Cocaine contributes to an imbalance in the oxidative/antioxidant system (Kovacic, 2005) by increasing the production of Reactive Oxygen Species (ROS). This process is well known for its contribution to aging and degenerative diseases (Faizal et al., 2013). Studies based on animal models show that cocaine exposure increases the expression of proapoptotic genes in developing cerebral cells (Novikova et al., 2005; Lee et al., 2009), and upregulates the content of pro-apoptotic mitochondrial proteins in cultured cells and brain tissue (Cunha-Oliveira et al., 2008, 2010). Indeed, cocaine and alcohol exposure disrupt the antioxidant system in the embryonic period (Peng et al., 2005). Reddy et al. (2013) found an increase of the lipid peroxidation in the mitochondria of rats exposed to alcohol, resulting in increased ROS in the cerebral cortex. Dietrich et al. (2005) obtained similar findings in rats that received cocaine and observed a compensatory augment in antioxidant enzymes, which might protect the cortex against cell damage. Antioxidants alter embryonic development, while the balance and timing of oxidative and anti-oxidative forces are very important for the proper regulation and timing of this development (Dennery, 2007).

The levels of reactive substances of barbituric acid (TBARS), which indicate the lipid peroxidation levels, and protein carbonyl content (carbonyl), which assess oxidative damage to proteins, are some of the most widely used parameters to assess OE (Lykkesfeldt, 2007; Dalle-Donne et al., 2003). Studies on human cocaine users and OS are scarce. Narvaez et al. (2013) conducted a study in which the levels of TBARS and carbonyl were measured in the peripheral blood of 53 male crack users and 50 non users. Contrary to animal models, no significant difference was found in the oxidative damage in both groups. We were not able to find studies in human babies. Cocaine and some of its metabolites are stored in both the myometrium and the placental membrane, and are continuously delivered into the amniotic fluid, putting the fetus in a state of a type of slow release cocaine delivery (De Giovanni and Marchetti, 2012). Thus, the objective of this study is to compare the levels of OS among babies exposed to crack during gestation (exposed newborns –EN) and non-

exposed newborns (NEN), through assessment of TBARS and carbonyl in the umbilical cord blood (UCB).

METHODS

The data were collected at Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) and Hospital Materno Infantil Presidente Vargas (HMIPV) during 2011-2013. Both are University centers for high-risk pregnancy in the city of Porto Alegre, capital of the southernmost state of Brazil. All mothers signed the Informed Consent (IC) and the project was approved by the Ethics in Research Committee of the HCPA.

Study Design and Sample

This is a cross-sectional study. The study factor is the exposure to intra-uterine crack, and the main outcome measures are levels of lipid peroxidation and oxidative damage to proteins (measured by TBARS and carbonyl in the UCB, respectively).

The sample in the two hospitals (HCPA and HMIPV) was enrolled through a consecutive sampling during the study period. It is important to note that we were not able to control all childbirths in these two hospitals during this period (due to lack of staff). Even after signing the IC, 3 subjects quit the study, and their data and biological material were excluded. There was one stillbirth. All of these four situations occurred in the case group.

In order to have access to the babies, the crack-using mothers were recruited by way of an invitation to all pregnant women who had reported use of crack during prenatal care or at the time of delivery. The use of crack was identified through interviews and / or toxicological urine tests for derivatives of cocaine, which are contained in crack (Bioeasy® cocainetest, Alere™, Brazil). The non-user mothers originated from a group of pregnant women who participated in the UCB donation program for the Umbilical Cord Blood Bank of the HCPA.

Inclusion criteria for the cases were: crack-using mothers, through their own report or urine test, age between 18 and 45 years-old. Exclusion criteria were: presence of psychotic symptoms and an estimated IQ below 70. For the control group, the inclusion criteria were: age between 18 and 45 years-old, having at least two documented prenatal visits, gestational age \geq 35 weeks, fetal weight equal to or above 2000g; breaking of the amniotic sac less than 18 hours prior to delivery; labor

without abnormality, absence of infectious processes during pregnancy or systemic diseases. The exclusion criteria for this group were: presence of psychotic symptoms, an estimated IQ below 70 and use of illicit substances, according to the urinary screening tests.

Instruments and Variables

The independent variable was the use of crack cocaine during pregnancy, according to the mother's report and/or urine test. Potential confounders assessed were maternal IQ, psychopathology, use of other substances, and demographic data, as well as perinatal data. The IQ was estimated by the cube and vocabulary sub-tests from the *WAIS-III* (Wechsler, 2004; Nascimento and Figueiredo, 2002). The maternal psychopathology was assessed using the *Mini International Neuropsychiatry Interview (M.I.N.I.) Brazilian Version 5.0.0/DSM-IV/Current* (Amorin, 2000). The use of psychoactive substances was assessed through the *Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test – ASSIST* (Henrique et al., 2004), as previously done in our group (Szobot et al., 2007). This instrument is a structured questionnaire with eight questions regarding the use of nine types of psychoactive substances (tobacco, alcohol, cannabis, cocaine, stimulants, sedatives, inhalants, hallucinogens and opiates). The total score for each question can be used as a measure of intensity of use during the last three months. Age, self-reported ethnicity and marital status were systematically collected. Ethnicity was dichotomized as white or nonwhite. The baby's weight and mother's clinical condition were based on the revision of the medical records carried out by the medical staff. Outcome measures, carbonyl and TBARS in UCB were collected and measured as described below.

Collection, Processing, Storage and Blood Testing

The collection of UCB rigidly obeyed the criteria of ANVISA, and was performed with syringes containing heparin. The samples were placed in tubes with anticoagulant and centrifuged at 4,000 r.p.m. for 10 minutes, the plasma was aliquoted and stored at -80C until assayed.

The quantification of lipid peroxidation was performed through the TBARS method by means of a TBARS test kit (Cayman Chemical Company, Ann Arbor), according to the manufacturer's instructions. Through this method, quantification is performed

from the formation of substances that react to 2-tiobarbituric acid (TBARS), that are contained in the lipid peroxidation products (lipid peroxides, malondialdehyde and other low molecular weight aldehydes), which in turn react with TBARS to form Schiff bases. Such complexes exhibit coloration, and their concentration can be determined by spectrophotometry up to 535nm. The results were expressed in μM of malondialdehyde (MDA).

Protein damage was analyzed through the PCC method. This method is based on the reaction of the carbonyl group of proteins with the dinitrophenylhydrazine reagent (DNPH), to demonstrate the presence of carbonyl groups, which absorb a 380nm wave length. The analyses were performed in plasma samples and the values were expressed in nmol/mg of protein.

Statistical Analysis

The categorical and quantitative variables were analyzed respectively by chi-square and Student *t* test for independent samples in case of normality. The confounders were chosen either based on statistical criteria (association with both study factors and outcome measures at a P level ≤ 0.2) or on previous data from the literature. Thus, the following variables were included in multivariate analyses: mean score for the use of alcohol, the baby's weight in kilograms and the presence of any maternal mental disorder. Since data for the majority of our variables did not show normal distribution, a logarithmic \log_{10} transformation was performed. Finally, an ANCOVA, adjusted for the abovementioned confounders was performed. Parting from the deconstruction of the logarithmic transformation of the ANCOVA medians, the adjusted TBARS median was reached. This procedure was not performed for the carbonyl levels, since in the univariate analysis, using the Mann Whitney U test, there was no significant difference between medians among the groups. The accepted significance level was 0.05. The data were processed and analyzed using the PASW program, version 18.0.

RESULTS

Description of the sample

The sample was composed by 48 ENs and by 83 NENs. Data of these babies and their mothers can be found in Table 1. There was, for instance, lower birth weight in the EN group (2810.10 grams, SD= 483.78 vs 3147.66, SD= 580.35; $P= 0.006$) and a

higher degree of psychopathologies in mothers of this group (71.42% vs 31.25%; $P < 0.001$).

PLEASE INSERT TABLE 1 ABOUT HERE

Main outcome measures – TBARS and carbonyl

In relation to the main outcome measures, a significantly lower TBARS level was found in the EN group in comparison with that of the NEN, even after adjusting for potential confounders according to the statistical criteria (baby's weight, any mother's psychopathology according to MINI, and intensity of mother's alcohol intake according to ASSIST). The adjusted mean TBARS for the EN group was 26.64, in comparison to 92.99 in the NEN group ($P < 0,001$). The TBARS was also significantly lower in babies whose mothers had a certain type of psychopathology (see Table 2). Although nicotine use did not reach the statistical criteria for inclusion as confounder, we also ran the tests with nicotine as a co-variable, without significant changes in our main result and without independent effects for nicotine (data available under request).

