

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica

RISCOS ASSOCIADOS AO USO DE DROGAS DE ABUSO DURANTE A GESTAÇÃO

Paula Eugênia Souza do Carmo

Trabalho de Conclusão do Curso de
Farmácia-Bioquímica da Faculdade de
Ciências Farmacêuticas da Universidade de
São Paulo.

Orientadora: Profa. Dra. Tania Marcourakis

São Paulo

2019

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS	3
LISTA DE FIGURAS	3
LISTA DE ABREVIATURAS.....	4
RESUMO	5
1 INTRODUÇÃO	6
1.1 Dados epidemiológicos	7
2 OBJETIVOS.....	9
3 MATERIAIS E MÉTODOS	9
3.1 Estratégias de pesquisa	9
3.2 Critérios de inclusão.....	10
3.3 Critérios de exclusão.....	10
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	10
4.1 Maconha	12
4.2 Cocaína	17
4.3 Crack	19
5 CONCLUSÃO	21
6 BIBLIOGRAFIA	21

LISTA DE TABELAS

TABELA 1. NÚMERO DE CONSUMIDORES E PREVALÊNCIA DE PESSOAS DE 12 A 65 ANOS QUE CONSUMIRAM ALGUMA SUBSTÂNCIA ILÍCITA, POR PERÍODO E SEGUNDO FAIXA ETÁRIA – BRASIL, 2015.....	8
---	----------

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1. PREVALÊNCIA DE CONSUMO DE SUBSTÂNCIAS ILÍCITAS ENTRE PESSOAS DE 12 A 65 ANOS POR PERÍODO E TIPO DE SUBSTÂNCIA – BRASIL, 2015.....	7
FIGURA 2. FÓRMULA ESTRUTURAL DO THC.....	12
FIGURA 3. REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DO SISTEMA ENDOCANABINOIDE	13
FIGURA 4. LIGANTES, ENZIMAS E RECEPTORES DO SISTEMA ENDOCANABINOIDE E SUAS FUNÇÕES NO NEURODESENVOLVIMENTO	15
FIGURA 5. FÓRMULA ESTRUTURAL DA COCAÍNA	17

LISTA DE ABREVIATURAS

III LNUD	III LEVANTAMENTO NACIONAL SOBRE O USO DE DROGAS PELA POPULAÇÃO BRASILEIRA
2-AG	2-ARAQUIDONOILGLICEROL
AA	ÁCIDO ARAQUIDÔNICO
AEA	ANANDAMIDA
BVS	BIBLIOTECA VIRTUAL DE SAÚDE
CB ₁ R	RECEPTOR CANABINOIDE TIPO 1
CB ₂ R	RECEPTOR CANABINOIDE TIPO 2
COX-2	CICLOOXIGENASE-2
DAGL	DIACILGLICEROL LIPASE
EMT	TRANSPORTADOR MEMBRANAR DOS ENDOCANABINOIDES
ETNH2	ETANOLAMINA
EUA	ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA
FAAH	HIDROLASE DAS AMIDAS DOS ÁCIDOS GORDOS
HIV	VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA
IST's	INFECÇÕES SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS
MAGL	MONOACILGLICEROL LIPASE
NAPE-PLD	ARAQUIDONIL-FOSFATIDIL-ETANOLAMINA-FOSFOLIPASE D
NAT	N-ACILTRANSFERASE
NP	N-ACIL-FOSFATIDIL-ETANOLAMINA SELETIVA A FOSFOLIPASE D
NSDUH	NATIONAL SURVEY ON DRUG USE AND HEALTH
QI	QUOCIENTE DE INTELIGÊNCIA
SNC	SISTEMA NERVOSO CENTRAL
THC	Δ -9-TETRAIDROCANABINOL
UTI	UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA

RESUMO

CARMO, P. E. S. **Riscos associados ao uso de drogas de abuso durante a gestação.** 2019. 24f. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2019.

Palavras-chave: Gravidez; Maconha; Cocaína; *Crack*

INTRODUÇÃO: O período pré-natal é crítico para o desenvolvimento humano, no qual exposições a determinadas substâncias podem ocasionar um impacto significativo na saúde e no desenvolvimento do indivíduo. Assim, uma preocupação de grande relevância está no uso de drogas de abuso por gestantes. Dentre as drogas de abuso com maiores taxas de uso durante a gestação estão a maconha, a cocaína e o *crack*. **OBJETIVO:** Revisar a bibliografia recente para identificar os principais riscos associados ao uso de maconha, cocaína e *crack* por gestantes. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Foi realizada uma revisão bibliográfica baseada em artigos científicos nacionais e/ou internacionais publicados desde o ano 2000, encontrados em bases de dados científicos (PubMed e Web of Science), com a utilização dos descritores “*street drugs*”, “*cocaine*”, “*crack cocaine*”, “*cannabis*” e “*pregnancy*” e seus respectivos sinônimos. **RESULTADOS:** A partir da revisão realizada, foram observados os efeitos do uso de maconha, cocaína e *crack* em gestantes. Os dados apontam que o uso das substâncias citadas durante a gravidez está associado com diversas interferências, sendo os principais desfechos encontrados descritos como partos prematuros, nascimento de crianças com baixo peso, síndrome de abstinência e crianças com distúrbios neurocomportamentais, além do aumento dos riscos de aborto, ocorrência de natimortos e mortes neonatais. **CONCLUSÃO:** Com esse estudo, destaca-se a relevância do uso dessas substâncias durante a gestação e as possíveis consequências relacionadas a esse uso. É também ressaltada a dificuldade em fazer a associação entre determinado desfecho clínico e uma substância em específico, uma vez que o uso de múltiplas substâncias é frequente. Além disso, existem diversas variações quanto aos padrões de uso, rotas de administração, duração do uso e quantidade usada, além da dificuldade em se determinar a pureza da substância utilizada.

1 INTRODUÇÃO

A gestação é um período crítico para o desenvolvimento humano, no qual perturbações no ambiente intrauterino podem ocasionar significativos transtornos embrionários, fetais e neonatais, que podem, posteriormente, afetar o desenvolvimento e a saúde do indivíduo (GÓMEZ et al., 2011).

Portanto, uma preocupação de grande relevância está no uso de drogas de abuso durante a gestação, tratando-se de um grave problema social e de saúde pública. Substâncias lipossolúveis não ligadas a proteínas e com baixo peso molecular podem atravessar livremente a placenta, alcançando o compartimento fetal em concentrações iguais ou superiores às da mãe. Além disso, acredita-se que não há impedimento na passagem da substância (ou do seu produto de biotransformação) para o Sistema Nervoso Central (SNC) do feto (HOLBROOK; RAYBURN, 2014).

