

COCAÍNA

FACTOR DE RISCO CARDIOVASCULAR, EMBRIOFETAL E COMPORTAMENTAL

Susete Alexandra de Sá Pires*, Maria João Batista**, J. A. Leite Moreira***, J. Soares Fortunato*

Resumo

Os "mecanismos" subjacentes à associação entre o consumo regular de cocaína e os seus efeitos cardiovasculares estão relacionados com:

- Inibição da recaptção de dopamina e serotonina a nível central.
- Efeitos anestésicos locais por inibição dos canais de sódio (impede a despolarização do elemento pós-sináptico induzida pela abertura dos referidos canais).
- Efeitos periféricos simpaticomiméticos por inibição da recaptção de noradrenalina e adrenalina e estimulação da libertação de noradrenalina – principal mecanismo de modulação dos receptores pós-sinápticos.
- Efeitos vagotónicos transitórios no sistema cardiovascular.
- Estimulação do eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal.
- Aumento da agregação plaquetária [para além de aumentar a concentração do inibidor 1 do activador do plas-

minogénio (PAI₁), o que se traduz numa estimulação do sistema de coagulação e inibição do sistema fibrinolítico].

- Libertação do mais potente vasoconstritor – a endotelina-1.

A cardiotoxicidade da cocaína apresenta algumas particularidades na grávida: por um lado esta última apresenta-se mais vulnerável aos efeitos da droga e, por outro lado, há a considerar os efeitos genotóxicos e teratogénicos sobre o feto, bem como algumas alterações no que diz respeito ao seu futuro comportamento social.

Um dos desafios que se colocam perante a comunidade científica é o de desenvolver mais estudos para que cada vez mais se possam reconhecer os efeitos nocivos da cocaína e, conseqüentemente combater as suas causas. Estes estudos podem igualmente comprovar a eficácia da sua aplicação farmacológica em situações de hipóxia fetal crónica.

Palavras-chave: Cocaína; Arritmias cardíacas; Agregação plaquetária; Trombose arterial; Mal-formações fetais; Comportamento dos recém-nascidos de mães consumidoras.

* Aluna da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto (FMUP).

** Assistente de Fisiologia da FMUP.

*** Professor Associado de Fisiologia da FMUP.

• Regente de Fisiologia da FMUP.

1. INTRODUÇÃO

A cocaína tornou-se disponível para consumo não terapêutico nos Estados

Unidos há cerca de duas décadas. Em estudos epidemiológicos recentes⁽¹⁾ é referido que mais de 30 milhões de americanos já experimentaram esse consumo pelo menos uma vez, enquanto cerca de 5 milhões admitem um consumo regular. Em Portugal as proporções são semelhantes sendo já considerado um problema de saúde pública⁽¹⁾.

A cocaína é uma substância natural, extraída das folhas de uma planta: a *Erythroxylon coca*. Pode chegar até ao consumidor sob duas formas:

- de um sal: o cloridrato de cocaína (o "pó" ou "farinha") que, sendo solúvel em água, pode ser consumido por via inalatória ou dissolvido para uso intravenoso;
- de uma base – o *crack* – pouco solúvel em água mas que, em contrapartida, é volátil por aquecimento e daí a sua utilização em "cachimbos".

Os efeitos da cocaína dependem, pelo menos no período imediato ao seu uso, da forma como é consumida. A via inalatória permite que, dada a importante vascularização das vias aéreas e pulmões, seja rapidamente absorvida e, consequentemente, rapidamente conduzida ao sistema nervoso central (SNC). É pelos seus efeitos mais rápidos que é uma das formas mais utilizada. Daí as frequentes epistaxis, por lesão da mucosa nasal e, até mesmo, perfuração do septo nasal por vasoconstricção. Apesar de ainda não estar completamente determinado, a cocaína tem sido sugerida como agente carcinogénico. Também se verificou a associação entre o consumo de cocaína por via inalatória e a sinusite tuberculosa⁽²⁾.

No SNC a cocaína, tal como nos tecidos

periféricos, provoca a persistência de maiores quantidades de catecolaminas* na fenda sináptica, dado que inibe a sua recaptação pelos receptores pré-sinápticos. Contudo a nível central, a base da dependência está centrada na dopamina – activação do sistema de recompensa** que conduz aos estados de euforia, o que leva o indivíduo a consumo regular. Esse efeito é facilmente demonstrado pelo aumento do número de receptores para a dopamina no *núcleo accumbens* (quanto maior o consumo, maior o número de receptores e maior a sensação de prazer desencadeada – ver Figura 1⁽³⁾).

Dado haver aumento da concentração a nível periférico de serotonina, de noradrenalina e de adrenalina, para além de dopamina, a cocaína apresenta um elevado potencial excitatório simpático.

É sobre a análise das profundas alterações hemodinâmicas do sistema cardiovascular, induzidas pelo consumo de cocaína, que incide a presente reflexão.

* Catecolaminas: aminas biogénicas que podem actuar como neurotransmissores, tendo como precursor comum a tirosina.

A conversão de tirosina em L-dopa é uma reacção catalizada pela hidroxilase da tirosina:

– esta é a reacção limitante da síntese de catecolaminas. Uma outra enzima – uma descarboxilase específica – converte a L-dopa em dopamina (nos neurónios dopaminérgicos a via termina aqui).

Nos neurónios adrenérgicos a -hidroxilase da dopamina converte esta última em noradrenalina à qual é adicionado, na medula da glândula supra-renal, um radical metil, produzindo a hormona adrenalina.

** O sistema de recompensa está relacionado com as projecções meso-límbicas: projecções a partir de duas regiões mesencefálicas com elevada concentração de neurónios dopaminérgicos (a substância negra e a área tegmentar ventral) para as estruturas do sistema límbico (área de controlo das regiões emocionais). Os receptores dopaminérgicos D₁, D₂ e D₃ são os principais envolvidos no reforçar dos efeitos da cocaína.