Regarding the screening of carbonyl, the comparison of the medians between the EN (0.02065, 0.001160-0.344170) and NEN (0.0189, 0.0076-2.17091) groups did not show a statistically significant difference ($P = 0.33$, Mann-Whitney U test).

PLEASE INSERT TABLE 2 ABOUT HERE

DISCUSSION

As far as we are aware, this is the first study to assess oxidative stress in babies with intra-uterine exposure to crack. We found significant changes in the exposed babies in comparison to those not exposed, even after adjustment for maternal psychopathology, baby weight and intensity of alcohol consumption by the mother. We also found a higher rate of psychopathology in pregnant women using crack cocaine, lower estimated IQ and lower birth weight in their babies.

The estimated IQ was lower in the crack using mothers. Such results agree with other studies that describe the reduction of cognitive capacity in cocaine users (Spronk et al., 2013; Hoff et al., 1996). The evaluation of pregnant women regarding psychiatric comorbidities found a higher degree of psychopathologies in the user

group. These data concur with previous findings. Hans (1999), for instance, reported high rates of anti-social personality disorder in pregnant drug users. The finding of the non-white female predominance in the user group, and the association of crack cocaine consumption with tobacco, alcohol and cannabis are also in accordance with the literature (Fundação Oswaldo Cruz, 2013). These data, as a whole, reinforce the external validity of the present study.

There are no previous studies designed for understanding the effects of prenatal exposure to crack cocaine in terms of OS, limiting the comparison of our results. Other studies, however, evaluated OS through the UCB in newborns exposed to obstetric diseases, such as pre-eclampsia and diabetes, and also reported changes in OS (Hilali et al., 2013 and Sarikabadayi et al., 2011, respectively). In our study, we were able to demonstrate differences in a general state of oxidative stress in EN. However, it is important to note that either the increase in OS during certain embryonic phases or decrease in others might be important to baby's development (Dennerly, 2007, 2010). Therefore, the understanding of the directions of our results is a great challenge and may need further investigation. There are at least two interesting possible explanations for our finding in the literature: Cocaine and Amphetamine Regulated Transcript (CART) and malnutrition.

Studies in rats demonstrated that the CART is expressed very early during the embryonic neurodevelopment (Risold et al., 2006), being more present in the cortex, nucleus accumbens and VTA, undergoing a progressive decrease in its expression as the fetus develops (Rodrigues et al., 2011). The CART expression is regulated, among other factors, from the stimulus to dopamine receptors (Jaworski and Jones, 2006), as seen in crack cocaine dependence. In our study, fetus homeostasis might have been damaged by the high levels of dopamine, caused by mother's crack cocaine intake. Up-regulation of dopamine can induce cellular protection mechanisms by CART (Mao et al., 2013). One of its mechanisms of cytoprotective action is related to the maintenance of the integrity of mitochondrial function during hypoxia and ischemic periods due to the direct removal of ROS (Mao et al., 2012). Another known mechanism is increased CREB phosphorylation (Sarkar et al., 2004). From there on, CART would perform its antioxidant function (Sha et al., 2013) through the direct removal of ROS (Mao et al., 2012), and from the increase in CREB phosphorylation (Sarkar et al., 2004). In this way, the baby's brain would protect

itself from the oxidation effect expected by the use of crack. (Cerretani et al., 2012; Pomierny-Chamiolo et al., 2013). Considering that CART is present and functional since the early embryonic period, and is activated by high dopamine levels and induces a reduction in the OS balance, it is reasonable to consider its participation in the way fetuses react to crack cocaine exposure.

Nutrition also interferes in OS. Crack cocaine users are known by their poor eating habits (Lyons and Rittner, 1998; LaGasse et al., 2003). Another possible explanation for the lower TBARS levels found in babies of crack cocaine users is related to alterations in their mothers eating habits. Hagopian et al. (2013) demonstrated in rats that caloric restriction (CR) led to a significant decrease of TBARS levels in CR rats in comparison with the control group. The authors postulate that this decrease in TBARS indicates that CR induces a decrease in protein (carbonyl) and in lipid (TBARS) oxidative damage in mitochondria. Also, studies have shown that a lower caloric consumption seems to attenuate the process of cellular damage by reducing the lipid peroxidation (Matsuo et al., 1993; Kosinska et al., 2011), or by the increase of glutathione peroxidase (Hamden et al., 2009). Considering that TBARS are markers of lipid peroxidation, the appearance of lower TBARS levels in these babies may be due to an antioxidant effect caused by the poor feeding conditions that these women and their fetus were exposed to.

In sum, it is possible to speculate that two conditions present since the earliest embryonic period and operating in the opposite direction on the OS balance than the effects of cocaine-crack (e.g., malnutrition and increase of CART, expressing its antioxidant effects) are responsible for our findings of a decreased TBARS and normal carbonyl levels.

The present study must be understood within the context of some limitations. Only TBARS and carbonyl were used as OS measures, while other techniques that evaluate the antioxidant enzymes such as glutathione peroxidase, catalase and superoxide dismutase were not measured, given the blood samples were not suitable for those assays available. Furthermore, the sample is not constituted exclusively by crack cocaine users. However, the findings were adjusted for the consumption of alcohol and, in fact, since the great majority of chemical dependants are poly-users, this characteristic increases the external validity of the study.

This study reported, for the first time, measures of OS in human babies exposed to crack cocaine. The study of OS in this vulnerable population is crucial, since it can help to better understand the neurobiological bases of neurodevelopmental delays seen in these children. We were able to document lower levels of OS in babies exposed to crack, measured through TBARS. If this represents an effort of neuroprotection, it would be important to assess future potential price to pay for these changes in antioxidant routes in such early stages of development. On the other hand, the lower OS found in this study could represent a lack of ability to properly regulate OS, with consequences that impact neuronal differentiation. Follow up studies, evaluating brain anatomy and function, genetics, concomitant to OS measures, could help elucidate these remaining research questions.

Acknowledgments: This study was funded by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS) and by the Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos (FIPE) of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

References:

Amorin P., 2000. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais. *Rev. Bras. Psiquiatr.* 22, 106-115.

Bauer C.R., Shankaran S., Bada H.S., Lester B., Wright L.L., Krause-Steinrauf H., Smeriglio V.L., Finnegan L.P., Maza P.L., Verter J., 2002. The maternal lifestyle study: drug exposure during pregnancy and short-term maternal outcomes. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 186, 487-495.

Cerretani D., Fineschi V., Bello S., Riezzo I., Turillazzi E., Neri M., 2012. Role of oxidative stress in cocaine-induced cardiotoxicity and cocaine-related death. *Neurotox. Res.* 19, 5619-5623.

Cunha G.B., 2007. Exposição pré-natal à cocaína e efeitos neurocomportamentais no recém-nascido (thesis), Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Cunha-Oliveira T., Rego A.C., Garrido J., Borges F., Macedo T., Oliveira C.R., 2010. Neurotoxicity of heroin-cocaine combinations in rat cortical neurons. *Toxicology*. 276, 11-17.

Cunha-Oliveira T., Rego A.C., Oliveira C.R., 2008. Cellular and Molecular mechanisms involved in the neurotoxicity of opioid and psychostimulant drugs. *Brain Res. Rev.* 58, 192-208.

Dalle-Donne I., Rossi R., Giustarini D., Milzani A., Colombo R., 2003. Protein carbonyl groups as biomarkers of oxidative stress. *Clin. Chim. Acta.* 329, 23-38.

De Giovanni N., Marchetti D., 2012. Cocaine and its metabolites in the placenta: a systematic review of the literature. *Reprod. Toxicol.* 33, 1-14.

Dennerly P.A., 2007. Effects of oxidative stress on embryonic development. *Birth Defects Res. C Embryo Today.* 81, 155-162.

Dennerly P.A., 2010. Oxidative Stress in development: nature or nurture?. *Free Radic. Biol. Med.* 49, 1147-1151.

