



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO  
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO  
INTEGRADO EM MEDICINA**

**MÁRCIO DE SOUSA RODRIGUES VIEGAS**

***COMPLICAÇÕES CARDIOVASCULARES  
ASSOCIADAS AO CONSUMO DE COCAÍNA***

**ARTIGO DE REVISÃO**

**ÁREA CIENTÍFICA DE CARDIOLOGIA**

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:  
PROFESSORA DOUTORA MARIA JOÃO VIDIGAL FERREIRA  
DR. ROGERIO PAIVA CARDOSO TEIXEIRA**

**MARÇO/2010**

## *Índice*

Abreviaturas.....	3
Resumo .....	4
Abstract.....	4
1. Introdução.....	5
2. História e enquadramento social.....	5
3. Farmacologia da cocaína .....	7
4. Consequência Cardiovasculares do consumo de cocaína.....	9
4.1. Isquémia / Enfarte agudo do miocárdio .....	9
4.2. Arritmias cardíacas.....	12
4.3. Cardiomiopatia e Hipertrofia Ventricular Esquerda .....	13
4.4. Dissecção da aorta.....	14
4.5. Endocardite.....	15
4.6. Cocaína e Morte súbita.....	15
5. Diagnóstico.....	17
5.1. ECG .....	18
5.2. Marcadores enzimáticos cardíacos.....	20
5.3. Cintigrafia de Perfusão.....	20
5.4. Ecocardiograma.....	20
5.5. Angiografia.....	21
6. Tratamento.....	22
6.1. Baixo risco de EAM.....	22
6.2. Elevado risco de EAM .....	23
6.3. Abordagem terapêutica inicial para SCA.....	24
6.3.1.Fármacos de 1ª linha .....	24

6.3.2.Fármacos de 2ª linha .....	25
6.3.3.Controvérsia – bloqueadores $\beta$ .....	26
6.3.4.Trombólise Vs Intervenção coronária .....	27
6.4. Taquiarritmias ventriculares induzidas por cocaína.....	28
6.5. Prevenção secundária .....	29
7. Conclusão .....	30
8. Bibliografia.....	31

## ***Abreviaturas***

**AHA** – *American Heart Association*

**BEC** - Bloqueadores da entrada do cálcio

**BZD** – Benzodiazepina

**CK** – Creatinaquinase

**CK-MB** – Creatinaquinase MB

**EAM** – Enfarte agudo do miocárdio

**ECG** - Electrocardiograma

**HTA** – Hipertensão arterial

**HVE** – Hipertrofia Ventricular esquerda

**ICP** – Intervenção coronária percutânea

**SCA** – Síndrome coronária aguda

**SU** – Serviço de Urgência

## ***Resumo***

A cocaína, é actualmente, a segunda droga ilícita mais consumida na Europa e a que mais frequentemente se associa a complicações médicas. As complicações cardiovasculares são as mais comuns, particularmente na forma de isquémia do miocárdio, estando, muitas vezes na origem enfarte agudo do miocárdio. O seu consumo pode originar também de arritmias, miocardiopatias e morte súbita. A pré-cordialgia após consumo de cocaína num indivíduo jovem e sem outros factores de risco cardiovasculares aparentes é a apresentação clínica mais comum. Foi nosso objectivo rever a bibliografia sobre os efeitos cardiovasculares decorrentes do consumo de cocaína e sua abordagem diagnóstica e terapêutica.

Palavras chave: Cocaína; Pré-cordialgia; Enfarte agudo do miocárdio; Síndrome coronária aguda; Vasoespasmo.

## ***Abstract***

Cocaine is the second most used illegal drug in Europe and is associated with medical several consequences. Cardiovascular complications are common, particularly myocardial ischemia and infarction. It's consumption can also lead to arrhythmias, cardiomyopathy and sudden death. Chest pain after cocaine use, in young people without other apparent cardiovascular risk factors, is a frequent presentation. Our objective was to review the literature on the cardiovascular effects of cocaine, it's diagnosis and treatment.

Keywords: Cocaine; Chest pain; Acute myocardial infarction, acute coronary syndrome; Vasospasm.

## **1- Introdução**

O consumo da planta *Erythroxylon Coca*, vulgarmente conhecida como cocaína está associado à história da América do Sul e à cultura Inca. Sabe-se que as folhas de Coca, eram utilizadas em rituais religiosos sendo-lhes atribuídas propriedades mágicas. A relação do seu uso a um sentimento de bem-estar, força e poder levou a uma generalização do seu consumo, que ultrapassou fronteiras, costumes e classes sociais, sendo actualmente uma das drogas mais consumidas com consequências patológicas graves. A cocaína é encontrada sobretudo em 2 formas distintas: base livre ("*crack*") e o cloridrato de cocaína. O seu uso relaciona-se com efeitos sistémicos decorrentes da toxicidade aguda e crónica. O sistema cardiovascular é particularmente atingido com a ocorrência de isquémia do miocárdio, nomeadamente na forma de enfarte agudo do miocárdio (EAM), mas também de arritmias, miocardiopatias e morte súbita (Egred M 2005).

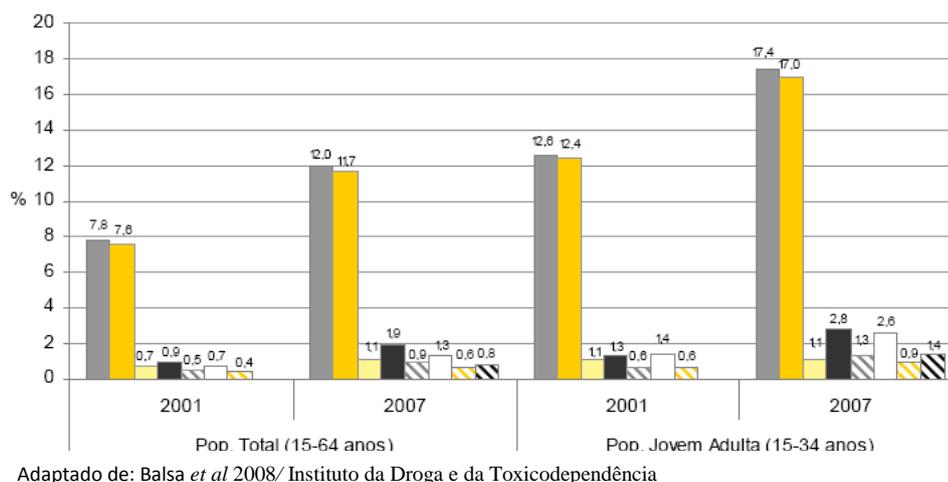
Com esta revisão de literatura pretende-se fornecer uma perspectiva dos efeitos cardiovasculares agudos e crónicos inerentes ao consumo de cocaína e as suas consequências, assim como uma abordagem diagnóstica e terapêutica das complicações, focando as diferenças face ao doente não consumidor de cocaína.

## **2- História e Enquadramento social**

A cocaína, cujo uso remonta a cerca de 1200 anos pelos povos nativos da América do Sul, foi isolada da planta pela primeira vez por Albert Niemann, em 1860, dando-lhe o nome pela qual a conhecemos hoje (Oczna 2007). Os primeiros estudos relativamente aos efeitos e possíveis aplicações da cocaína nos humanos foram publicados em 1880 por Basil von Anrep (Oczna 2007). A primeira utilização desta

substância em medicina, pelo seu efeito anestésico local foi feita em oftalmologia por Carl Koller em 1884 (Oczna 2007). Na segunda metade do século XIX, a cocaína ganhou grande popularidade por toda a Europa, sendo elogiada por várias figuras históricas da altura. Sigmund Freud era um também um forte entusiasta do uso da cocaína, publicando vários estudos em que recomendava a sua aplicação em medicina para alívio da fadiga e aconselhando o seu uso para pacientes com problemas psíquicos. No final desse século, começaram no entanto, a surgir sintomas psicóticos e depressivos, relatos de intoxicações e mortes associados ao consumo de cocaína. Em 1914, perante vários relatos de dependência, a seu fabrico, distribuição e posse passou apenas a ser permitido para fins medicinais. (James H Jones 2005). O consumo declinou abruptamente, mantendo-se estável durante algum tempo. Recentemente contudo, assiste-se a um incremento no uso desta substância. Na Europa, segundo estudos epidemiológicos a cocaína aparece como a segunda droga com maior prevalência de consumo, apenas sendo superada pela *cannabis*. De acordo com o II Inquérito Nacional ao Consumo de Substâncias Psicoactivas na População Portuguesa realizado em 2007, realizado pelo Instituto da Droga e da Toxicodependência, a nossa situação é semelhante. De acordo com os resultados obtidos a cocaína surgiu como a segunda droga preferencialmente consumida pelos portugueses, tanto na população total (15-64 anos) como na população jovem adulta (15-34 anos). Comparando os resultados obtidos no primeiro inquérito (2001) e o segundo, constatou-se também um aumento das prevalências de consumo de cocaína ao longo da vida na população total e na população jovem adulta com 1,9% e 2,8%, respectivamente (Instituto da Droga e da Toxicodependência 2008).

