

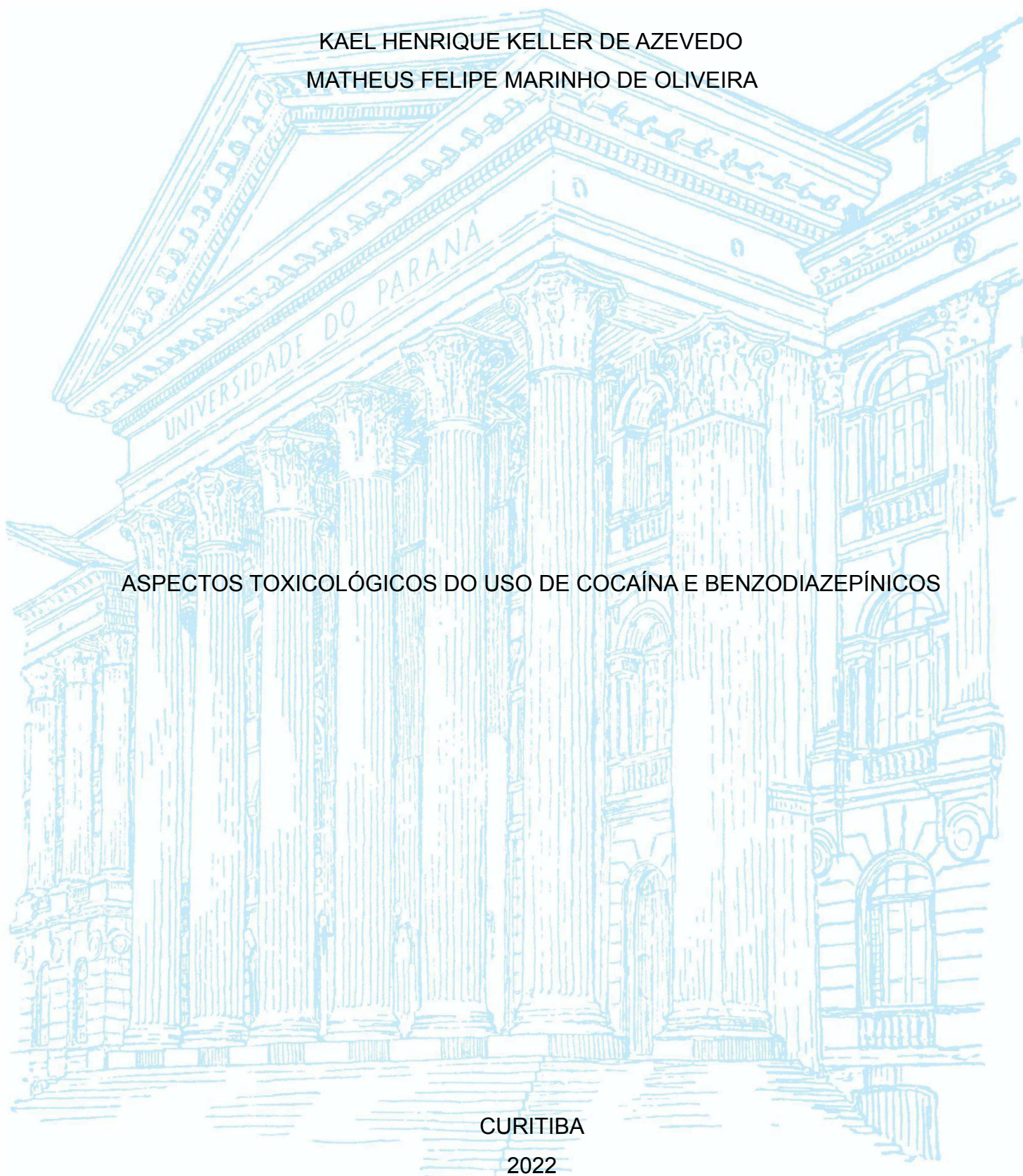
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

KAEL HENRIQUE KELLER DE AZEVEDO
MATHEUS FELIPE MARINHO DE OLIVEIRA

ASPECTOS TOXICOLÓGICOS DO USO DE COCAÍNA E BENZODIAZEPÍNICOS

CURITIBA

2022



KAEL HENRIQUE KELLER DE AZEVEDO
MATHEUS FELIPE MARINHO DE OLIVEIRA

ASPECTOS TOXICOLÓGICOS DO USO DE COCAÍNA E BENZODIAZEPÍNICOS

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao
Curso de Farmácia da Universidade Federal do
Paraná como requisito parcial à obtenção do título
de Farmacêutico generalista.