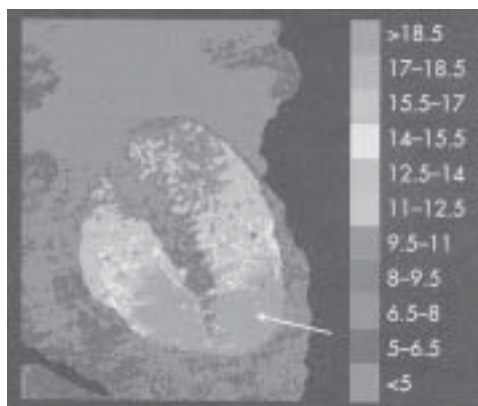


Figura 1 – Mapeamento com ligando radioactivo da distribuição do receptor dopaminérgico D3, envolvido no *sistema de recompensa*. O receptor está localizado preferencialmente no *nucleus accumbens*. Essa distribuição é ainda mais marcada no cérebro de um consumidor frequente de cocaína que morreu por *overdose* (In *Journal of Neuroscience* 1996;16:6100).

1.1. Efeitos da Cocaína no Adulto

1.1.1. Actuação da Cocaína a Nível Central

A cocaína é uma causa importante de emergências cardiovasculares (nomeadamente arritmias ventriculares, enfarte agudo de miocárdio, hipertensão e suas consequências). Afirmar que o aumento da concentração de noradrenalina na fenda sináptica é o único mecanismo responsável, é não analisar correctamente os estudos em que se demonstra que outras drogas, como antidepressivos tricíclicos, sendo ainda mais eficazes que a cocaína na inibição da recaptação de noradrenalina, não causam contudo os mesmos efeitos cardiovasculares.

Uma das hipóteses que se levanta é a de que a cocaína exerça os seus principais efeitos actuando não só sobre o sistema simpático, mas também sobre o parassim-

pático. Estudos em humanos revelam, por exemplo, o efeito vagolítico sobre o nó sinusal. No entanto, após consumo de cocaína por via inalatória, o aumento do ritmo cardíaco que se verifica é bloqueado por inibidores dos receptores α -adrenérgicos (como o propranolol), não o sendo por inibidores dos receptores muscarínicos (como a atropina). Tais resultados evidenciam o predomínio da mediação simpática em relação à parasimpática⁽⁵⁾.

A outra hipótese colocada é que a cocaína actua centralmente estimulando a actividade simpática – o estímulo neural para a libertação de noradrenalina. Esta última hipótese surge quando se verifica que, administrando cocaína directamente nas artérias coronárias, em doses capazes de obter elevadas concentrações no coração (mas com aumentos mínimos na circulação sistémica) não ocorrem alterações no ritmo cardíaco, pressão sanguínea ou tónus vasomotor coronário. Em contraste, quando tal administração é feita no sistema arterial sistémico, mesmo em pequenas quantidades, provoca grandes aumentos no ritmo cardíaco, pressão sanguínea e tónus vasomotor coronário, sugerindo uma acção a nível central.

Quando a cocaína é inalada há um estímulo para o *output* simpático central, o que é evidenciado pela vasoconstricção cutânea^{***}. Mas tal vasoconstricção poder-

*** O consumo por via inalatória aumenta a pressão arterial sistémica o que induz um baroreflexo (para diminuição da pressão arterial), contudo tal diminuição é menor do que a verificada quando apenas aumenta a pressão arterial, o que evidencia, ainda que indirectamente, uma acção simpático-excitatória da cocaína.

-se-ia dever à irritação da mucosa nasal aquando do consumo de cocaína; contudo tal afirmação é refutada quando se verifica que a lidocaína, igualmente aplicada por via inalatória (provocando também irritação) induz apenas uma vasoconstrição imediata e não continuada (período superior a 90 minutos), como ocorre após consumo de cocaína.

Uma outra explicação para tal vasoconstrição seria a de que esta se deve a um reflexo termorregulador e não a uma actuação directa a nível central. A cocaína conduziria a um aumento da quantidade de noradrenalina na fenda sináptica e daí a vasoconstrição (-adrenérgica), o que provocaria diminuição da temperatura da pele. Tal efeito iria estimular os receptores térmicos cutâneos e, reflexamente a vasoconstrição cutânea. Contudo tal hipótese é igualmente afastada dado que o consumo de cocaína não se acompanha de alteração da temperatura corporal e a vasoconstrição que induz não pode ser comparada àquela que ocorre no reflexo termorregulador.

Outro aspecto que não pode ser descuido é a enorme sensibilidade da enervação simpática cutânea em relação a estímulos emocionais e ao nosso grau de "despertar" que são aspectos comportamentais influenciados pelo consumo de cocaína. No entanto, num estudo⁽⁵⁾, as doses de cocaína eram mínimas, razão pela quais tais efeitos (como a euforia) eram também pequenos ou mesmo nulos. Por outro lado, verifica-se ainda que, enquanto as alterações comportamentais se adaptam ao longo do tempo; o mesmo não se verifica em relação à vasoconstrição cutânea por consumo inalatório de cocaína.

Pelo que foi referido, considera-se que a

acção simpático-excitatória da cocaína incide:

- no SNC
- ao nível dos gânglios simpáticos, aumentando a neurotransmissão.

Em relação a esta última, contudo, estudos experimentais revelam que a acção da cocaína nos gânglios, a existir, é de diminuição da neurotransmissão e não de aumento, concluindo-se por uma actuação a nível central.

