

Gestação e Cocaína

Dra. Jackeline Giusti
Dr. Sandro Sendin Mitsuhiro
Dra. Monica L. Zilberman

O uso e abuso de drogas durante a gestação é uma preocupação para ginecologistas, obstetras, pacientes e familiares. Nos EUA, a prevalência de uso de cocaína entre mulheres grávidas é de 0,9%, o que significa que cerca de 45.000 bebês são expostos anualmente à cocaína (Schiller, 2005). Outro estudo europeu revelou, através da análise de líquido meconial durante consultas de pré-natal, que 7,9% das gestantes tinham sido expostas a substâncias psicoativas, sendo que em 4,4% a dosagem foi exclusivamente de cocaína (Pichini et al, 2005).

O uso de cocaína durante a gravidez está associado a uma série de comportamentos de risco que frequentemente contribuem para a ocorrência de complicações tanto para a mãe quanto para o bebê. Entre estas complicações estão as doenças sexualmente transmissíveis, como a AIDS e a hepatite, bem como as complicações decorrentes da elevada exposição à violência, particularmente àquela ocorrida dentro de suas próprias casas.

Este capítulo abordará particularmente os efeitos da cocaína na gestante e no neonato.

1. Efeitos sobre o funcionamento sexual e a fertilidade:

O uso de cocaína está associado a várias alterações no ciclo menstrual, como amenorréia e disfunção da fase lútea, assim como galactorréia e infertilidade. A hiperprolactinemia induzida pelos efeitos da cocaína no sistema dopaminérgico está associada com estas anormalidades (Mendelson JH et al., 1988). Em mulheres que fazem abuso de cocaína há aumento dose-dependente do nível sérico do hormônio luteinizante (Mendelson JH et al., 2001). Como muitas mulheres referem o uso concomitante de outras drogas, é difícil assegurar a contribuição específica da cocaína no desenvolvimento destas anormalidades. Mesmo assim, há evidência em estudos com animais que corroboram estes dados (Mello NK, et al., 1997). Estudos com animais também mostraram diferenças entre os sexos no que se refere à resposta à cocaína no eixo hipotálamo-pituitária-adrenal. Assim, em ratas fêmeas observamos resposta exagerada à cocaína, com maior sensibilidade da pituitária à liberação de fator liberador de corticotropina do que na resposta à cocaína observada em ratos machos (Kuhn C, et al., 1997).

2. Efeitos na gravidez:

O consumo de cocaína no período perinatal está associado a maior risco de complicações tais como descolamento prematuro de placenta, aparecimento de mecônio, ruptura precoce da bolsa amniótica, baixa estatura e baixo peso ao nascer, além de anormalidades geniturinárias e da parede abdominal. Estes efeitos são independentes do uso de outras substâncias psicoativas (Little BB, et al, 1999).

Durante a gestação, a cocaína leva ao aumento dos batimentos cardíacos e da pressão arterial materna, com conseqüente vasoconstrição uterina e redução do fluxo sanguíneo para o útero (Woods et al. 1994). Este aumento da pressão induzida pela cocaína é transmitido para a micro-circulação placentária, e esse prejuízo do micro-circulação é que tem sido associado ao aumento dos índices de aborto entre gestantes usuárias desta droga (Chasnoff et al. 1985).

A permeabilidade placentária às diversas substâncias de abuso depende de uma série de fatores, como peso molecular, polaridade da molécula e lipossolubilidade. A capacidade que a substância tem de ultrapassar a barreira placentária e atingir a circulação fetal é fundamental na determinação de seu potencial teratogênico. A placenta não oferece proteção fetal à maioria das substâncias psicoativas consumidas no Brasil, pois o tamanho dessas moléculas está abaixo do ponto crítico a partir do qual a difusão ficaria comprometida (Little et al. 1996).

A cocaína é uma substância moderadamente hidrofílica. Essa característica bioquímica lhe confere a propriedade de atingir níveis na circulação placentária até mesmo maiores do que os maternos pela retenção coriônica, embora a demora no processo de transferência seja muito maior do que o observado nas substâncias lipofílicas. O potencial de transferência placentária da cocaína pode ser considerado moderadamente alto. É esta característica bioquímica que parece mediar os seus efeitos sobre o feto exposto a esta substância durante a gravidez. Aproximadamente 3 a 5% da cocaína entram no sistema circulatório fetal através do líquido amniótico. A cocaína no líquido amniótico entra na circulação fetal através da vascularização placentária ou do cordão umbilical. Desta forma, o líquido amniótico funciona como um reservatório, expondo o feto constantemente à droga mesmo depois que a gestante interrompe o uso da mesma (Pichini et al, 2005).