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Wagner

CURITIBA

2022

RESUMO

A cocaína é um estimulante psicomotor e seus efeitos podem levar ao uso crônico. A toxicidade é caracterizada por ansiedade severa, convulsões, hipertermia e complicações cardiovasculares. Nesse contexto, os benzodiazepínicos, por seus efeitos inibitórios no sistema nervoso central e no sistema nervoso periférico, são a primeira escolha de tratamento, pois são capazes de conter os sintomas envolvidos no uso habitual de cocaína. A classe também é utilizada para conter a fissura na síndrome de abstinência. Para o desenvolvimento da revisão de literatura, buscou-se estudos nas principais bases de dados através da pesquisa pelas palavras chaves e houve complementação do tema através de livros científicos da área. O uso concomitante de cocaína e benzodiazepínicos não apresenta grandes efeitos toxicológicos, sendo o maior risco associado relativo ao desenvolvimento de dependência secundária a benzodiazepínicos por usuários de cocaína. Porém, os efeitos antagônicos dessas drogas justificam a escolha dos benzodiazepínicos no tratamento emergencial. São necessários mais estudos para avaliar o risco-benefício do uso de benzodiazepínicos para tratamento das crises de abstinência causadas pela cocaína.

Palavras-chave: Cocaína. Benzodiazepínicos. Toxicologia.

ABSTRACT

Cocaine is a psychomotor stimulant and the effects of the drug can lead to chronic use. Toxicity is characterized by severe anxiety, seizures, hyperthermia and cardiovascular complications. In this context, benzodiazepines, due to their inhibitory effects on the central nervous system and peripheral nervous system, are the first-line therapy, as they are able to contain the symptoms involved in the habitual use of cocaine. The class is also used to contain the craving in withdrawal syndrome. For the development of the literature review, studies were searched in the main databases through the keywords and the theme was complemented through scientific books in the area. The concomitant use of cocaine and benzodiazepines does not present major toxicological effects, and the greatest associated risk concerns the cause of secondary dependence to benzodiazepines by cocaine users. However, the antagonistic effects of these drugs justify the choice of benzodiazepines in emergency treatment. Further studies are needed to evaluate the risk-benefit of using benzodiazepines to treat cocaine withdrawal.

Key-words: Cocaine. Benzodiazepines. Toxicology.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1	– PRINCIPAIS VIAS METABÓLICAS DA COCAÍNA EM HUMANOS.....	18
FIGURA 2	– OS EFEITOS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL (SNC) INDUZIDOS PELA COCAÍNA.....	21
FIGURA 3	– MECANISMOS PELOS QUAIS A COCAÍNA PODE INDUZIR ISQUEMIA OU INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO.....	23
FIGURA 4	– FASES DO POTENCIAL DE AÇÃO CARDÍACO.....	25
FIGURA 5	– ONDAS DO ELETROCARDIOGRAMA.....	26
FIGURA 6	– DERIVADOS DA 1,4 BENZODIAZEPINA.....	34
FIGURA 7	– DERIVADOS DA TRIAZOLO-1,4-BENZODIAZEPINA.....	34
FIGURA 8	– DERIVADOS DA 1,5 BENZODIAZEPINA.....	35

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 – INÍCIO, PICO E DURAÇÃO DOS EFEITOS DA COCAÍNA POR VIA DE ADMINISTRAÇÃO.....	16
QUADRO 2 – DOSE EQUIVALENTE, PICO PLASMÁTICO E TEMPO DE MEIA VIDA DOS PRINCIPAIS BENZODIAZEPÍNICOS.....	37

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	9
1.1	OBJETIVOS	10
1.1.1	Objetivo Geral	10
1.1.2	Objetivos Específicos	10
1.2	JUSTIFICATIVA	10
2	METODOLOGIA	12
3	REVISÃO DA LITERATURA	13
3.1	COCAÍNA	13
3.1.1	Exposição e vias de administração	13
3.1.2	Toxicocinética	15
3.1.2.1	Absorção	15
3.1.2.2	Distribuição	16
3.1.2.3	Biotransformação	16
3.1.2.4	Excreção	19
3.1.3	Toxicodinâmica	19
3.1.3.2	Efeitos cardiovasculares	22
3.1.3.2.1	Vasoespasmos	23
3.1.3.2.2	Estresse oxidativo	24
3.1.3.2.3	Aterogênese	24
3.1.3.2.4	Disritmias	24
3.1.3.3	Efeitos hematológicos	26
3.1.3.4	Efeitos pulmonares	27
3.1.4	Manifestações clínicas	27
3.1.4.1	Sistema nervoso central	28
3.1.4.2	Sistema musculoesquelético	29
3.1.4.3	Olhos, nariz e garganta	29
3.1.4.4	Pulmões	30