Dietrich J.B., Mangeol A., Revel M.O., Burgun C., Aunis D., Zwiller J., 2005. Acute or repeated cocaine administration generates reactive oxygen species and induces antioxidant enzyme activity in dopaminergic rat brain structures. *Neuropharmacology.* 48, 965-974.

Eyler F.D., Behnke M., 1999. Early development of infants exposed to drugs prenatally. *Clin. Perinatol.* 26, 107-150.

Faizal P., Satheeshan B., Milindkumar, Adarsh A.K, Shilpa R., Roshni P., Remya T., Augusti K.T., 2013. Antioxidant status and oxidative stress in the circulation of younger and elderly human subjects. *Indian J. Clin. Biochem.* 28, 426-428.

Fundação Oswaldo Cruz. Perfil dos usuários de crack e/ou similares no Brasil, <http://portal.fiocruz.br/pt-br/content/maior-pesquisa-sobre-crack-já-feita-no-mundo-mostra-o-perfil-do-consumo-no-brasil>. [Accessed on: [Nov. 07.2013]].

Hagopian K., Soo Hoo R., López-Domínguez J.A., Ramsey J.J., 2013. Calorie restriction influences key metabolic enzyme activities and markers of oxidative damage in distinct mouse liver mitochondrial sub-populations. *Life Sci.* 93, 941-948.

Hamden K., Carreau S., Avadi F., Masmoudi H., El Feki A., 2009. Inhibitory effect of estrogens, phytoestrogens, and caloric restriction on oxidative stress and hepatotoxicity in aged rats. *Biomed. Environ. Sci.* 22, 381-387.

Hans S.L., 1999. Demographic and psychosocial characteristics of substance-abusing pregnant women. *Clin Perinatol.* 26, 55-74.

Henrique I.F.S., De Micheli D., Lacerda R.B., Lacerda L.A., Formigoni M.L.O.S., 2004. Validação da versão brasileira do Teste de Triagem do Envolvimento com álcool, cigarro e outras substâncias (ASSIST). *Rev. Assoc. Med. Bras.* 50, 199-206.

Hilali N., Kocyigit A., Demir M., Camuzcuoglu A., Incebiyik A., Camuzcuoglu H., Vural M., Taskin A., 2013. DNA damage and oxidative stress in patients with mild preeclampsia and offspring. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 170, 377-380.

Hoff A.L., Riordan H., Morris L., Cestaro V., Wieneke M., Alpert R., Wang G.J., Volkow N., 1996. Effects of crack cocaine on neurocognitive function. *Psychiatry Res.* 60, 167-176.

Jaworski J.N., Jones D.C., 2006. The role of CART in the reward/reinforcing properties of psychostimulant. *Peptides.* 27, 1993-2004.

Joseph R.E Jr., Su T.P., Cone E.J., 1996. In vitro binding studies of drugs to hair: Influence of melanin and lipids on cocaine binding to Caucasoid and African hair. *J. Anal. Toxicol.* 20, 338-344.

Kosinska W., Khmelnsky M., Kim J.H., Zhao Z.L., Guttenplan J.B., 2011. Effects of potential dietary inhibitors of endogenous DNA damage on mutagenesis and lipid peroxidation in lacZ mice. *Environ. Mol. Mutagen.* 52, 502-509.

Kosofsky B.E., Hyman S.E., 2001. No time for complacency: the fetal brain on drugs. *J. Comp. Neurol.* 435, 259-262.

Kovacic P., 2005. Role of oxidative metabolites of cocaine in toxicity and addiction: oxidative stress electron transfer. *Med. Hypotheses.* 64, 350-356.

LaGasse L.L., Messinger D., Lester B.M., Seifer R., Tronick E.Z., Bauer C.R., Shankaran S., Bada H.S., Wright L.L., Smeriglio V.L., Finnegan L.P., Maza P.L., Liu J., 2003. Prenatal drug exposure and maternal and infant feeding behaviour. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 88, 391-399.

Lee C.T., Lehrmann E., Hayashi T., Amable R., Tsai S.Y., Chen J., Sanchez J.F., Shen J., Becker K.G., Freed W.J., 2009. Gene expression profiling reveals distinct cocaine-responsive genes in human fetal CNS cell types. *J. Addict. Med.* 3, 218-226.

Lidow M.S., Song Z.M., 2001. Primates exposed to cocaine in utero display reduced density and number of cerebral cortical neurons. *J. Comp. Neurol.* 435, 263-275.

Lykkesfeldt J., 2007. Malondialdehyde as a biomarker of oxidative damage to lipids caused by smoking. *Clin. Chem. Acta.* 380, 50-58.

Lyons P., Rittner B., 1998. The construction of the crack babies phenomenon as a social problem. *Am. J. Orthopsychiatry.* 68, 313-320.

Mao P., Meshul C.K., Thuillier P., Goldberg N.R., Reddy P.H., 2012. CART peptide is a potential endogenous antioxidant and preferentially localized in mitochondria. *PLoS One.* 7, e29343.

Mao P., Meshul C.K., Thuillier P., Reddy P.H., 2013. Neurotransmitter CART as a new therapeutic candidate for Parkinson's disease. *Pharmaceuticals (Basel).* 6, 108-123.

Matsuo M., Gomi F., Kuramoto K., Sagai M., 1993. Food restriction suppresses an age-dependent increase in the exhalation rate of pentane from rats: a longitudinal study. *J. Gerontol.* 48, 133-136.

Morrow C.E., Culbertson J.L., Accornero V.H., Xue L., Anthony J.C., Bandstra E.S., 2006. Learning disabilities and intellectual functioning in school-aged children with prenatal cocaine exposure. *Dev. Neuropsychol.* 30, 905-931.

Narvaez J.C., Magalhães P.V., Fries G.R., Colpo G.D., Czepielewski L.S., Vianna P., Chies J.A., Rosa A.R., Von Diemen L., Vieta E., Pechansky F., Kapczinski F., 2013. Peripheral toxicity in crack cocaine use disorders. *Neurosci. Lett.* 544, 80-84.

Nascimento, Elizabeth do, Figueiredo Vera Lucia Marques de, WISC III e WAIS III alterações nas versões originais americanas decorrentes das adaptações para uso no Brasil. *Psicol.Reflex.Crit.* [online]. 2002;15(3):603-12. ISSN 0102-7972

Novikova S.I., He F., Bai J., Badan I., Lidow I.A., Lidow M.S., 2005. Cocaine-induced changes in the expression of apoptosis-related genes in the fetal mouse cerebral wall. *Neurotoxicol. Teratol.* 27, 3-14.

Peng Y., Kwok K.H., Yang P.H., Ng S.S., Liu J., Wong O.G., He M.L., Kung H.F., Lin M.C., 2005. Ascorbic acid inhibits ROS production, NF-kappa B activation and prevents ethanol-induced growth retardation and microencephaly, *Neuropharmacology.* 48, 426-434.

Pichini S., Puig C., Zuccaro P., Marchei E., Pellegrini M., Murillo J., Vall O., Pacifici R., García-Algar O., 2005. Assessment of exposure to opiates and cocaine during pregnancy in a Mediterranean city: preliminary results of the "Meconium Project". *Forensic Sci. Int.* 153, 59-65.

Pomierny-Chamiolo L., Moniczewski A., Wydra K., Suder A., Filip M., 2013. Oxidative stress biomarkers in some rat brain structures and peripheral organs underwent cocaine. *Neurotox. Res.* 23, 92-102.

Pulcherio G., Stolf A.R., Pettenon M., Fensterseifer D.P., Kessler F., 2010. Crack: da pedra ao tratamento. *Rev. AMRIGS.* 3, 337-343.

Reddy V.D., Padmavathi P., Kavitha G., Saradamma B., Varadacharyulu N., 2013. Alcohol-induced oxidative/nitrosative stress alters brain mitochondrial membrane properties. *Mol. Cell. Biochem.* 375, 39-47.

Riezzo I., Fiore C., De Carlo D., Pascale N., Neri M., Turillazzi E., Fineschi V., 2012. Side effects of cocaine abuse: multiorgan toxicity and pathological consequences. *Curr. Med. Chem.* 19, 5624-5646.