Num estudo mais recente, a pergunta voltou a ser colocada: qual a contribuição relativa da inibição local da recaptção de noradrenalina em relação aos efeitos centrais da cocaína, no que diz respeito aos seus efeitos cardiovasculares. O estudo referido baseou-se na comparação dos efeitos da cocaína em cães normais e em cães com ventrículos desnervados⁽⁶⁾. A desnervação ventricular teve como objectivo eliminar a influência local da cocaína, mantendo contudo a contractilidade ventricular e o fluxo sanguíneo coronário inalterados. Os resultados obtidos sugerem que os nervos cardíacos não são necessários para as respostas do ventrículo esquerdo e das artérias coronárias à cocaína, dado que tais alterações hemodinâmicas se verificam mesmo na ausência dos referidos nervos. Revelam ainda que os nervos cardíacos, principalmente os aferentes ventriculares, desempenham um papel fundamental na modulação do aumento da pressão arterial, da resistência vascular sistémica e das respostas inotrópicas e cronotrópicas induzidas pela cocaína, uma vez que tais parâmetros se encontravam aumentados nos cães desnervados. Quanto aos efeitos excitatórios da cocaína a nível central mantiveram-se inalterados nos dois grupos, dado que em am-

bos se verificaram aumentos dos níveis de noradrenalina e de adrenalina circulantes. Analisados os resultados de vários estudos, a conclusão é a de que os efeitos centrais da cocaína são não só necessários como suficientes para explicar os seus efeitos cardiovasculares, sendo mesmo considerados irrelevantes os seus efeitos sobre a recaptação de noradrenalina. Desta forma, é fácil perceber a razão pela qual outras drogas, como antidepressivos tricíclicos, inibindo também tal recaptação, não induzem os mesmos efeitos hemodinâmicos.

Interessante é ainda salientar que os efeitos locais da cocaína que durante muito tempo se consideraram os principais responsáveis pelas alterações cardiovasculares proporcionarem, pelo contrário, uma atenuação destas. Como já referido, considera-se que a enervação ventricular é importante para mitigar as respostas inotrópicas e cronotrópicas da cocaína (bem como sobre a resistência vascular sistémica), o que permite concluir que a sua ausência constitui um factor de risco, e de aumento da cardiotoxicidade da cocaína.

1.1.2. A Cocaína e Efeitos Vasoconstritores

Para a contracção do tecido muscular liso são essenciais:

- aumento da concentração citosólica de cálcio;
- a fosforilação da cadeia leve da miosina.

A cocaína potencia a contracção da parede dos vasos, não só através da noradrenalina, mas também envolvendo a serotonina, através de mecanismos directos sobre o elemento pós-sináptico. Al-

guns estudos afirmam ainda que os efeitos sobre a serotonina são ainda mais potentes do que os verificados sobre a noradrenalina.

Tais efeitos ocorrem quando são usadas pequenas quantidades de cocaína, dado que elevadas quantidades inibem a contractilidade:

• Pequenas quantidades de cocaína

No músculo, grande parte dos ligandos induz contracção aumentando a mobilização de cálcio intracelular (através da proteína G, posterior activação da fosfolipase C, formação de inositol trifosfato) como forma de aumentar a sua quantidade no citoplasma. A maior quantidade de cálcio no citoplasma implica maior fosforilação da cadeia leve da miosina.

Na ausência de noradrenalina ou serotonina, ou então de receptores pós-sinápticos, a cocaína não tem efeito na contracção muscular, isto porque o efeito da cocaína é potenciar a contracção induzida pela noradrenalina e pela serotonina através dos receptores de noradrenalina e de serotonina, não tendo quaisquer efeitos sobre os canais de potássio.

• Grandes quantidades de cocaína

Tal como determinados anestésicos locais (como a *lidocaína*), a cocaína actua em grandes quantidades inibindo:

- a contracção induzida pela oclusão dos canais de potássio;
- o influxo de cálcio por ligação da noradrenalina a receptores específicos (devido aos efeitos de *dessensibilização* e *down regulation*).

O papel da cocaína sobre as proteínas contrácteis é um papel *minor*⁽⁷⁾.

1.1.2.1. Cocaína e reserva vasodilatadora

O quadro clínico induzido pela cocaína em termos cardiovasculares é agravado pela redução significativa da reserva vasodilatadora das artérias coronárias, para além de aumentar, como previamente enunciado, a resistência vascular coronária. Mais importante, contudo, é o facto de a adenosina, um potente vasodilatador coronário, não ser capaz de reverter o aumento da resistência vascular coronária induzida pela cocaína.

Estes resultados permitem-nos compreender melhor a forma como a cocaína pode induzir isquemia e enfarte do miocárdio: inicialmente aumenta a pressão arterial e o ritmo cardíaco criando no miocárdio necessidades maiores de oxigénio. As exigências de oxigénio do miocárdio, por sua vez, podem induzir isquemia do miocárdio, sobretudo se a sua reserva vasodilatadora já está diminuída (como em situações de doença coronária, hipertrofia ventricular esquerda e hipertensão, que também podem ter como causa o consumo de cocaína).

Merece ainda referência o facto de não ser apenas a cocaína, mas também os seus metabolitos – como a *benzoilecgonine* e a *etilmetilecgonine* – que têm profundos efeitos hemodinâmicos. Os efeitos induzidos pelos metabolitos são ainda mais fortes e de maior duração que os da própria cocaína⁽⁸⁾.

1.1.3. Efeito da Cocaína sobre as Plaquetas

O estudo acerca dos efeitos da cocaína sobre as plaquetas começou quando, em autópsias de consumidores de cocaína, se

verificou a presença de trombos plaquetários nas artérias coronárias, lesões ateromatosas precoces, bem como outras lesões atípicas. Tais observações resultam, com grande probabilidade, de um aumento da activação plaquetária, com formação e libertação de grânulos, nomeadamente do factor de crescimento plaquetário e TGF- β , os quais estão relacionados com a patofisiologia da aterosclerose e com a remodelação das células musculares lisas e colagénio da parede dos vasos.