A cocaína diminui a oxigenação para o feto, o que resulta em maior liberação de norepinefrina e epinefrina. Além disso, a cocaína diminui a eliminação normal de norepinefrina pelo feto, assim como ocorre nos adultos. Dessa maneira, fetos expostos a grandes quantidades de cocaína no período perinatal podem apresentar taquicardia e hipertensão e, em casos extremos, evoluir com acidente vascular cerebral ainda intra-útero. A síndrome de abstinência é outra potencial

complicação que deve ser encarada com cuidado nos três primeiros dias após o parto. Os sintomas principais são: sucção deficiente, problemas na amamentação, irritabilidade, hipertonia, bocejos e espirros (Fajemirokun, 2004).

Durante a gravidez, algumas alterações metabólicas ocorrem, contribuindo para a potencialização dos efeitos já deletérios da cocaína. A atividade plasmática da colinesterase, enzima envolvida na metabolização da cocaína em ecgonina e benzoilecgonina está diminuída. Desta maneira, a velocidade com que a substância é decomposta em metabólitos inativos é menor, aumentando o tempo no qual a substância permanece ativa no corpo. Além disso, alterações fisiológicas decorrentes da gravidez como a hipervolemia associada ao efeito vasoconstrictor da cocaína pode levar a crises hipertensivas.

3. Alterações no recém-nascido:

Pequenas alterações neuro-comportamentais podem ser identificadas no recém-nascido. Contudo, ao contrário do que se imaginava anteriormente, as evidências científicas atuais apontam para sinais e sintomas bastante sutis ao invés de anomalias congênitas severas ou alterações anatômicas teratogênicas identificáveis, pelo menos nas doses usualmente consumidas (Behnke, 2001). Como vimos, destacam-se sintomas como agitação, irritabilidade, tremores, sugar excessivo e choro agudo. Esses sintomas poderiam apontar para potenciais efeitos neuro-comportamentais e distúrbios de aprendizado mais tardiamente no desenvolvimento pelo comprometimento das funções executivas, mas essa possibilidade precisa ser melhor investigada (Arch Bauer, 2005).

Nessa mesma direção, o estudo realizado por Lester e colaboradores (2002) revela que existem diferenças bastante sutis nas crianças expostas à cocaína no período pré-natal em relação às não expostas. Embora tais diferenças não sejam suficientes para atingir relevância clínica, elas estão ligadas a implicações de curto e longo prazo e, especialmente quando associadas à exposição a um ambiente adverso, poderiam representar maior vulnerabilidade neuro-comportamental futuramente.

Evidências de comprometimento intelectual e cognitivo em crianças expostas à cocaína também podem ser encontradas na literatura. Um estudo longitudinal realizado por Singer e colaboradores (2002) identificou um risco significativamente maior de ocorrência de retardo mental aos dois anos de idade em relação à população geral, com comprometimento do aprendizado e da memória, mesmo considerando fatores confundidores como nível sócio-econômico, uso de outras drogas, complicações obstétricas, idade gestacional ao nascimento, peso e comprimento ao nascer, entre outros. A intensidade de exposição à cocaína está diretamente relacionada à severidade desse retardo. Tanto a ação direta da droga sobre o cérebro fetal, particularmente no desenvolvimento dos sistemas monoaminérgicos, como a ação indireta sobre a circulação cerebral devido ao efeito vasoconstrictor são alguns dos mecanismos de ação postulados.

Um estudo longitudinal de Covington e colaboradores (2002) revelou que tanto o peso quanto o comprimento ao nascer são significativamente afetados pelo consumo de cocaína durante a gravidez, mesmo após controle para fatores confundidores tais como idade gestacional, peso antes da gravidez, idade gestacional e consumo de álcool ou cigarro. Aos 7 anos de idade, as crianças expostas à cocaína no período intra-uterino apresentam chance duas vezes maior de se situar abaixo do percentil 10 da curva de crescimento. Paralelamente, observa-se um aumento do risco de déficits motores e cognitivos, além de transtornos do comportamento e distúrbios cardiovasculares e diminuição da tolerância à glicose, demonstrando que os efeitos deletérios da exposição intra-uterina à cocaína podem persistir por toda a vida do indivíduo.