Além dos efeitos diretos no feto, essas substâncias podem também atuar no útero ou na placenta ocasionando, por exemplo, alteração do fluxo sanguíneo uteroplacentário ou na atividade secretória da placenta. Podem também produzir efeitos fisiológicos na gestante que podem afetar secundariamente o feto, como o aumento da secreção de hormônios do estresse (ROSS et al., 2015). O momento pós-natal de aparecimento de sintomas na criança dependerá do tipo de droga (ou drogas) usada, sua dose e o tempo decorrido entre o último consumo e o parto (GÓMEZ et al., 2011).

No entanto, é difícil fazer a relação de causa-efeito entre o uso de drogas ilícitas durante a gestação a determinado desfecho clínico, pois o uso de múltiplas substâncias é frequente e muitas usuárias pertencem a segmentos economicamente desfavorecidos da sociedade, nos quais resultados perinatais desfavoráveis já são mais comuns (HOLBROOK; RAYBURN, 2014; NERI et al., 2015). Além disso, outra barreira encontrada é a dificuldade em determinar a pureza da substância utilizada, não sabendo de fato o que foi utilizado pela mãe (NERI et al., 2015). Há também variações nos padrões de uso, referentes à rota de administração, duração do uso e quantidade usada (OLIVEIRA et al., 2016).

1.1 Dados epidemiológicos

De acordo com o Relatório Mundial sobre Drogas publicado em 2018 pelo Escritório Sobre Drogas e Crimes das Nações Unidas (*World Drug Report – United Nations Office on Drugs and Crime*), aproximadamente 275 milhões de pessoas em todo o mundo usaram alguma droga pelo menos uma vez durante o ano de 2016, correspondendo a 5,6% da população global com idades entre 15 e 64 anos, ou aproximadamente uma a cada 18 pessoas (UNODC, 2018).

Segundo o III Levantamento Nacional sobre o Uso de Drogas pela População Brasileira (III LNUD), as substâncias ilícitas que apresentaram maiores prevalências na vida da população foram a maconha, o cloridrato de cocaína, os solventes e as cocaínas fumáveis (*crack* e similares¹). Considerando dois períodos de tempo recentes (últimos 12 meses e 30 dias anteriores à pesquisa), as maiores prevalências foram observadas em relação ao consumo de maconha, seguida pelo cloridrato de cocaína e as cocaínas fumadas (Figura 1) (BASTOS et al., 2017).

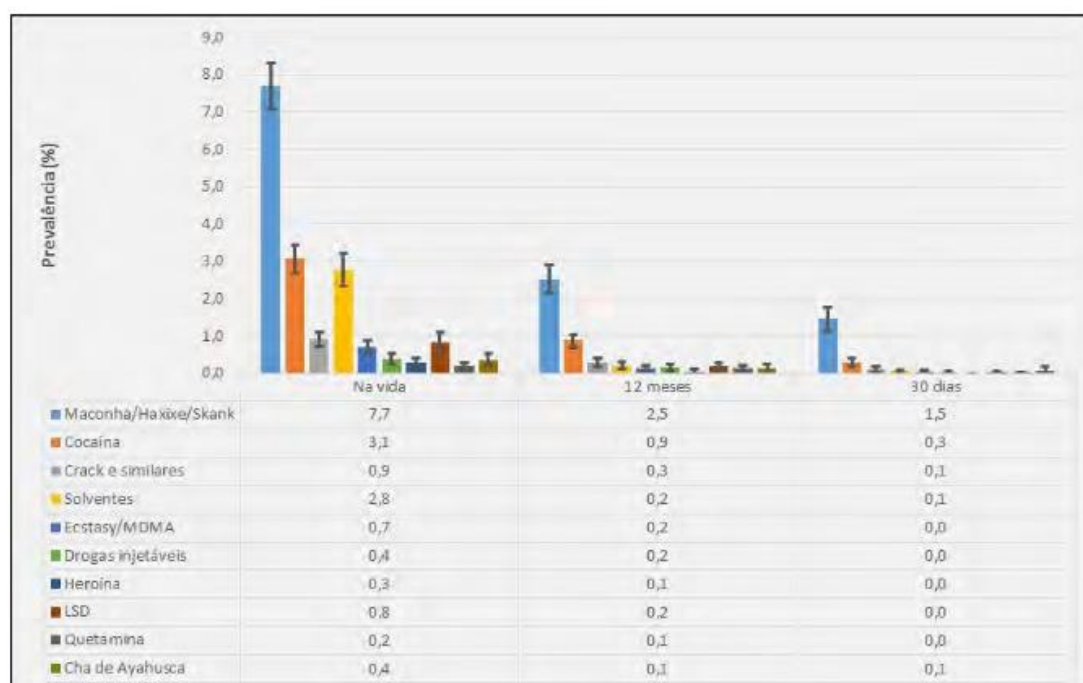


Figura 1. Prevalência de consumo de substâncias ilícitas entre pessoas de 12 a 65 anos por período e tipo de substância – Brasil, 2015. Retirado de BASTOS et al.(2017)

¹Por “similares”, entenda-se pasta-base, merla e oxi. (BASTOS; BERTONI, 2014)

Além disso, é possível observar por meio da tabela 1 que o consumo de substâncias ilícitas concentra-se nas faixas etárias intermediárias (entre 18 e 44 anos, principalmente na população entre 25 e 34 anos). Sendo assim, o consumo dessas substâncias é mais frequente na população em idade fértil (BASTOS et al., 2017).

Tabela 1. Número de consumidores e prevalência de pessoas de 12 a 65 anos que consumiram alguma substância ilícita, por período e segundo faixa etária – Brasil, 2015. Nota: As prevalências (%) são relativas ao total da população da pesquisa e IC95% é o intervalo de confiança de 95% (LI: Limite Inferior e LS: Limite Superior). Retirada de BASTOS et al. (2017).