Risold P.Y., Bernard-Franchi G., Collard C., Jacquemard C., La Roche A., Griffond B., 2006. Ontogenetic expression of CART- peptides in the central nervous system and the periphery: a possible neurotrophic role?. *Peptides.* 27, 1938-1941.

Rodrigues B.C., Cavalcante J.C., Elias C.F., 2011. Expression of cocaine- and amphetamine-regulated transcript in the rat forebrain during postnatal development. *Neuroscience.* 195, 201-214.

SAMHSA (Substance Abuse and Mental Health Services Administration), Results from the 2012 National Survey on Drug Use and Health: Summary of National Findings,

<http://www.samhsa.gov/data/NSDUH/2012SummNatFindDetTables/NationalFindings/NSDUHresults2012.htm>. [Accessed on: [Nov. 07.2013]].

Sarikabadayi Y.U., Aydemir O., Aydemir C., Uras N., Oguz S.S., Erdeve O., Dilmen U., 2011. Umbilical cord oxidative stress in infants of diabetic mothers and its relation to maternal hyperglycemia. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 24, 671-674.

Sarkar S., Wittmann G., Fekete C., Lechan R.M., 2004. Central administration of cocaine- and amphetamine-regulated transcript increases phosphorylation of cAMP response element binding protein in corticotropin-releasing hormone-producing neurons but not in prothyrotropin-releasing hormone-producing neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus. *Brain Res.* 999, 181-192.

Sha D., Wang Z., Qian L., Han Y., Zhang J., Gu S., Wang L., Li J., Chen C., Xu Y., 2013. A cocaine-regulated and amphetamine-regulated transcript inhibits oxidative stress in neurons deprived of oxygen and glucose. *Neuroreport.* 24, 698-703.

Spronk D.B., Vanwell J.H.P., Ramaekers J., Verkes R.J., 2013. Characterizing the cognitive effects of cocaine: a comprehensive review. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 37, 1838-1859.

Szobot C.M., Rohde L.A., Bukstein O., Molina B.S., Martins C., Ruaro P., Pechansky F., 2007. Is attention-deficit/hyperactivity disorder associated with illicit substance abuse disorders in male adolescents? A community-based case-control study. *Addiction* 102, 1122-1130.

UNODC, World Drug Report 2012 (United Nations Publications, Sales N° E.12.XI.1)
Wechsler D. WAIS-III: Escala de Inteligência Wechsler para adultos: manual, third ed. Adaptação e padronização de uma amostra brasileira. Casa do Psicólogo, São Paulo, 2004.

TABLE 1 Socio-demographic and clinical characteristics of pregnant crack cocaine users and puerperal women and their newborn in comparison to a control group

Variable	EN Mean (SD)	n(%)	NEN Mean (SD)	n(%)	P
Baby weight (g)	2810.42 (483.78)		3147.66 (580.35)		0.006
Mother's ethnicity white		12 (30.8)		62 (78.5)	<0.001
Mother's age	26.86 (6.03)		26.53 (5.77)		0.77
Mother's IQ	79.11 (9.77)		84.25 (9.51)		0.02
Drug use by mothers during pregnancy*					
Total score for nicotine**	17 (0-31)		Zero (0-27)		0.09
Total score for alcohol**	6 (0-33)		Zero (0-7)		<0.001
Total score for cannabis	5.31 (6.97)		-		0.03
Total score for cocaine	25.46 (11.04)		-		<0.001
Presence of current psychopathology in mothers					
Suicide risk		9(25.7)		6(7.9)	0.02
PTSD***, ****		5(14.3)		zero	0.002
Antisocial personality****		8(22.9)		zero	<0.001
MINI positive for any diagnoses		25(71.42)		25(31.25)	<0.001

*Based on ASSIST; ** Mann-Whitney U test; median and minimum and maximum*** post traumatic stress disorder; ****Fischer Exact Test.

EN = crack cocaine exposed newborn; NEN = non-exposed newborn.

TABLE 2: Adjusted mean TBARS in the sample

	Mean* and CI _{95%}	P
Group		
EN	26.64 (20.35-34.88)	
NEN	92.99(80.35-34.88)	<0.001
MINI for any diagnosis		
yes	42.67 (35.08-51.90)	0.016
no	58.06 (48.57-69.41)	

*Means adjusted for newborn weight and alcohol total score on ASSIST. EN = crack cocaine exposed newborn; NEN = non-exposed newborn.

8 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 a 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 abstinência. 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 carreados 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 indivíduo ¹⁰. 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 “contínua” 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 abstinente, 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 déficits. Esta trilogia representa uma enorme vulnerabilidade para a relação que poderá estabelecer-se entre a mãe e o bebê. Um equilíbrio delicado que requiere, 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, Zimmermann 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.

9 DISCUSSÃO INTEGRATIVA

Este projeto de pesquisa teve, como produtos diretos, os três artigos apresentados anteriormente.

O primeiro artigo, dedicado ao maior conhecimento do perfil da gestante usuária de crack, trouxe dados muito preocupantes em termos de saúde pública e de planejamento terapêutico, bem como em termos de prognóstico para o desenvolvimento pleno da dupla mãe-bebê: monoparentalidade, baixo índice de pré-natal, muitas gestações, maior número de filhos, menor QI estimado, menor nível socioeconômico, maior prevalência de comorbidades psiquiátricas como risco de suicídio e personalidade antissocial, e uso concomitante de outras substâncias também teratogênicas. A partir de tais achados, vários desdobramentos são pertinentes. Por exemplo, por ocasião da gestação, seria muito importante uma avaliação de rotina para o uso de nicotina, álcool e substâncias ilícitas, por entrevista e testes, considerando a prevalência indicada de uso de drogas na gestação em nosso hospital universitário. A proposta procede, no entender da autora, à medida que outras doenças de menor prevalência, como a sífilis (prevalência estimada na ocasião do parto, pelo Ministério da Saúde, em 21/2/2014, de 1,6%) (BRASIL, 2014), são rastreadas durante o pré-natal. Todavia, é importante que os testes e avaliações iniciais para adições não tenham caráter “policialesco”, pois afastariam a gestante do atendimento. Existem técnicas para a sua aplicação e para o atendimento destas pacientes. Seria infrutífero aumentar a triagem sem aumentar a oferta de tratamento especializado para tais gestantes. Neste sentido, antes do início deste trabalho, que já dura mais de quatro anos, havia dúvidas sobre a possibilidade de abordagem terapêutica efetiva, incluindo inúmeras experiências desencorajadoras, como por exemplo: “*o uso do crack leva a morte, é a seleção natural*”, ou “*é dispendier energia inutilmente*”. Hoje, essas dúvidas, embora presentes, perderam força. O grupo que vem trabalhando com essas pacientes concorda tratar-se de uma tarefa muito difícil, mas possível e, sobretudo, necessária. A partir de um melhor conhecimento do perfil sociodemográfico destas mulheres e das suas histórias de vida, acredita-se que modelos de tratamento mais complexos e abrangentes possam ser efetivos. Tais abordagens devem dispor de profissionais para responder às necessidades

obstétricas, pediátricas, psicológicas, familiares, sociais, legais e de preparo para a vida produtiva. Esta oportunidade terapêutica deveria contemplar inicialmente internação psiquiátrica para desintoxicação e resgate de possíveis laços familiares. Seria necessário que se dispusesse de abrigos para estas mulheres e seus filhos, dada a dimensão de seu desamparo. Ao longo dos anos desta tese, foi criado o Grupo Operativo de Psicoeducação para Gestantes e Puérperas Usuárias de Substâncias Psicoativas, tema do artigo complementar (artigo 3). A partir deste grupo, várias questões da prática clínica surgiram, como, por exemplo, a dificuldade com a ligadura de trompas nas gestantes que assim desejavam. Tais mulheres, apesar de solicitarem a ligadura por ocasião do parto, não puderam ser atendidas por limitações legais. Também se deve aqui ressaltar a angústia das mães destas gestantes, já sobrecarregadas com os cuidados de outros netos, frutos de gestações fortuitas de suas filhas, com possíveis novas gestações. Esperar 60 dias, em muitas destas puérperas, para a realização de ligadura de trompas, representa alto risco para recaídas com drogas e, conseqüentemente, nova gestação. Uma vez recaídas, ficam sem condições de aderirem a um protocolo de ambulatório de planejamento familiar. Não seria esta uma condição para exceção, conforme previsto na Lei (Lei nº 9.263, de 12 de Janeiro de 1996)?

