

## INALAÇÃO DE PRODUTOS DA PIRÓLISE DO CRACK AUMENTA A SUSCEPTIBILIDADE DO TECIDO NERVOSO A CRISES EPILÉPTICAS VIA REDUÇÃO DA ACETILCOLINESTERASE

**Cibelle M. Bastos-Cavalcante**<sup>1</sup>, Jucilene F. Santos<sup>2</sup>, Amanda L. D. Pacheco<sup>1</sup>, Igor. S. Melo<sup>2</sup>, Shirley. R. Silva<sup>3</sup>, Vanessa F. M. Serejo<sup>3</sup>, Maísa A. Costa<sup>2</sup>, Jaqueline M. Silva<sup>4</sup>, Sônia S. Machado<sup>4</sup>, Alexandre U. Borbely<sup>5</sup>, Olagide W. Castro<sup>6</sup>

1 Mestrando do Instituto de Ciências Biológicas da Saúde da UFAL

2 Doutorado do Instituto de Ciências Biológicas da Saúde da UFAL

3 Iniciação Científica do Instituto de Ciências Biológicas da Saúde da UFAL

4 Doutor do Instituto de Química e Biotecnologia

5 Doutor do Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde da Ufal

6 ICBS/UFAL Departameto de Fisiologia / Orientador

### Resumo:

O *crack* é uma droga psicoestimulante com alto poder de adicção que pode provocar alterações neurológicas e comportamentais. Estudos em animais tem mostrado que o sistema colinérgico pode desempenhar papel na neurotoxicidade e comportamento induzido pela droga ou inalação de seus metabólitos. O presente trabalho avaliou a atividade da acetilcolinesterase (AChE), comportamento e o limiar para crises epilépticas em ratos machos e fêmeas submetidos a microinjeção de pilocarpina subconvulsivante seguido de exposição da fumaça do *crack*.

**Autorização legal:** protocolo CEUA/UFAL 27/2016

**Palavras-chave:** crises, epilepsia, cocaína

**Apoio financeiro:** UFAL

### Introdução:

O impacto danoso do consumo do *crack* à saúde de seus dependentes vem sendo um dos grandes desafios atuais da saúde pública brasileira (LENAD, 2014). Diversas alterações fisiológicas têm sido associadas ao uso da cocaína, aliado a complicações neurológicas. O *crack* é obtido por meio da pasta base de cocaína (*Erythroxylon coca*) e substâncias alcalinas, além disso, possui a característica de ter custo inferior as demais substâncias psicotrópicas já conhecidas e com efeitos mais devastadores. O *crack* é utilizado por inalação dos vapores resultantes de sua combustão, o que aumenta a probabilidade de dependência quando comparado ao uso intranasal da cocaína (NAKAHARA; ISHIGAMI, 1991). Dados epidemiológicos demonstraram que ocorrem crises epilépticas em pacientes usuários de *crack* e cocaína (PASCUAL-LEONE et al., 1990). A relação entre as crises convulsivas e o consumo desta droga é reforçada pelo fato de que a cocaína atua em vias glutamatérgicas bloqueando a corrente de Na<sup>+</sup> no sistema nervoso central (SNC), estimulando a atividade neuronal excitatória, o que leva a excitotoxicidade e aumento na excitabilidade do tecido nervoso culminando em crises e injúria neuronal. Estudos em humanos relatam que convulsões induzidas por cocaína são mais comuns em indivíduos com histórico de epilepsia, apresentando crises típicas por meio da redução do limiar convulsivo (KRAMER et al., 1990; VOLKOW et al., 2000). Dessa forma, o presente estudo busca avaliar a susceptibilidade e efeitos comportamentais de crises epilépticas e atividade da AChE em ratos e ratas Wistar submetidos a estímulo epileptogênico e em seguida expostos aos produtos da pirólise do *crack*. Os resultados deste estudo poderão contribuir significativamente para elucidação de mecanismos fisiopatológicos promovidos pela utilização do *crack*.