Faixa etária	Vida				12 meses				30 dias			
	Pessoas (1.000)	%	IC95%		Pessoas (1.000)	%	IC95%		Pessoas (1.000)	%	IC95%	
			LI	LS			LI	LS			LI	LS
Total	15.197	9,9	9,2	10,6	4.906	3,2	2,8	3,6	2.566	1,7	1,3	2,0
12 a 17 anos	814	4,0	2,4	5,7	468	2,3	1,0	3,6	268	1,3	0,3	2,4
18 a 24 anos	3.196	14,3	12,4	16,2	1.640	7,4	5,9	8,8	868	3,9	2,7	5,0
25 a 34 anos	4.890	15,5	13,7	17,2	1.521	4,8	3,6	6,1	848	2,7	1,6	3,8
35 a 44 anos	3.383	11,1	9,6	12,7	661	2,2	1,5	2,8	360	1,2	0,7	1,7
45 a 54 anos	1.988	7,5	6,1	8,9	383	1,5	1,0	1,9	176	0,7	0,3	1,0
55 a 65 anos	927	4,2	3,4	5,0	232	1,1	0,6	1,5	46	0,2	0,0	0,4

Conforme a Pesquisa Nacional Sobre o Uso de Drogas e Saúde (NSDUH, do inglês “National Survey on Drug Use and Health”), realizada nos Estados Unidos da América (EUA) em 2017, 8,5% das gestantes usaram alguma droga ilícita no último mês, sendo 7,1% usuárias de maconha e 0,4% de cocaína (CENTER FOR BEHAVIORAL HEALTH STATISTICS AND QUALITY, 2018).

Em um estudo realizado no município de São Luis (Maranhão) em 2010, 1.447 gestantes foram questionadas acerca do consumo de drogas ilícitas (sendo consideradas como drogas ilícitas os canabinoides e derivados e/ou cocaína e derivados), onde 1,45% disseram ter feito uso. Quando questionadas sobre o uso nos 3 meses anteriores à gestação, 0,48% relataram o uso de cocaína, 0,28% relataram o uso de maconha e 0,21% relataram o uso de *crack*. Nos três meses iniciais da gestação, foi relatado o consumo de cocaína por 0,14%, de maconha por 0,14% e de *crack* por 0,07%. A partir do 4º mês de gestação, apenas quatro mulheres relataram o uso de drogas ilícitas. Desse modo, foi possível constatar que o consumo de drogas ilícitas diminui com o desenvolvimento da gestação (ROCHA

et al., 2016). No entanto, embora haja uma redução no uso de substâncias durante a gestação, algumas mulheres podem não mudar o seu padrão de consumo até que a gravidez seja confirmada (HOLBROOK; RAYBURN, 2014).

Portanto, é importante conhecer e entender quais os possíveis riscos associados ao uso de determinadas substâncias durante a gestação, sendo abordadas neste trabalho as substâncias ilícitas mais prevalentes: maconha, cocaína e *crack*.

2 OBJETIVOS

Esse trabalho tem como objetivo revisar a literatura recente sobre o uso de maconha, cocaína e *crack* durante a gestação, buscando elucidar os possíveis riscos associados a esse uso. Dessa forma, espera-se que haja maior esclarecimento sobre o tema, possibilitando maior preparo dos profissionais de saúde para os possíveis desfechos clínicos encontrados.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Estratégias de pesquisa

Esse trabalho foi elaborado a partir da revisão de artigos publicados nas bases de dados científicos, utilizando-se os descritores “*street drugs*”, “*cocaine*”, “*crack cocaine*”, “*cannabis*” e “*pregnancy*” – encontrados na Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) - e seus respectivos sinônimos. A busca foi restringida para os artigos publicados a partir do ano 2000 e redigidos em inglês, português ou espanhol.

Foram também adicionadas publicações de sites de órgãos nacionais e internacionais que continham informações relevantes e confiáveis.

Além disso, foram realizadas buscas nas referências dos artigos utilizados no desenvolvimento do trabalho a fim de encontrar publicações relevantes e que não haviam sido identificadas anteriormente.

3.2 Critérios de inclusão

Os artigos identificados foram selecionados primeiramente pelo título. Em seguida, foi realizada uma triagem por meio da leitura dos resumos, sendo escolhidos apenas aqueles que se adequavam ao tema proposto. Então, foram selecionados todos aqueles artigos que estavam disponíveis na íntegra para a comunidade da Universidade de São Paulo.

3.3 Critérios de exclusão

Foram excluídos estudos que não correspondiam aos critérios de inclusão; que não tratavam do uso de substâncias ilícitas por gestantes ou que tratavam do uso de outras substâncias ilícitas diferentes de maconha, cocaína e *crack*; e estudos que foram encontrados em duplicata.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os seres humanos possuem uma plasticidade durante o seu desenvolvimento e respondem ao seu ambiente. Ou seja, um genótipo pode originar uma série de diferentes estados fisiológicos ou morfológicos em resposta às condições ambientais durante o desenvolvimento. Cada sistema e órgão tem um período crítico de desenvolvimento, quando é sensível ao ambiente e durante o qual tem que crescer e amadurecer, sendo geralmente breves e, para a maioria dos órgãos e sistemas, ocorrem durante o período intrauterino. Entre os principais órgãos, apenas o cérebro, o fígado e o sistema imunológico mantêm a plasticidade após o nascimento (BARKER; THORNBURG, 2013). Sendo assim, é possível verificar como o ambiente uterino é crítico para o desenvolvimento humano e, portanto, como o uso de determinadas substâncias durante a gestação pode ocasionar importantes consequências no feto ou, futuramente, na criança.

Prematuridade e baixo peso ao nascer têm sido associados como as causas mais importantes para a mortalidade neonatal (EL-MOHANDES et al., 2003), o que reflete o elevado número de internações em Unidade de Terapia Intensiva

(UTI) (XAVIER et al., 2017). Além disso, sabe-se que o risco de doença diminui com o aumento do peso ao nascer (BARKER; THORNBURG, 2013).

Segundo KASSADA et al. (2013), mulheres que não participaram de grupos de gestantes tiveram 4,13 vezes mais chance de usar drogas de abuso e mulheres que não tiveram orientação profissional por um membro de centro de saúde quanto aos riscos do uso de drogas durante a gestação tiveram quase duas vezes mais chances de utilizar drogas durante a gravidez.

EL-MOHANDES et al. (2003); GÓMEZ et al. (2011) e OLIVEIRA et al. (2016) relataram que crianças expostas à drogas de abuso durante a gestação nasceram prematuras e tiveram significativamente menor peso ao nascer. Apresentavam também síndrome de abstinência e distúrbios neurocomportamentais com início entre o primeiro dia e 128 dias de vida e duração média de 10 dias, sendo a clínica mais frequente o choro agudo, hiperreflexia, tremor, hipertonia, irritabilidade ou sucção prejudicada (GÓMEZ et al., 2011).

Em OLIVEIRA et al. (2016), as gestantes foram divididas em dois grupos: usuárias de drogas de abuso e não usuárias, sendo consideradas usuárias as gestantes que utilizaram maconha, cocaína ou *crack* durante a gestação. Assim, foram descritos para as gestantes usuárias de drogas de abuso a ruptura prematura das membranas, hipertensão gestacional e rompimento da placenta. Não foram observadas mortes fetais ou neonatais.