**Figura 1 – Prevalências de consumo ao longo da vida, por tipo de droga.**



### 3- Farmacologia da cocaína

A cocaína (benzoilmetilecgonina) é um alcalóide extraído das folhas da coca (*Erythroxylon coca*) e está disponível principalmente em duas formas: cloridrato de cocaína e base livre. O cloridrato de cocaína é um sal obtido por reacção da cocaína com o ácido clorídrico. É muito estável e solúvel em água pelo que pode ser administrado por inalação, via oral ou através da via endovenosa. Este sal quando aquecido decompõe-se, razão pela qual ele não é fumado. A forma base livre (*crack*), tal como o nome indica, é a forma básica de cocaína, em oposição à forma de sal de cloridrato de cocaína. Esta resulta do processamento da cocaína com amónia ou bicarbonato de sódio e é insolúvel em água, vaporizando a baixas temperaturas o que a torna adequada para ser fumada, ao contrário da forma de cloridrato de cocaína, que é extremamente solúvel em água e que se decompõe a temperaturas próximas às da sua combustão (Egred M 2005).

A cocaína é bem absorvida por todas as membranas mucosas, variando a sua farmacocinética de acordo com a via de administração (Quadro 1). A sua metabolização dá-se a nível hepático, dando origem várias substâncias, sendo os principais: a enzoilecgonina, ecgonina, ecgonina metil-éster, norcaina (potente vasoconstrictor). A sua excreção é por via renal.

A cocaína actua a nível pré-sináptico, onde bloqueia a recaptação de dopamina, norepinefrina e serotonina. Deste modo, vai originar um aumento destes neurotransmissores na fenda sináptica que se repercute numa sensação intensa de prazer, efeito dopaminérgico e um intenso efeito simpaticomimético por aumento do estímulo dos receptores  $\alpha$ ,  $\beta_1$  e  $\beta_2$  adrenérgicos (RG Williams 1996) (Filip M 2005). A cocaína actua também nos canais de sódio, bloqueando-os, interferindo desta forma com a propagação dos potenciais de acção. Através deste mecanismo, vai actuar de forma semelhante aos anti-arrítmicos classe I a nível cardíaco e também como anestésico local (O'Leary ME 2002) (Xiao YF 2004).

**Quadro 1 - Farmacocinética da cocaína de acordo com a via de administração**

Via de administração	Início da acção	Pico do efeito	Duração da acção
Inalação (fumado)	3-5 segundos	1-3 minutos	5-15 minutos
i.v.	10-60 segundos	3-5 minutos	20-60 minutos
Intranasal	1-5 minutos	15-20 minutos	60-90 minutos
Gastrointestinal	Até 20 minutos	Até 90 minutos	Até 180 minutos

Adaptado de: "Cocaine and the heart.", Egred M *et al*, 2005.

## **4- Consequências Cardiovasculares do consumo de cocaína**

### **4.1. Isquemia / Enfarte agudo do miocárdio**

A queixa de dor torácica é o sintoma mais frequentemente referido após consumo de cocaína, perfazendo cerca de 56% de todas as admissões hospitalares ao seu consumo (H. R. Hollander JE 1994). Esta associação tem sido referida em vários estudos. Existem estudos que descrevem que o uso regular de cocaína em jovens entre 18 e 45 anos aumenta consideravelmente o risco de enfarte agudo do miocárdio (Qureshi AI 2001). Um estudo de Aslibekyan *et al* (Stella Aslibekyan 2008) conclui também que existe uma associação entre o uso de cocaína e o EAM e que o consumo crónico promove ainda mais essa associação, principalmente na população mais jovem. Num estudo prospectivo, de Hollander *et al*, (W. J. Hollander JE 2000), com 250 doentes com idades de  $33,5 \pm 8,5$  anos e com história de consumo de cocaína que se dirigiram ao Serviço de Urgência (SU) com dor pré-cordial verificou-se que a incidência de EAM foi de 6%. Numa outra análise, esta retrospectiva, a taxa de EAM após consumo de cocaína foi também de 6% em doentes com dor pré-cordial (H. R. Hollander JE 1994). Existem outros estudos contudo, que apresentam resultados com menores taxas de incidência de EAM associado ao consumo de cocaína. Num outro estudo prospectivo com 293 doentes com sintomas sugestivos de síndrome coronária aguda (SCA) foi encontrada uma incidência de apenas 0.7% de EAM induzido por cocaína. (F. S. Feldman JA 2000). Assim, embora os vários estudos elaborados sobre o tema não cheguem a um consenso sobre a quantificação exacta da relação entre a incidência de EAM e o consumo de cocaína, a grande maioria conclui que esta associação existe.

A origem do EAM associado ao consumo de cocaína é multifactorial. A cocaína, ao bloquear a recaptação de norepinefrina conduz a um aumento dos níveis deste

neurotransmissor e dos seus efeitos  $\alpha$  e  $\beta$  adrenérgicos. Há assim um aumento da contractilidade e frequência cardíaca, pelo aumento do influxo de cálcio para os miócitos cardíacos, facilitando a utilização deste pelo complexo troponina-actina-miosina, associada a uma elevação da tensão arterial devido ao efeito vasoconstritor sistémico. Estes efeitos simpáticomiméticos vão originar uma maior necessidade de oxigénio por parte do miocárdio, contribuindo para a isquémia cardíaca. A estimulação simpática, nomeadamente  $\alpha$ -adrenérgica tem também repercussões a nível coronário, uma vez que se associa a um aumento dos níveis de endotelina-1 e a uma diminuição da produção de óxido nítrico promovendo vasoespasmo coronário (Pozner CN 2005). De realçar que muitos dos consumidores de cocaína também fumam tabaco e que a combinação destas duas substâncias tem um efeito sinérgico, originando uma maior frequência cardíaca e vasoconstricção.

A cocaína tem também efeitos trombogénicos, facultando a activação e agregação plaquetar, aumentando a deposição de fibrina, provocando alteração dos factores de coagulação e disfunção endotelial, predispondo assim a formação de trombos (C M Heesch 2000) (James H Jones 2005) (Wright NM 2007).

O consumo continuado de cocaína associa-se também a um efeito pró-aterosclerótico independentemente de outros factores risco (Roberto Patrizi 2006). Vários estudos baseados em autópsias têm demonstrado doença aterosclerótica acelerada em jovens com história de consumo crónico de cocaína independentemente de outros factores de risco (Michael B. Erwin 2004). Numa análise em que se comparou a prevalência do aterosclerose coronária em doentes jovens com EAM com ou sem história de consumo de cocaína concluiu que esta era significativamente mais comum nos consumidores de cocaína. Demonstrou-se ainda que a aterosclerose associada ao consumo de cocaína era de forma geral mais severa e difusa do que em doentes sem

história de consumo (Patrizi R 2006). Shane Darke *et al* (Darke S 2006), compararam a incidência de patologia cardíaca nos óbitos atribuídos ao consumo da cocaína, opiáceos e na ausência de história de consumo de drogas, em idades compreendidas entre os 33 e 35 anos, verificando que o grupo de consumidores de cocaína possuía aterosclerose coronária e com maior gravidade, nomeadamente a nível da artéria descendente anterior. Contudo, Pletcher *et al* ao comparar a associação entre consumo de cocaína e calcificação coronária, um marcador de aterosclerose, conclui que os mecanismos não aterogénicos provavelmente terão uma maior preponderância no SCA associado à cocaína (Pletcher MJ 2005). Também Bamberg *et al*, num estudo com 44 consumidores de cocaína que recorreram ao SU com dor pré predial, concluíram que embora o consumo de cocaína aumente o risco de síndrome coronária aguda, este não é atribuível à presença ou extensão de placas ateroscleróticas (Bamberg F 2009). Os potenciais mecanismos subjacentes a este processo aterosclerótico acelerado são múltiplos, estando relacionados com o efeito directo da cocaína nas células endoteliais. A cocaína provoca lesão directa do endotélio, alterando a sua permeabilidade que por sua vez facilita a deposição das LDL ao nível da íntima. A cocaína parece também provocar uma diminuição da produção endotelial de óxido nítrico (Jiale He 2005), reforçando assim a migração de leucócitos e a expressão de moléculas de adesão, contribuindo também para um processo aterosclerótico acelerado (Michael B Erwin 2004).

A administração de uma dose recreacional de cocaína, origina um aumento da frequência cardíaca de cerca de 30 bpm, elevação da tensão arterial entre 10 a 20 mmHg e alterações cardiovasculares equivalentes às decorrentes de exercício físico moderado, aumentando o consumo de oxigénio. Por outro lado o efeito vasoconstritor coronário, largamente documentado, diminuindo o diâmetro coronário entre 5% a 30% e a trombogénese e a promoção de aterosclerose coronária (Benzaquen 2001) são

mecanismos que contribuem para um menor aporte de oxigénio ao miocárdio. A isquémia resulta assim de um desequilíbrio entre a necessidade que é maior e o aporte que é menor. Deste modo, facilmente se conclui que as alterações fisiopatológicas provocadas pela acção da cocaína actuando isoladamente dificilmente levarão a isquémica miocárdica, sendo portanto a isquémia cardíaca ou o enfarte agudo do miocárdio resultado de uma série de factores que interagem simultâneamente.

