

## Informações gerais

A *Infarma*, sessão da revista **PHARMACIA BRASILEIRA**, é voltada exclusivamente à publicação de artigos, revisões, resenhas, ensaios e traduções técnico-científicos na área farmacêutica. Trabalhos cujos assuntos sejam de interesse da profissão, dirigidos à prática ou à formação continuada. Só serão aceitas resenhas de livros que tenham sido publicados, no Brasil, nos dois últimos anos, e no exterior, nos quatro últimos anos.

Os trabalhos deverão ser redigidos em português. É permitida a sua reprodução em outras publicações ou a sua tradução para outro idioma somente com a autorização prévia do representante legal do Conselho Federal de Farmácia, órgão responsável pela revista *Infarma*.

## PREPARAÇÃO DOS ORIGINAIS

**Apresentação.** Os trabalhos devem ser apresentados em arquivo eletrônico e encaminhados exclusivamente através do site [www.cff.org.br](http://www.cff.org.br), menu "Pharmacia Brasileira", no formulário do link [Clique aqui para enviar seu trabalho à infarma](#). Artigos submetidos, por outra via, somente serão considerados, caso a cidade de origem dos autores não tenha meio de comunicação por Internet. Neste caso, os arquivos poderão ser encaminhados em disquetes acompanhados do arquivo *printer* (cópia impressa fiel, do disquete), digitados no programa *Word for Windows*.

Os textos deverão ser apresentados em lauda-padrão A4, espaços duplos, com margem superior e inferior de 2,5cm e margem direita e esquerda de 3cm; parágrafo justificado e não hifenizado, digitados usando fonte *Times New Roman* – tamanho 12. Os textos devem ter, no mínimo, cinco, e no máximo 25, páginas. Os artigos que estiverem fora dessas especificações não serão considerados para análise.

**Estrutura do trabalho.** Os trabalhos devem obedecer à seguinte seqüência: título; autores (por extenso e apenas o sobrenome em maiúscula); filiação científica dos autores (indicar a instituição ou o departamento, instituto ou faculdade, universidade-sigla, CEP, Cidade, Estado, País, e-mail do autor responsável); texto (introdução, material e métodos, resultados, discussão e conclusão); agradecimentos; referências bibliográficas (todos os trabalhos citados no texto). O autor responsável pela publicação deve ser expressamente indicado entre os colaboradores.

**Referências bibliográficas.** Deverão ser relacionadas em ordem alfabética pelo sobrenome do primeiro autor, seguindo a NBR 10520 de 2001 e NBR 6023 de 2000, da ABNT. A seguir, são transcritos alguns exemplos:

### • Livros e outras monografias

KIBBE, A.H. (Ed.) *Handbook of pharmaceutical excipients*. 3. Ed. Washington: Pharmaceutical Press, 2000. 665p.

FARMACOPÉIA brasileira, 4. Ed., São Paulo: Atheneu, 1988. pte. 1, 526p.

### • Capítulos de livros

FIGESE, E.F.; HAGEN, T.A. Pré-formulação. In: LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H.A.; KANIG, J.K. *Teoria e prática na indústria farmacêutica*. Lisboa: Calouste Gulbenkian, 2001. p.295-340.

### • Teses e dissertações

PERES-PERES, P. *Obtenção de sistema multi-particulado flutuante de metilcelulose e ftalato de hidroxipropilcelulose de liberação controlada utilizando rifampicina como fármaco modelo*. 2001. 91f. Dissertação (Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista-Unesp, Araraquara.

### • Artigos de periódicos

*Abreviaturas.* Os títulos de periódicos deverão ser abreviados conforme o *Biological Abstracts, Chemical Abstracts, Index Medicus, Current Contents*.

Exemplo:

LIMA, E.M.; OLIVEIRA, A.G. Tissue tolerance of diclofenac sodium encapsulated in liposomes after intramuscular administration. *Drug Dev. Ind. Pharm.* v.28, p.673-80, 2002.

### • Trabalho de congresso ou similar (publicado)

FONSECA, S.G.C.; CASTRO, R.F.; SANTANA, D.P. Validation of analytical methodology for stability evaluation of lapachol in solution. In: VI PHARMATECH: ANNUAL MEETING OF THE SBTF, 2001, Recife. *Proceedings of VI Pharmatch*, Recife: SBTF, 2001. p.336-337.

### • Manuais

BRASÍLIA. Ministério da Fazenda. Secretaria do Tesouro Nacional. **Sistema integrado de administração financeira do governo federal**. Brasília, 1996. 162 p. (Manual SIAF, 5).

### • Citações da Internet

BRASIL. Conselho Federal de Farmácia. Resolução 357. Disponível em: [http://www.cff.org.br/legislação/resoluções/res\\_357\\_2001.htm](http://www.cff.org.br/legislação/resoluções/res_357_2001.htm). Acesso em: 11 jan. 2004.

[www.cff.org.br/legislação/resoluções/res\\_357\\_2001.htm](http://www.cff.org.br/legislação/resoluções/res_357_2001.htm). Acesso em: 11 jan. 2004.

### • Citação no texto

A citação de autores no texto (quando necessária) deverá ser feita pelo sobrenome do primeiro autor. No caso de dois autores, os sobrenomes devem ser separados por &. Mais de dois autores, indicar apenas o sobrenome do primeiro seguido de et al., e pelo ano da publicação.

### • Anexos e/ou apêndices

Serão incluídos somente, quando imprescindíveis à compreensão do texto.

**Tabelas.** Devem ser numeradas consecutivamente com algarismos arábicos, encabeçadas pelo título e inseridas diretamente no texto nos locais apropriados.

**Figuras.** Desenhos, gráficos, mapas, esquemas, fórmulas, modelos (em papel vegetal e tinta nanquim, ou computador); fotografias (em papel brilhante); radiografias e cromos (em forma de fotografia). As figuras e suas legendas devem ser claramente legíveis, após sua redução no texto impresso de 10 X 17cm. Devem ser inseridas diretamente nos locais em que aparecerão no texto. As legendas deverão ser numeradas consecutivamente em algarismos arábicos e iniciadas pelo termo FIGURA, seguidas pelo número correspondente. As figuras devem ser inseridas, quando estritamente necessárias para a compreensão do texto e não podem caracterizar repetições de dados de tabelas.

**Unidades de medida e símbolos.** Devem restringir-se apenas àqueles usados convencionalmente ou sancionados pelo uso. Unidades não-usuais devem ser claramente definidas no texto. Nomes dos fármacos devem ser citados, de acordo com a DCB e nomes comerciais devem ser citados entre parênteses.

## RESPONSABILIDADE

Os dados e conceitos emitidos nos trabalhos, a exatidão do conteúdo do texto e das referências bibliográficas e informações extraídas de outras fontes com reserva de direitos autorais são de inteira responsabilidade dos autores do texto. Os trâmites legais para a reprodução de publicações traduzidas ou utilização de ilustrações retiradas de outras publicações serão de inteira responsabilidade dos autores. Os trabalhos que não se enquadrarem nessas normas serão devolvidos aos autores.

# EFEITOS DA EXPOSIÇÃO PRÉ-NATAL DE RATAS AO CLORIDRATO DE CACAÍNA, NO DESENVOLVIMENTO SENSORIAL E NEUROMOTOR DA PROLE

ALBERTO FURINI VAZ<sup>1</sup>  
MARA REGINA CALLIARI MARTIN<sup>2</sup>

1. Farmacêutico, Curso de Farmácia, Universidade de Passo Fundo.
2. Docente, Curso de Farmácia, Universidade de Passo Fundo, UPF, BR285 Km 171, Passo Fundo, RS, Brasil.