3.1.4.5	Sistema cardiovascular	31
3.1.4.6	Sistema gastrointestinal	32
3.1.4.7	Efeitos obstétricos	32
3.2	BENZODIAZEPÍNICOS	33
3.2.1	Farmacocinética	36
3.2.2	Farmacodinâmica	37
3.2.3	Toxicologia clínica	38
3.3	EFEITOS DO USO CONCOMITANTE DE COCAÍNA E BENZODIAZEPÍNICOS	40
3.3.1	Dependência secundária	40
3.3.2	Efeitos sobre o sono	41
3.3.3	Tratamento da abstinência	42
3.3.4	Efeitos da cocaína nos receptores benzodiazepínicos	44
3.3.5	Efeitos paradoxais	46
3.3.6	Indução de tolerância	47
3.3.7	Tratamento emergencial	47
4	DISCUSSÃO	51
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS	55
	REFERÊNCIAS	56

1 INTRODUÇÃO

A cocaína é uma substância natural, um alcaloide, obtida por meio das folhas da planta *Erythroxylon coca*. Ela possui ação dopaminérgica e é responsável por um alto índice de dependência (FERREIRA *et al.*, 2018). No início do século XXI, a cocaína se tornou a segunda droga de abuso mais utilizada no Ocidente, ficando atrás apenas da maconha, enquanto mundialmente cerca de 4,3% da população global já realizou o uso desta substância ao menos uma vez durante a vida (GALICIA; NOGUÉ; BURILLO-PUTZE, 2014; SPRONK *et al.*, 2013). O seu uso está relacionado ao aumento do risco de problemas somáticos, psicológicos e sociais, podendo-se citar a toxicidade cardíaca, transtornos depressivos, de ansiedade e de personalidade, além de agressividade e propensão a crimes (SPRONK *et al.*, 2013; ARIAS *et al.*, 2013).

Conforme citado, o uso crônico da cocaína pode fazer com que o usuário desenvolva algumas síndromes psiquiátricas, como a mania, ansiedade, depressão, pânico e transtornos de personalidade (FERREIRA *et al.*, 2018). Além dos sintomas psiquiátricos, usuários desta droga também podem sofrer com complicações cardiovasculares, como angina, infarto agudo do miocárdio (IAM), dissecção aórtica, endocardite infecciosa e outras complicações que refletem o aumento do uso dessa substância (GILI *et al.*, 2014).

No tratamento da dependência de cocaína, a síndrome de abstinência desta droga é de difícil diagnóstico, visto que normalmente não apresenta sinais clínicos. Porém, diversos autores concordam que as alterações neurobiológicas responsáveis por levar ao uso crônico desta substância também podem levar a síndrome de abstinência diante da supressão da droga, sendo a abstinência caracterizada principalmente por sintomas psicológicos que antagonizam os efeitos principais, podendo-se observar agitação, depressão, anedonia, desejo intenso pela droga, fadiga, irritabilidade, entre outros (GÁLLIGO; FERNÁNDEZ; MAJADA, 2010, FERREIRA *et al.*, 2018).

A cocaína é uma das drogas que mais gera emergências relacionadas ao abuso de substâncias, sendo responsável por 60% dos casos de procura por assistência médica de urgência (GALICIA; NOGUÉ; BURILLO-PUTZE, 2014). Com o aumento do número de pessoas que possuem dependência pela droga e que buscam assistência médica com problemas derivados do uso, estudos para o

tratamento do abuso da cocaína vêm se intensificando. Os benzodiazepínicos se tornaram uma classe de medicamentos empregados para o tratamento da toxicidade causada pela cocaína e para o controle dos sintomas de abstinência. O diazepam, por exemplo, pode ser utilizado de forma intravenosa para controlar a convulsão causada em casos de intoxicação da droga (GOEDERS *et al.*, 1989). Os benzodiazepínicos são definidos como o tratamento inicial preferencial para a maioria dos efeitos tóxicos, seja para os sintomas ao nível de sistema nervoso central ou sintomas periféricos, como taquicardias e hipertensão (O'MALLEY; O'MALLEY, 2020). Pelo exposto, no presente estudo, buscou-se identificar problemas relacionados ao uso concomitante de benzodiazepínicos e cocaína.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo Geral

Avaliar os aspectos toxicológicos do uso de cocaína e benzodiazepínicos, identificando detalhadamente os efeitos tóxicos individuais e conjuntos de ambas as substâncias.