#### **4.2. Arritmias cardíacas**

O consumo de cocaína tem sido associado a arritmias cardíacas, que na grande maioria dos casos são transitórias, resolvendo após a completa metabolização da substância e dos seus metabolitos. Existem casos relatados de taquicardia e bradicardia sinusal, arritmias supra-ventriculares, bloqueio de ramo, taquicardia ventricular, fibrilhação ventricular e *Torsades de Pointes* (Egred M 2005).

Existem várias causas arritmogénicas associadas ao consumo de cocaína. O aumento dos níveis de catecolaminas tem efeitos tóxicos no miocárdio, originando lesões de necrose isquémica focais com posterior substituição por fibrose, que vai constituir um substrato para a ocorrência de arritmias (Chakko 2002). Vários estudos têm mostrando também que o consumo crónico de cocaína está associado hipertrofia ventricular esquerda, que é um factor de risco de arritmias ventriculares (Mouhaffel 1995).

O efeito da cocaína ao nível dos canais iónicos dos miócitos encontra-se também na origem de arritmias cardíacas (Bauman JL 2004). O seu efeito bloqueador dos canais rápidos de sódio responsáveis pela fase zero da despolarização cardíaca pode despoletar arritmias cardíacas, agindo de forma semelhante a anti-arrítmicos classe I (Chakko 2002). A cocaína, associa-se também frequentemente a um aumento do intervalo QT,

consequência do seu efeito bloqueador dos canais de potássio, uma alteração electrofisiológica importante devido à sua possível associação com *Torsades de Pointes* e consequente morte súbita cardíaca (Taylor D 2004) (Haigney MC 2006).

#### **4.3. Cardiomiopatia e Hipertrofia Ventricular Esquerda (HVE)**

A insuficiência cardíaca em doentes com história de abuso de cocaína é frequentemente relatada, sendo o enfarte agudo do miocárdio a principal etiologia. Contudo, existem várias descrições de insuficiência cardíaca em consumidores de cocaína sem antecedentes de SCA, com origem em cardiomiopatias. Apesar de se tratar de uma amostra pequena, este facto foi posto em evidência num estudo feito em 33 consumidores habituais de cocaína com sintomas cardíacos e que foram avaliados através de angiografia. Destes, dezoito tinham uma fracção de ejeção inferior a 50%, sendo que seis não possuíam doença coronária associada à insuficiência ventricular esquerda. Destes últimos, quatro possuíam uma fracção de ejeção inferior a 30% (Om A 1992). Aparentemente o efeito oxidante da cocaína ao provocar lesão celular poderá estar na base desta disfunção cardíaca, promovendo o desenvolvimento de miocardiopatia (Moritz F 2003) (Fan L 2009). Estão descritos vários casos de cardiomiopatia dilatada em consumidores crónicos de cocaína, que normalmente resolvem após algum tempo de suspensão do consumo (Howard J. Willens 1994) (Zacà V 2007).

A cocaína ao induzir um estado hiperadrenérgico, pode contribuir para uma miocardite semelhante à encontrada em casos de feocromocitoma. De facto, o seu consumo crónico associa-se a alterações na estrutura do miocárdio semelhantes às encontradas em doentes com esta patologia, tipicamente com lesões necrose focal dos miócitos circundadas por células normais e infiltrados de células inflamatórias. Estas

alterações resultam da exposição crónica a níveis elevados de catecolaminas resultantes do efeito da cocaína a nível pré-sináptico (RA Kloner 1992).

O consumo crónico de cocaína associa-se frequentemente à hipertrofia do miocárdio, principalmente ao nível do ventrículo esquerdo. Num estudo *post-mortem* em consumidores de cocaína, a prevalência de HVE foi de 46% (Rajab R 2008). Noutros estudos, mais antigos, há referência a uma prevalência de 54% em consumidores crónicos de cocaína de raça negra, sendo esta percentagem menor em consumidores de raça branca, com uma prevalência de 18%. De acordo com dados obtidos através de ecocardiografia e estudos *post-mortem*, a massa do ventrículo esquerdo pode aumentar até cerca de 69% e a espessura da parede até 47% (Brickner M 1991) (Willett DL 1995). Os mecanismos subjacentes embora ainda por esclarecer completamente, terão por base o efeito directo da cocaína sobre os miócitos (C. J. Henning RJ 2006). A resposta adaptativa face ao aumento da tensão arterial decorrente da estimulação simpática induzida pela cocaína e referida em estudos animais, pode também induzir as alterações referidas, contudo nos humanos este mecanismo é menos previsível (L. Y. Henning RJ 2003).

#### **4.4. Dissecção da Aorta**

A associação entre o consumo de cocaína e a dissecção da aorta tem sido documentado em vários estudos. Um estudo de Daniel *et al* com 164 pacientes com dissecção aguda da aorta mostrou que 16 (9,8%) desses doentes tinha consumido cocaína nas 24 horas anteriores (Daniel JC 2007). A etiopatogenia da dissecção da aorta é multifactorial, tendo como principal causa as mudanças estruturais induzidas pela hipertensão arterial sistémica, que é potenciada pelos efeitos simpaticomiméticos da cocaína e pelo fumo do tabaco (Priscilla Y. Hsue 2002). Este é um diagnóstico que deve

ser tido em conta em adultos jovens que apresentam dor torácica com história recente de consumo de cocaína.

#### **4.5. Endocardite**

O consumo de cocaína, tal como o consumo em geral de drogas por via intravenosa está associado a um risco elevado de desenvolvimento de endocardite. Contudo, em relação ao consumo de cocaína, ao contrário de outras drogas, as válvulas do lado esquerdo do coração são as mais afectadas. Apesar de as causas para tal ainda não serem totalmente conhecidas, este facto provavelmente deve-se aos efeitos simpaticomiméticos da cocaína que podem originar lesões a nível valvular e vascular que facilitam a invasão bacteriana. (Egred M 2005)

#### **4.6. Cocaína e morte súbita**

Vários estudos fazem referência a uma associação entre o consumo de cocaína e a ocorrência de morte súbita. A principal causa de morte súbita associada à cocaína é o EAM, todavia outros mecanismos podem induzir um risco aumentado de morte súbita, nomeadamente a hipertrofia ventricular esquerda, a microangiopatia, a fibrose miocárdica e a aterosclerose acelerada (Karch 2005) (Lucena J 2010). Na hipertrofia ventricular esquerda associada ao consumo de cocaína a angiogénese não acompanha o crescimento do miocárdio, o que juntamente com a microangiopatia causada pela cocaína origina um défice de perfusão do miocárdio. Este encontra-se portanto num estado isquémico, o que constitui uma base para possíveis arritmias letais (Karch 2005). As arritmias, principalmente quando associadas ao aumento do intervalo QT, são uma causa possível de morte súbita associada ao consumo de cocaína por facilitar a ocorrência de *Torsade de Pointes*, uma arritmia ventricular potencialmente fatal

(Taylor D 2004) (Haigney MC 2006). Nos casos descritos na literatura o bloqueio dos canais de potássio por acção da cocaína só despoleta *Torsade de Pointes* quando existe já um risco acrescido para aumento do intervalo QT, que pode ser adquirido, como hipertrofia e outras alterações estruturais do miocárdio, ou congénito, como a síndrome do QT longo (Khan IA 1999) (Singh N 2001) (Karch 2005).

De acordo com um estudo forense recente, baseado em 668 autópsias de indivíduos acometidos de morte súbita, em 3,1% dos casos existia relação com o consumo de cocaína. Destes, as complicações cardiovasculares constituíam 62% das causas. Este estudo realçou também a associação a hábitos tabágicos e alcoólicos, 76% e 81% respectivamente, que em conjunto poderão estar na origem do desfecho descrito (Lucena J 2010).

## 5- Diagnóstico

A avaliação inicial de uma pré-cordialgia associada ao consumo de cocaína é semelhante à de um doente não consumidor de cocaína.

Clinicamente, de uma forma geral as queixas cardio-respiratórias são as mais comuns, sendo a dor pré-cordial a mais relatada em doentes que consumiram cocaína recentemente, ocorrendo em cerca de 56% dos casos (Brody SL 1990).