No entanto, no estudo realizado por ORTIGOSA et al. (2012) não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os diferentes grupos de usuárias de drogas e controles quanto ao parto prematuro, ocorrência de hipertensão ou diabetes gestacional, ruptura prematura de membranas ou descolamento de placenta. E nem diferenças significativas em relação ao perímetro craniano ou quanto ao índice de Apgar.

O uso de substâncias como maconha e cocaína durante a gestação tem mostrado afetar o sistema endocanabinoide fetal em desenvolvimento, bem como alterar a regulação do sistema imunológico e suprimir a resposta dos linfócitos T, podendo afetar posteriormente a função pulmonar. Particularmente, a interferência crônica no sistema endocanabinoide em desenvolvimento mostrou ter efeitos significativos em doenças na infância, impactando potencialmente o desenvolvimento do sistema pulmonar. O uso dessas substâncias durante a gestação também altera o desenvolvimento fetal do sistema do eixo hipotalâmico-

hipofisário, o que pode levar a uma diminuição da regulação do cortisol na infância e a problemas respiratórios subsequentes (ALTON et al., 2013).

4.1 Maconha

A maconha, derivada da planta *Cannabis sativa*, contém mais de 60 canabinoides biologicamente ativos, sendo o seu principal componente psicoativo o Δ -9-tetraidrocanabinol (THC) (WHO, 1994). A estrutura molecular do THC pode ser visualizada a seguir na Figura 2.

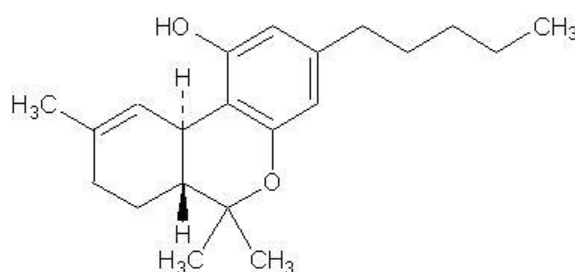


Figura 2. Fórmula estrutural do THC. Extraído de ANVISA (2003a)

A maconha é a droga ilícita mais amplamente cultivada, traficada e abusada, compreendendo metade de todas as apreensões de drogas em todo o mundo. A propagação geográfica dessas apreensões também é global, abrangendo praticamente todos os países do mundo (“WHO | Cannabis”, 2010).

Em 2010, cerca de 147 milhões de pessoas, 2,5% da população mundial, usaram maconha (prevalência anual) em comparação com 0,2% que usaram cocaína (“WHO | Cannabis”, 2010). Em 2016, a maconha manteve-se como a droga mais consumida, com 192,2 milhões de usuários, correspondendo a 3,9% da população global com idades entre 15 e 64 anos (UNODC, 2018).

O THC é agonista nos receptores canabinoides tipo 1 (CB₁R) e tipo 2 (CB₂R), receptores acoplados à proteína G, que são expressos em todo o SNC e tecidos periféricos (METZ; BORGELT, 2018). Esses receptores fazem parte do sistema endocanabinoide que, além dos receptores CB₁R e CB₂R, é também composto pelos ligantes endógenos, também chamados de endocanabinoides, e pelas enzimas de síntese e de metabolismo, sendo os principais endocanabinoides a

anandamida (AEA) e o 2-araquidonoilglicerol (2-AG), derivados do ácido aracdônico (CORREA et al., 2016).

Diferentemente dos neurotransmissores clássicos, os endocanabinoides funcionam como mensageiros retrógrados extracelulares, sendo liberados pelo neurônio pós-sináptico para ligar-se aos receptores canabinoides pré-sinápticos de forma autócrina e parácrina (COSTA et al., 2011). Além disso, são produzidos por precursores membranares apenas sob estímulo, não havendo armazenamento em vesículas (METZ; BORGELT, 2018).

A AEA é sintetizada pelas enzimas N-aciltransferase (NAT) e uma fosfolipase específica, a araquidonil-fosfatidil-etanolamina-fosfolipase D (NAPE-PLD) e o 2-AG é sintetizado por uma outra lipase, a diacilglicerol lipase (DAGL). Depois de sintetizados, esses endocanabinoides ligam-se ao transportador membranar dos endocanabinoides (EMT), o qual remove rapidamente estes compostos, sendo a AEA degradada pela hidrolase das amidas dos ácidos gordos (FAAH), resultando em ácido araquidônico (AA) e etanolamina (EtNH₂) e o 2-AG degradado pela FAAH ou principalmente pela monoacilglicerol lipase (MAGL) - uma lipase de gliceróis - resultando em AA e glicerol. Dessa forma, os endocanabinoides ficam disponíveis para atuar nos receptores canabinoides. Um mecanismo alternativo é mediado pela ciclooxygenase-2 (COX-2) que converte a AEA em prostaglandina etanolaminas (FONSECA et al., 2013a). Essas rotas presentes no sistema endocanabinoide podem ser observadas na figura 3.

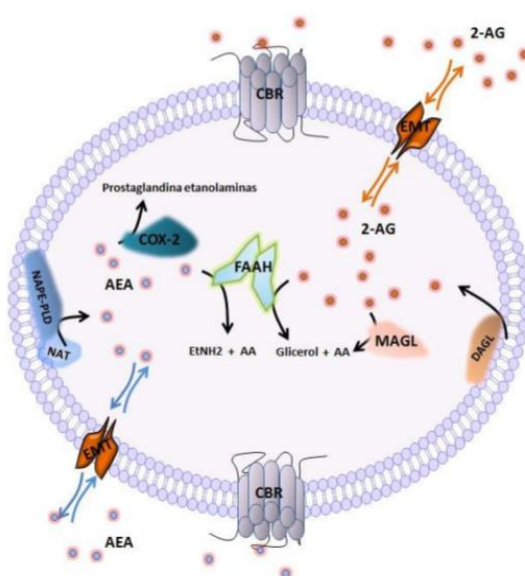


Figura 3. Representação esquemática do Sistema Endocanabinoide. Os endocanabinoides são sintetizados e, ao se ligarem ao transportador membranar, ficam disponíveis para atuarem nos receptores canabinoides. Extraído de FONSECA et al. (2013)

O sistema endocanabinoide existe em toda estrutura cerebral e é funcionalmente ativo no início da gravidez (AMLANI et al., 2017). Durante a vida fetal, o receptor CB₁R desempenha papel no neurodesenvolvimento, regulando a diferenciação do promotor neural em neurônios e glia e orientando a migração axonal e a sinaptogênese. O número de receptores CB₁R é substancialmente maior em cérebros fetais do que em cérebros adultos. Esse aumento no número de receptores CB₁R em fetos tem sido atribuído a eventos importantes no desenvolvimento, incluindo proliferação e migração celular e alongamento axonal (METZ; BORGELT, 2018). A AEA inibe a proliferação do promotor neural bloqueando a quinase extracelular regulada por sinal (ERK) e a diferenciação pelo CB₁R. Por sua vez, a proliferação e a diferenciação do promotor neural podem ocorrer por meio da ligação do 2-AG aos receptores canabinoides (CB₁R e CB₂R) ou pela ativação farmacológica desses receptores. A polarização e a migração de neurônios envolvem o sinal de CB₁R e uma mistura de mecanismos autócrinos e parácrinos. O crescimento axonal é acionado pelo receptor vaniloide tipo 1 (TRPV1) e pelos receptores canabinoides CB₁R e CB₂R (ALPÁR; DI MARZO; HARKANY, 2016).