Art. 10. Somente é permitida a esterilização voluntária nas seguintes situações: (Artigo vetado e mantido pelo Congresso Nacional - Mensagem nº 928, de 19.8.1997)

I - em homens e mulheres com capacidade civil plena e maiores de vinte e cinco anos de idade ou, pelo menos, com dois filhos vivos, desde que observado o prazo mínimo de sessenta dias entre a manifestação da vontade e o ato cirúrgico, período no qual será propiciado à pessoa interessada acesso a serviço de regulação da fecundidade, incluindo aconselhamento por equipe multidisciplinar, visando desencorajar a esterilização precoce;

II - risco à vida ou à saúde da mulher ou do futuro conceito, testemunhado em relatório escrito e assinado por dois médicos.

Outra questão decorrente do Artigo 1 refere-se à guarda dos bebês, tendo em vista que o atual uso de drogas pela mãe contraindica a sua manutenção. No presente trabalho, a guarda foi designada para membros da família extensiva, na maioria dos casos. Em geral, a mãe reside próximo do membro familiar que recebeu a guarda de seu filho, o que auxilia a preservar o vínculo com seu bebê. Por outro lado, quando a abstinência de drogas não é atingida nestas situações, cria-se um dilema. Identifica-se aqui a necessidade de futuros estudos, longitudinais, avaliando a evolução das crianças que permaneceram nas famílias extensivas, mesmo em

condições um tanto adversas, em comparação àquelas encaminhadas para instituições de abrigo. No momento, não se dispõe de dados suficientes para avaliar tal desfecho. Mesmo assim, a autora constatou que para muitas gestantes a descoberta da gravidez representou uma grande motivação para a interrupção do uso da droga. Este achado é similar ao de vários outros autores, que identificaram na gestação e no período puerperal uma oportunidade de modificação de hábitos em relação ao uso de drogas, tendo, por exemplo, a amamentação como forte estímulo para evitar recaídas.

Ciente de que a exposição intra-útero à cocaína está associada a alterações intracelulares nos fetos, o Artigo 2, através de um delineamento transversal, avaliou os níveis de peroxidação lipídica e dano oxidativo a proteínas (medidos a partir do TBARS e do carbonil, respectivamente) entre bebês filhos de gestantes usuárias de crack e bebês de não usuárias. A autora encontrou uma significativa redução nas medidas de TBARS nos bebês expostos em comparação aos não expostos ao crack, mesmo mediante ajuste para psicopatologia materna, peso do bebê e gravidade do consumo de álcool pela mãe. Este achado, que pode ser explicado pela CART, ou aspectos nutricionais, pode ser um indicativo de que os bebês possam recrutar antioxidantes naturais em quantidades maiores, em comparação com outros momentos do ciclo vital. A ausência de diferença entre os níveis de carbonil entre bebês expostos e não expostos talvez seja também um indicativo do efeito antioxidante endógeno nos bebês. Estudos avaliando o dano oxidativo em humanos, em diferentes etapas da vida, podem auxiliar a melhor compreender a questão. Da mesma forma, estudos dosando a CART estão indicados.

Em suma, além de fornecer dados novos à literatura em uma área de pesquisa ainda incipiente, este projeto permitiu: a) levantar novas questões de pesquisa, tanto em área clínica quanto neurobiológica, como acima assinalado; b) a criação do Grupo Operativo de Psicoeducação para Gestantes e Puérperas Usuárias de Substâncias Psicoativas, onde gestantes, puérperas e seus bebês e outros familiares comparecem sistematicamente para atendimento. No grupo, o teste de urina é realizado de rotina, com boa aceitação, e, quando negativado, é bastante comemorado, visto que representa a manutenção da amamentação e da guarda do filho; c) que as consultorias para gestantes ou puérperas com dependência química passassem a ser realizadas pela equipe de adição do Serviço de Psiquiatria da

Infância e da Adolescência do HCPA, com a ideia de ofertar um atendimento mais especializado à dupla; d) contribuir cientificamente na composição do PNPd sobre crack no Ciclo da Vida, com 3 estudos e levantamento de questões de pesquisa.

10 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. Conversão de energia: mitocôndrias e cloroplastos. In: _____ *Biologia molecular da célula*. 5ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2011. p.813-78.

Albertson DN, Pruetz B, Schmidt CJ, Kuh DM, Kapatos G, Bannon MJ. Gene expression profile of the nucleus accumbens of human cocaine abusers: evidence for dysregulation of myelin. *J Neurochem*. 2004;88(5):1211-9.

Álvaro-Bartolomé M, La Harpe R, Callado LF, Meana JJ, García-Sevilla JA. Molecular adaptations of apoptotic pathways and signaling partners in the cerebral cortex of human cocaine addicts and cocaine-treated rats. *Neuroscience*. 2011;196: 1-15.

Anderson SM, Pierce RC. Cocaine-induced alterations in dopamine receptor signaling: implications for reinforcement and reinstatement. *Pharmacol Ther*. 2005;106:389-403.

Arias F, Szerman N, Vega P, Mesias B, Basurte I, Morant C, et al. Cocaine abuse or dependency and other psychiatric disorders. Madrid study on dual pathology. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2013;6(3):121-8.

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.

Bada HS, Das A, Bauer CR, Shankaran S, Lester BM, Wright LL, et al. Central and autonomic system signs with in utero drug exposure. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2002;87(2):F106-12.

Bågenholm R, Nilsson UA, Kjellmer I. Formation of free radicals in hypoxic ischemic brain damage in the neonatal rat, assessed by an endogenous spin trap and lipid peroxidation. *Brain Res*. 1997;773(1-2):132-8.

Bailar Júnior JC. Moses Gomberg: 1866-1947. Washington D.C: National Academy of Sciences; 1970.

Bannon M, Kapatos G, Albertson D. Gene expression profiling in the brains of human cocaine abusers. *Addict Biol*. 2005;10(1):119-26.

Bashkatova V, Meunier J, Vanin A, Maurice T. Nitric oxide and oxidative stress in the brain of rats exposed in utero to cocaine. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1074:632-42.

Bauer CR, Shankaran S, Bada HS, Lester B, Wright LL, Krause-Steinrauf H, et al. The maternal lifestyle study: drug exposure during pregnancy and short-term maternal outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186(3):487-95.

Bauer CR, Langer JC, Shankaran S, Bada HS, Lester B, Wright LL, et al. Acute neonatal effects of cocaine exposure during pregnancy. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2005;159(9):824-34.

Bennett DS, Bendersky M, Lewis M. Children's intellectual and emotional-behavioral adjustment at 4 years as a function of cocaine exposure, maternal characteristics, and environmental risk. *Dev Psychol.* 2002;38(5):648-58.

Behnke M, Smith VC, Committee on Substance Abuse; Committee on Fetus and Newborn. Prenatal substance abuse: short- and long-term effects on the exposed fetus. *Pediatrics.* 2013;131(3):e1009-24.

Boveris A, Oshino N, Chance B. The cellular production of hydrogen peroxide *Biochem J.* 1972;128(3):617-30.

Brasil. Lei n. 8.069, de 13 de julho de 1990. Dispõe sobre o Estatuto da Criança e do Adolescente e dá outras providências [Internet]. Brasília, DF; 1990. [acesso 18 mar. 2014]. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/Leis/L8069.htm

Brasil. Ministério da Saúde. Assistência Pré-Natal: manual técnico. Brasília, 2000a.

Brasil. Ministério da Saúde. Manual Técnico de Gestação de Alto Risco. 3^a ed. Brasília, 2000b.

Brasil. Ministério do Desenvolvimento Social e Combate à Fome. Plano Nacional de Promoção, Proteção e Defesa do Direito de Crianç as e Adolescentes à Convivência Familiar e Comunitária. Brasília, DF; 2006.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria da Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Protocolo para a prevenção de transmissão vertical de HIV e sífilis. Brasília: Ministério da Saúde, 2006.

Cambell S. Prenatal cocaine exposure and neonatal/infant outcomes. *Neonatal Netw.* 2003;22(1):19-21.

Chakraborty S, Bornhorst J, Nguyen TT, Aschner M. Oxidative stress mechanisms underlying parkinson's disease-associated neurodegeneration in *C elegans*. *Int J Mol Sci.* 2013;14(11):23103-28.