A abordagem inicial perante um doente deve basear-se numa história clínica completa e pesquisa de sinais que se possam sugerir uma actividade simpática excessiva. Os doentes que apresentem pré-cordialgia não traumática devem ser sempre questionados sobre o uso de drogas, nomeadamente cocaína, principalmente em adultos jovens sem factores de risco aparentes para doença cardiovascular. Muitas vezes o consumo de drogas é omitido pelo doente, mesmo quando questionado sobre o assunto (Wright NM 2007), como se demonstra num estudo com 318 doentes que recorreram ao SU com dor pré-cordial induzida por cocaína ou anfetaminas, em que cerca de 50% omitiu o consumo destas drogas (Lee MO 2009). Assim em caso de suspeita de associação ao consumo recente de cocaína e uma vez que esta é rapidamente metabolizada, essa hipótese deve ser excluída através da pesquisa qualitativa de metabolitos da cocaína na urina, nomeadamente a benzoilecgonina, que é detectável na urina entre 48 a 72 horas após administração, com um valores cut-off acima 300 ng/mL (McCord J 2008). Esta pesquisa é importante pois a atitude diagnóstica e terapêutica sofre alguns condicionalismos se esta for positiva. Existem também métodos quantitativos, contudo estes são mais dispendiosos e podem ser falaciosos uma vez que o metabolismo e excreção apresentam variações, sendo a sua utilidade relativa (McCord J 2008).

Perante uma pré-cordialgia associada ao consumo de cocaína é crucial a avaliação de um eventual processo isquémico do miocárdio incluindo o EAM, apesar da sua baixa incidência. Contudo, devem considerar-se outros diagnósticos para a dor torácica após consumo de cocaína. A dissecação da aorta, endocardite, miocardite e dor músculo-esquelética poderão ser factores desencadeantes de pré-cordialgia induzida por cocaína. Em caso de inalação de cocaína um pneumotórax, pneumomediastino e pneumopericárdio devem ser investigados também (Hahn IH 2001).

No EAM associado à cocaína, a dor muitas vezes é atípica. Trata-se de um jovem, fumador, com história de consumo recente de cocaína e/ou outra drogas e com poucos factores de risco para doença cardiovascular (Rodríguez-Esteban M 2009). Os primeiros 60 minutos correspondem ao período de maior risco de desenvolver EAM após consumo de cocaína, diminuindo progressivamente o risco após este período (H. R. Hollander JE 1994) (Mittleman MA 1999).

### **5.1. Electrocardiograma (ECG)**

A interpretação do ECG em pacientes com dor pré-cordial associada ao consumo de cocaína pode ser problemática, podendo ter um valor diagnóstico limitado no que se refere ao EAM. Num estudo feito em 112 adultos jovens (entre 18 e 35 anos) com pré-cordialgia com ou sem associação à cocaína, de Hollander JE *et al*, encontrou diferença significativa nos traçados electrocardiográficos entre os dois grupos. Ambos eram caracterizados pela presença de uma elevada taxa de anormalidades, 56% no grupo de controlo e de 84% no grupo consumidor de cocaína, sendo que 43% dessas alterações correspondiam a uma elevação do segmento ST superior a 0.1mV em mais do que duas derivações na ausência de EAM. Em doentes com EAM induzido por cocaína, o ECG teve uma sensibilidade de 35,7%, uma especificidade de 89.9%, um valor preditivo

positivo de 17,9% e valor preditivo negativo de 95,8% para o diagnóstico de EAM (H. R. Hollander JE 1994).

Num estudo recente de Mohamad T et al que incluiu 97 indivíduos e que pretendia avaliar o espectro das alterações eletrocardiográficas e angiográficas em doentes com pré-cordialgia associada ao consumo de cocaína foi encontrada uma elevação do segmento ST em 32% dos pacientes. Foi feita angiografia a 66 desses doentes, tendo sido demonstrada doença coronária obstrutiva em 82%. Verificou-se que as alterações electrocardiográficas na grande maioria dos casos não apresentavam correlação em relação à localização ou severidade da obstrução. Por outro lado, em cerca de 1/5 dos pacientes, havia sugestão de necrose miocárdica por elevação da troponina cardíaca na ausência de resultados positivos no ECG. Outras alterações incluindo depressão do segmento ST, inversão da onda T, hipertrofia ventricular esquerda, bloqueios de condução e / ou cicatrizes de EAM antigos foram também detectadas em mais de 80% dos casos (N. A. Mohamad T 2009).

Dadas as alterações passíveis de serem encontradas no ECG de um indivíduo jovem, como a HVE, os padrões de repolarização anormais, a distinção entre normal e patológico nem sempre é fácil. Em jovens é comum encontrar alterações decorrentes de repolarização precoce, principalmente na raça negra, que se traduz no ECG por uma elevação do ponto J que pode ser erradamente confundido com um supradesnivelamento ST patológico (Howard J. Willens 1994). A prevalência desta variante do normal em jovens é de cerca de 1% a 2%, estando presente entre 13% a 48% dos jovens que recorrem ao serviço de urgências com dor-précordeal (Riera AR 2008).

## **5.2. Marcadores enzimáticos cardíacos**

Tal como acontece com o ECG, a interpretação do doseamento dos biomarcadores cardíacos pode ser difícil. O consumo de cocaína resulta em hipertermia, num aumento da actividade do músculo-esquelético e em rbdomiólise, o que pode relacionar-se com valores aumentados de mioglobina, CK total e CK-MB em consumidores de cocaína mesmo na ausência de EAM (L. M. Hollander JE 1998) (McLaurin M 1996). Neste contexto, o doseamento da troponina pode ser mais específica. Contudo, segundo um estudo de Kontos *et al*, a CK-MB e a troponina cardíaca sérica têm sensibilidades semelhantes nestes doentes, 16% e 18%, respectivamente (A. F. Kontos MC 2002).

## **5.3. Cintigrafia de perfusão**

A cintigrafia de perfusão do miocárdio com Tc99m, poderia ser útil em casos com sintomatologia atípica e ECG não diagnóstico, contudo tem uma aplicação clínica escassa dada a dificuldade de utilização nos serviços de urgência. Segundo Kontos *et al* uma cintigrafia de perfusão precoce poderia no entanto ser uma alternativa válida para avaliação do doente (S. K. Kontos MC 1999).

## **5.4. Ecocardiografia**

Vários estudos demonstram que o consumo crónico de cocaína se associa a hipertrofia ventricular esquerda (Willett DL 1995) (L. Y. Henning RJ 2003) (C. J. Henning RJ 2006), encobrendo assim anomalias da motilidade da parede cardíaca e diminuindo a utilidade deste exame para a pesquisa de isquémia/enfarte do miocárdio nestas situações (McCord J 2008). A ecocardiografia permite ainda avaliar a função

sistólica e diastólica, assim como possíveis alterações valvulares que poderão influenciar a estratégia terapêutica (McCord J 2008).

Segundo Dribben *et al* a ecocardiografia de stress com dobutamina, em doentes com pré-cordialgia que não apresentem sinais de toxicidade por cocaína em curso, além de segura, tem especial vantagem nas situações em que o ECG não é diagnóstico (Dribben WH 2001).

### **5.5. Angiografia**

Num estudo de Kontos *et al*, com 743 doentes com dor pré-cordial associada ao consumo de cocaína, 90 foram submetidos a angiografia coronária que demonstrou doença significativa (> 50% de estenose) em 50% dos casos. Destes, 32% tinham doença de um vaso, em 10% verificava-se doença de dois vasos e em 5,6% doença com envolvimento dos três ramos principais. Dos doentes com EAM confirmado, 77% apresentou estenose vascular significativa na angiografia. Dos doentes sem EAM, em apenas 35% se verificou este facto (J. R. Kontos MC 2003). Num outro estudo (N. A. Mohamad T 2009) que incluiu 66 doentes com história recente de consumo de cocaína e com sintomas sugestivos de síndrome coronário agudo a angiografia mostrou obstrução coronária em 82%.

Com o desenvolvimento da ultrassonografia intra-vascular e a tomografia computadorizada foi possível demonstrar pequenas lesões intravasculares não detectadas pela angiografia, tendo diminuindo a prevalência de 6% a 12% de EAM com coronárias normais na angiografia para cerca de 1% com a avaliação facultada através destes métodos (Bounhoure JP 2007).

## 6. Tratamento

Segundo indicações recentes da *American Heart Association* (AHA) a primeira atitude perante um doente que recorre ao SU por dor pré-cordial após consumo de cocaína é a estratificação do risco para EAM. Faz-se através de ECG e do doseamento de biomarcadores de lesão cardíaca e visa diminuir o número de internamentos, evitando gastos e consumo de recursos (McCord J 2008), já que a incidência de EAM induzido pelo consumo de cocaína, segundo vários estudos é cerca de 6% (H. R. Hollander JE 1994) (C. C. Weber JE 2000).

### 6.1. Baixo risco de EAM

Actualmente, segundo a AHA (McCord J 2008), em doentes que recorrem ao SU por dor pré-cordial associada ao consumo de cocaína, que apresentem baixo risco de doença coronária aguda subjacente, preconiza-se um período de observação clínica de 9 a 12 horas com monitorização seriada através do ECG e do doseamento dos biomarcadores cardíacos.