Na membrana dos grânulos das plaquetas está presente uma proteína intrínseca – a P-selectina – que, após activação das plaquetas, sofre translocação para a membrana celular externa (da plaqueta), permitindo a exocitose do conteúdo dos referidos grânulos. Além disso, esta proteína actua ainda como receptor, que permite a ligação das plaquetas já activadas com neutrófilos e linfócitos, induzindo nestes últimas alterações funcionais. Desta forma, serve como marcador para as plaquetas activadas em circulação e como elo de ligação entre os agentes de inflamação e os de coagulação.

Os consumidores habituais de cocaína apresentam níveis elevados de plaquetas activadas em circulação em relação a indivíduos não consumidores – alguns chegam a atingir valores quatro vezes superiores. A translocação da P-selectina e a sua ligação a neutrófilos e linfócitos condiciona a sua mais rápida remoção da circulação, razão pela qual os valores obtidos em consumidores nem sempre são mais elevados.

Os mecanismos subjacentes à activação plaquetária induzida pela cocaína permanecem ainda pouco conhecidos, contudo há hipóteses que surgem como mais prováveis.

Uma dessas hipóteses é que, inibindo a recaptação de serotonina (presente nos grânulos densos das plaquetas e que libertam, provocando vasoconstricção), a cocaína induza, indirectamente, a activação das plaquetas.

Em outros estudos efectuados⁽⁹⁾, são referidas comparações da percentagem de plaquetas activadas (por marcação da P-selectina) em consumidores e em não consumidores de cocaína. Os primeiros apresentam valores, em média, entre 59 e 77% por oposição aos 18 a 28% encontrados em não consumidores, mesmo após circulação extra-corporal (CEC), intervenção que induz libertação significativa dos grânulos a das plaquetas. Para além das referidas, uma hipótese que pode ser colocada é de o consumo de cocaína condicionar uma libertação aumentada e sustentada de plaquetas a partir da medula óssea que são, posteriormente, activadas e retiradas da circulação.

Verificou-se, ainda, que a maior quantidade de catecolaminas na fenda sináptica e a actividade simpática aumentada induzidas pela cocaína podem estar na base da activação plaquetária e, possivelmente, na trombose vascular. Estudos *in vitro* demonstram o efeito sinérgico da adrenalina com o ADP na indução da expressão da P-selectina; contudo, é extremamente improvável que este seja o único responsável pelos efeitos sobre as plaquetas. Considera-se, contudo, que a cocaína deva actuar indirectamente sobre as plaquetas, induzindo nestas uma diminuição do limiar de resposta a agonistas plaquetários mais “fracos”, o que está de acordo com os efeitos farmacológicos conhecidos da cocaína⁽⁹⁾.

1.1.4. A Cocaína e o Endotélio

Estudos estatísticos revelaram a relação entre a isquemia de miocárdio e/ou enfarte não só em pacientes consumidores de cocaína com doença coronária “prévia” mas também na ausência da mesma (este último caso corresponde a cerca de um terço dos casos).

Tal relação parece dever-se à combinações de dois dos efeitos da cocaína:

- Aumentar as necessidades de oxigénio do miocárdio devido ao aumento do ritmo cardíaco e pressão sanguínea.
- Diminuir o fluxo nas artérias coronárias, o que pode ser induzido por:
 - Vasoespasmo coronário
 - Aumento do tónus vasoconstritor
 - Trombose
 - Constrictão coronária -adrenérgica.

Por outro lado a cocaína exerce, como referido anteriormente, efeitos não mediados por via neural (i.e., directos):

- Indução, independente das catecolaminas, da síntese de proteínas, do stress.
- Aumento da agregação plaquetária.

Para além disto, a cocaína exerce sobre as células endoteliais um efeito estimulador da síntese de endotelina-1, verificando-se o aumento da síntese cerca de 3 horas após o consumo de cocaína, e atingindo o valor máximo 8 horas depois (devido a um padrão de produção predominantemente constitutivo). Este “atraso” na libertação de endotelina-1 justifica que situações clínicas como complicações cerebrovasculares devido a ruptura de aneurismas, tipicamente ocorrem após consumo de cocaína (por contracção ime-

diata independente do endotélio – mediada por estimulação adrenérgica excessiva) enquanto acidentes isquémicos ocorrem algum tempo depois do consumo.

O α -receptor[#] é um dos responsáveis, após ligação a ligandos exógenos, como a cocaína, e endógenos, pela angina vaso-espástica, enfarte agudo de miocárdio e morte cardíaca súbita. Esses receptores estão presentes no cérebro, fígado do rato, placenta humana e miocárdio. A nível do miocárdio modulam a contractilidade e o ritmo de contracção (actuando sobre os canais de cálcio ou exercendo um efeito inibitório indirecto dos canais de potássio, induzindo uma despolarização que, por seu lado, abre canais de cálcio dependentes da voltagem).

É ainda importante esclarecer uma outra questão – até que ponto os níveis aumentados de endotelina-1 são suficientes para induzir vasoespasmo coronário. Os resultados indiciam que não são suficientes, no entanto, dado que a endotelina-1 aumenta a sensibilidade para o cálcio das artérias humanas, pode dessa forma, aumentar a sensibilidade dos vasos a outros estímulos vasoconstritores e prolongar a vasoconstrição coronária – de tudo isto pode resultar enfarte agudo de miocárdio sem que haja estenose anatómica das coronárias.

A relação entre o *stress* e a incidência de isquemia do miocárdio e a morbilidade que ocorre mesmo em pacientes assinto-

máticos já não é novidade. Por outro lado, sabe-se que a cocaína "imita" a resposta ao *stress*.

Em termos clínicos é importante o conhecimento do papel dos α -receptores, dado que o seu bloqueio (por esteróides sexuais, por exemplo) poder-se-á afirmar como prevenção efectiva do vasoespasmo induzido pela cocaína⁽¹⁰⁾.

1.1.5. Consumo de Cocaína e Miocardiopatias

As miocardiopatias são doenças que comprometem, primariamente, o músculo cardíaco. Com base na etiologia, a classificação é em duas formas fundamentais: Primária (doença miocárdica de causa desconhecida) e Secundária (doença miocárdica de causa conhecida ou associada a doença que comprometa outros sistemas de órgãos).