No cérebro adulto, essa maquinaria enzimática está ligada a células sinápticas maduras para regular a transmissão sináptica por meio da síntese e degradação de endocanabinoides. No cérebro em desenvolvimento, os níveis de endocanabinoides são regulados por uma maquinaria molecularmente semelhante, que contribui para o controle da proliferação neural e crescimento axonal direcional (ALPÁR; DI MARZO; HARKANY, 2016). Essa relação entre o neurodesenvolvimento e o sistema endocanabinoide está ilustrada na figura 4.

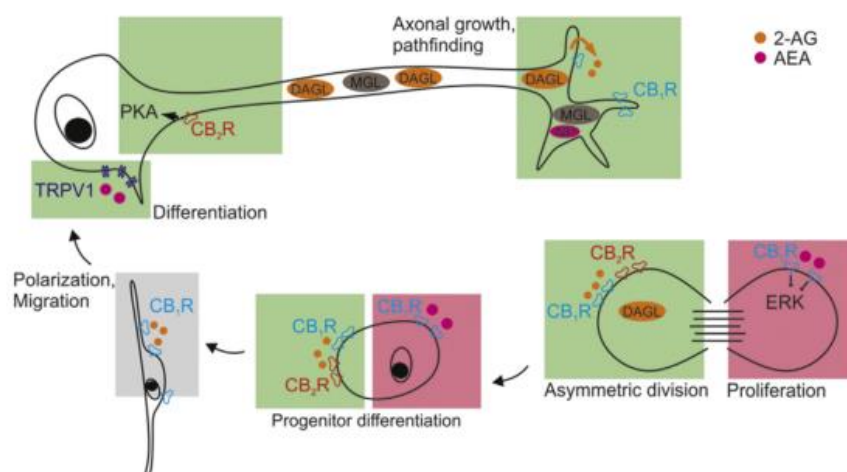


Figura 4. Ligantes, enzimas e receptores do Sistema Endocanabinoide e suas funções no neurodesenvolvimento. Extraído de ALPÁR; DI MARZO; HARKANY (2016)

Além disso, esse sistema apresenta também um papel ativo na nidação e no desenvolvimento da placenta, tendo um importante papel na manutenção da gravidez. O sítio de nidação expressa baixas concentrações de AEA, enquanto um sítio adjacente expressa altas concentrações desse endocanabinoide. Dessa forma, é assegurada uma comunicação altamente sincronizada entre o embrião e o endométrio. Assim, a manutenção de um equilíbrio entre a síntese e degradação de AEA é necessária para o sucesso da passagem do embrião pelo oviduto e nidação (METZ; BORGELT, 2018).

Algumas mulheres relataram usar maconha na gravidez para amenizar os sintomas, tais como náusea, vômito, ansiedade e dor. No entanto, não existem dados que apoiem a eficácia da maconha no tratamento de náusea e vômito da gestação e, considerando os potenciais efeitos nocivos para o feto, a maconha não deve ser recomendada como tratamento para mulheres grávidas. Além disso, um terço do THC atravessa a placenta, levantando preocupações sobre o impacto desse uso no desenvolvimento fetal (METZ; BORGELT, 2018).

Mulheres que usaram maconha durante a gestação tiveram risco duas a três vezes maior de natimortos e o risco de parto prematuro e baixo peso ao nascer aumentou entre as mulheres que fizeram o uso de maconha no segundo e terceiro trimestre da gravidez (UNODC, 2018). HOLBROOK; RAYBURN (2014) também relataram que há aumento na incidência de baixo peso ao nascer entre neonatos nascidos de mães que usaram maconha durante a gravidez.

Existem diversos produtos químicos nocivos presentes na fumaça da maconha com potenciais efeitos sobre a saúde materna e fetal. Assim, BENEVENUTO et al. (2017) investigaram experimentalmente os efeitos da inalação da fumaça de *Cannabis sativa*, havendo exposição a todos os compostos produzidos pela pirólise da maconha, representando assim, tanto quanto possível as condições reais de consumo humano. Para isso, foram utilizados 20 camundongos fêmeas prenhes onde metade foi exposta (apenas pelo nariz) diariamente por cinco minutos à fumaça de 0,2g de *Cannabis* do dia gestacional 5,5 ao 17,5, enquanto a outra metade foi exposta apenas ao ar filtrado. Dessa forma, foi possível verificar que fumar maconha durante a gestação, mesmo em doses baixas, pode ser embriotóxico e fetotóxico, aumentando as falhas de nidificação e comprometendo o desenvolvimento fetal, sendo observados redução do peso ao nascer. No final da gestação, as fêmeas expostas à fumaça de maconha apresentaram redução do ganho de peso líquido materno, apesar do ligeiro aumento na ingestão diária de alimentos.

O uso de maconha durante a gestação tem sido associado à restrições de crescimento fetal, aborto espontâneo e déficits cognitivos na infância e na adolescência (FONSECA et al., 2013b). HOWARD et al.(2019) encontraram que tal uso gerou um impacto significativo no peso do feto ao nascer, apresentando diminuição de até 450g. Esse uso foi também associado com maior risco de morbidade neonatal (METZ et al., 2017).

Na revisão sistemática conduzida por SHARAPOVA et al.(2018) os resultados sugerem alguns potenciais efeitos adversos da exposição pré-natal à maconha na atenção e habilidades perceptivas, além da diminuição da função cognitiva geral, na memória, no controle da impulsividade, no quociente de inteligência (QI) e na compreensão de leitura, especialmente em crianças maiores do que seis anos.

O estudo prospectivo Ottawa Prenatal acompanhou uma coorte de longo prazo de crianças expostas no útero à maconha encontrando que, após os três anos de idade, existem diferenças notáveis na função executiva (comportamentos associados à impulsividade, atenção e resolução de problemas) das crianças (HOLBROOK; RAYBURN, 2014).