Num estudo de prospectivo que incluiu 344 indivíduos, Weber *et al*, (S. F. Weber JE 2003) verificaram que 42 (12%) dos doentes com pré-cordialgia após consumo de cocaína apresentaram indicadores de elevado risco na admissão do serviço de urgência: supra ou infradesnivelamento ST (>1mm), elevação das enzimas cardíacas, dor pré-cordial recorrente ou instabilidade hemodinâmica. Posteriormente o EAM confirmou-se em 10 dos doentes, sendo diagnosticada angina instável noutros 10 casos. Os restantes indivíduos do estudo, de baixo risco, foram observados durante um período de 6 a 12 horas com monitorização com ECG e doseamento seriado da troponina I, sendo administrado ácido acetilsalicílico em 93% dos doentes, nitratos em 90% e benzodiazepinas (BZDs) em 30%. Neste grupo detectou-se EAM não fatal em 1,6% dos

indivíduos avaliados, sendo submetidos a angiografia coronária, que demonstrou doença coronária em 3 doentes e coronárias normais num outro. Após 30 dias de observação constatou-se que, neste grupo, não ocorreram mortes de origem cardiovascular, havendo a registar 4 casos de EAM não mortal. Através deste estudo conclui-se que em doentes com pré-cordialgia associada ao consumo de cocaína que não possuam alterações clínicas, analíticas ou electrocardiográficas sugestivas de alto risco para EAM não é mandatório o internamento hospitalar.

## 6.2. Elevado risco de EAM

Existem poucos estudos randomizados no que se refere às diferentes estratégias de tratamento para a dor pré-cordial induzida por consumo de cocaína, sendo estes casos

tratados de forma semelhante aos que não se associam ao consumo de cocaína, todavia com algumas diferenças.

Baseando-se em estudos animais, análises de resultados de cateterização cardíaca, estudos observacionais, casuísticas e relatos de casos clínicos, a AHA propõe como estratégias terapêuticas iniciais as indicadas na figura 3 com diferentes graus de recomendação e nível de evidência.

(McCord J 2008)

Terapêutica	Classificação da Recomendação/Nível de Evidência
Benzodiazepinas	I/B
Aspirina	I/C
Nitroglicerina	I/B
BEC	IIb/C
Fentolamina	IIb/C
Bloqueadores Beta	III/C
Labetolol	III/C

Figura 3 - retirado de: *Management of cocaine-associated chest pain and myocardial infarction: a scientific statement from the American Heart Association Acute Cardiac Care Committee of the Council on Clinical Cardiology.*

## **6.3 Abordagem terapêutica inicial para SCA**

### **6.3.1. Fármacos de 1ª linha**

De acordo com as recomendações da AHA o tratamento de primeira linha em doentes com dor torácica associada ao consumo de cocaína com alterações no ECG sugestivas de processo isquémico, inclui aspirina, nitratos e adicionalmente benzodiazepinas, grupo farmacológico de segunda linha no tratamento de doença coronária aguda clássica, isto é, não associada ao consumo de cocaína.

#### **6.3.1.1. Benzodiazepinas**

Em casos de dor torácica associada induzida por cocaína as benzodiazepinas têm indicação para serem administradas precocemente (H. T. Hollander JE 2006) (McCord J 2008). Este grupo de fármacos tem uma função ansiolítica, podendo reduzir a agitação psicomotora do doente sob o efeito de cocaína. Assim, de forma indirecta reduz também a tensão arterial e a frequência cardíaca decorrentes da estimulação simpática da cocaína, resultando assim numa diminuição das necessidades de oxigénio do miocárdio. (James H Jones 2005) Vários estudos têm sido realizados comparando a eficácia das benzodiazepinas em relação aos nitratos em doentes com clínica sugestiva de doença coronária aguda devido à cocaína. Estes dois grupos de fármacos parecem ter eficiência semelhante na redução da dor (Baumann BM 2000). Um outro estudo conclui que em conjunto, os nitratos e as benzodiazepinas têm maior eficácia no alívio da dor torácica do que a sua administração isolada (Honderick T 2003). Segundo Bhangoo *et al* as benzodiazepinas terão maior vantagem que os nitratos quando existem alterações do SNC (Bhangoo P 2006). Num estudo de Heard *et al*, a olazepina parece diminuir a mortalidade por intoxicação aguda com cocaína (Heard KJ 2009).

### **6.3.1.2. Aspirina e nitratos**

A aspirina é administrada devido aos seus conhecidos efeitos anti-agregantes, diminuindo a formação de trombos e os nitratos pelos seus efeitos vasodilatadores, contrariando o efeito vasoconstritor da cocaína (Egred M 2005).

## **6.3.2. Fármacos de 2ª linha**

### **6.3.2.1. Bloqueadores dos canais de cálcio (BECs)**

A terapêutica com bloqueadores dos canais de cálcio surge como uma segunda linha de intervenção em SCA associada ao consumo de cocaína, em doentes que não respondem às benzodiazepinas e aos nitratos (McCord J 2008). Existem estudos que demonstram efeitos benéficos destes fármacos em casos de dor torácica associada ao consumo de cocaína, diminuindo o vasoespasma (Negus BH 1994). Os BECs têm demonstrado também efeito benéfico na isquémia do miocárdio pela sua acção inotrópica negativa. Estão contudo, associados a alguma toxicidade a nível do SNC, devendo ser administrados com precaução e sob o efeito neuroprotector das benzodiazepinas (Pozner CN 2005). De realçar, que em casos em que se evidencia insuficiência cardíaca ou disfunção ventricular esquerda deve evitar-se o uso de verapamil e diltiazem.

### **6.3.2.2. Fentolamina**

Teoricamente, sendo um antagonista alfa selectivo, a fentolamina pelo seu efeito vasodilatador pode ser uma hipótese na hipertensão causada pelo efeito vasoconstritor da cocaína. Existem alguns relatos de casos de SCA associada à cocaína, em que a administração de fentolamina após falência do tratamento convencional se mostrou eficaz (C. W. Hollander JE 1992) (Chan GM 2006). Segundo as recomendações da

AHA é um fármaco de segunda linha no tratamento da SCA associada ao consumo de cocaína. (McCord J 2008)

### **6.3.3. Controvérsia - bloqueadores $\beta$**

Vários estudos sobre a utilização de bloqueadores  $\beta$  em casos de doença coronária aguda induzida pela cocaína têm sido feitos. Usados classicamente como 1ª linha terapêutica nos casos de SCA, quando a isquemia ocorre associada ao consumo de cocaína o uso destes fármacos tem gerado alguma controvérsia. Tradicionalmente, apesar de poderem reduzir a hipertensão arterial e a taquicardia, o seu uso tem sido evitado devido ao pressuposto de que na fisiopatologia da SCA, associada ao consumo de cocaína, o espasmo coronário é um importante desencadeante e que o bloqueio dos receptores  $\beta$  poderá originar um agravamento da vasoconstrição por maior estimulação dos receptores alfa (Richard A. Lange 2001) (Ayan Sen 2006).

Segundo um estudo observacional de Mohamad *et al* a manutenção ou iniciação de bloqueadores  $\beta$  após a admissão hospitalar com dor torácica associada à cocaína parece aumentar a probabilidade de desenvolver EAM. A incidência foi de 23,3% nos casos em que foram administrados bloqueadores  $\beta$ , diminuindo para 10,7% quando não se administraram estes fármacos (K. A. Mohamad T 2008). Existem ainda referências a casos clínicos de agravamento da dor pré-cordial após administração de bloqueadores  $\beta$  (Izquierdo Gómez MM 2009) (Fareed FN 2007). No entanto, Dattilo *et al*, num estudo com 348 doentes com dor torácica associada ao consumo de cocaína, demonstrou uma menor incidência de EAM nos doentes tratados com bloqueadores  $\beta$  (6,1%) em comparação com os indivíduos não submetidos a esta terapêutica (26,0%). Também a taxa de mortalidade foi menor nos doentes tratados com bloqueadores  $\beta$  (1,7%) comparativamente ao grupo controlo (4,5%) (Dattilo PB 2008).

Os estudos existentes com esmolol, bloqueador  $\beta_1$  selectivo, desaconselham o seu uso nas complicações cardiovasculares induzidas pela cocaína (Sand IC 1991). O labetalol, pelo seu efeito antagonista  $\alpha_1/\beta$  poderia em teoria ser útil nestes casos. Contudo, apesar de reduzir a pressão arterial sistémica e a frequência cardíaca não promove melhoria sintomática, reduzindo pouco significativamente a vasoconstrição induzida pela cocaína (Sofuoglu M 2000) (Boehrer JD 1993). Estudos com o carvedilol, outro antagonista  $\alpha_1/\beta$  não foram ainda efectuados.

#### **6.3.4. Trombólise vs Intervenção coronária em EAM associado à cocaína**

O uso de terapêutica trombolítica em casos de EAM associado ao consumo de cocaína é controverso, devendo ser usado apenas quando a terapêutica farmacológica de primeira linha não é eficaz e na impossibilidade de revascularização por cateterismo cardíaco. Existem, no entanto, estudos que evidenciam benefício da trombólise em casos de EAM induzido pela cocaína (Inyang 1999) (Boniface KS 2000). Por um lado existe a dúvida sobre a sua eficácia, uma vez que a etiologia do EAM nestas situações como já foi descrito, é de origem multifactorial, sendo a trombose apenas um dos possíveis mecanismos desencadeantes e desempenhando a vasoconstrição um importante papel. Acresce-se ainda que este tipo de terapêutica tem riscos hemorrágicos que, nomeadamente de hemorragia intra-cerebral (Hahn IH 2001). A dissecção aguda da aorta, relatada em vários estudos em associação ao consumo de cocaína e uma possível causa de dor torácica nestes doentes, é uma contra-indicação evidente para a trombólise, sendo portanto necessário a exclusão desta patologia antes da aplicação da terapêutica trombolítica (Rezkalla SH 2007).