1.1.2 Objetivos Específicos

- Averiguar se os efeitos colaterais dos benzodiazepínicos são intensificados pela cocaína;
- Verificar se a cocaína afeta a tolerância a benzodiazepínicos por usuários em tratamento;
- Avaliar a possibilidade de usuários crônicos de cocaína desenvolverem dependência secundária a benzodiazepínicos;
- Avaliar se o uso de benzodiazepínicos induz o desejo de cocaína por usuários crônicos.

1.2 JUSTIFICATIVA

Faz-se necessária a análise toxicológica do uso concomitante de cocaína e benzodiazepínicos devido ao potencial de abuso dessas substâncias, capazes de

promover dependência química (MANCONI *et al.*, 2017; KAMPMAN, 2019), sendo ambas descritas na literatura como causadoras de problemas neurológicos associados ao abuso (RODNITZKY; KEYSER, 1992; GAGE *et al.*, 2014).

É fundamental averiguar quaisquer tipos de interações promovidas pelo uso concomitante de cocaína e benzodiazepínicos, uma vez que essa classe de medicamentos representa o tratamento inicial preferencial para a maioria dos efeitos tóxicos da cocaína, incluindo excitação do sistema nervoso central, convulsões, taquicardia e hipertensão (O'MALLEY; O'MALLEY, 2020).

Há, por exemplo, possibilidade de os pacientes usuários de cocaína desenvolverem dependência secundária aos benzodiazepínicos (KHONG; SIM; HULSE, 2004), assim como é possível que os benzodiazepínicos induzam o desejo de cocaína por usuários crônicos (MCHUGH *et al.*, 2022). Por esse motivo, faz-se necessária a realização de revisão da literatura para avaliar esses possíveis efeitos.

2 METODOLOGIA

Para o desenvolvimento da revisão de literatura, buscou-se por estudos nas principais bases de dados, como o Science Direct, Pubmed, SciELO, BVS e Google Acadêmico. Não foi aplicado um filtro específico para a busca nessas bases de dados, porém foi dada prioridade para a busca com as palavras chave: “cocaína”, “benzodiazepínicos” e “toxicologia”. Durante a pesquisa foram utilizadas as palavras chaves em língua portuguesa, espanhola e inglesa, pretendendo-se alcançar um maior número de trabalhos abrangendo o tema.

Devido a baixa quantidade encontrada de estudos, não foram eliminados trabalhos por um filtro de ano de publicação, sendo aceito todos aqueles que abordassem o tema de forma produtiva. Além da pesquisa em bases de dados, foi realizada a complementação do assunto com livros científicos da área para identificar os efeitos tóxicos das substâncias individual e concomitantemente.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 COCAÍNA

A cocaína é um alcaloide vegetal produzido biossinteticamente por *Erythroxylum coca* (DRAKE; SCOTT, 2018). A planta é um arbusto nativo da América do Sul (Cordilheira dos Andes e partes do norte da Amazônia), México, Indonésia e Índias Ocidentais (DRAKE; SCOTT, 2018; GOLDSTEIN; DESLAURIERS; BURDA, 2009). Povos de civilizações antigas dessas regiões usavam as folhas de coca por razões religiosas e cerimoniais, porém a cocaína só foi isolada pela primeira vez na Alemanha (1860), por Albert Niemann (GOLDSTEIN; DESLAURIERS; BURDA, 2009), e tem sido objeto de investigação científica desde o século XIX (CARROLL *et al.*, 1992).

De acordo com o Escritório das Nações Unidas sobre Drogas e Crime (UNODC), na produção ilícita de cocaína, a variação da técnica, reagentes e quantidades é esperada. Em geral, o primeiro passo envolve a extração da pasta bruta da folha de coca, seguida da purificação da pasta bruta em pasta base de cocaína e, finalmente, a conversão da pasta base de cocaína em cloridrato de cocaína utilizando ácido clorídrico.

A cocaína é um estimulante psicomotor que produz seus principais efeitos farmacológicos inibindo a recaptação das monoaminas, principalmente dopamina, mas também noradrenalina e serotonina em terminais pré-sinápticos (IZENWASSER, 1998). A cocaína também apresenta efeito anestésico local por meio do bloqueio de canais de sódio voltagem dependentes na membrana neuronal, inibindo a despolarização e impedindo a iniciação e propagação de impulsos nervosos (GOLDSTEIN; DESLAURIERS; BURDA, 2009).