Chasnoff IJ, Burns KA, Burns WJ. Cocaine use in pregnancy: perinatal morbidity and mortality. *Neurotoxicol Teratol.* 1987;9(4):291-3.

Chiriboga CA, Vibbert M, Malouf R, Suarez MS, Abrams EJ, Heagarty MC, et al. Neurological correlates of fetal cocaine exposure: transient hypertonia of infancy and early childhood. *Pediatrics.* 1995;96(6):1070-77.

Chiriboga CA, Kuhn L, Wasserman GA. Prenatal cocaine exposures and dose-related cocaine effects on infant tone and behavior. *Neurotoxicol Teratol.* 2007;29(3):323-30.

Cohen HR, Green JR, Crombleholme WR. Peripartum cocaine use: estimating risk of adverse pregnancy outcome. *Int J Gynecol Obstet,* 1991;35(1):51-4.

Cunha GB. Epidemiologia da exposição pré-natal à cocaína em uma amostra de recém-nascidos do HCPA [Dissertação]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2000.

Cunha GB, Rotta NT, Silva AR, Dieder AL, Wolf AL, Moser C et al. Prevalência da exposição pré-natal à cocaína em uma amostra de recém-nascidos de um hospital geral universitário. *J Pediatr (Rio J.).* 2001;77(5):369-73.

Cunha GB. Exposição pré-natal à cocaína e efeitos neurocomportamentais no recém-nascido [Tese]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2007.

Dehnes Y, Shan J, Beuming T, Shi L, Weinstein H, Javitch JA. Conformational changes in dopamine transporter intracellular regions upon cocaine binding and dopamine translocation. *Neurochem Int.* 2014;pii: S0197-0186(14)00033-3.

Delaney-Black V. Prenatal cocaine and neonatal outcome: evaluation of dose-responses relationship. *Pediatrics*. 1996;98(4):735-40.

Dennis T, Bendersky M, Ramsay D, Lewis M. Reactivity and regulation in children prenatally exposed to cocaine. *Dev Psychol*. 2006;42(4):688-97.

Desai RI, Grandy DK, Lupica CR, Katz JL. Pharmacological characterization of a dopamine transporter ligand that functions as a cocaine antagonist. *J Pharmacol Exp Ther*. 2014;348(1):106-15.

Dietrich JB, Mangeol A, Revel MO, Burgun C, Aunis D, Zwiller J. Acute or repeated cocaine administration generates reactive oxygen species and induces antioxidant enzyme activity in dopaminergic rat brain structures. *Neuropharmacology*. 2005;48(7):965-974.

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.

Dudish SA, Hatsukami DK. Gender differences in crack users who are research volunteers. *Drug Alcohol Depend*. 1996 Sep;42(1):55-63.

Edwards JM, Halpern CT, Wechsberg WM. Correlates of exchanging sex for drugs or money among women who use crack cocaine. *AIDS Educ Prev*. 2006;18(5):420-9.

Eiden RD, Stevens A, Schuetze P, Dombkowski LE. Conceptual model for maternal behavior among polydrug cocaine-using mothers: the role of postnatal cocaine use and maternal depression. *Psychol Addict Behav*. 2006;20(1):1-10.

Eyler FD, Behnke M. Early development of infants exposed to drugs prenatally. *Clin Perinatol*. 1999;26(1):107-50, vii.

Federico A, Cardaioli E, da Pozzo P, Formichi P, Gallus GN, Radi E. Mitochondria, oxidative stress and neurodegeneration. *J Neurol Sci*. 2012;322(1-2):254-62.

Ferreira PEM, Martini RK. Cocaína: lendas, história e abuso. *Rev Bras Psiqu*. 2001;23:96-9.

Finnegan L. In: Substance Abuse in Canada: Licit and illicit drug use during pregnancy: maternal neonatal and early childhood consequences. Ottawa, ON: Canadian Centre of Substance Abuse; 2013. Capítulo 4, Outcomes of newborns of pregnant women using drugs; p. 34-61.

Freud S. Über coca (1884). In: Byck R, editor. Freud e a Cocaína. Rio de Janeiro: Espaço e tempo; 1989. p. 63-86.

Freud S. Carta 79 (1897). In: _____. Edição standard brasileira das obras psicológicas completas de Sigmund Freud. Rio de Janeiro: Imago; 1977. p. 367-9.

Fundação Oswaldo Cruz. Perfil dos usuários de Crack e/ou similares no Brasil. [internet] Rio de Janeiro, RJ. [acesso 07 mar. 2013]. Disponível em: <http://portal.fiocruz.br/pt-br/content/maior-pesquisa-sobre-crack-já-feita-no-mundo-mostra-o-perfil-do-consumo-no-brasil>

Gargari SS, Fallahian M, Haghghi L, Hosseinneshad-Yazdi M, Dashti E, Dolan K. Maternal and neonatal complications of substance abuse in Iranian pregnant women. Acta Med Iran. 2012;50(6):411-6.

Glatt SJ. Effects of prenatal cocaine exposure on dopamine system development: a meta-analysis. Neurotoxicol Teratol. 2000;22(5):617-29.

Grinspoon L, Bakalar JB. Coca and cocaine as medicines: an historical review. J Ethnopharmacol. 1981;3(2-3):149-59.

Gubert C, Stertz L, Pfaffenseller B, Panizzutti BS, Rezin GT, Massuda R, et al. Mitochondrial activity and oxidative stress markers in peripheral blood mononuclear cells of patients with bipolar disorder, schizophrenia, and healthy subjects. J Psychiatr Res. 2013;47(10):1396-402.

Halliwell BB, Poulsen HE. Oxidative stress. In: _____. (ed). Cigarette smoke and oxidative stress. New York: Springer; 2006. p.1-4.

Halliwell B, Gutteridge JMC. Oxygen is a toxic gas – an introduction to oxygen toxicity and reactive species. In: _____. Free radicals in biology and medicine. New York: Oxford University Press; 2007a. p. 1-29.

Halliwell B, Gutteridge JMC. The chemistry of free radicals and related 'reactive species'. In: _____. Free radicals in biology and medicine. New York: Oxford University Press; 2007b. p.30-78.

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.

Howell E M, Heiser N, Harrington M. A review of recent findings on substance abuse treatment for pregnant women. *J Subst Abuse Treat.* 1999;16(3):195–219.

Ikonomidou C, Kaindl AM. Neuronal death and oxidative stress in the developing brain. *Antioxid Redox Signal.* 2011;14(8):1535-50.

Inciardi JA. Crack-cocaine in Miami. *NIDA Res Monogr.* 1991;110:263-74.

Inciardi JA, Surratt HL, Pechansky F, Kessler F, von Diemen L, da Silva EM, et al. Changing patterns of cocaine use and HIV risks in the South of Brazil. *J Psychoactive Drugs.* 2006;38(3):305-10.

INPAD. Segundo Levantamento Nacional de Álcool e Drogas (II LENAD). [internet]. São Paulo, SP. [acesso 15 mar. 2014]. Disponível em: <http://inpad.org.br/lenad/cocaina-e-crack/resultados-preliminares/>

Johnson AL, Morrow CE, Accornero VH, Xue L, Anthony JC, Bandstra ES. Maternal cocaine use: estimated effects on mother-child play interactions in the preschool period. *Dev Behav Pediatr.* 2002;23(4):191-202.

Joseph RE Jr, Su TP, Cone EJ. In vitro binding studies of drugs to hair: influence of melanin and lipids on cocaine binding to Caucasoid and Africoid hair. *J Anal Toxicol.* 1996;20(5):338-44.

Kaltenbach K, Finnegan L. Prevention and treatment issues for pregnant cocaine-dependent women and their infants. *Ann N Y Acad Sci.* 1998;846:329-34.

Kessler F, Woody G, de Boni R, von Diemen L, Benzano D, Faller S, et al. Evaluation of psychiatric symptoms in cocaine users in the Brazilian public health system: need for data and structure. *Public Health.* 2008;122(12):1349-55.

Krause KH. Aging: a revisited theory based on free radicals generated by NOX family NADPH oxidases. *Exp Gerontol.* 2007;42(4):256-62.