De acordo com as orientações mais recentes nos casos de EAM confirmado é recomendada a intervenção coronária percutânea (McCord J 2008). A revascularização

coronária tem como grandes vantagens a ausência dos riscos associados à terapêutica trombolítica (Fazel R 2009) sendo eficaz qualquer que seja o mecanismo desencadeante predominante (Mongeon FP 2008). Segundo uma casuística de Sharma AK *et al* a intervenção percutânea em casos de EAM secundário à cocaína, independentemente do mecanismo fisiopatológico subjacente, é segura e apresenta elevadas taxas de sucesso (Sharma AK 2002).

Embora a ICP (intervenção coronária percutânea) pareça ser eficaz e segura a curto prazo, parece existir um risco aumentado para trombose do *stent* nestes doentes. Num estudo de Scott A. McKee *et al*, 9 meses após colocação de *stent* por EAM em consumidores de cocaína, a trombose aconteceu em 7.6% dos casos contra 0,6% do grupo controlo (Scott A. McKee 2007). Resultados semelhantes foram obtidos por Singh *et al*, com uma incidência de 5% de trombozes em consumidores de cocaína (Singh S 2007). Num outro estudo, com 247 doentes submetidos a ICP com colocação de *stent* foi avaliada a incidência de trombose 45 dias após o procedimento. Deste grupo, 12 indivíduos eram consumidores de cocaína e destes, em 33% houve trombose do *stent* contra 0,85% nos restantes casos (Chase M 2007). Com generalização da ICP com colocação de *stents* em consumidores de cocaína, parece ser necessário avaliar se esta será a opção mais eficaz neste grupo específico de doentes em que a adesão à terapêutica anti-agregante após a alta é relativamente baixa e em que a taxa de recorrência de consumo de cocaína é significativa.

#### **6.4. Taquiarritmias ventriculares induzidas por cocaína**

No tratamento de arritmias induzidas por cocaína é necessário avaliar o tempo que decorreu desde o consumo e o início da arritmia. As arritmias que ocorrem algumas horas após o consumo, normalmente, são secundárias à isquémia, sendo o seu

tratamento baseado na resolução do processo isquémico (McCord J 2008). As arritmias ventriculares que têm início precoce após o consumo de cocaína têm como mecanismo desencadeante o bloqueio dos canais de sódio, sendo nestes casos aconselhado o tratamento com bicarbonato de sódio, usado também em arritmias causadas por anti-arrítmicos classe I cujo mecanismo se assemelha. A lidocaína poderá ser usada se a arritmia for refractária ao tratamento com bicarbonato de cálcio. Contudo, existem estudos animais que demonstram que a sua administração pode resultar em toxicidade do sistema nervoso central e agravamento da arritmia. Em relação à amiodarona, não existem dados que comprovem a eficácia e segurança nestes casos (McCord J 2008) (Kalimullah EA 2008).

#### **6.5.Prevenção secundária**

Os princípios da prevenção secundária nos casos de EAM associado à cocaína são semelhantes aos indicados quando não existe associação, contudo com ligeiras particularidades. A utilização a longo prazo de bloqueadores  $\beta$  devido às elevadas taxas de recidiva deve ser ponderada. Estão indicados preferencialmente em casos de antecedentes de EAM e miocardiopatia com comprometimento da função sistólica ou arritmias ventriculares, desde que exista um abandono efectivo do consumo de cocaína (McCord J 2008).

A cessação do consumo de cocaína tem um papel preponderante na prevenção de novo episódio de dor torácica nestes doentes, sendo portanto também o aconselhamento sobre possíveis estratégias para tal uma importante medida. Verifica-se, no entanto, que um significativo número de doentes volta a consumir cocaína e a recorrer ao SU com queixas semelhantes (H. R. Hollander JE 1995) (Cunningham R 2009). Além da recorrência do consumo, nestes doentes, a adesão terapêutica após alta

apresenta-se também como um problema, o que poderá estar na causa da elevada taxa de recidiva.

## **7. Conclusão**

A cocaína é uma droga cujo consumo está na base de vários efeitos e consequências deletérias e por vezes mortais, sendo as de índole cardiovascular as mais comuns. Dado o crescente seu consumo, assiste-se a uma maior procura dos serviços de urgência por sintomas daí decorrentes. A dor torácica é o sintoma mais frequentemente relatado, podendo resultar de isquémia do miocárdio ou mesmo de EAM em doentes que aparentemente não apresentam factores significativos de risco cardiovascular. Outras consequências cardiovasculares como cardiomiopatia dilatada, hipertrofia ventricular, arritmias cardíacas e mesmo morte súbita estão associadas ao seu consumo. É fundamental a sensibilização das equipas que trabalham no SU para o facto de a cocaína ser uma possível etiologia destes eventos para assim otimizar estratégias diagnósticas e terapêuticas.

## 8. Bibliografia

1. Ayan Sen, Tim Fairbairn, and Freya Levy. "Beta-blockers in cocaine induced acute coronary syndrome." *Emerg Med J*, 2006: 23(5):401-2.
2. Bamberg F, Schlett CL, Truong QA, Rogers IS, Koenig W, Nagurney JT, Seneviratne S, Lehman SJ, Cury RC, Abbara S, Butler J, Lee H, Brady TJ, Hoffmann U. "Presence and extent of coronary artery disease by cardiac computed tomography and risk for acute coronary syndrome in cocaine users among patients with chest pain." *Am J Cardiol*, 2009: 1;103(5):620-5.
3. Bauman JL, DiDomenico RJ. "Cocaine-induced channelopathies: emerging evidence on the multiple mechanisms of sudden death." *Emerg Med J*, 2004: 21(2):252-3.
4. Baumann BM, Perrone J, Hornig SE, Shofer FS, Hollander JE. "Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of diazepam, nitroglycerin, or both for treatment of patients with potential cocaine-associated acute coronary syndromes." *Acad Emerg Med*, 2000: 7(8):878-85.
5. Benzaquen BS, Cohen V, Eisenberg MJ. "Effects of cocaine on the coronary arteries." *Am Heart J*, 2001: 142(3):402-10.
6. Bhangoo P, Parfitt A, Wu T. "Best evidence topic report. Cocaine induced myocardial ischaemia: nitrates versus benzodiazepines." *Emerg Med J*, 2006: 23(7):568-9.
7. Boehrer JD, Moliterno DJ, Willard JE, Hillis LD, Lange RA. "Influence of labetalol on cocaine-induced coronary vasoconstriction in humans." *Am J Med*, 1993: 94(6):608-10.
8. Boniface KS, Feldman JA. "Thrombolytic therapy and cocaine-associated acute myocardial infarction." *American J Emerg Med*, 2000: 18: 612-615.
9. Brickner M, Areard J, Eichorn E. "Left ventricular hypertrophy associated with cocaine use." *Circ.*, 1991: 84:1130–1135.
10. Brody SL, Slovis CM, Wrenn KD. "Cocaine-related medical problems: consecutive series of 233 patients." *Am J Med*, 1990: 88: 325–331.

11. C M Heesch, C R Wilhelm, J Ristich, J Adnane, F A Bontempo, W R Wagner. "Cocaine activates platelets and increases the formation of circulating platelet containing microaggregates in humans." *Heart*, 2000: Jun;83(6):688-95.
12. Chakko, Simon. "Arrhythmias associated with cocaine abuse." *Cardiac Electrophysiology Review*, 2002: 6(1-2):168-9.
13. Chan GM, Sharma R, Price D, Hoffman RS, Nelson LS. "Phentolamine therapy for cocaine-association acute coronary syndrome (CAACS)." *J Med Toxicol*, 2006: 2(3):108-11.
14. Chase M, Brown AM, Robey JL, Zogby KE, Shofer FS, Chmielewski L, Hollander JE. "Increased incidence of stent thrombosis in patients with cocaine use." *Am J Emerg Med*, 2007: 25(9):1015-8.
15. Cunningham R, Walton MA, Weber JE, O'Broin S, Tripathi SP, Maio RF, Booth BM. "One-year medical outcomes and emergency department recidivism after emergency department observation for cocaine-associated chest pain." *Ann Emerg Med*, 2009: 53(3):310-20.
16. Daniel JC, Huynh TT, Zhou W, Koungias P, El Sayed HF, Huh J, Coselli JS, Lin PH, Lemaire SA. "Acute aortic dissection associated with use of cocaine." *J Vasc Surg*, 2007: 46(3):427-33.
17. Darke S, Kaye S, Duflo J. "Comparative cardiac pathology among deaths due to cocaine toxicity, opioid toxicity and non-drug-related causes." *Addiction*, 2006: 101(12):1771-7.
18. Dattilo PB, Hailpern SM, Fearon K, Sohal D, Nordin C. "Beta-blockers are associated with reduced risk of myocardial infarction after cocaine use." *Ann Emerg Med*, 2008: 51(2):117-25.
19. Dribben WH, Kirk MA, Trippi JA, Cordell WH. "A pilot study to assess the safety of dobutamine stress echocardiography in the emergency department evaluation of cocaine-associated chest pain." *Ann Emerg Med*, 2001: 38(1):42-8.