3.1.1 Exposição e vias de administração

O abuso de cocaína se dá por diferentes formas químicas da droga, sendo o cloridrato de cocaína e a base livre de cocaína (crack) as principais. O alcaloide cocaína é extraído das folhas de *E. coca* e depois convertido em cloridrato de cocaína usando ácido clorídrico. A cocaína-HCl é um pó branco cristalino, geralmente insuflado e, por ser hidrossolúvel, pode ser dissolvido em água e

injetado. Também é absorvido por todas as membranas mucosas. Contudo, o cloridrato de cocaína não é fumável, pois se decompõe durante a pirólise (GOLDSTEIN; DESLAURIERS; BURDA, 2009).

Já a base livre (crack) é fabricada adicionando bicarbonato de sódio à uma solução saturada de cocaína-HCl. A mistura é aquecida, e a base livre de cocaína precipita em uma massa macia que endurece e adquire um aspecto rochoso após a secagem. O produto endurecido é conhecido como crack, e tem esse nome devido ao barulho de rachadura ou estalo que faz quando é fumado (SHANTI; LUCAS; 2003; GOLDSTEIN; DESLAURIERS; BURDA, 2009). O crack é consumido misturado com maconha, tabaco ou cinzas de cigarro e é fumado em cachimbos comuns, de vidro e até mesmo improvisados com latas e embalagens descartáveis (SHANTI; LUCAS, 2003; ALVES, 2016).

Existem vias de administração alternativas utilizadas pelos usuários de cocaína ao redor do mundo. Por exemplo, Coe e colaboradores (2018) descrevem que folhas de coca são mascaradas sozinhas ou com alcalóide ativador (ex: cinzas de caule de quinoa), além de serem usadas em vários alimentos e bebidas, como biscoitos e chás. O uso oral, muito difundido na América do Sul, é capaz de produzir os efeitos fisiológicos típicos da cocaína, embora o tempo de início e os efeitos de pico sejam atrasados após a administração oral quando comparados a administração parenteral e nasal (COE *et al.*, 2018).

Outro método alternativo, bastante incomum, diz respeito ao uso de crack pela via parenteral. Segundo Fagan e Chin¹ (1990 *apud* LANKENAU *et al.*, 2004), o fato de o crack poder ser injetado por via intravenosa surpreende muitos, incluindo usuários de drogas injetáveis experientes, provedores de tratamento e pesquisadores de drogas. Isso porque o crack foi inventado em meados da década de 80 para ser uma forma barata e fumável de cocaína.

No entanto, alguns usuários de drogas preferem a injeção como modo de administrar o crack, uma vez que a via parenteral geralmente aumenta a intensidade e a duração dos efeitos da droga, apesar da dificuldade de solubilizar o crack em água (LANKENAU *et al.*, 2004). Para isso, a base livre precisa ser convertida em uma forma solúvel antes de ser injetada: os usuários adicionam ácidos fracos, como ácido cítrico, ácido ascórbico, suco de limão ou vinagre para solubilizar o crack. A

¹ FAGAN, J.; CHIN, K.L. Initiation into Crack and Cocaine: A Tale of Two Epidemics. **Contemporary Drug Problems**, v. 16, n. 4, p. 579–618, 1990.

mistura é filtrada e administrada por via intravenosa (PONTON; SCOTT, 2004; LANKENAU *et al.*, 2004).

3.1.2 Toxicocinética

A toxicocinética da cocaína depende de vários fatores, como forma física e química, via de administração, genética e consumo concomitante de álcool e outras substâncias. Como descrito, a cocaína pode ser administrada por várias vias, sendo as principais: nasal, endovenosa, inalatória, oral ou tópica (mucosas). A meia vida da cocaína é de aproximadamente 40 a 90 minutos e a maior parte da dose administrada é excretada dentro de algumas horas (GOLDSTEIN; DESLAURIERS; BURDA, 2009).

3.1.2.1 Absorção

De acordo com Jeffcoat *et al.*² (1989 *apud* GOLDSTEIN; DESLAURIERS; BURDA, 2009), a cocaína é absorvida muito rapidamente por todas as vias, com exceção da via oral e tópica. Isso porque a aplicação tópica tem efeito vasoconstritor, causando um pico tardio de absorção, enquanto a absorção por via oral é retardada devido ao tempo para chegar na porção distal do estômago e duodeno e ionização causada pelo pH ácido do estômago, o que inviabiliza sua absorção.