Autor Responsável: A. F. Vaz. E-mail: [betofarm@yahoo.com.br](mailto:betofarm@yahoo.com.br)

## INTRODUÇÃO

A cocaína/crack é uma substância que afeta a química do cérebro do usuário, causando euforia, perda de apetite, insônia, estado de alerta e um aumento de energia. O seu efeito inicial é liberar uma grande quantidade de dopamina. The high usually lasts from 5–10 minutes, [ 2 ] [ 6 ] after which time dopamine levels in the brain plummet, leaving the user feeling depressed and low. [ 2 ] When cocaine is dissolved and injected, the absorption into the bloodstream is at least as rapid as the absorption of the drug which occurs when crack cocaine is smoked, [ 6 ] and similar euphoria may be experienced. Seu pico de ação dura aproximadamente 5-10 minutos. Quando a cocaína é dissolvida e injetada, a absorção pela corrente sanguínea é pelo menos tão rápida como a absorção do fármaco que ocorre quando o crack é fumado. A velocidade de distribuição da cocaína é relativamente rápida (SILVA & ODO, 1999). Liga-se às proteínas plasmáticas apresentando alta afinidade pela  $\alpha$ -1-glicoproteína ácida, e baixa, porém significativa, pela albumina. A fração livre situa-se entre 67 e 68% da quantidade absorvida, na faixa de concentração de 300 a 1500 ng/mL e, embora independa da concentração, varia com a mudança de pH (CHASIN & SILVA, 2008), pois é um alcalóide. Uma alta afinidade por sítios de ligação para cocaína tem sido identificada no fígado (SILVA & ODO, 1999). CHASIN & SILVA, 2008 sugerem que a incorporação da cocaína no cabelo ocorra por difusão passiva para o folículo piloso.

No organismo, a cocaína é extensamente convertida a produtos de biotransformação, por meio de processos enzimáticos e químicos, sendo muito pouco excretada na urina na sua forma inalterada (SILVA & ODO, 1999), em média menos que 10%. É excretada inalterada pela urina, em re-

lação à sua concentração, no homem e no cão; entretanto, no coelho sofre hidrólise completa no plasma (ALVES & GUANAIS, 2006).

Os principais produtos de biotransformação são a benzoilecgonina e o éster metil ecgonina e, em menor proporção, a ecgonina, a norcocaína e a benzoilnorcocaína. A benzoilecgonina por estar presente em maior concentração na urina em relação a outros metabólitos e permanecer por um período mais longo, é comumente utilizada para verificar a exposição à cocaína (SILVA & ODO, 1999). A colinesterase sérica catalisa a hidrólise da cocaína para éster metil ecgonina, enquanto carboxilesterase-1 hidrolisa o éster do grupo metil para formar benzoilecgonina (MOFFETT et al., 2002).

As drogas fazem mais do que promover a liberação de dopamina, induz à euforia e provoca a recompensa inicial. Ao longo do tempo, e com as exposições repetidas, elas dão início às adaptações graduais no circuito de recompensa que levam à dependência (NESTLER & MALENKA, 2004).

A dependência psicológica manifesta-se por um comportamento compulsivo de busca da droga, em que o indivíduo utiliza a substância repetidamente para satisfação pessoal e busca de prazer, ignorando os riscos conhecidos. O uso prolongado da droga pode resultar em distúrbios fisiológicos descritos como tolerância, dependência e abstinência. O termo tolerância descreve perda gradual de um ou vários efeitos farmacodinâmicos, após administração repetida da droga. No estudo da tolerância, observa-se redução progressiva da intensidade e duração dos efeitos da droga (KATZUN, 2006). Para manter os efeitos iniciais é necessário aumentar a dose e/ou frequência de administração (SILVA, 2007).

A tolerância é, portanto, uma alteração quantitativa na sensibilidade do organismo à droga, sendo causada por

mecanismos farmacocinéticos e farmacodinâmicos. Entre os primeiros destaca-se a tolerância metabólica, o fenômeno pelo qual a droga é capaz de estimular o seu próprio metabolismo ou o metabolismo de outras drogas (KATZUNG, 2006) (SILVA, 2007).

Outro mecanismo possível é a tolerância comportamental, uma capacidade de compensar os efeitos da droga. A tolerância funcional, que pode constituir o tipo mais comum, decorre de alterações compensatórias nos receptores, nas enzimas efectoras ou nas ações da droga sobre as membranas ((KATZUNG, 2006). Os mecanismos farmacodinâmicos estão associados ao nível dos receptores que existem entre a ativação dos receptores e seus sistemas efetores, portanto, dependem dos processos de acoplamento e regulação (SILVA, 2007).

A síndrome de abstinência é atualmente definida como um conjunto de sintomas agrupados de acordo com a gravidade. Os sintomas podem ocorrer em mais de 24 horas após o término do uso (HALES & YUDOFKY, 2006). Pode ocorrer abstinência absoluta ou relativa de uma substância, após o uso repetido, e geralmente prolongado e/ou uso de altas doses (SADOCK & SADOCK, 2007).

No Brasil, há diversas evidências de crescimento significativo na disponibilidade e no consumo de cocaína/crack no decorrer das décadas de 1980 e 1990 (CARLINI et al., 1993). Em uma pesquisa envolvendo as 107 maiores cidades do país constatou-se que 7, 2% dos sujeitos do sexo masculino, com idade entre 25 e 34 anos, já fizeram uso desta droga (GALDURÓZ et al., 2005). Em 2008, foi publicada uma revisão sobre o perfil dos usuários de crack brasileiro, confirmando que realmente a maior parte dos usuários ainda é jovem, de baixa renda e do sexo masculino (DUAILIB & LARANJEIRA, 2008)

A população de usuários considerada de risco por gerar graves problemas de saúde pública é a exposição materna durante o período de gestação (CHASIN & SILVA, 2008). A cocaína, sendo lipossolúvel, atravessa a barreira placentária ocasionando efeitos diretos da droga sobre o feto (SILVA & ODO, 1999). As trocas de substâncias entre o organismo materno e o conceito se fazem pela placenta, que se forma logo após a nidação do embrião, por invasão e proliferação das células do trofoblasto (LEMONICA, 2008). Sendo assim, o uso de cocaína pela gestante diminui o fluxo sanguíneo uterino e aumenta a resistência vascular do útero, diminuindo o nível fetal de oxigênio. Hipertensão, taquicardia e vasoconstrição materna podem levar a hipóxia fetal, ao parto prematuro, ao deslocamento prematuro da placenta, ao retardamento do crescimento intra-uterino, ao nascimento prematuro e ao aumento de malformações congênitas como microcefalia e malformações geniturinárias (SILVA & ODO, 1999) (LITTLE et al., 1999).

A maior parte do período do desenvolvimento embrionário ocorre da quarta à oitava semana; no entanto, even-

tos críticos do desenvolvimento também ocorrem durante as primeiras três semanas, como a clivagem do zigoto, a blastogênese e o desenvolvimento inicial dos sistemas nervoso e cardiovascular. Todas as principais estruturas externas e internas são estabelecidas da quarta à oitava semana (MOORE & PERSAUD, 2008).

O período mais crítico do desenvolvimento é quando a divisão celular, a diferenciação celular e a morfogênese estão em seu ponto máximo, pelo fato de os sistemas de órgãos se desenvolverem entre a quarta e a oitava semanas. A exposição dos embriões a agentes teratogênicos pode causar graves malformações e/ou anomalias (MOORE & PERSAUD, 2008).