20. Egred M, G K Davis. "Cocaine and the heart." *Postgraduate medical journal*, 2005: 81(959):568-71.
21. Fan L, Sawbridge D, George V, Teng L, Bailey A, Kitchen I, Li JM. "Chronic cocaine-induced cardiac oxidative stress and mitogen-activated protein kinase activation: the role of Nox2 oxidase." *J Pharmacol Exp Ther*, 2009: 328(1):99-106.
22. Fareed FN, Chan G, Hoffman RS. "Death temporally related to the use of a Beta adrenergic receptor antagonist in cocaine associated myocardial infarction." *J Med Toxicol*, 2007: 3(4):169-72.
23. Fazel R, Krumholz HM, Bates ER, French WJ, Frederick PD, Nallamothu BK. "Choice of reperfusion strategy at hospitals with primary percutaneous coronary intervention: a National Registry of Myocardial Infarction analysis." *Circulation*, 2009: 119(24):2455-61.
24. Feldman JA, Fish SS, Beshansky JR, Griffith JL, Woolard RH, Selker HP. "Acute cardiac ischemia in patients with cocaine-associated complaints: results of a multicenter trial." *Ann Emerg Med.*, 2000: Nov;36(5):469-76.
25. Filip M, Frankowska M, Zaniewska M, Gołda A, Przegaliński E. "The serotonergic system and its role in cocaine addiction." *Pharmacol Rep*, 2005: Nov-Dec;57(6):685-700.
26. Gan X, Zhang L, Berger O, Stins MF, Way D, Taub DD, Chang SL, Kim KS, House SD, Weinand M, Witte M, Graves MC, Fiala M. "Cocaine enhances brain endothelial adhesion molecules and leukocyte migration." *Clin Immunol.*, 1999: 68-76.
27. Hahn IH, Hoffman RS. "Cocaine use and acute myocardial infarction." *Emerg Med Clin North Am*, 2001: 19(2):493-510.
28. Haigney MC, Alam S, Tebo S, Marhefka G, Elkashef A, Kahn R, Chiang CN, Vocci F, Cantilena L. "Intravenous cocaine and QT variability." *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2006: 17(6):610-6.
29. Heard KJ, Cleveland NR, Krier S. "The effect of olanzapine pretreatment on acute cocaine toxicity in mice." *Clin Toxicol (Phila)*, 2009: 47(6):542-4.

30. Henning RJ, Cuevas J. "Cocaine activates calcium/calmodulin kinase II and causes cardiomyocyte hypertrophy." *J Cardiovasc Pharmacol*, 2006: 48(1):802-13.
31. Henning RJ, Li Y. "Cocaine produces cardiac hypertrophy by protein kinase C dependent mechanisms." *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2003: 8(2):149-60.
32. Hollander JE, Carter WA, Hoffman RS. "Use of phentolamine for cocaine-induced myocardial ischemia." *N Engl J Med*, 1992: 30;327(5):361.
33. Hollander JE, Henry TD. "Evaluation and management of the patient who has cocaine-associated chest pain." *Cardiol Clin*, 2006: 24(1):103-14.
34. Hollander JE, Hoffman RS, Gennis P, Fairweather P, DiSano MJ, Schumb DA, Feldman JA, Fish SS, Dyer S, Wax P, Whelan C, Schwartzwald E. "Prospective multicenter evaluation of cocaine-associated chest pain. Cocaine Associated Chest Pain (COCHPA) Study Group." *Acad Emerg Med*, 1994: 1(4):330-9.
35. Hollander JE, Hoffman RS, Gennis P, Fairweather P, Feldman JA, Fish SS, DiSano MJ, Schumb DA, Dyer S. "Cocaine-associated chest pain: one-year follow-up." *Acad Emerg Med*, 1995: 2(3):179-84.
36. Hollander JE, Levitt MA, Young GP, Briglia E, Wetli CV, Gawad Y. "Effect of recent cocaine use on the specificity of cardiac markers for diagnosis of acute myocardial infarction." *Am Heart J*, 1998: 135(2 Pt 1):245-52.
37. Honderick T, Williams D, Seaberg D, Wears R. "A prospective, randomized, controlled trial of benzodiazepines and nitroglycerine or nitroglycerine alone in the treatment of cocaine-associated acute coronary syndromes." *Am J Emerg Med.*, 2003: 21(1):39-42.
38. Howard J. Willens, Simon C. Chakko and Kenneth M. Kessler. "Cardiovascular manifestations of cocaine abuse. A case of recurrent dilated cardiomyopathy." *American College of Chest Physicians*, 1994: 106(2):594-600.
39. Instituto da Droga e da Toxicodependência, I. P. – Departamento de Monitorização, Formação e Relações. *Relatório Anual • 2007 - A Situação do País em Matéria de Drogas e Toxicodependências*. Praça de Alvalade n.º 7, 5.º-13.º, 1700-036 Lisboa: Instituto da Droga e da Toxicodependência, I. P., 2008.

40. Izquierdo Gómez MM, Domínguez-Rodríguez A, Gálvez Rodríguez M, Marrero Rodríguez F. "Reflections on beta-adrenergic receptor blockers and cocaine use. A case in point." *Rev Esp Cardiol*, 2009; 62(4):455-6.
41. James H Jones, William B Weir. "Cocaine-associated chest pain." *Medical Clinics of North America*, 2005; 89(6):1323-42.
42. Jiale He, Shumei Yang, and Lubo Zhang. "Effects of Cocaine on Nitric Oxide Production in Bovine Coronary Artery Endothelial Cells." *THE JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS*, 2005; 314(3):980-6.
43. Kalimullah EA, Bryant SM. "Case files of the medical toxicology fellowship at the toxikon consortium in Chicago: cocaine-associated wide-complex dysrhythmias and cardiac arrest - treatment nuances and controversies." *J Med Toxicol*, 2008; 4(4):277-83.
44. Karch, Steven B. MD. "Cocaine Cardiovascular Toxicity." *Southern Medical Journal*, 2005; 98(8):794-9.
45. Khan IA, Win MT, Bali AJ, Vasavada BC, Sacchi TJ. "Torsades de pointes: a case with multiple variables." *Am J Emerg Med*, 1999; Jan;17(1):80-5.
46. Kontos MC, Anderson FP, Ornato JP, Tatum JL, Jesse RL. "Utility of troponin I in patients with cocaine-associated chest pain." *Acad Emerg Med.*, 2002; 9(10):1007-13.
47. Kontos MC, Jesse RL, Tatum JL, Ornato JP. "Coronary angiographic findings in patients with cocaine-associated chest pain." *J Emerg Med*, 2003; 24(1):9-13.
48. Kontos MC, Schmidt KL, Nicholson CS, Ornato JP, Jesse RL, Tatum JL. "Myocardial perfusion imaging with technetium-99m sestamibi in patients with cocaine-associated chest pain." *Ann Emerg Med*, 1999; 33(6):639-45.
49. Lee MO, Vivier PM, Diercks DB. "Is the self-report of recent cocaine or methamphetamine use reliable in illicit stimulant drug users who present to the Emergency Department with chest pain?" *J Emerg Med*, 2009; 37(2):237-41.

50. Lucena J, Blanco M, Jurado C, Rico A, Salguero M, Vazquez R, Thiene G, Basso C. "Cocaine-related sudden death: a prospective investigation in south-west Spain." *Eur Heart J*, 2010: Jan 12.
51. McCord J, Jneid H, Hollander JE, de Lemos JA, Cercek B, Hsue P, Gibler WB, Ohman EM, Drew B, Philippides G, Newby LK. "Management of cocaine-associated chest pain and myocardial infarction: a scientific statement from the American Heart Association Acute Cardiac Care Committee of the Council on Clinical Cardiology." *Circulation*, 2008; 8;117(14):1897-907.
52. McLaurin M, Apple FS, Henry TD, *et al.* "Cardiac troponin I and T concentrations in patients with cocaine-associated chest pain." *Ann Clin Biochem*, 1996: 33 ( Pt 3):183-6.
53. Michael B. Erwin, John R. Hoyle, Christopher H. Smith, Efthymios N. Deliargyris. "Cocaine and accelerated atherosclerosis: insights from intravascular ultrasound." *International Journal of Cardiology*, 2004: Feb;93(2-3):301-3.
54. Mittleman MA, Mintzer D, Maclure M, Tofler GH, Sherwood JB, Muller JE. "Triggering of Myocardial Infarction by Cocaine." *Circulation*, 1999: 1;99(21):2737-41.
55. Mohamad T, Kondur A, Vaitkevicius P, Bachour K, Thatai D, Afonso L. "Cocaine-induced chest pain and beta-blockade: an inner city experience." *Am J Ther*, 2008 : Nov-Dec;15(6):531-5.
56. Mohamad T, Niraj A, Farah J, Obideen M, Badheka A, Kondur A, Thatai D, Afonso L. "Spectrum of electrocardiographic and angiographic coronary artery disease findings in patients with cocaine-associated myocardial infarction." *Coron Artery Dis*, 2009: 20(5):332-6.
57. Mongeon FP, Rinfret S. "Left main coronary artery occlusion with myocardial infarction in a cocaine user. Successful angioplasty with a drug-eluting stent." *Can J Cardiol*, 2008: 24(5):e30-2.