Kovacic P. Role of oxidative metabolites of cocaine in toxicity and addiction: oxidative stress and electron transfer. *Med Hypotheses.* 2005;64(2):350-6.

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.

Koller C. On the use of cocaine for producing anesthesia on the eye. *The Lancet.* 1884;124(3197):990-2.

Kuhn TS. Anomaly and the emergence of scientific discoveries. In: _____. *The structure of scientific revolutions.* 3rd ed. Chicago: The University of Chicago Press; 1996. p.52-65.

Lappas M, Hiden U, Desoye G, Froehlich J, Hauguel-de Mouzon S, Jawerbaum A. The role of oxidative stress in the pathophysiology of gestational diabetes mellitus. *Antioxid Redox Signal.* 2011;15(12):3061-100.

Lester BM, Corwin MJ, Sepkoski C, Seifer R, Peucker M, McLaughlin S, et al. Neurobehavioral syndromes in cocaine-exposed newborn infants. *Child Dev.* 1991;62(4):694-705.

Lester BM, Lagasse LL, Bigsby R. Prenatal cocaine exposure and child development: what do we know and what do we do? *Semin Speech Lang.* 1998;19(2):123-46.

Lester BM, Lagasse L, Seifer R, Tronick EZ, Bauer CR, Shankaran S, et al. The Maternal Lifestyle Study (MLS): effects of cocaine and/or opiate exposure on auditory brain response at one month. *J Pediatr.* 2003;142(3):279-85.

Lester BM, Tronick EZ. History and description of the Neonatal Intensive Care Unit Network Neurobehavioral Scale. *Pediatrics.* 2004;113(3 pt. 2):634-40.

Lidow MS, Song ZM. Primates exposed to cocaine in utero display reduced density and number of cerebral cortical neurons. *J Comp Neurol.* 2001;435(3):263-75.

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.

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;147(1-2):77-84.

Litt J, McNeil M. Biological markers and social differentiation: crack babies and the construction of the dangerous mother. *Health Care Women Int.* 1997;18(1):31-41.

Lua Nova. [online]. Sorocaba, Brasil; 2014. [acesso 15 mar. 2014]. Disponível em: <http://www.luanova.org.br/projetos.php>

Lucca J, Baldisserotto M. Cerebral ultrasound findings in infants exposed to crack cocaine during gestation. *Pediatr Radiol.* 2013;43(2):212-8.

Lutiger B, Graham K, Einarson TR, Koren G. Relationship between gestational cocaine use and pregnancy outcome: a meta-analysis. *Teratology.* 1991;44(4):405-14.

Lyons P, Rittner B. The construction of the crack babies phenomenon as a social problem. *Am J Orthopsychiatry.* 1998;68(2):313-20.

Macêdo DS, Vasconcelos SMM, Andrade-Neto M, Belchior LD, Honório Junior JER, Gonçalves DO, et al. Cocaine-induced status epilepticus and death generate oxidative stress in Prefronta Cotex and Striatum of mice. *Neurochem Int.* 2010;56(1):183-7.

McMurtrie C, Rosenberg KD, Kerker BD, Kan J, Graham EH. A unique drug treatment program for pregnant and postpartum substance-using women in New York City: results of a pilot project, 1990–1995. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 1999;25(4):701-13.

Malanga CJ 3rd, Kosofsky BE. Mechanisms of action of drugs of abuse on the developing fetal brain. *Clin Perinatol.* 1999;26(1):17-37, v-vi.

Mastrogiannis DS, Decavalas GO, Verma U, Tejani N. Perinatal outcome after recent cocaine usage. *Obstet Gynecol.* 1990;76(1):8-11.

Mathai S, Gunn AJ, Backhaus RA, Guan J. Window of opportunity for neuroprotection with an antioxidant, allene oxide synthase, after hypoxia-ischemia in adult male rats. *CNS Neurosci Ther.* 2012;18(11):887-94.

Mayes LC. A behavioral teratogenic model of the impact of prenatal cocaine exposure on arousal regulatory systems. *Neurotoxicol Teratol.* 2002;24(3):385-95.

Mehta SK, Super DM, Salvator A, Singer L, Connuck D, Fradley LG, et al. Heart rate variability in cocaine-exposed newborn infants. *Am Heart J.* 2001;142(5):828-32.

Mehta SK, Super DM, Connuck D, Kirchner HL, Salvator A, Singer L, et al. Autonomic alterations in cocaine-exposed infants. *Am Heart J.* 2002;144(6):1109-15.

Miller-Loncar C, Lester BM, Seifer R, Lagasse LL, Bauer CR, Shankaran S, et al. Predictors of motor development in children prenatally exposed to cocaine. *Neurotoxicol Teratol.* 2005;27(2):213-20.

Minnes S, Singer LT, Arendt R, Satayathum S. Effects of prenatal cocaine/polydrug use on maternal-infant feeding interactions during the first year of life. *Dev Behav Pediatr.* 2005;26(3):194-200.

Mitsuhiro SS, Chalem E, Barros MM, Guinsburg R, Laranjeira R. Gravidez na adolescência: uso de drogas no terceiro trimestre e prevalência de transtorno psiquiátricos. *Rev Bras Psiquiatr.* 2006;28(2):122-5.

Morrow CE, Culbertson JL, Accornero VH, Xue L, Anthony JC, Bandstra ES. Learning disabilities and intellectual functioning in school-aged children with prenatal cocaine exposure. *Dev Neuropsychol.* 2006;30(3):905-31.

Murphy-Oikonen J, Montelpare WJ, Southon S, Bertoldo L, Persichino N. Identifying infants at risk for neonatal abstinence syndrome: a retrospective cohort comparison study of 3 screening approaches. *J Perinat Neonatal Nurs.* 2010;24(4):366-72.

Nappo SA, Sanchez Z, Oliveira LG. Crack, AIDS, and women in São Paulo, Brazil. *Subst Use Misuse.* 2011;46(4):476-85.

Narvaez J. Trauma infantil e função executiva em usuários de crack [Dissertação]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2010.

Narvaez JC, Magalhães PV, Fries GR, Colpo GD, Czepielewski LS, Vianna P, et al. Peripheral toxicity in crack cocaine use disorders. *Neurosci Lett*. 2013;544:80-4.

NIDA - National Institute on Drug Abuse. Population projections. Based on the National Survey on Drug Abuse, 1982. DHHS Pub. No.(ADM) 83-1303. Washington, DC: Supt Docs, US Govt Print off; 1983.

NIDA - National Institute on Drug Abuse. Treatment statistics. NIDA; 2011.

Paim Kessler FH, Barbosa Terra M, Faller S, Ravy Stolf A, Carolina Peuker A, Benzano D, et al. Crack users show high rates of antisocial personality disorder, engagement in illegal activities and other psychosocial problems. *Am J Addict*. 2012;21(4):370-80.

Patel TG, Laungani RG, Grose EA, Dow-Edwards DL. Cocaine decreases uteroplacental blood flow in the rat. *Neurotoxicol Teratol*. 1999;21(5):559-65.

Pechansky F, Woody G, Inciardi J, Surratt H, Kessler F, Von Diemen L, et al. HIV seroprevalence among drug users: an analysis of selected variables based on 10 years of data collection in Porto Alegre, Brasil. *Drug Alcohol Depend*. 2006;82(Suppl 1):S109-13.

Pichini S, Puig C, Zuccaro P, Marchei E, Pellegrini M, Murillo J, et al. Assessment of exposure to opiates and cocaine during pregnancy in a Mediterranean city: preliminary results of the "Meconium Project". *Forensic Sci Intern*. 2005;153(1):59-65.

Pomierny-Chamiolo L, Moniczewski A, Wydra K, Suder A, Filip M. Oxidative Stress biomarkers in some rat brain structures and peripheral organs underwent cocaine. *Neurotox Res*. 2013;23(1):92-102.

Rasheed N, Ahmad A, Al-Sheeha M, Alghasham A, Palit G. Neuroprotective and anti-stress effect of A68930 in acute and chronic unpredictable stress model in rats. *Neurosci Lett*. 2011;504(2):151-5.

Regalado MG, Schechtman VL, Khoo MC, Bean XD. Spectral analysis of heart rate variability and respiration during sleep in cocaine-exposed neonates. *Clin Physiol*. 2001;21(4):428-36.