Os defeitos fisiológicos, alterações morfológicas e distúrbios funcionais, como o retardo mental, podem resultar da perturbação do desenvolvimento durante o período fetal. Cada órgão de um embrião tem um período crítico durante o qual o seu desenvolvimento pode ser comprometido, sendo assim o tipo de malformação produzida depende de que partes, tecidos e órgãos são mais suscetíveis no momento em que o teratogênio está ativo (MOORE & PERSAUD, 2008).

A intensidade de exposição à cocaína está diretamente relacionada à severidade desse retardo. Em um estudo realizado em crianças aos 7 anos de idade, expostas à cocaína no período intra-uterino apresentaram 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 de diminuição da tolerância à glicose, demonstrando que os efeitos deletérios da exposição intra-uterina à cocaína podem persistir por toda a vida do indivíduo (MACTUTUS, 2000).

Desde reportagens iniciais sobre o aumento da prevalência da exposição à cocaína *in útero* nos anos 80, clínicos e pesquisadores têm tentado identificar e caracterizar o déficit cognitivo em crianças expostas no pré-natal à cocaína (TRKSACK, 2007). Porém, segundo LIDOW (2008) apesar de intensa investigação, os efeitos neurológicos da exposição pré-natal à droga são ainda uma importante questão de controvérsia. A severidade dos seus efeitos é dependente da via, dose, período gestacional e padrão diário de administração.

Segundo CUNHA & NOVAES (2004), as alterações neurocognitivas têm implicação direta no tratamento, tanto para a escolha de estratégias a serem adotadas como para a análise do prognóstico: déficits nas funções executivas afetariam o tratamento uma vez que tais sujeitos teriam dificuldades em compreender e assimilar conceitos básicos da terapia, traçar metas e cumprir objetivos que não envolvam uma recompensa imediata e, em inibir respostas impulsivas inapropriadas (KOLLING et al., 2007) (VERDEJO-GARCIA et al., 2005).

A cocaína causa alterações de perfusão cerebral na maioria dos dependentes (SILVEIRA et al., 2001) (CUNHA et al., 2008)). Nestes, as irregularidades de fluxo sanguíneo cerebral estão associadas a um risco aumentado para complicações neurovasculares mais sérias e permanentes (NICASTRO et al., 2000)(VOLPE et al., 1999)(SINGER et al., 2002). Estas complicações constituem uma das causas da morbidade e mortalidade dos usuários (SILVEIRA, 2001) (RIBEIRO et al., 2006).

ZUFFO & CALLIARI-MARTIN (2004) estudaram a exposição no período pré-natal de ratas à cocaína, nas doses de 40mg/kg/dia e 80mg/kg/dia, durante o período fetal. Houve uma diminuição no ganho de peso materno na dose de 80mg/kg/dia Entretanto, não ocorreu alteração nos demais reflexos e no comportamento neuromotor da prole nas doses estudadas.

Apesar do uso paterno de cocaína não ter sido avaliado em termos de efeitos nas crianças, estudos *in vitro* mostraram que a cocaína liga-se ao espermatozóide humano (YAZIGI et al., 1991). O uso de cocaína por período maior ou igual a cinco anos está associado a uma diminuição na concentração e motilidade dos espermatozóides, bem como ao aumento na proporção de formas anormais (BRACKEN et al., 1990).

Outro fato que determina o aparecimento de efeito embriofetotóxico de uma substância química é a interação entre esta substância e outros fatores que incidem sobre o organismo materno, tais como o estado nutricional, idade materna, estresse, doenças sexualmente transmitidas, tabagismo, alcoolismo e os fatores ambientais (LEMONICA, 2008) (GUARDIOLA, 2001).

Em curto prazo, os efeitos fisiológicos da cocaína incluem constrição dos vasos sanguíneos, pupilas dilatadas, aumento da temperatura, frequência cardíaca e pressão arterial (SILVA & ODO, 1999). Large amounts (several hundred milligrams or more) intensify the user's high, but may also lead to bizarre, erratic, and violent behavior. [ 6 ] Large amounts can induce tremors, vertigo, muscle twitches, paranoia, or, with repeated doses, a toxic reaction closely resembling amphetamine poisoning. [ 6 ] Some users of cocaine report feelings of restlessness, irritability, and anxiety. Grandes quantidades podem induzir tremores, vertigens, espasmos musculares, paranóia. Os "crack babies", crianças intoxicadas por essa droga durante a gravidez têm aumentado significativamente na última década. A exposição às drogas pode ocorrer em 30% a 50% dos recém-nascidos vivos. Cerca de 3% das usuárias de drogas continuam utilizando-as durante a gestação. Os recém-nascidos de mães que fizeram uso de crack durante a gravidez podem apresentar dependência e síndrome de abstinência (DUAILIB & LARANJEIRA, 2008).

A maioria experimenta os sintomas nos primeiros sete a dez dias de vida. Há relatos de defeitos do tubo neural,

deformidades esqueléticas e hidrocefalia, dificuldade de aprendizagem por dificuldade em linguagem, raciocínio, compreensão verbal e memória. Estrabismo, hipertensão arterial, hipertonía muscular e déficit de atenção também são relatados, além de uma maior incidência da síndrome da morte súbita do lactente. Pode desencadear abortos espontâneos, prematuridade, diminuição no crescimento do feto e outras alterações perinatais.

A verdadeira prevalência de drogas ilícitas na gestação é difícil de determinar, porque as gestantes omitem essa informação (KESSLER, 2008). Há estatísticas de que 85% das consumidoras de drogas estão em idade fértil, ou seja, entre 15 e 40 anos, e que cerca de 30% são consumidoras antes dos 20 anos, o que demonstra um longo período de risco com a utilização da droga. O estudo objetivou avaliar malformações e/ou anomalias externas, o desenvolvimento sensorial e neuromotor na prole de ratas prenhes expostas à cocaína durante o período organogênico, bem como os efeitos fetotóxicos apresentados, como número de filhotes vivos e natimortos, proporção machos e fêmeas. O doseamento foi importante para se avaliar as possíveis conseqüências do uso da droga em determinada concentração, visto que não se têm um controle de qualidade na fabricação da mesma.

## MATERIAL E MÉTODOS

### Animais

Foram utilizadas 24 ratas (*Rattus norvegicus* Berkenhout, 1769) de linhagem originalmente *wistar*, virgens, adultas, sexualmente maduras, com peso em torno de 200 a 250 gramas, provenientes da colônia do Biotério Central da UPF. Primeiramente alojaram-se as ratas em gaiolas contendo 5 fêmeas para cada macho, onde a detecção da prenhez se deu pela identificação em lâmina de espermatozóides coletados na mucosa vaginal da rata, com o auxílio de uma haste flexível, determinando o primeiro dia da gestação. Em seguida foram divididas individualmente em cada caixa de polietileno durante o período de prenhez, sendo oferecidos água e ração *ad libitum*, durante todo o período experimental, em temperatura ambiente em torno de 24°C.

### Droga, via de administração e período de tratamento

A cocaína, fornecida pela Polícia Federal do RS, foi administrada do 6º ao 15º dias da prenhez, por via subcutânea, nas doses de 120mg/kg/dia e 190mg/Kg/dia, no período vespertino. Após o acasalamento, as ratas prenhes foram distribuídas, aleatoriamente, em três grupos de oito ratas; dois grupos experimentais (D1 e D2) e controle (C) que recebeu 1 mL de solução fisiológica 0, 9 % por via

subcutânea e os grupos tratados receberam 120 mg/kg/dia de cocaína por via subcutânea (D1) e 190 mg/kg/dia (D2).