## Metodologia:

Ratos Wistar machos, 12 semanas (n=72 [240-340g]) e Ratos Wistar fêmeas, 12 semanas (n=18 [200-300g]) foram submetidos à cirurgia estereotáxica para implantação de uma cânula intra-hipocampal. Os animais receberam microinjeções de pilocarpina subconvulsivante (PILO [0.75mg/μL]) ou veículo (VEH [salina 0.9%]). Imediatamente após a microinjeção os animais foram individualmente expostos ao ar (AR + PILO) ou 400mg de crack (VEH + CRACK e PILO + CRACK) por 10 min. Foram analisados, número de wet dog shakes (WDS), frequência, duração e gravidade de crises límbicas de acordo com a escala de Racine (1972), durante 120 min após a exposição ao crack. Os machos foram eutanasiados e os hipocampus dissecados e processados em diferentes tempos: Após 10 min (n=24) e 60 min (n=24) do início da exposição. A atividade da AChE no hipocampo foi mensurada como descrito por Ellman et al. (1961) e o total de proteínas foi determinado de acordo com o método de Bradford (1976).

## Resultados e Discussão:

Os machos do grupo PILO + CRACK demonstraram aumento da gravidade de crises límbicas (classes 0-4) em comparação com AR + PILO e VEH + CRACK (classes 0-2). PILO + CRACK mostrou uma maior frequência de crises ( $107.7 \pm 24.41$ ) que AR + PILO ( $24.83 \pm 6.44$ ) e VEH + CRACK ( $11.43 \pm 2.44$ ). Similarmente PILO + CRACK revelou aumento na duração de crises ( $2138 \pm 723,9$ ) quando comparado com AR + PILO ( $442,0 \pm 198,5$ ) e VEH + CRACK ( $11.43 \pm 2.44$ ). O número de WDS aumentou em PILO + CRACK ( $162,79 \pm 45,40$ ) e AR + PILO ( $127,3 \pm 52,73$ ) comparado a CRACK+ VEH ( $8,00 \pm 2,646$ ). O início da crise inicia geralmente durante o uso da cocaína/crack ou imediatamente após. O usuário pode apresentar convulsões mesmo no primeiro uso da droga (SPIVEY; EUERLE, 1990), corroborando com os nossos dados. As fêmeas não exibiram diferenças em nenhum dos parâmetros analisados. A atividade da AChE foi inibida no grupo PILO + CRACK10min ( $0,4060 \pm 0,010$ ) em relação ao grupo Naive10min ( $0,4649 \pm 0,0258$ ) enquanto que nos grupos AR + PILO10min ( $0,4492 \pm 0,0053$ ) e VEH + CRACK10min ( $0,4117 \pm 0,0161$ ) não ocorreu redução significativa da atividade. Nos animais analisados 60 min após exposição houve inibição da AChE, em todos os grupos avaliados.

## Conclusões:

Juntos, essas informações sugerem que a inalação do crack diminui o limiar para crises epiléticas em ratos Wistar machos submetidos à dose subconvulsivante de pilocarpina, provavelmente por meio da inibição de AChE.

## Referências bibliográficas:

KRAMER, L. D. et al. Cocaine-Related Seizures in Adults. **The American Journal of Drug and Alcohol Abuse**, v. 16, n. 3–4, p. 309–317, 1990.

LENAD. Laranjeira [et al.], Ronaldo. **II Levantamento Nacional de Álcool e Drogas - 2012. Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia para Políticas de Álcool e Outras Drogas (INPAD), UNIFESP, 2014.**

NAKAHARA, Y.; ISHIGAMI, A. Inhalation Efficiency of Free-Base Cocaine by Pyrolysis of Crack and Cocaine Hydrochloride. **Journal of Analytical Toxicology**, v. 15, n. June, 1991.

PASCUAL-LEONE, A. et al. Cocaine-induced seizures. n. March, 1990.

SPIVEY, W.; EUERLE, B. Neurologic Complications of Cocaine Abuse. **Emergency Medicine**, v. 19, n. December, p. 1422–1428, 1990.

VOLKOW, N. D. et al. Effects of route of administration on cocaine induced dopamine transporter blockade in the human brain. **Life sciences**, v. 67, n. 12, p. 1507–15, 11 ago. 2000.