No entanto, os resultados da revisão sistemática e meta-análise conduzida por CONNER et al. (2016) sugerem que o aumento do risco de desfechos neonatais adversos relatados em mulheres que fumaram maconha durante a gravidez são

provavelmente resultantes da coexistência de uso de tabaco e outros fatores e não são atribuíveis ao consumo de maconha em si.

4.2 Cocaína

A cocaína é um alcaloide (benzoilmetilecgonina) obtido a partir de folhas do arbusto *Erythroxylon coca* ou sintetizado a partir de ecgonina ou seus derivados (WHO, 1994; KUCZKOWSKI, 2007), que possui forte ação estimulante do SNC, produzindo euforia ou vigília (WHO, 1994). É estimado que, em 2016, 18,2 milhões de pessoas, ou 0,4% da população com idade entre 15 e 64 anos, usaram cocaína (UNODC, 2018). A estrutura molecular da cocaína pode ser visualizada a seguir na figura 5.

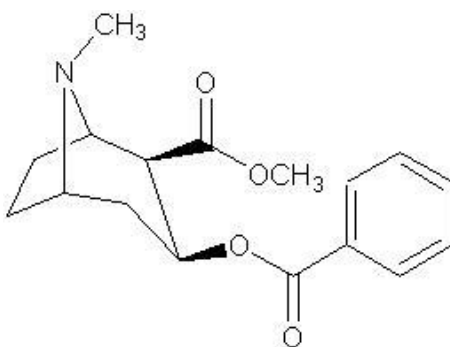


Figura 5. Fórmula estrutural da cocaína. Extraído de ANVISA (2003b)

A cocaína foi inicialmente introduzida na medicina como um anestésico local em 1884 (KUCZKOWSKI, 2007), sendo utilizado em diversas cirurgias pois, devido sua forte ação vasoconstritora, reduzia o sangramento local (WHO, 1994). Produz uma estimulação adrenérgica prolongada ao se ligar aos transportadores monoaminérgicos e inibir a recaptação pré-sináptica de serotonina, noradrenalina e dopamina (inibidor de recaptação tripla), servindo como estimulante, inibidor de apetite e anestésico (KUCZKOWSKI, 2007; PENDERGRAFT et al., 2014).

O cloridrato de cocaína, a forma química mais comum da cocaína, é preparado dissolvendo o alcaloide em ácido clorídrico, formando um sal solúvel em água (KUCZKOWSKI, 2007). É geralmente vendida na forma de flocos cristalinos brancos ou translúcidos ou na forma de pó, frequentemente adulterado com açúcares ou anestésicos locais. A administração por via intranasal da cocaína produz efeitos dentro de um a três minutos que duram cerca de 30 minutos. Além da

via nasal, a cocaína pode também ser ingerida por via oral, muitas vezes com álcool, ou ser injetada por via intravenosa (WHO, 1994).

O consumo de cocaína por gestantes está associado a diversas complicações obstétricas, como descolamento prematuro de placenta, parto prematuro e baixo peso ao nascer, além de maior risco de transmissão materno-fetal do vírus da imunodeficiência humana (HIV) (BASTOS; BERTONI, 2014).

A cocaína é uma molécula pequena que atravessa facilmente a placenta por difusão simples, atingindo altas concentrações no líquido amniótico, podendo ser até mesmo maiores do que as concentrações séricas maternas (FENG, 2005). Dessa forma, pode afetar diretamente os vasos sanguíneos fetais, causando vasoconstrição. Ademais, pode causar efeitos indiretos no feto devido à vasoconstrição materna, pois como o fluxo sanguíneo uterino não é autorregulado, o fluxo sanguíneo uteroplacentário diminuído pode levar à insuficiência uteroplacentária, acidose e hipóxia fetal (KUCZKOWSKI, 2007). Além disso, os neurotransmissores monoaminérgicos encontram-se em altas concentrações no córtex pré-frontal e desempenham papel crítico no desenvolvimento do cérebro fetal incluindo organização neuronal, crescimento e diferenciação celular (MINNES et al., 2016).

Em um estudo realizado por GÓMEZ et al. (2011) foi possível verificar casos de descolamento prematuro da placenta apenas no grupo das consumidoras exclusivas de cocaína, estando presente em 11,1% das gestantes. A vasoconstrição induzida pela cocaína leva à redução do fluxo placentário, com significativas repercussões no crescimento e no peso fetal, sendo descritos aumento de prematuridade, baixo peso ao nascer, baixa estatura e pequeno perímetro cefálico (MINNES et al., 2005; GÓMEZ et al., 2011; OLIVEIRA et al., 2016).

No estudo realizado por LANDI et al. (2017) foram realizados diversos testes para avaliar as funções cognitivas e linguísticas comparando adolescentes que foram expostos à cocaína durante a gestação e adolescentes que não foram expostos à nenhuma droga durante a gestação. Assim, em conjunto, os resultados sugerem que interrupções precoces nos sistemas monoaminérgicos do feto em desenvolvimento, resultante de exposição pré-natal à cocaína e outras drogas, pode ter impactos duradouros durante a adolescência nos sistemas cognitivo e neural que suportam o desenvolvimento de linguagem e leitura. Esses impactos negativos foram observados em múltiplos níveis, desde habilidades de decodificação

fonológica de nível inferior até o processamento e integração de significado durante a compreensão de texto. Isso ocorre, pois, a perturbação causada no sistema monoaminérgico altera sistemas básicos de aprendizagem cortical e subcortical que são necessários para aquisição de linguagem e leitura.

Outro estudo, realizado em 365 adolescentes, sendo que 186 tiveram exposição pré-natal à cocaína, encontrou que os adolescentes que tiveram exposição pré-natal à cocaína tiveram maior risco para o uso de drogas e diagnósticos autorrelatados de abuso/dependência de substâncias. Foi possível verificar também que aqueles que foram expostos no útero à cocaína nasceram com menor idade gestacional e menor circunferência craniana (MINNES et al., 2017). O estudo realizado por SINGER et al. (2018) também encontrou que adolescentes que tiveram exposição pré-natal à cocaína foram mais propícios a usar maconha ou outra droga durante o último mês e ligeiramente mais propensos a usar tabaco. Além disso, SINGER et al. (2018) também mostraram que adolescentes expostos à cocaína durante a gestação tiveram déficits no raciocínio perceptivo e foram mais propensos a ter QI abaixo de 100.