### Avaliação de anomalias e/ou malformações

Ao nascimento, todos os filhotes de cada ninhada foram submetidos ao exame macroscópico, com auxílio de uma lupa (9, 5 cm de diâmetro), quanto à presença de anomalias e/ou malformações externas. Realizou-se análise minuciosa dos olhos, boca, implantação das orelhas, conformação craniana, membros anteriores e posteriores, perfuração anal e cauda.

### Avaliação do desenvolvimento sensorial da prole

Os filhotes foram examinados diariamente, no final da tarde, registrando-se para cada ninhada o dia do aparecimento dos seguintes reflexos: preensão palmar, endireitamento postural e geotaxia negativa (Anexo A).

O reflexo de preensão palmar foi avaliado tocando-se levemente a palma das patas dianteiras dos filhotes com um clipe para papel aberto, e a resposta reflexa consistiu em flexão dos dedos.

Avaliou-se o endireitamento postural, colocando-se o filhote em decúbito dorsal e observando-se a resposta reflexa, que consiste em passar desta posição para o decúbito ventral recuperando assim a postura e geotaxia negativa, onde se colocou o filhote com a cabeça voltada para baixo sobre um plano inclinado de 30°. A resposta reflexa consistiu em mudar para a posição diametralmente oposta, de forma que a cabeça fique voltada para cima.

### Avaliação da atividade neuromotora da prole

A avaliação da atividade geral foi realizada pela observação direta da atividade motora e sensorial dos animais em campo aberto (*open Field*), utilizado para avaliar memória de habituação, construído segundo o modelo descrito por Broadhurst (1960) e Sielgel (1946), adaptado para avaliar ratos recém-nascidos (CALLIARI, 1998). As observações relativas ao comportamento foram realizadas até o dia 11 da lactação. Cada filhote foi colocado individualmente no centro da arena e durante três minutos consecutivos, registrando-se o comportamento dos mesmos, conforme a técnica descrita por Calliari (1998) na qual foram observados os parâmetros de locomoção (LO), levantar (LE), limpar (LI) e defecação (DE). Todos os testes obedeceram as recomendações de cuidado e uso de animais em laboratório

A avaliação do LO consiste no número de vezes em que o animal penetrou, com as quatro patas, em uma divisão demarcada da arena. O LE, consiste no número de vezes em que o animal se apoiou nas patas posteriores, com

o tronco perpendicular à arena, tendo a cabeça dirigida para cima e, tocando ou não, com as patas anteriores, as paredes do campo aberto (MONTGMORERY, 1955). Tal atividade exploratória é utilizada para avaliação de compostos estimulantes, como a cocaína (HO et al, 2002). Limpar (LI) avaliou-se o número de vezes de movimentos do animal, com as patas anteriores em direção à cabeça ou à boca, lambeu às porções laterais do corpo e região genital. A defecação (DE), que é a contagem de bolos fecais presentes no chão da arena do campo aberto, ao final de cada sessão, demonstrando o estado emocional dos filhotes em ambiente estranho, conforme descrito por Hall, em 1941. As alterações ocorridas podem indicar alterações fisiológicas recorrentes da exposição à droga, como alterações cardiovasculares (NAHAS, 1999).

O comportamento dos animais foi registrado individualmente, em protocolo próprio, durante cada sessão (Anexo B). O ambiente externo pode interferir nos resultados, causando estresse ao animal e prejudicando os resultados, portanto ao final de cada sessão, limpou-se o campo aberto com uma solução hidroalcolica (5%), para evitar interferências de odor de cada animal neste aparato (NAHAS, 1999).

### Forma de sacrifício e destino dos animais utilizados na pesquisa

Após os animais serem utilizados na pesquisa, foram administrados 1, 5 a 2, 0 mL de Tiopental em uma concentração de 1g (dL), por via intraperitoneal, com o objetivo de sacrificá-los. Depois de detectadas as mortes dos mesmos, estes foram colocados em um saco plástico branco, fechado e identificado com a data do sacrifício; e então serão armazenados na geladeira até o descarte final.

### Quantificação do cloridrato de cocaína

#### Doseamento

O estudo do cloridrato de cocaína e doseamento foi realizado no laboratório da Universidade FEEVALE, através da diluição da solução 1:10 do padrão de 1mg/mL diluída em metanol Cerilant<sup>®</sup>, injetando-se em cromatógrafo líquido, marca Shimadzu, detector SPD-M 10A vp, controlador SCL – 10A vp, bomba LC- 10AR VP, misturador FCV- 10AL VP, degaseificador DGU-14A, forno da coluna CTO-10AS VP, auto-amostrador SIL-10AF e software Class VP em coluna c8 250x4 Merck, com fase móvel constituída de 63% de tampão fosfato pH 2, 3 e 37% de acetonitrila com fluxo de 1mL/min e monitoramento de 232nm. Pesou-se 10mg de amostra em balança semi-analítica Gehaka modelo Ag 200, transferindo-se para balão volumétrico de 100mL, completando-se o volume com metanol, chegando assim a uma solução final de 1mg/mL e injetando-se no aparelho.

### Análise estatística

Os dados do desenvolvimento neuromotor e sensorial foram processados pelo teste de ANOVA – uma via para comparação de dados contínuos e complementados com o Teste de Comparações Múltiplas de Tukey. (MONTGMERY, 1991).

Avaliou-se o número de filhotes vivos, proporção macho/fêmea e número de natimortos. O teste não paramétrico de Kruskal-Wallis, complementado com o Teste de Comparações Múltiplas de Dunn (SIEGEL, 1975),

O teste não paramétrico de Goodman para comparações entre e dentro de populações binomiais avaliou o aparecimento de anomalias e malformações externas (GOODMAN, 1964) (GOODMAN, 1965).

O nível de significância dos testes foi estabelecido para  $\alpha < 0, 05\%$ .

## RESULTADOS

Após o nascimento, avaliou-se o número de filhotes vivos e natimortos em cada ninhada, bem como a proporção machos/fêmeas. Quanto ao número de filhotes vivos, houve uma diminuição no tamanho da ninhada no grupo que recebeu a maior dose 190mg/Kg/dia (D2), quando

comparado aos grupos Controle (C) e 120mg/Kg/dia (D1), onde se teve perdas embrionárias em sete das oito ratas prenhes na maior dosagem administrada. Houve também uma perda embrionária e uma perda por infecção intestinal da dosagem D1, conforme Tabela 1

Não se constatou na análise dos filhotes nascidos dos grupos controle, D1 e D2, malformações e/ou anomalias congênitas. O número de machos em relação ao número de fêmeas, no grupo controle foi de 43 para 31 respectivamente, com médias e desvios não muito significativos. Nos grupos tratados, observa-se um aumento no número de fêmeas, porém, o cálculo estatístico não pode ser aplicado, na dosagem D2, devido amostragem representar apenas um nascimento de uma fêmea.

Na avaliação do desenvolvimento sensorial, quanto à preensão palmar dos filhotes, na dose de 120 mg/Kg/dia (D1) houve um retardo na resposta de agarrar, quando comparada ao grupo Controle (C), conforme ilustra a Tabela 2. Quanto ao endireitamento postural, houve uma antecedência na resposta do grupo D2 em relação ao controle e a dosagem de 120 mg/kg/dia. A resposta da geotaxia negativa foi extremamente significativa ao comparar os filhotes da D1 com os grupos controle e D2, mostrando um retardo nessa avaliação e os filhotes do grupo D2 houve antecedência da resposta, quando comparado ao controle.