Uma das causas da miocardiopatia secundária é o consumo de cocaína. Esta patologia caracteriza-se por comprometimento da função do ventrículo esquerdo e/ou do ventrículo direito o que está subjacente a sintomas de insuficiência cardíaca congestiva (ICC). Na sintomatologia respectiva destacam-se: Dispneia de esforço; Fadiga; Ortopneia; Dispneia nocturna; Edema periférico. Este induz diminuição do volume plasmático o que estimula os baroreceptores, tendo como consequência final uma menor excreção renal de NaCl e água manutenção do edema e da restante sintomatologia.

No exame físico, durante a inspecção é visível engorgitamento das jugulares aquando de ICC direita.

[#] O haloperidol (um antagonista do α -receptor) ou a ditolyguanidina (um ligando altamente selectivo do α -receptor), quando co-aplicados com a cocaína, reduzem ou anulam completamente a indução de produção de endotelina-1 pela cocaína.

É frequente ocorrer regurgitação mitral ou tricúspide (que poderá ser identificada durante a auscultação – sopros holossistólicos de regurgitação).

A radiografia revela cardiomegalia (generalizada ou do ventrículo esquerdo e/ou direito), congestão venosa pulmonar e edema intersticial ou alveolar (no caso de ICC esquerda). Na auscultação pulmonar é possível ouvir crepitações localizadas na base dos pulmões.

O electrocardiograma mostra frequentemente taquicardia sinusal (por hiperestimulação simpática) ou fibrilação auricular, hipertrofia auricular esquerda (ICC esquerda), alterações inespecíficas do segmento ST e da onda T e por vezes, defeitos na condução intraventricular^(11,12).

2. A COCAÍNA E CARDIOPATIAS FETAIS E PÓS-NATAIS

Segundo alguns investigadores, o enfarte de miocárdio em recém-nascidos pode ser classificado segundo três categorias:

1. Pacientes com doença cardíaca congénita, nomeadamente estenose e atresia da aorta, hipoplasia ventricular esquerda, atresia pulmonar, drenagem venosa pulmonar anómala. Nestes pacientes o enfarte ocorre em regra durante o primeiro ano de vida e não após o nascimento;
2. Pacientes com anomalias das artérias coronárias, sobretudo na origem da artéria coronária esquerda. Neste caso o enfarte ocorre em regra durante os primeiros dois meses de vida;

3. Pacientes sem doença cardíaca congénita nem anomalias nas artérias coronárias, sendo o enfarte provocado nestes casos devido (sobretudo) a fenómenos tromboembólicos imediatamente no período neonatal. Em estudos desenvolvidos estabelece-se a relação entre o enfarte neo-natal e o espasmo e/ou trombose das artérias coronárias devido ao aumento das exigências de oxigénio após exposição pré-natal à cocaína.

Conclui-se, então, que os factores já referidos que levam a enfarte de miocárdio pelo consumo de cocaína no adulto também se aplicam na população pediátrica⁽¹³⁾.

Foram ainda demonstrados, após consumo de cocaína durante a gravidez:

- aumentos transitórios da pressão sanguínea e ritmo cardíaco associados a efeitos directos da cocaína sobre o sistema cardiovascular (efeitos noradrenérgicos, plaquetários);
- alterações do fluxo sanguíneo placentário;
- alterações transitórias do electrocardiograma do recém-nascido;
- maior incidência de miocardites em relação à população geral⁽¹⁴⁾.

2.1. Cocaína versus Desenvolvimento Normal do Feto

Mães que consomem cocaína durante a gravidez têm uma muito maior prevalência de anomalias vasculares placentárias, descolamento precoce da placenta e de nados mortos.

O consumo de cocaína durante a gravidez altera a normal homeostasia da unidade feto-placentária e produz alterações

marcadas no fluxo sanguíneo e oxigenação tecidual fetais. Alterações no fluxo sanguíneo fetal e hipoxemia durante períodos críticos da morfogénese podem induzir alterações permanentes, tendo sido apresentado em alguns estudos prospectivos (do Boston City Hospital)⁽¹⁴⁾ um aumento da incidência de malformações congénitas em crianças cujas mães consumiram cocaína durante a gravidez.

A cocaína afecta a função cardiovascular fetal directamente, dada a sua passagem através da placenta. A artéria umbilical humana é sensível à cocaína, apresentando uma enorme vasoconstrição quando em contacto com a droga (devido à inibição da recaptação da noradrenalina nos receptores pré-sinápticos). Esta vasoconstrição, associada à vasoconstrição uterina e a um suprimento sanguíneo com menor teor de oxigénio resulta em hipoxemia, hipertensão e taquicardia fetais.

Os efeitos do consumo de cocaína no aparelho cardiovascular fetal são sobretudo indirectos, o que justifica que as alterações hemodinâmicas sejam mais pronunciadas após consumo materno do que quando a cocaína lhe é administrada directamente⁽¹⁵⁾.

A organogénese cardíaca depende de um fluxo sanguíneo fetal adequado e oxigenação do miocárdio. Quando ocorre um aumento crónico de catecolaminas em circulação (p.e., como consequência de consumo frequente de cocaína pela gestante) há uma potente estimulação de hiperplasia e hipertrofia cardíacas.

Também associado com os efeitos vasoconstritores da cocaína está o elevado número de partos prematuros na grávida consumidora de cocaína, apresentando, devido à própria prematuridade, uma ele-

vada percentagem de crianças com persistência de canal arterial (que permite *shunts* da aorta para a artéria pulmonar)⁽¹⁶⁾.

Há também um grande número de malformações cardíacas em crianças de mães consumidoras, nomeadamente:

- defeitos do septo interventricular;
- transposição dos grandes vasos;
- estenose das artérias pulmonares associada a defeitos de *ostium secundum*, o que justifica a cianose das crianças.