4.3 Crack

O *crack* é a cocaína em sua forma de base livre, na qual a pasta base é estabilizada com a adição de uma base (como por exemplo, bicarbonato de sódio) apresentando menor ponto de fusão (96°C - 98°C) do que o cloridrato de cocaína (198°C), o que possibilita seu uso na forma fumada. Dessa forma, atinge mais rapidamente o cérebro, pois o seu aquecimento produz rápida volatilização e absorção pelos pulmões da cocaína e seu produto de pirólise, a metilecgonidina. Apesar de atingir rapidamente o cérebro (em cerca de quinze segundos), seus efeitos são de curta duração (aproximadamente cinco minutos), fazendo com que os usuários fumem com alta frequência, levando a um rápido desenvolvimento de dependência (GARCIA et al., 2012; PEDROSA et al., 2016).

É principalmente consumido como uma pedra fumada em cachimbos, latas, copos ou outros apetrechos, podendo também ser misturado a outras drogas e fumado em cigarros de tabaco ou maconha (BASTOS; BERTONI, 2014). Apresenta esse nome devido ao barulho que faz ao ser queimado (PEDROSA et al., 2016).

O uso da pasta base da cocaína, antes confinada nos países produtores, tem se espalhado por vários países da América do Sul, como a Argentina, Brasil, Chile e Uruguai (UNODC, 2018).

O *crack* destaca-se por seu potencial de induzir dependência, sua associação com comportamentos sexuais de risco e seu impacto adverso sobre diferentes condições e agravos obstétricos e neonatais (BASTOS; BERTONI, 2014).

Segundo BASTOS; BERTONI(2014), dentre as mulheres usuárias de *crack* que já gestaram ao menos uma vez na vida, 60% referiu pelo menos uma gravidez após terem começado a usar *crack* e/ou similares. Destas, cerca de metade apresentou ao menos uma gestação que não evoluiu até o final (nascimento) ou que resultou em um feto natimorto (BASTOS; BERTONI, 2014)

O uso de *crack* durante a gestação diminui a perfusão uterina, prejudicando o crescimento fetal (XAVIER et al., 2017). Assim, este uso está associado a chances maiores de nascimento prematuro e baixo peso ao nascer (WRIGHT; WALKER, 2001; XAVIER et al., 2017).

Além disso, devido a passagem direta transplacentária da droga para o feto, o uso dessa substância durante a gravidez apresenta grande toxicidade, causando risco de abortos, mortes neonatais e nascimento de natimortos (XAVIER et al., 2017).

Dentre os quinze bebês de mães usuárias de *crack* avaliados por XAVIER et al. (2017), quatro nasceram prematuros, quatro tiveram infecções sexualmente transmissíveis (IST's) transmitidas pela mãe, e quatro tiveram problemas graves de respiração. Além disso, quatro apresentaram malformações: um com fenda palatina e fissura labial; outro com anomalias severas (sendo as principais na mandíbula e na orelha); outro nasceu com microcefalia e o outro nasceu sem um pulmão e com o outro malformado.

Em outro estudo, realizado por LUCCA; BALDISSEROTTO (2013), foram feitos exames de ultrassom transfontanela em recém-nascidos expostos ao *crack* durante a gestação, encontrando aproximadamente 35% de anormalidades intracranianas, sendo todas elas anormalidades discretas.

5 CONCLUSÃO

Com esse estudo, destaca-se a importância da temática do uso de maconha, cocaína e *crack* durante a gestação, assim como as possíveis consequências relacionadas a esse uso. Dessa forma, verifica-se que o conhecimento sobre essas possíveis consequências pode indicar formas adequadas de intervenções, possibilitando um cuidado efetivo e humanizado tanto para a mãe usuária, como também para as crianças geradas por elas. Sendo assim, é importante o acompanhamento a longo prazo dos filhos dessas usuárias, visto que foram descritos desfechos que os acompanham ao longo da vida.

Porém, é difícil estabelecer a relação causa-efeito entre determinado desfecho e o uso de uma substância específica pois diversos vieses são encontrados, tais como a dificuldade em estabelecer a pureza da substância utilizada, o frequente policonsumo de diferentes substâncias, além de diferenças nos padrões de usos.

Portanto, considerando a relevância do tema e a discrepância encontrada nos resultados dos diferentes estudos apresentados, faz-se necessária a realização de estudos complementares sobre a temática abordada, a fim de estabelecer maior relação entre causa e efeito considerando os diversos vieses possíveis.

6 BIBLIOGRAFIA

ALPÁR, A.; DI MARZO, V.; HARKANY, T. At the tip of an iceberg: Prenatal marijuana and its possible relation to neuropsychiatric outcome in the offspring. **Biol Psychiatry**, v. 79, n. 7, p. e33–e45, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.09.009>>.

ALTON, M. E. et al. Street drug use during pregnancy: Potential programming effects on preschool wheeze. **Journal of Developmental Origins of Health and Disease**, v. 4, n. 2, p. 191–199, 2013.

AMLANI, A. et al. Maternal Cannabinoid Use Alters Cannabinoid (CB1) and Endothelin (ETB) Receptor Expression in the Brains of Dams but Not Their Offspring. **Dev Neurosci**, v. 39, n. 6, p. 498–506, 2017.

ANVISA. **TETRAIDROCANABINOL (DELTA 9-THC)**. Disponível em: <www7.anvisa.gov.br/datavisa/Substancia/ConsultaSubstancia03.asp?NU_SUBSTANCIA_TABELA=0664801>. Acesso em: 20 ago. 2019a.

ANVISA. **Cocaína**. Disponível

em:<www7.anvisa.gov.br/datavisa/Substancia/ConsultaSubstancia04.asp?ID_SUBSTANCIA=BF81BEB3CBAE4219A63C0E8377086AF3>. Acesso em: 20 ago. 2019b.

BARKER, D. J. P.; THORNBURG, K. L. The obstetric origins of health for a lifetime. **Clinical Obstetrics and Gynecology**, v. 56, n. 3, p. 511–519, 2013.

BASTOS, F. I.; BERTONI, N. (ed.). **Pesquisa Nacional sobre o Uso de Crack: quem são os usuários de crack e/ou similares do Brasil? quantos são nas capitais brasileiras?** Rio de Janeiro: ICICT/FIOCRUZ, 2014.

BASTOS, F. I. P. M. et al. **III Levantamento Nacional sobre o Uso de Drogas pela População Brasileira**. Rio de Janeiro: ICICT/FIOCRUZ, 2017. 528 p.

BENEVENUTO, S. G. et al. Recreational use of marijuana during pregnancy and negative gestational and fetal outcomes: An experimental study in mice. **Toxicology**, v. 376, p. 94–101, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.tox.2016.05.020>>.

Center for Behavioral Health Statistics and Quality. (2018). 2017 National Survey on Drug Use and Health: Detailed Tables. Substance Abuse and Mental Health Services Administration, Rockville, MD

CONNER, S. N. et al. Maternal Marijuana Use and Adverse Neonatal Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. **Obstet Gynecol**, v. 128, n. 4, p. 713–723, 2016.