Tabela 1. Número total de filhotes vivos e proporção de machos e fêmeas, nas doses de 120 e 190 mg/kg/dia do 6º ao 15º dia da gestação.

Parâmetros	Controle n = 8 x = 8 (média ± dp)	D1 (120mg/kg) n = 8 x = 6 (média ± dp)	D2 (190mg/kg) n = 8 x = 1 (média ± dp)
Número total de filhotes	74	49	02
Proporção Machos/Fêmeas	43/31 5, 5/3, 75 1, 66/1, 09	19/30 3, 16/5, 0 1, 95/1, 73	0/2 0, 25 0, 66

Fonte: Dados da pesquisa (2011).  
n = número de ratas prenhes  
x = número de ratas que ganharam filhotes.

Tabela 2. Dias médios e respectivos desvios padrão da ocorrência dos parâmetros sensoriais dos filhotes de ratas que receberam do 6º ao 15º dias de gestação

Parâmetros	Controle Sol. fisiológica (n = 6) m ± dp	D1* 120mg/kg/dia (n = 5) m ± dp	D2** 190mg/kg/dia (n = 1) m ± dp
Preensão Palmar	4, 90 ± 0, 83	7, 60 ± 0, 99	6
End. Postural	4, 0 ± 0, 0	5, 50 ± 0, 75	3
Geotaxia Negativa	6, 60 ± 0, 52	9, 25 ± 0, 64	5

Fonte: Dados da pesquisa (2011).  
\* p<0, 001 quando comparado ao Grupo Controle (ANOVA seguido de TUKEY).  
\*\* p<0, 001 comparado ao D1 (ANOVA seguido de TUKEY).  
n = número de filhotes avaliados  
m ± dp = média ± desvio padrão

**Tabela 3. Número médio de vezes em que os filhotes executam as funções e respectivos desvios padrão da ocorrência dos parâmetros neuromotor dos filhotes de ratas que receberam do 6° ao 15° dias de gestação.**

Parâmetros	Controle Sol. fisiológica (n = 6) m ± dp	D1* 120mg/kg/dia (n = 5) m ± dp	D2** 190mg/kg/dia (n = 1) m ± dp
Locomoção (LO)	3, 46 ± 0, 73	0, 87 ± 0, 52	<b>5, 0 ± 1, 0</b>
Levantar (LE)	0, 99 ± 0, 5	<b>5, 50 ± 0, 75</b>	0
Limpar (LI)	6, 57 ± 1, 48	9, 25 ± 0, 64	<b>11, 05 ± 1, 5</b>

Fonte: Dados da pesquisa (2011).  
n = número de filhotes avaliados

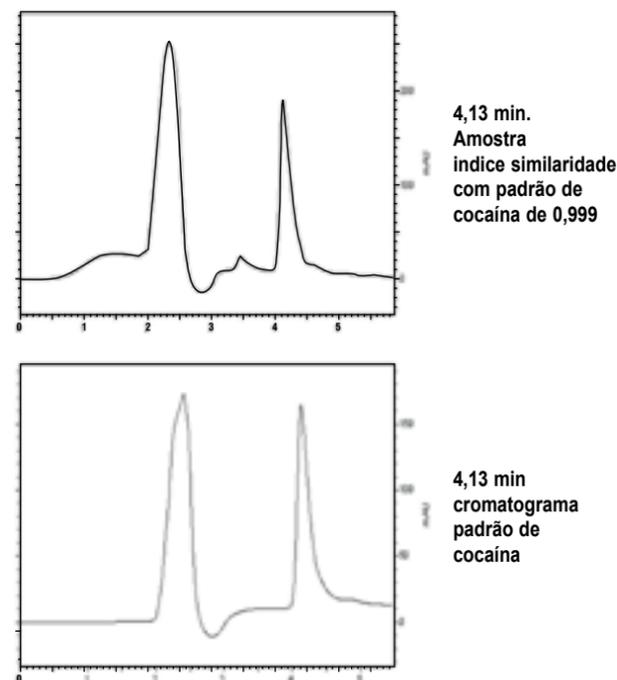
Com relação ao desenvolvimento neuromotor, avaliando-se os parâmetros de locomoção (LO), os filhotes do grupo D1 apresentaram uma diminuição no comportamento exploratório quando comparados aos animais controles e o grupo D2 apresentou capacidade exploratória superior quando comparado aos demais. O LE foi mais significativo no grupo D1 e a limpeza foi mais significativa nos filhotes da amostragem D2 ao comparar com os filhotes dos grupos D1 e C, conforme Tabela 3. Não houve defecação até o dia de análise descrito (11º dia).

No doseamento do sal, obteve-se área de pico da amostra de 1.609.306 uAU. O espectro do tempo de retenção foi comparado com o espectro do padrão, comprovando-se a qualitativamente a presença de cocaína. A quantificação se fez pela razão entre os valores de pico da amostra com o valor de pico da solução padrão que foi de 1.967.253uAU, obtendo pureza de 81, 804% de cloridrato de cocaína presente na mostra, conforme Figura 1.

## DISCUSSÃO

As drogas utilizadas pela mãe durante a gestação alcançam os tecidos do concepto pela circulação sanguínea. Fatores importantes a serem considerados são a natureza da substância química, a dose e condições de trocas entre mãe e feto. A toxicidade causada pelo uso de uma droga no desenvolvimento embrionário depende, fundamentalmente, do período em que esta for utilizada, pois a exposição de drogas em diferentes períodos da gestação de um mamífero pode resultar em efeitos diversos, devido às diferenças de sensibilidade nesses períodos. (SILVA, 2002)

Optou-se por estudar a exposição da cocaína durante o período organogênico, que compreende do 6° ao 15° dias de gestação, por ser caracterizado pela formação dos diferentes órgãos e aparelhos do concepto, portanto, sendo considerado o único período teratogênico. Agentes administrados à mãe, neste período da gestação, podem levar ao aparecimento de anomalias e/ou malformações,



**Figura 1. Tempo de retenção da amostra e índice de similaridade com o tempo de retenção do padrão de cloridrato de cocaína.**

nem sempre compatíveis com a vida. (LEMONICA, 2008).

Para a avaliação da embriofetotoxicidade, além do período gestacional deve ser levado em consideração, a dose da exposição materna, pois existe uma dose limite para cada droga, abaixo da qual não são observados efeitos embriotóxicos e, a partir da qual os efeitos podem surgir de forma dose-dependente. (LEMONICA, 2008).

Optou-se pela utilização das doses de 120mg/kg/dia e 190mg/kg/dia de cocaína e da via subcutânea, com base em estudos anteriores no nosso laboratório (ZUFFO & CALLIARI-MARTIN, 2004).

Com relação ao número de filhotes vivos, houve redução significativa no grupo D2, devido perdas no período

pré-embriônico, que pode ser explicado pelo efeito da cocaína, que neste caso, possui uma pureza alta, intensificando o aumento dos batimentos cardíacos e da pressão arterial materna, com conseqüente vasoconstrição uterina e redução do fluxo sanguíneo para o útero, diminuindo a oxigenação para o concepto (WOODS et al., 1994).

Este aumento da pressão induzido pela cocaína é transmitido para a micro-circulação placentária, e esse prejuízo é que tem sido associado ao aumento dos índices de aborto entre gestantes usuárias desta droga (CHASNOFF et al., 1985). 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. (FAJEMIRKUN-ODUDEYI & LINDOW, 2004) além de deslocamento prematuro de placenta, aparecimento de mecônio, ruptura precoce da bolsa amniótica, parto prematuro (LITTLE et al., 1999).