De salientar ainda que as mulheres consumidoras apresentam outros factores de risco na gravidez (todos eles afectam o crescimento e desenvolvimento fetal): má-nutrição, hematócrito reduzido, consumo elevado de marijuana e/ou tabaco e aumento da incidência de doenças sexualmente transmissíveis.

2.2. Outros Efeitos sobre o Feto

2.2.1 Competição e Agressividade

O estudo revela que quando há exposição gestacional à cocaína são induzidas alterações a longo prazo, no comportamento social perante estímulos biologicamente relevantes (como por exemplo o mamilo materno ou então por água, numa fase mais tardia).

A exposição à cocaína provoca diminuição da capacidade de competir eficazmente durante a infância; por outro lado, o adolescente e o adulto têm capacidade de competição, idêntica aos não drogados, apresentando no entanto valores extremamente elevados de agressividade, o que se reflecte no seu comportamento social.

A agressividade poder-se-à dever a alterações exercidas pela cocaína sobre o sis-

tema nervoso simpático, o responsável pela resposta perante o *stress*⁽¹⁷⁾.

Estes resultados podem, no entanto, dever-se a muitas outras sequelas biológicas induzidas pela cocaína:

- alteração das respostas no SNC à dopamina,
- aumento da actividade do eixo HPA (hipotálamo-hipófise-supra-renal), o que é evidenciado pela maior quantidade de ACTH e cortisol em circulação.

2.2.2. Crescimento fetal

A exposição à cocaína em período pré-natal dá lugar a reduções do peso, comprimento, perímetro cefálico e duração da gestação. É importante referir que enquanto o tabaco e a marijuana reduzem a massa corporal, a cocaína está associada a redução das reservas lipídicas, o que sugere alterações na transferência de nutrientes ou outros metabolitos para o feto induzidos pela cocaína. A cocaína parece actuar diminuindo a transferência e transporte activo de aminoácidos na placenta. Pode ainda, por outro lado, interferir com a nutrição materna dado que diminui o apetite e/ou aumenta o consumo de calorias.

A diminuição do crescimento fetal induzida pela cocaína é potenciada (não tendo, por isso, carácter aditivo) quando ao consumo de cocaína se associa o consumo de outras substâncias psico-activas durante a gravidez, não só pela combinação das várias substâncias, mas também porque quem consome várias drogas, fá-lo, em regra, em grandes quantidades⁽¹⁸⁾.

2.3. Cocaína e Efeitos Teratogénicos

O período do desenvolvimento embrionário durante o qual se fazem sentir os efeitos do consumo de cocaína é um importante determinante da embriopatia. Assim, durante a organogénese tal consumo conduz a malformações estruturais, enquanto que depois da formação dos órgãos fetais as consequências surgem ao nível de crescimento, desenvolvimento e comportamento. De entre as estruturas particularmente sensíveis ao consumo de cocaína durante a gravidez destaca-se o sistema urogenital, o esqueleto, o olho, o sistema nervoso central, o coração e o sistema cardiovascular⁽¹⁹⁾.

O aumento de anomalias fetais após exposição à cocaína *in utero*, levam a que seja considerado um dos grandes agentes, directamente responsáveis pela teratogénese estrutural. A cocaína actua induzindo deformações, malformações e displasias vasculares. A interrupção do fluxo sanguíneo em determinados períodos críticos durante o desenvolvimento leva a que nutrientes, oxigénio e moléculas de sinalização não sejam conduzidas aos tecidos em desenvolvimento e/ou diferenciação.

2.3.1. Radicais Livres de Oxigénio

Os mecanismos de displasia cardiovascular induzidos pela cocaína no embrião parecem estar relacionados com a produção de radicais livres de oxigénio. Estes radicais podem ter origem em compartimentos maternos, embrionários ou extra-embriónicos. Um mecanismo de actuação proposto é a vasoconstrição da artéria umbilical, da qual resulta uma situação de

anóxia nas células endoteliais uterinas ou nas células trofoblásticas embrionárias. Após reperfusão, há uma "re-entrada de oxigénio" nos vasos, condicionando a formação de radicais livres de oxigénio pelo endotélio uterino ou pelas células trofoblásticas. Os radicais de oxigénio ou os produtos da sua actividade bem assim como os metabolitos do ácido araquidónico, provocam no embrião vasodilatação, edema e hemorragias, as quais estão na base de malformações.

Para além do referido, pensa-se ainda que a partir do momento em que o miocárdio se encontra privado de oxigénio há uma activação da enzima *oxídase da xantina*, que leva à formação de um radical livre – o superóxido (não sendo por isso apenas produzido a partir do momento em que há reperfusão miocárdica).

Alternativamente, uma vez que se sabe que a cocaína causa hepatotoxicidade, porque é metabolizada no fígado a norcocaína e seu nitróxido (um radical livre), leva a que outra hipótese se levante: a de que os radicais livres de oxigénio tenham origem materna, sendo responsáveis pelas reacções tóxicas no embrião⁽¹⁶⁾.

Para além dos seus efeitos teratogénicos, os radicais livres de oxigénio parecem ser também genotóxicos, devido a mutações do ADN, formação de micro-núcleos e aberrações cromossómicas⁽²⁾.

3. EFEITOS DA COCAÍNA SOBRE A GRÁVIDA

Existe uma relação entre a quantidade de cocaína consumida e o aumento da frequência cardíaca na grávida, resistência

vascular uterina e consequente diminuição do fluxo sanguíneo. A hipertensão induzida provoca no rim uma maior excreção de proteínas (o que conduz a hipoproteïnemia), tendo como manifestação mais evidente o edema, sobretudo abdominal, acompanhado de cefaleias e visão turva.