CORREA, F. et al. Endocannabinoid system and pregnancy. **Reproduction**, v. 152, n. 6, p. R191–R200, 2016.

COSTA, P. et al. Neurobiology of Cannabis: from the endocannabinoid system to cannabis-related disorder. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v. 60, n. 11, p. 111–122, 2011. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0047-20852011000200006&script=sci_arttext>.

EL-MOHANDES, A. et al. Prenatal care reduces the impact of illicit drug use on perinatal outcomes. **J Perinatol**, v. 23, n. 5, p. 354–360, 2003.

FENG, Q. Postnatal consequences of prenatal cocaine exposure and myocardial apoptosis: does cocaine in utero imperil the adult heart? **Br J Pharmacol**, v. 144, p. 887–888, 2005.

FONSECA, B. M. et al. The Endocannabinoid system - a therapeutic perspective. **Acta Farmacêutica Portuguesa**, v. 2, n. 2, p. 97–104, 2013a.

FONSECA, B. M. et al. The endocannabinoid system in the postimplantation period: A role during decidualization and placentation. **International Journal of Endocrinology**, v. 2013, 2013b.

GARCIA, R. C. T. et al. Neurotoxicity of anhydroecgonine methyl ester, a crack cocaine pyrolysis product. **Toxicol Sci.**, v. 128, n. 1, p. 223–234, 2012.

GÓMEZ, S. O. et al. Consumo de drogas durante la gestación y su repercusión

neonatal. Análisis de los períodos 1982-1988 y 2002-2008. **Med Clin (Barc)**, v. 136, n. 10, p. 423–430, 2011.

HOLBROOK, B. D.; RAYBURN, W. F. Teratogenic risks from exposure to illicit drugs. **Obstet Gynecol Clin North Am**, v. 41, n. 2, p. 229–239, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ogc.2014.02.008>>.

HOWARD, D. S. et al. Cannabis Use Based on Urine Drug Screens in Pregnancy and Its Association With Infant Birth Weight. **J Addict Med**, 2019.

KASSADA, D. S. et al. Prevalence of drug abuse among pregnant women. **Acta Paul Enferm**, v. 26, n. 5, p. 467–471, 2013.

KUCZKOWSKI, K. M. The effects of drug abuse on pregnancy. **Curr Opin Obstet Gynecol**, v. 19, n. 6, p. 578–585, 2007.

LANDI, N. et al. Prenatal Cocaine Exposure Impacts Language and Reading Into Late Adolescence: Behavioral and ERP Evidence. **Dev Neuropsychol**, v. 42, n. 6, p. 369–386, 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/87565641.2017.1362698>>.

LUCCA, J.; BALDISSEROTTO, M. Cerebral ultrasound findings in infants exposed to crack cocaine during gestation. **Pediatr Radiol**, v. 43, n. 2, p. 212–218, 2013.

METZ, T. D. et al. Maternal marijuana use, adverse pregnancy outcomes, and neonatal morbidity. **Am J Obstet Gynecol**, v. 217, n. 4, p. 478.e1-478.e8, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2017.05.050>>.

METZ, T. D.; BORGELT, L. M. Marijuana use in pregnancy and while breastfeeding. **Obstet Gynecol**, v. 132, n. 5, p. 1198–1210, 2018.

MINNES, S. et al. Effects of prenatal cocaine/polydrug use on maternal-infant feeding interactions during the first year of life. **J Dev Behav Pediatr**, v. 26, n. 3, p. 194–200, 2005.

MINNES, S. et al. Executive function in children with prenatal cocaine exposure (12 – 15 years). **Neurotoxicol Teratol**, v. 57, p. 79–86, 2016.

MINNES, S. et al. The association of prenatal cocaine exposure, externalizing behavior and adolescent substance use. **Drug Alcohol Depend**, v. 176, p. 33–43, 2017.

NERI, M. et al. Drugs of Abuse in Pregnancy, Poor Neonatal Development, and Future Neurodegeneration. Is Oxidative Stress the Culprit? **Curr Pharm Des**, v. 21, n. 11, p. 1358–1368, 2015.

OLIVEIRA, T. A. et al. Resultados perinatais em gestantes usuárias de drogas ilícitas. **Rev Bras Ginecol Obstet**, v. 38, n. 4, p. 183–188, 2016.

ORTIGOSA, S. et al. Feto-placental morphological effects of prenatal exposure to drugs of abuse. **Reprod Toxicol**, v. 34, n. 1, p. 73–79, 2012.

PEDROSA, S. M. et al. The path to crack addiction: perceptions of people under

treatment. **Rev Bras Enferm**, v. 69, n. 5, p. 899–906, 2016.

PENDERGRAFT, W. F. et al. Nephrotoxic effects of common and emerging drugs of abuse. **Clin J Am Soc Nephrol**, v. 9, n. 11, p. 1996–2005, 2014.

ROCHA, P. C. et al. Prevalência e fatores associados ao uso de drogas ilícitas em gestantes da coorte BRISA TT - Prevalence of illicit drug use and associated factors during pregnancy in the BRISA cohort TT - Prevalencia y factores asociados con el uso de drogas ilegales e. **Cad. Saúde Pública**, v. 32, n. 1, 2016. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2016000100707>.

ROSS, E. J. et al. Developmental consequences of fetal exposure to drugs: What we know and what we still must learn. **Neuropsychopharmacology**, v. 40, n. 1, p. 61–87, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/npp.2014.147>>.

SHARAPOVA, S. R. et al. Effects of prenatal marijuana exposure on neuropsychological outcomes in children aged 1-11 years: A systematic review. **Paediatr Perinat Epidemiol**, v. 32, n. 6, p. 512–532, 2018.

SINGER, L. T. et al. Prenatal and concurrent cocaine, alcohol, marijuana, and tobacco effects on adolescent cognition and attention. **Drug Alcohol Depend**, v. 191, n. June, p. 37–44, 2018.

UNODC. **World Drug Report 2018** United Nations publication, 2018. . Disponível em: <<https://www.unodc.org/wdr2018>>.

WHO. **Lexicon of Alcohol and Drug Terms**. Geneva: WHO, 1994.

WHO | **Cannabis**. Disponível em: <www.who.int/substance_abuse/facts/cannabis/en/>. Acesso em: 16 ago. 2019.

WRIGHT, A.; WALKER, J. Drugs of abuse in pregnancy. **Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol**, v. 15, n. 6, p. 987–998, 2001.

XAVIER, D. M. et al. Use of crack in pregnancy: Repercussions for the newborn. **Invest Educ Enferm**, v. 35, n. 3, p. 260–267, 2017.