Na D1, além de uma perda embrionária, teve-se uma perda por infecção intestinal. Explica-se, pelo fato de que o uso da cocaína pode estar relacionado ao comprometimento da resposta imunológica, envolvendo redução da produção de citocinas e diminuição da atividade antimicrobiana (BALDWIN et al., 1997). Na proporção machos/fêmeas não houve significativa diferença entre os grupos tratados, porém em um estudo onde avaliou-se os efeitos da exposição em ratos machos e constatou-se que o abuso da droga prejudicou o desenvolvimento da prole, pois alterou significativamente a expressão das enzimas DNA metiltransferases 1 e 3a nas células germinativas dos túbulos seminíferos do testículo, sendo que estas enzimas são essenciais para manter e gerar o gene paternal impresso nas células (HE & LINDOW, 2006)

Neste estudo, não houve surgimento de anomalias e/ou malformações, estando de acordo com BEHNKE et al. (2001) que apontam que, ao contrário do que se imaginava anteriormente, as evidências científicas atuais apontam para sinais e sintomas bastante sutis, ao invés de malformações severas nas doses usualmente consumidas pelas mulheres grávidas. Porém houve um retardo de desenvolvimento físico no filhote da maior dosagem (D2), onde MACTUTUS et al., (2000) observaram uma incidência aumentada, nos parâmetros de desenvolvimento físico nos recém-nascidos de mães usuárias de cocaína, sendo esta a principal hipótese, segundo estudos clínicos, tendo essas malformações decorrentes dos efeitos.

Uma das aplicações mais importantes da pesquisa comportamental em toxicologia está no interesse da detecção de lesões pré-natais e distúrbios na maturação do cérebro. É baseado na hipótese de que um efeito tóxico pode ser detectado em discretas mudanças comportamentais antes que qualquer sinal clínico de intoxicação apareça. Essa análise inclui observações do início e maturação

de reflexos para uma elevada integralidade das funções afetivas e cognitivas, tais como aprendizado, memória e comportamento social (ALDER & ZBINDEN, 1983).

Em relação à ontogenia dos parâmetros de desenvolvimento, a resposta da prole para qualquer situação teste, pode ser observada como um movimento involuntário, como um reflexo ou um movimento voluntário em função de um estímulo proposto. A avaliação da resposta comportamental de um animal jovem é muito limitada. Pode ser realizada no recém-nascido pela observação do aparecimento de reflexos, desenvolvimento sensorial, movimentos espontâneos como ato de rastejar, erguer a cabeça, elevar os membros anteriores e posteriores (ALDER & ZBINDEN, 1983).

Essa série de reflexos surge no decorrer da lactação e observamos os filhotes diariamente, registrando o tempo que levaram para os reflexos serem observados pela primeira vez, em sua forma madura (SILVA, 1991) (ALDER & ZBINDER, 1983). Analisaram-se os reflexos dos filhotes para a ocorrência dos seguintes parâmetros: preensão palmar, endireitamento postural, geotaxia negativa, esquiava ao abismo e postural em queda livre.

Na avaliação do desenvolvimento sensorial deste estudo, o aparecimento do retardo na preensão palmar dos filhotes, na dose de 120 mg/Kg/dia (D1), quando comparada ao grupo Controle (C) e a antecedência do endireitamento postural do Grupo D2 (190mg/kg/dia) em relação ao controle juntamente com a extrema significância do retardo, do grupo D1 em relação ao grupo controle e D2, em apresentar resposta na avaliação da geotaxia negativa, sendo portanto de significativa diferença estatística entre os tratamentos. ZUFFO & CALLIARI-MARTIN (2004) estudaram a exposição no período pré-natal de ratas à cocaína, nas doses de 40mg/kg/dia e 80mg/kg/dia, durante o período fetal, ocorrendo alteração do reflexo de pressão palmar dos filhotes nas duas doses administradas. Estudos identificaram um risco significativamente maior de ocorrência em 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 (MACTUTUS et al., 2000).

A avaliação neuromotora dos filhotes realizada em campo aberto mostrou que houve diferença no levantar (LE) do grupo D1 em relação ao grupo controle, com um aumento no número de vezes, em média, de 0, 99 vezes e a reação de limpeza foi significativa nos filhotes da amostragem D2 indicando uma alteração na atividade motora de significativa diferença estatística nos tratamentos. No grupo D2 houve acentuada perda de implantações, originando apenas um filhote fêmea que mostrou uma antecipação na resposta motora em média de três dias para o endireitamento postural e 5, 0 dias para geotaxia negativa, quando

comparada ao grupo controle que datou 4, 0 e 6, 6 dias respectivamente. Resultou também em uma LO maior em relação ao controle que foi em média 5, 0 e 3, 46 dias respectivamente e LI 11, 05 e 6, 57 dias respectivamente. Observou-se também que o desenvolvimento físico não evoluiu quando comparado ao grupo controle e ao D1.

Embora RAMOS & RAMOS, (2006) constatou que pessoas usuárias de cocaína, apresentaram, com o aumento da dose administrada, diminuição da atividade motora, anormalidades neurocomportamentais foram descritas por MACTUTUS et al., (2000), quando ocorre exposição de cocaína por gestantes.

## CONCLUSÃO

De acordo com os resultados obtidos neste experimento, pode-se concluir que a exposição de cocaína em ratas prenhes, durante o período organogênico, nas dosagens de 120mg/kg/dia e 190mg/kg/dia, na concentração de 81, 804% de cocaína, interferiu no número de filhotes nascidos vivos, desenvolvimento sensorial e neuromotor, até o dia estudado (11º lactação), demonstrando que pode ser prejudicial, se utilizada durante a gestação.

Na análise espectrofotométrica identificou-se o cloridrato de cocaína em comparação com o espectro do padrão e quantificou-se de acordo com valores obtidos de área de pico, demonstrando alto grau de pureza da droga, o que pode justificar as acentuadas perdas no período de implantação e resultados tão significativos para a D2, contribuindo para o baixo número da população estudada, reduzindo o número de ratas prenhes até o fim do estudo, bem como o elevado número de abortos, reduzindo o número de

filhotes nascidos vivos e prejudicando o cálculo estatístico. O filhote da amostragem D2 apresentou hiperatividade quando comparado aos demais grupos e apresentou desenvolvimento físico retardado quando comparado aos demais.

A cocaína, em elevado grau de pureza, pode ser prejudicial na gestação e pode interferir no desenvolvimento da prole de ratas *wistar*, dependendo da via e estágio da gestação em o feto for exposto.

Este assunto é de extrema importância, e merece ser cada vez mais aprimorado. Recomenda-se o estudo da exposição materna à cocaína em outros períodos da gestação e a realização de outros testes de desenvolvimento da prole também na idade adulta, a fim de se compreender e interpretar melhor os efeitos da exposição intra-uterina à droga.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a Polícia Rodoviária Federal pelo fornecimento da amostra, professora Mara Regina Calliari Martin, da Universidade de Passo Fundo, pela confiança e sugestão do trabalho e a Universidade FEEVALE, através da professora Marina Venzon Antunes, pela disposição.