Num desses estudos, após se proceder a uma infusão de cocaína a dois grupos (um de ovelhas grávidas e outro de ovelhas não-grávidas), o aumento da pressão arterial e do ritmo cardíaco era cerca de duas vezes superior nas grávidas, o que levou os investigadores a concluir existir uma maior sensibilidade à cocaína no sistema cardiovascular das grávidas, sensibilidade essa mediada pela progesterona. A referida hormona potencia a toxicidade da cocaína através de:

- aumento da sensibilidade adrenérgica periférica
- atraso da degradação da cocaína
- estimulação da desmetilação da cocaína a norcocaína⁽²⁰⁾.

As consumidoras de cocaína por via intravenosa apresentam ainda anomalias das válvulas cardíacas durante a gravidez. De entre as referidas anomalias salientam-se: prolapso da válvula mitral, regurgitação mitral e espessamento das valvas.

Nas grávidas consumidoras são também frequentes as arritmias cardíacas (directamente relacionadas com a dose). Tais arritmias englobam: taquicardia, extra-sístoles e fibrilação ventricular. No entanto, estas são efeitos da cocaína também em mulheres não grávidas; o que as distingue, é que estas arritmias são induzidas por quantidade muito menor de cocaína.

4. EFEITOS FARMACOLÓGICOS DA COCAÍNA

Pelo referido acerca dos efeitos da cocaína durante a gravidez, conclui-se que um peso reduzido do recém-nascido está associado a uma maior prevalência de doenças metabólicas e cardiovasculares na idade adulta.

Alguns estudos apontam como principal causa o desequilíbrio entre as necessidades do feto e aquilo que lhe é fornecido, dado que induz uma série de respostas adaptativas que afectam de forma permanente o desequilíbrio neuro-endócrino (nomeadamente da glândula supra-renal).

No feto a hipóxia^{##} crónica leva a uma redistribuição do débito cardíaco da periferia para os órgãos vitais, como o coração, o cérebro e as glândulas supra-renais (é desta redistribuição que resulta o crescimento desproporcionado do cérebro, por exemplo). Tal efeito é consequência do estímulo para a libertação de catecolaminas mas também para a transcrição (e posterior transdução) do gene que codifica a enzima hidroxilase da tirosina (catalisa a reacção

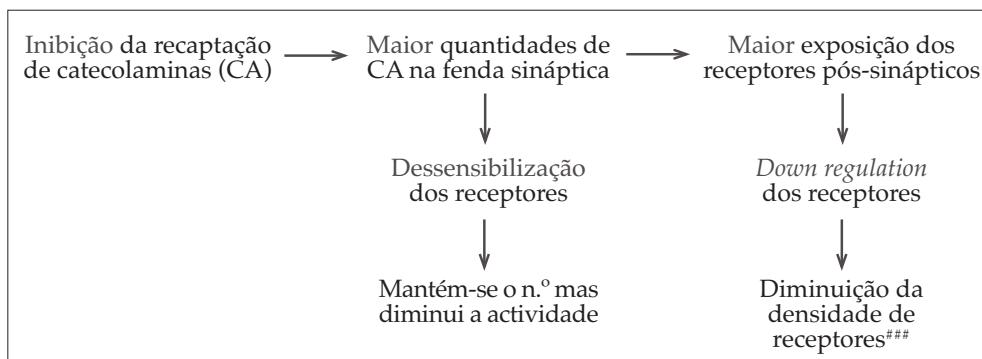
limitante da síntese de catecolaminas como descrito acima)⁽²¹⁾.

Contudo, estudos recentes revelam que, para além do referido, a hipóxia fetal crónica também promove o crescimento e desenvolvimento dos nervos simpáticos próximo das áreas do sistema cardiovascular sobre as quais exercem os principais efeitos.

Esta hiper-estimulação do sistema cardiovascular, uma vez estabelecida, permanece ao longo de toda a vida o que conduz a alterações estruturais, funcionais e hemodinâmicas características da hipertensão como resistência periférica aumentada e hipertrofia cardiovascular.

A hipertensão é, por sua vez, um dos principais factores de risco de doença coronária, e daí a relação já enunciada, entre um pequeno peso ao nascimento e maior prevalência de doenças cardiovasculares na idade adulta.

Nestes casos, a cocaína pode ter um papel farmacológico importante ao induzir a inibição da recaptação das catecolaminas na fenda sináptica. De forma esquemática tais efeitos podem ser resumidos:



^{##} Desequilíbrio entre as exigências fetais de oxigénio e a quantidade disponível.

^{###} Como consequência da internalização e posterior degradação lisossómica, diminuição da síntese ou degradação não-lisossómica de receptores.

De salientar que a hipóxia fetal crônica verifica-se não só em gestantes consumidoras de cocaína mas também, por exemplo, em crianças nascidas a grandes altitudes. Tal ocorre porque aí a pressão atmosférica é inferior a 760 mm Hg, o que pode não ser suficiente para que a pressão alveolar de oxigênio permita uma oxigenação eficiente da hemoglobina e daí a hipóxia.

5. CONCLUSÃO

O consumo regular de cocaína tem vários efeitos cardiovasculares, dado que esta droga actua em "várias frentes de ataque", nomeadamente inibindo a recaptação de catecolaminas da fenda sináptica, estimulando o eixo HPA (hipotálamo-hipófise-supra-renal), estimulando a agregação plaquetária e a vasoconstrição (pela libertação de endotelina-1).

Tais efeitos fazem-se sentir não só sobre o consumidor de cocaína, mas também sobre o feto (no caso de grávidas consumidoras), no qual induz malformações estruturais e alterações de crescimento, desenvolvimento e comportamento após o nascimento. De salientar ainda a maior vulnerabilidade da grávida à cardiotoxicidade da cocaína.

É contudo importante ter presente que a cocaína, quando aplicada em contexto terapêutico, pode apresentar efeitos vantajosos, nomeadamente perante quadros clínicos de hipóxia fetal crônica.