4. Conclusão:

Mais estudos objetivando esclarecer a relação entre a exposição à cocaína no período pré-natal e seus efeitos para o neonato são necessários. Os clínicos não devem ignorar os efeitos do uso de cocaína e outras substâncias (incluindo tabaco), além da desnutrição, entre outros fatores que exercem grande influência sobre o desenvolvimento da gestação.

5. Referências:

- Schiller C, Allen PJ. Follow up of infants prenatally exposed to cocaine. *Pediatric Nursing* 31(5): 427-436; 2005.
- Pichini, S; Pubig, C; Zuccaro, P; Marchei, E; Pellegrini, M.; Murillo, J.; Vall, O.; Pacifici, R.; Garcia-Algar, O. - Assessment of exposure to opiates and cocaine during pregnancy in a Mediterranean city: preliminary results of the "Meconium Project". *Forensic Sci Int.* 2005 Oct 4;153(1):59-65.
- Mendelson JH, Teoh SK, Lange U, et al. Anterior pituitary, adrenal and gonadal hormones during cocaine withdrawal. *Am J Psychiatry* 1988; 145: 1094-1098.
- Mendelson JH, Sholar MB, Siegel AJ et al. Effects of cocaine on luteinizing hormone in women

during the follicular and luteal phases of the menstrual cycle and in man. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 296: 972-979.

- Mello NK, Mendelson JH, Kelly M, Diaz-Migoyo N, Sholar JW. The effects of chronic cocaine self-administration on the menstrual cycle in rhesus monkeys. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 281: 70-83.
- Kuhn C, Francis R. Gender difference in cocaine-induced HPA axis activation. *Neuropsychopharmacology* 1997; 16: 399-407.
- Little BB, Snell LM, Trimmer KJ, et al. Peripartum cocaine use and adverse pregnancy outcome. *Am J Hum Biol* 1999; 11: 598-602.
- Woods JR Jr, Scott KJ, Plessinger MA. Pregnancy enhances cocaine's actions on the heart and within the peripheral circulation. *Am J Obstet Gynecol.* 1994 Apr;170(4):1027-33; discussion 1033-5.
- Chasnoff IJ, Burns WJ, Schnoll SH, Burns KA. Cocaine use in pregnancy. *N Engl J Med.* Sep 12;313(11):666-9, 1985.
- Little B B, VanBeveren T T. Placental transfer of selected substances of abuse. *Seminars in Perinatology* 20: 147-153, 1996.
- Fajemirokun-Odudeyi O, Lindow SW. Obstetric implications of cocaine use in pregnancy: a literature review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 112(1): 2-8; 2004.
- Behnke M, Eyler FD, Garvan CW, Wobie K. The search for congenital malformations in newborns with fetal cocaine exposure. *Pediatrics* 107(5):E74; 2001.
- Arch Bauer CR, Langer JC, Shankaran S, Bada HS, Lester B, Wright LL, Krause-Steinrauf H, Smeriglio VL, Finnegan LP, Maza PL, Verter J. Acute neonatal effects of cocaine exposure during pregnancy. *Pediatr Adolesc Med* 159(9):824-34; 2005.
- Lester BM, Tronick EZ, LaGasse L, Seifer R, Bauer CR, Shankaran S, Bada HS, Wright LL, Smeriglio VL, Lu J, Finnegan LP, Maza PL. The maternal lifestyle study: effects of substance exposure during pregnancy on neurodevelopmental outcome in 1-month-old infants. *Pediatrics.* 2002 Dec;110(6):1182-92.
- Singer LT, Arendt R, Minnes S, Farkas K, Salvator A, Kirchner HL, Kliegman R. Cognitive and motor outcomes of cocaine-exposed infants. *JAMA.* 2002 Apr 17;287(15):1952-60.
- Covington CY, Nordstrom-Klee B, Ager J, Sokol R, Delaney-Black V. Birth to age 7 growth of children prenatally exposed to drugs: a prospective cohort study. *Neurotoxicol Teratol* 24(4): 489-96; 2002.