## ASPECTOS ÉTICOS

Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética em Pesquisa (CEP) da Universidade de Passo Fundo, filiado ao CONEP, sob registro no CEP nº 157/2008, seguindo as normas de pesquisa com animais e as diretrizes das agências normativas internacionais.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALDER, F.; ZBINDEN, G. Methods for evolution of physical neuromuscular and beehavioral developmentel or rats in early postnatal life. In: Methods in prenatal toxicology. Estutgard: Thiene, p. 175-185 1983.
- ALVES, T. C. A.; GUANAIS, O. Anestésicos Locais. In: Farmacologia. 7ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 2006.
- BALDWIN, G. C.; TASHKIN, D. P.; BUCKLEY, D. M.; PARK, A. N.; DUBINETT, S. M.; ROTH, M. D. Marijuana and cocaine impair alveolar macrophage function and cytokine production. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 156: 1606-1613, 1997.
- BEHNKE, M.; EYLER, F. D.; GARVAN C. W.; WOBIE, K. The search for congenital malformations in newborns with fetal cocaine exposure. Pediatrics, 107 (5): 74, 2001.
- BRACKEN, M. B.; ESKENAZI, B.; SACHSE, K.; MACSHARRY, J. E.; HELLENBRAND, K.; LEO-SUMMERS, L. Association of cocaine use with sperm concentration motility and morphology. Journal of Fertility and Sterility, 53: 315-322, 1990.
- CALLIARI, M.R.T. Monocrotofos e estresse: Efeitos da exposição pré-natal, no desenvolvimento físico e comportamental, da prole de ratas. 1998. 143p. Tese (Doutorado em Farmácia Bioquímica) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo – USP, São Paulo.
- CARLINI, E.A., NAPPO, S. A., GALDURÓZ, J. C. A cocaína no Brasil ao longo dos últimos anos. ABP-APAL, 15, 121-127, 1993.
- CHASIN, A. A. M.; SILVA, E. S. Estimulantes do Sistema Nervoso Central. In: Fundamentos de Toxicologia. 2ª ed. São Paulo: Atheneu, 2008.

- CHASNOFF, I. J.; BURNS, W. J.; SCHNOLL, S. H.; BURNS, K. A. Cocaine use in pregnancy. The New England Journal of Medicine, 313 (11): 666-669, 1985.
- CUNHA, P. J.; NICASTRI, S.; GOMES, L. P.; MOINO, R. M.; PELUSO, M. A. Alterações neuropsicológicas em dependentes de cocaína/crack internados: dados preliminares. Revista Brasileira de Psiquiatria, vol.26, p. 103-106. n. 2, 2004.
- CUNHA, P. J.; NOVAES, M. Avaliação neurocognitiva no abuso e dependência do álcool: Implicações para o tratamento. Revista Brasileira de Psiquiatria, 26(Supl I), 23-27, 2004.
- DUALIB L.B, Ribeiro M, LARANJEIRA R. Profile of cocaine and crack users in Brazil. Cad Saude Publica, 24(supl 4):545-57, 2008.
- FAJEMIROKUN-ODUDEYI, O.; LINDOW, S. W. Obstetric implications of cocaine use in pregnancy: a literature review. European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology, 112 (1): 2-8, 2004.
- GALDURÓZ, J. C. F.; NOTO, A. R.; NAPPO, S. A.; CARLINI, E. A. Uso de drogas psicotrópicas no Brasil: Pesquisa domiciliar envolvendo as 107 maiores cidades do país – 2001. Revista Latino-Americana de Enfermagem, 13, 888-895, 2005.
- GOODMAN, LA. Simultaneous confidence intervals for contrasts among multinomial populations. Annals of Matematical Statistic, v.35, p. 716-725, 1964.
- GOODMAN, LA. On simultaneous confidence intervals for multinomial populations. Technometrics, v. 7, p. 247-254, 1965.
- GUARDIOLA, Ana. Exposição pré-natal à cocaína. Jornal de Pediatria, vol.77, n. 5, 2001.
- HALES, R. E.; YUDOFKY, S. C. Tratado de Psiquiatria Clínica. 4ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2006.
- HE, F.; LIDOW, I. A.; LIDOW, M. S. Consequences of paternal cocaine exposure in mice. Neurotoxicology and Teratology 28: 198-209, 2006.
- KATZUNG, B. G. Farmacologia Básica e Clínica. 9ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.
- HO.Y.J; EICHENDORFF, J.; SCHWARTING. R.K. On functionals of linear process with estimated parameters. Behav Brain. Res., 2002.
- KESSLER, F, Pechansky, F. Uma visão psiquiátrica sobre o fenômeno do crack na atualidade. Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul. Vol. 30, n 2, 2008.
- KOLLING, M. N., SILVA, C. R., CARVALHO, J. C. N., CUNHA, S. M., KRISTENSEN, C. H. Avaliação neuropsicológica e alcoolistas e dependentes de cocaína. Avaliação Psicológica, 6(2), pp. 127-137, 2007.
- LEMONICA, I. P. Embriofetotoxicidade. In: Fundamentos de Toxicologia. 2ª ed. São Paulo: Atheneu, 2008.
- LIDOW, M. S. Consequences of paternal cocaine exposure in nonhuman primates. Developmental Brain Research 147: 23-26, 2003.
- LITTLE, B. B.; SNELL, L. M.; TRIMMER, K. J. Peripartum cocaine use and adverse pregnancy outcome. American Journal of Human Biology, 11: 598-602, 1999.
- MACTUTUS, C. F.; BOOZE, R. M.; DOWEL, R. T. The influence of route of administration on the acute cardiovascular effects of cocaine in conscious unrestrained pregnant rats. Neurotoxicology and Teratology, 22: 357-368, 2000.
- MOFFETT, M. C.; HARLEY, J.; FRANCIS, D.; SANGHANI, S. P.; DAVIS, W. I.; COVINGTON, C. Y.; 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. Neurotoxicology and Teratology, 24 (4): 489-496, 2002.
- MONTGOMERY, K.C.J. The relation between fear induced by novel stimulation and exploratory behavior. Comp. Physiol. Psychol. 1955.
- MONTGOMERY, D.C. Design and analysis of experiments. New York: John Wiley, p. 537-563, 1991.
- MOORE, K. L.; PERSAUD, T.V.N. Embriologia Básica. 7ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.
- NAHAS, T. D. Técnicas para o estudo do sistema nervoso. Editora Plêiade, 1999.
- NESTLER, E. J.; MALENKA, R. C. Cérebro Viciado. Scientific American Brasil. Ano 2 n. 23, p 56-63, Abril de 2004.
- NICASTRI, S.; BUCHPIGUEL, C. A.; ANDRADE, A. G. Anormalidades de fluxo sanguíneo cerebral em indivíduos dependentes de cocaína. Revista Brasileira de Psiquiatria, vol.22, n. 2, 2000.
- RAMOS, W. P. B.; RAMOS, A. O. Abuso de drogas. In: Farmacologia. 7ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 2006.
- RIBEIRO, M.; DUNN, J.; SESSO, R.; DIAS, A. C.; LARANJEIRA, R. Causa mortis em usuários de crack. Revista Brasileira de Psiquiatria, vol.28, n. 3, 2006.
- SADOCK, B. J.; SADOCK, V. A. Compêndio de Psiquiatria – Ciência do Comportamento e Psiquiatria Clínica. 9ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2007. 1584p.
- SIELGEL, S. Estatística não paramétrica (para a ciência do comportamento). São Paulo: Mc Graw-Hill do Brasil Ltda, 1975.
- SIELGEL, P. S. A simple electronic device for the measurement of Gross bodily activity of small animals. J. psychol., v.21, 1946.
- SILVA, V. A. Métodos experimentais utilizados na avaliação de efeitos tóxicos sobre o desenvolvimento. In: RABELO-GAY, M. N. et al. Mutagênese, teratogênese e carcinogênese (métodos e critérios de avaliação). São Paulo: Sociedade Brasileira de Genética, 1991. p. 219-41.
- SILVA, O. A.; ODO, S. A. Toxicologia da Cocaína. In: Cocaína e Crack. Porto Alegre: Artes Médicas, 1999.