Finalmente, é cada vez mais urgente preparar todos os profissionais de saúde para uma relação terapêutica muito particular – nos consumidores de cocaína. É

fundamental para isso que a comunidade científica continue a desenvolver esforços no sentido de encontrar as respostas para novas e mais eficazes formas de combate à toxicodependência.

Abstract

Cocaine consume has deleterious cardiovascular effects that the following mechanisms justify:

- *Inhibition of reuptake of dopamine and serotonin in CNS synapses.*
- *Local anesthetic effects by Na⁺ channel blockade.*
- *Peripheral sympaticomimetic effects blockade of adrenaline and noradrenaline reuptake and presynaptic receptors that autorregulate neurotransmitter release in synaptic cleft. So noradrenaline spillover increases.*
- *Transitory vagotonic effects in cardiovascular system.*
- *Activation of the HP Adrenal axis.*
- *Platelet aggregatory effect and increase of PAI₁ disturbing the procoagulant/fibrinolytic balance increasing the risk of atherothrombotic and ischemia risk.*
- *Release of endothelin from endothelial cells – a potent vasoconstrictor and remodelling of smooth vascular muscle.*

During pregnancy cocaine cardiotoxicity is peculiar: pregnant women have higher sensitivity to cocaine, and the drug has genotoxic and teratogenic effect on the fetus and after birth abnormal social behaviour in the future.

The aim of the scientific community is to improve the knowledge about the deleterious effects of cocaine in order to

limit its misuse and to introduce therapeutic methods for the inhabilities that occur after its consume.

Key-words: Cocaine, Cardiac arrhythmias, Platelet aggregation, Atherothrombosis, Fetal malformations; Behaviour of youngs born from consumer women.

BIBLIOGRAFIA

1. Qureshi A, Suri M, Guterman L, Hopkins L. Cocaine Use and the Likelihood of Nonfatal Myocardial Infarction and Stroke. *Circulation* 2001; 103: 502-506.
2. Yu R, Lee TC, Wang TC, Li JH. Genetic Toxicity of Cocaine. *Carcinogenesis* 1999; 20: 1193-1199.
3. Nolte J. Synaptic Transmission Between Neurons. In: *The Human Brain – An Introduction to Its Functional Anatomy*. Mosby, 4th Edition. 1999.
4. Kutchai H. Fisiologia Celular. In: Berne R, Levy M, Koeppen B, Stanton B. *Fisiologia*. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan. S.A. 4^a Edição. 2000.
5. Vongpatanasin W, Mansour Y, Chavoshan B, Arbique D, Victor R. Cocaine stimulates the human cardiovascular system via a central mechanism of action. *Circulation* 1999; 100: 497-502.
6. Shannon R, Mathier M, Shen YT. Role of cardiac nerves in the cardiovascular response to cocaine in conscious dogs. *Circulation* 2001; 103: 1674-1680.
7. Watanabe C, Yamamoto H, Kobayashi S, Kanaide H. Extracellular Ca^{2+} – dependent potentiation by cocaine of serotonin – and norepinephrine-induced constrictions in rat vascular smooth muscle. *Circ Res* 1993; 72: 1191-1201.
8. Nuñez B, Miao L, Wang Y, Sellke F, Ross J, Susulic V *et al*. Cocaine-induced microvascular spasm in yucatan miniature swine. In vivo and In vitro evidence of spasm. *Circ Res* 1994; 74: 281-290.
9. Rinder H, Ault K, Jatlow P, Kosten T, Smith B. Plateleta-granule release in cocaine users. *Circulation* 1994; 90: 1162-1167.
10. Wilbert-Lampen U, Seliger C, Zilker T, Arendt R. Cocaine increases the endothelial release of immunoreactive endothelin and its concentrations in human plasma and urine. *Circulation* 1998; 98: 385-390.
11. Bennett C *et al*. *Cecil Textbook of Medicine*. 21st Edition. W.P. Saunders Company, 2000.
12. Fauci A. *et al*. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 14th Edition. Mc Graw-Hill. 1998.
13. Bulbul Z, Rosenthal D, Kleinman C. *Myocardial infarction in the perinatal period secondary to maternal cocaine abuse*. Section of pediatric cardiology department of pediatrician, Yale University School of Medicine, New Haven, Conn. 1993.
14. Lipshultz S, Frassica J, Orav E. Cardiovascular abnormalities in infants prenatally exposed to cocaine. *J Pediatrician* 1991; 118: 44-51.
15. Chan K, Dodd A, Day L, Kullama L, Ervin M, Padbury J, *et al*. Fetal catecholamine, cardiovascular and neurobehavioral responses to cocaine. *Am J Obstetr Gynecol* 1992; 167: 1616-1623.
16. Zimmerman E, Potturi R, Resnick E, Fisher J. Role of oxygen free radicals in cocaine-induced vascular disruption in mice. *Teratology* 1994; 49: 192-201.
17. Wood R, Spear L. Prenatal cocaine alters social competition of infant, adolescent and adult rats. *Behavioral Neurosc* 1998; 112: 419-431.
18. Bateman D, Ng S, Hansen C, Heagarty M. The effects of intra-uterine cocaine exposure in newborns. *Am J of Public Health* 1993; 83:190-193.
19. Gingras J, Weese-Mayer D, Hume R, O'Donnell K. Cocaine and development: Mechanisms of fetal toxicity and neonatal consequences of prenatal cocaine exposure. *Early Human Development* 1992; 31: 1-24.
20. Kain Z, Rimar S, Barash P. Cocaine abuse in the parturient and effects on the fetus and neonate. *Intern Anesthesia Res Society* 1993; 77: 835-845.
21. Ruijtenbeek K, Noble F, Janssen G, Kessels C, Fazzi G, Blanco C, De Mey J. Chronic hypoxia stimulates periaarterial sympathetic nerve development in chicken embryo. *Circulation* 2000; 102: 2892-2897.