58. Moritz F, Monteil C, Isabelle M, Bauer F, Renet S, Mulder P, Richard V, Thuillez C. "Role of reactive oxygen species in cocaine-induced cardiac dysfunction." *Cardiovasc Res*, 2003; 1;59(4):834-43.
59. Mouhaffel, Assad H., Ernest C. Madu, Wendy A. Satmary & Theodore D. Fraker jr. "Cardiovascular Complications of Cocaine." *Chest May*, 1995: 107(5):1426-34.
60. Negus BH, Willard JE, Hillis LD, Glamann DB, Landau C, Snyder RW, Lange RA. "Alleviation of cocaine-induced coronary vasoconstriction with intravenous verapamil." *Am J Cardiol*, 1994: 73(7):510-3.
61. NM, Wright. "Cocaine and thrombosis: a narrative systematic review of clinical and in-vivo studies." *Subst Abuse Treat Prev Policy* , 2007: 19;2:27.
62. Oczna, Klin. "The history of cocaine in medicine and its importance to the discovery of the different forms of anaesthesia." *Klin Oczna*, 2007: 109(1-3):101-5.
63. O'Leary ME, Chahine M. "Cocaine binds to a common site on open and inactivated human heart (Na(v)1.5) sodium channels." *J Physiol.*, 2002: Jun 15;541(Pt 3):701-16.
64. Om A, Warner M, Sabri N, Cecick L, Vetrovec G. "Frequency of coronary artery disease and left ventricle dysfunction in cocaine users." *Am J Cardiol*, 1992: 15;69(19):1549-52.
65. Patrizi R, Pasceri V, Sciahbasi A, Summaria F, Rosano GM, Lioy E. "Evidence of cocaine-related coronary atherosclerosis in young patients with myocardial infarction." *J Am Coll Cardiol*, 2006: 16;47(10):2120-2.
66. Pletcher MJ, Kiefe CI, Sidney S, Carr JJ, Lewis CE, Hulley SB. "Cocaine and coronary calcification in young adults: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study." *Am Heart J*. 2005, 2005: 150(5):921-6.
67. Pozner CN, Levine M, Zane R. "The cardiovascular effects of cocaine." *The Journal of Emergency Medicine*, 2005: 29(2):173-8.
68. Priscilla Y. Hsue, Cynthia L. Salinas, Ann F. Bolger, Neal L. Benowitz and David D Waters. "Acute Aortic Dissection Related to Crack Cocaine." *Circulation*, 2002: 2;105(13):1592-5.

69. Qureshi AI, Suri MF, Guterman LR, Hopkins LN. "Cocaine use and the likelihood of nonfatal myocardial infarction and stroke: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey." *Circulation*, 2001 : Jan 30;103(4):502-6.
70. RA Kloner, S Hale, K Alker and S Rezkalla. "The effects of acute and chronic cocaine use on the heart." *Journal of American Heart Association*, 1992: 85(2):407-19.
71. Rajab R, Stearns E, Baithun S. "Autopsy pathology of cocaine users from the Eastern district of London: a retrospective cohort study." *J Clin Pathol*, 2008: 61(7):848-50.
72. Rezkalla SH, Kloner RA. "Cocaine-Induced Acute Myocardial Infarction." *Clinical Medicine & Research*, 2007: 5(3):172-6.
73. RG Williams, Km Kavanagh, KK Teo. "Pathophysiology and treatment of cocaine toxicity: Implications for the heart and cardiovascular system." *Can J Cardiol*, 1996: 12(12):1295-1301.
74. Richard A. Lange, M.D., and L. David Hillis, M.D. "Cardiovascular Complications of Cocaine Use." *N Engl J Med*, 2001: 2;345(5):351-8.
75. Riera AR, Uchida AH, Schapachnik E, Dubner S, Zhang L, Celso Ferreira Filho, Ferreira C. "Early repolarization variant: epidemiological aspects, mechanism, and differential diagnosis." *Cardiol J. 2008*, 2008: 15(1):4-16.
76. Roberto Patrizi, Vincenzo Pasceri, Alessandro Sciahbasi, Francesco Summari, Giuseppe M C Rosano, Ernesto Lioy. "Evidence of cocaine-related coronary atherosclerosis in young patients with myocardial infarction." *Journal of the American College of Cardiology*, 2006: 47(10):2120-2.
77. Rodríguez-Esteban M, Mesa-Fumero J, Facenda-Lorenzo M, Dorta-Macías C, Ramos-López M, Soriano-Vela E. "Acute coronary syndrome and cocaine." *Med Clin (Barc)*, 2009: 27;133(4):132-4.
78. Sand IC, Brody SL, Wrenn KD, Slovis CM. "Experience with esmolol for the treatment of cocaine-associated cardiovascular complications." *Am J Emerg Med*, 1991: 9(2):161-3.

79. Scott A. McKee, Robert J. Applegate, John R. Hoyle, Matthew T. Sacrinty, Michael A. Kutcher, David C. Sane. "Cocaine use is associated with an increased risk of stent thrombosis after percutaneous coronary intervention." *American Heart Journal*, 2007: 154(1):159-64.
80. Sharma AK, Hamwi SM, Garg N, Castagna MT, Suddath W, Ellahham S, Lindsay J. "Percutaneous interventions in patients with cocaine-associated myocardial infarction: a case series and review." *Catheter Cardiovasc Interv*, 2002: 56(3):346-52.
81. Singh N, Singh HK, Singh PP, Khan IA. "Cocaine-induced torsades de pointes in idiopathic long Q-T syndrome." *Am J Ther*, 2001: Jul-Aug;8(4):299-302.
82. Singh S, Arora R, Khraisat A, Handa K, Bahekar A, Trivedi A, Khosla S. "Increased incidence of in-stent thrombosis related to cocaine use: case series and review of literature." *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2007: 12(4):298-303.
83. Sofuoglu M, Brown S, Babb DA, Pentel PR, Hatsukami DK. "Effects of labetalol treatment on the physiological and subjective response to smoked cocaine." *Pharmacol Biochem Behav*, 2000: 65(2):255-9.
84. Stella Aslibekyan, SM, Emily B. Levitan, ScD, and Murray A. Mittleman, MD, DrPH. "Prevalent Cocaine Use and Myocardial Infarction." *Am J Cardiol*, 2008: Oct 15;102(8):966-9.
85. Taylor D, Parish D, Thompson L, Cavaliere M. "Cocaine induced prolongation of the QT interval." *Emerg Med J*, 2004: 21(2):252-3.
86. Terefe, Yared G., Ashutosh Niraj, Jyotiranjana Pradhan, Ashok Kondur, e Luis Afonso. "Myocardial infarction with angiographically normal coronary arteries in the contemporary era." *Coronary Artery Disease*, 2007: 621-626.
87. Inyang VA, "Cocaine induced myocardial infarction." *Journal of Accid Emerg Med*, 1999: 16: 374-375.
88. Weber JE, Chudnofsky CR, Boczar M, Boyer EW, Wilkerson MD, Hollander JE. "Cocaine-associated chest pain: how common is myocardial infarction?" *Acad Emerg Med*, 2000: 7(8):873-7.

89. Weber JE, Shofer FS, Larkin GL, Kalaria AS, Hollander JE. "Validation of a brief observation period for patients with cocaine-associated chest pain." *N Engl J Med*, 2003; 348(6):510-7.
90. Willett DL, Brickner E, Gigarroa CG. "Racial differences in the prevalence of left ventricular hypertrophy among chronic cocaine abusers." *Am J Cardiol*, 1995; 76:937–940.
91. Wright NM, Martin M, Goff T, Morgan J, Elworthy R, Ghoneim S. "Cocaine and thrombosis: a narrative systematic review of clinical and in-vivo studies." *Subst Abuse Treat Prev Policy*, 2007; 19;2:27.
92. Xiao YF, Ke Q, Wang SY, Yang Y, Chen Y, Wang GK, Morgan JP, Cox B, Leaf A. "Electrophysiologic properties of lidocaine, cocaine, and n-3 fatty-acids block of cardiac Na<sup>+</sup> channels." *Eur J Pharmacol*, 2004; Feb 6;485(1-3):31-41.
93. Zacà V, Lunghetti S, Ballo P, Focardi M, Favilli R, Mondillo S. "Recovery from cardiomyopathy after abstinence from cocaine." *Lancet*, 2007; 5;369(9572):1574.