Richardson GA, Goldschmidt L, Larkby C. Effects of prenatal cocaine exposure on Growth: a longitudinal analysis. *Pediatrics*. 2007;120(4):1017-27.

Riezzo I, Fiore C, de Carlo D, Pascale N, Neri M, Turillazzi E, et al. Side effects of cocaine abuse: multiorgan toxicity and pathological consequences. *Curr Med Chem*. 2012;19(33):5624-46.

Rivera MA, Aufderheide AC, Cartmell LW, Torres CM, Langsjoen O. Antiquity of coca-leaf chewing in the south central Andes: a 3,000 year archaeological record of coca-leaf chewing from northern Chile. *J Psychoactive Drugs*. 2005;37(4):455-8.

Rodier PM. Environmental causes of central nervous system maldevelopment. *Pediatrics*. 2004;113(4 Suppl):1076-83.

Rohde LA. The relevance of family variables in child and adolescent mental health. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2013;22(11):651-652.

Romano M, Ribeiro M, Marques ACPR. Abuso e dependência de cocaína, projetos diretrizes. Associação Brasileira e Conselho Federal de Medicina; 2002. Disponível em http://www.projetodiretrizes.org.br/projeto_diretrizes/005.pdf

Ryan L, Ehrlich S, Finnegan L. Cocaine abuse in pregnancy: effects on the fetus and newborn. *Neurotoxicol Teratol*. 1987;9(4):295-9.

Salamy A, Eldredge L, Anderson J, Bull D. Brain-stem transmission time in infants exposed to cocaine in utero. *J Pediatr*. 1990;117(4):17-37.

SAMHSA - Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Results from the 2009 National Survey on Drug Use and Health: Volume I. Summary of National Findings (Office of Applied Studies, NSDUH Series H-38A, HHS Publication No. SMA 10-4586 Findings) (Rockville, Maryland, 2010).

Selye H. A syndrome produced by diverse nocuous agents. *Nature*. 1936;138(3479):32-3.

Sheinkopf SJ, Lester BM, LaGasse LL, Seifer R, Bauer CR, Shankaran S, et al. Interactions between maternal characteristics and neonatal behavior in the prediction of parenting stress and perception of infant temperament. *J Pediatr Psychol*. 2006;31(1):27-40.

Shiono PH, Klebanoff MA, Nugent RP, Cotch MF, Wilkins DG, Rollins DE, et al. The impact of cocaine and marijuana use on low birth weight and preterm birth: a multicenter study. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;172(1 Pt 1):19-27.

Sies H. Oxidative stress: oxidants and antioxidants. *Exp Physiol.* 1997;82(2):291-5.

Singer LT, Arendt R, Minnes S, Salvator A, Siegel AC, Lewis BA. Developing language skills of cocaine-exposed infants. *Pediatrics.* 2001;107(5):1057-64.

Slotkin T. A Fetal nicotine or cocaine exposure: which one is worse? *J Pharmacol Exp Ther.* 1998;285(3):931-45.

Sorce S, Krause KH. NOX enzymes in the central nervous system: from signaling to disease. *Antioxid Redox Signal.* 2009;11(10):2481-504.

Soto E, Bahado-Singh R. Fetal abnormal growth associated with substance abuse. *Clin Obstet Gynecol.* 2013;56(1):142-53.

Stephen J, Lester BM, LaGasse LL, Seifer R, Bauer CR, Shankaran S, et al. Interactions between maternal characteristics and neonatal behavior in the prediction of parenting stress and perception of infant temperament. *J Pediatr Psychol.* 2006;31(1):27-40.

Stein MD, Cyr MG. Women and substance abuse. *Med Clin of North Am.* 1997;81(4):979-98.

Terplan M, Lui S. Psychosocial interventions for pregnant women in outpatient illicit drug treatment programs compared to other interventions. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(4):CD006037.

Thadani PV. Biological mechanisms and perinatal exposure to abused drugs. *Synapse.* 1995;19(3):228-32.

Torchalla I, Strehlau V, Li K, Krausz M. Substance use and predictors of substance dependence in homeless women. *Drug Alcohol Depend.* 2011;118(2-3):173-9.

Tronick EZ, Messinger DS, Weinberg MK, Lester BM, Lagasse L, Seifer R, et al. Cocaine exposure is associated with subtle compromises of infants' and mothers'

social-emotional behavior and dyadic features of their interaction in the face-to-face still-face paradigm. *Dev Psychol.* 2005;41(5):711-22.

Tsay CH, Partridge JC, Villarreal SF, Good WV, Ferriero DM. Neurologic and ophthalmologic findings in children exposed to cocaine in utero. *J Child Neurol.* 1996;11(1):25-30.

UNIAD - Unidade de Pesquisas em Álcool e Drogas – Departamento de Psiquiatria da UNIFESP. [acesso em 4 mar 2014] São Paulo, Brasil, 2013. Disponível em: www.uniad.org.br/desenvolvimento/images/stories/publicacoes/ensino/aulas/cocaína

U.S. Department of Health and Human Services. National Household Survey on Drug Abuse: population estimates. Rockville: National Institute on Drug Abuse; 1991. p. 91-1732.

U.S. Department of Health and Human Services. Applied Studies. SAMHSA Results from The National Survey on Drug Use and Health National Findings, Rockville, M.D: U.S. Department of Health and Human Services; 2010. [acesso jun 2012]. Disponível em: <http://www.samhsa.gov/data/2k10NSDUH/2k10Results.htm#FIG2-2>

von Diemen L, de Boni R, Kessler F, Benzano D, Pechansky F. Risk behaviors for HCV and HIV seroprevalence among female crack users from Porto Alegre, Brasil. *Arch of Womens Ment Health.* 2010;13(3):185-91.

von Diemen L. Avaliação de soroprevalência HCV/HIV e marcadores bioquímicos de toxicidade sistêmica em usuários de crack [Tese]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2013.

Weiss RD, Iannucci RA. Cocaine-related disorders. In: Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P (ed). *Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry.* 9th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2009. p.1318-31.

Woods JR Jr. Cardiovascular effects of cocaine in pregnancy and on the fetus. *NIDA Res Monogr.* 1992;119:111-5.

Wright A, Walker J. Management of women who use drugs during pregnancy. *Semin Fetal Neonatal Medicine.* 2007;12(2):114-8.

Yamaguchi ET, Cardoso MMSC, Torres MLA, Andrade AG. Drogas de abuso e gravidez. *Rev Psiq Clin.* 2008;35(Supl 1):44-7.

Zavaschi MLS, Costa FMC, Záchia S, Brunstein C, Lorenzon, SF, Tramontina S, et al. Influência da separação precoce na interação mãe-bebê. Revista ABP-APAL. 1997;19(1):18-24.

Zugno AI, Chipindo HL, Volpato AM, Budni J, Steckert AV, de Oliveira MB, et al. Omega-3 prevents behavior response and brain oxidative damage in the ketamine model of schizophrenia. Neuroscience. 2014;259:223-31.

Zule WA, Flannery BA, Wechsberg WM, Lam WK. Alcohol use among out-of-treatment crack using African-American women. Am J Drug Alcohol Abuse. 2002;28(3):525-44.

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 PECHANSKY
VICTOR MARDINI
KEILA MARIA MENDES CERESER
GABRIELLE BOCCHESE DA CUNHA
MARIA ROSA KRAMER IORRA
DANIEL LUDWIG PAIM
LETÍCIA PAULINO PEREIRA
ROSANA FERNANDA HOCHMÜLLER FOGAÇA
FERNANDA SCHETTINI ROSA
RODRIGO RITTER PARCIANELLO
NATÁLIA GAMBOGI RODRIGUES
FELIX HENRIQUE PAIM KESSLER
MARIA LUCRECIA SCHERER ZAVASCHI
LUIS AUGUSTO PAIM ROHDE

Título: AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS DAS NEUROTROFINAS BDNF (FATOR NEUROTROFICO 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 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.

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



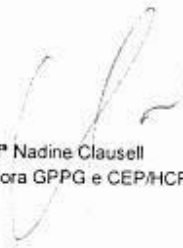
**HCPA - HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
GRUPO DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO**

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.


Profª Nadine Clausell
Coordenadora GPPG e CEP/HCPA

ANEXO 2

TCLE 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/

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 TAV

ANEXO 3

TCLE 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