SILVA, P. Farmacologia. 7ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007.

SILVA, Penildon. Farmacologia. 6ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2002. 1400.

SILVEIRA, D.; FERNANDES, M.; BARBIERI, A.; LABIGALINI, E.; SILVEIRA, E. Fatores associados a perfusão cerebral anormal em dependentes de cocaína. Revista Brasileira de Psiquiatria, vol.23, n. 1, 2001.

SINGER, L. T.; ARENDT, R.; MINNES, S.; FARKAS, K.; SALVATOR, A.; KIRCHNER, H. L.; KLIEGMAN, R. Cognitive and motor outcomes of cocaine-exposed infants. The Journal of the American Medical Association, 287 (15): 1952-1960, 2002.

TRKSAK, G. H.; GLATT, S. J.; MORTAZAVI, F.; JACKSON, D. A meta-analysis of animal studies on disruption of spatial navigation by prenatal cocaine exposure. Neurotoxicology and Teratology 29: 570-577, 2007.

VERDEJO-GARCIA, A., LOPEZ-TORRECILLAS, F., ARCOS, F. A., PEREZ-GARCIA, M. Differential effects of MDMA, cocaine, and cannabis use severity on distinctive components of the executive functions in polysubstance users: A multiple regression analysis. Addictive Behaviors, 30, 89-101, 2005.

VOLPE, F. M.; TAVARES, A.; VARGAS, A. P.; ROCHA, P. R. Vasculite cerebral e uso de cocaína e crack. Revista Brasileira de Psiquiatria, vol.21 n.3 São Paulo Set. 1999.

WOODS, J. R.; SCOTT, K. J.; PLESSINGER, M.A. Pregnancy enhances cocaine's action on the heart and within the peripheral circulation. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 170 (4):1027-1023, 1994.

YAZIGI, R. A.; ODEM, R. R.; POLAKOSKI, K. L. Demonstration of specific binding of cocaine to human spermatozoa. The Journal of the American Medical Association, 266: 1956-1959, 1991.

ZUFFO, L.; CALLIARI-MATIN, M. Performance reprodutiva materna e desenvolvimento neuromotor e sensorial da prole de ratas Wistar prenhes expostas à cocaína durante o período fetal. Passo Fundo, 2004. 54p. Monografia de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia e Bioquímica) – Curso de Farmácia, Universidade de Passo Fundo.

## PLANTAS MEDICINAIS DA RENISUS DE ATUAÇÃO CENTRAL

ROSINA MARIA CARVALHO CAMINHA MUNIZ<sup>1</sup>  
ANDRÉ LUIZ CUNHA CAVALCANTE<sup>1</sup>  
LUS MÁRIO SILVA PEREIRA<sup>1</sup>  
FRANCISCA CLÉA FLORENÇO DE SOUSA<sup>1</sup>  
SILVANIA MARIA MENDES DE VASCONCELOS<sup>2</sup>  
DANIELLE SILVEIRA MACEDO<sup>2</sup>  
GLAUCE SOCORRO DE BARRÓS VIANA<sup>2</sup>  
MARTA MARIA DE FRANÇA FONTELES<sup>1, 2</sup>

1. Programa de Pós-graduação em Farmacologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Rua Cel. Nunes de Melo 1127, CEP 60430-270, Fortaleza-CE, Brasil.
2. Departamento de Farmácia, Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Universidade Federal do Ceará, Rua Capitão Francisco Pedro 1210, CEP 60.430.372, Fortaleza-CE, Brasil.

Autor responsável: M.M.F. Fonteles. E-mail: [martafontelesufc@gmail.com](mailto:martafontelesufc@gmail.com)

### RESUMO

A partir da análise da Relação Nacional de Plantas Mediciniais de Interesse ao Sistema Único de Saúde (RENISUS), disponibilizada pelo Ministério da Saúde, foi feita uma revisão sistemática em base de dados específica, para selecionar, das plantas listadas, aquelas referidas na literatura com potencial atuação em nível central. Como descritores, utilizaram-se o nome de cada planta da lista RENISUS e Sistema Nervoso Central.

Após a seleção, uma nova busca foi realizada para a obtenção de informações particularizadas sobre cada uma, sendo descrita suas características gerais, envolvimento com o Sistema Nervoso Central e provável mecanismo de ação. Nessas condições, as espécies selecionadas foram *Allium sativum*, *Aloe spp\**, *Artemisia absinthium*, *Calendula officinalis*, *Carapa guianensis*, *Casearia sylvestris*, *Chomilla recutita*, *Croton spp*, *Curcuma longa*, *Erythrina mulungu*, *Passiflora spp\**, *Psidium guajava L*, *Ruta chalepensis* e *Trifolium pratense L*.

### INTRODUÇÃO

A reconhecida variabilidade da vegetação brasileira disponibiliza, gratuitamente, plantas com potencial terapêutico em várias enfermidades. Esse fato, atrelado à herança cultural, principalmente indígena, de uso de ervas para curar doenças, e ao problema econômico, em que parcela considerável da população não tem fácil acesso a profissionais de saúde, acarreta o uso de plantas visando tratar, curar, ou mesmo impedir o desenvolvimento de várias doenças (SOUSA ET AL., 2008). A população leiga, não

raro, acredita ser a capacidade curativa das plantas isenta de malefícios, como toxicidade e interação com outros fármacos ou plantas (NICOLETTI ET AL., 2007, SOUSA ET AL., 2008), usando-as, assim, muitas vezes, descontroladamente, no afã de curar seus males. Coloca a saúde em risco, sem o saber.

Dentre as diversas ações das plantas medicinais, podemos destacar sua ação sobre o Sistema Nervoso Central (SNC) e contra os radicais livres, incluindo as espécies reativas de oxigênio, envolvidas no processo de dano celular e envelhecimento cerebral, levando às doenças degenerativas (RAHMAN, 2003). Radicais de oxigênio e peroxidação lipídica são de suma importância no dano ao SNC e na neurotoxicidade, ocasionando, por exemplo, doença de Alzheimer e de Parkinson, epilepsia e aterosclerose (CHUN-HUI ET AL., 2007).

Assim, é de interesse elevar o consumo de substâncias com efeito antioxidante, presentes em abundância em muitas plantas medicinais. Antioxidantes particularmente importantes nas plantas são os polifenóis, principalmente flavonóides, conferindo, a muitas, ação protetora em doenças como câncer, além de enfermidades neurodegenerativas e coronarianas (RAHMAN, 2003) e estabilizando ácidos graxos livres (CANDAN ET AL., 2003). Além dos efeitos citados, dentre outros, várias plantas apresentam efeito analgésico central (ALMEIDA, NAVARRO & BARBOSA-FILHO, 2001), devendo-se, aqui, atentar para o abuso.

Em fevereiro de 2009, o Ministério da Saúde disponibilizou uma lista com 71 plantas medicinais contemplando, então, a Relação Nacional de Plantas Mediciniais de Interesse ao Sistema Único de Saúde (RENISUS), visando ao desenvolvimento de medicamentos fitoterápicos e uso no nosso Sistema Único de Saúde (SUS) (BRASIL, 2009).