A biodisponibilidade da cocaína varia conforme a metodologia de estudo e a via de administração. Segundo Hoffman (2006), quando fumada ou injetada, a cocaína apresenta mais de 90% de biodisponibilidade; já quando a droga é inalada, tem aproximadamente 80% de biodisponibilidade. Contudo, Leikin e Paloucek (2007) indicaram que a cocaína fumada em cachimbos de vidro apresenta biodisponibilidade de 70%, enquanto a fumada em cachimbos de espiga de milho apresenta 60% de biodisponibilidade. A via oral apresenta 30% de biodisponibilidade, e a via nasal é dose-dependente, havendo variação de 25 a 94% na biodisponibilidade.

² JEFFCOAT, A. R. *et al.* Cocaine disposition in humans after intravenous injection, nasal insufflation (snorting), or smoking. **Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals**, v. 17, n. 2, p. 153–159, 1989.

O QUADRO 1 mostra o início, o pico de ação e a duração dos efeitos da cocaína administrada pelas vias tópica, intranasal, intravenosa e inalatória.

QUADRO 1 – INÍCIO, PICO E DURAÇÃO DOS EFEITOS DA COCAÍNA POR VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Via de administração	Início dos efeitos	Pico de ação	Duração dos efeitos
Tópica *	Dentro de 5 minutos	–	–
Intranasal *	Dentro de 5 minutos	15-20 minutos	60-90 minutos
Intravenosa	10-60 segundos	3-5 minutos	20-60 minutos
Inalação	3-5 segundos	1-3 minutos	5-15 minutos

FONTE: LEIKIN; PALOUCHEK (2007); GOLDSTEIN; DESLAURIERS; BURDA (2009).

NOTA: * Esses valores representam uso terapêutico.

3.1.2.2 Distribuição

Depois da absorção, a cocaína é distribuída rapidamente. A ligação a proteínas plasmáticas é de aproximadamente 90% e o volume de distribuição foi de 1,96-2,70 L/kg em estudos observacionais (LEIKIN; PALOUCHEK, 2007; JEFFCOAT *et al.*, 1989 *apud* GOLDSTEIN; DESLAURIERS; BURDA, 2009). Após a administração de 20mg de cocaína, a droga foi detectável no soro durante 4 a 6 horas, enquanto a detecção de 100mg de cocaína foi possível por 12h. O principal metabólito da cocaína, a benzoilecgonina (BE), é detectável no soro por uma média de 5 dias em usuários crônicos da droga (MAURER; SAUER; THEOBALD, 2006).

3.1.2.3 Biotransformação

Existem diversas vias enzimáticas envolvidas no metabolismo da cocaína (HOFFMAN, 2006; JUFER *et al.*, 2006; KOLBRICH *et al.*, 2006; MAURER; SAUER; THEOBALD, 2006; HUESTIS *et al.*, 2007; GOLDSTEIN; DESLAURIERS; BURDA, 2009). A droga é rapidamente biotransformada em seus principais metabólitos, benzoilecgonina (BE) e ecgonina metil éster (EME), além de outros metabólitos em menor quantidade, como norcocaína, p-hidroxicocaína, m-hidroxicocaína, p-hidroxibenzoilecgonina e m-hydroxibenzoilecgonina (KOLBRICH *et al.*, 2006).

Sabe-se que a cocaína é biotransformada por hidrólise da enzima carboxilesterase hepática humana 1 (hCE-1) em benzoilecgonina (CONE *et al.*,

1998; MAURER; SAUER; THEOBALD, 2006). Foi demonstrado que esse metabólito contém propriedades vasoconstritoras na periferia, uma vez que parece não atravessar a barreira hematoencefálica prontamente (GOLDSTEIN; DESLAURIERS; BURDA, 2009). É o principal metabólito da cocaína independente da via de administração e pode ser quantificado na urina 1 a 4 horas após administração, podendo permanecer na urina por até 6 dias (GOLDSTEIN; DESLAURIERS; BURDA, 2009).

A biotransformação da cocaína também se dá por hidrólise pelas enzimas carboxilesterase-2 (hCE-2) e pseudocolinesterase (ou butilcolinesterase), gerando o metabólito ecgonina metil éster (EME) (MAURER; SAUER; THEOBALD, 2006; HEARD; PALMER; ZAHNISER, 2008). Cerca de um terço a metade de toda cocaína absorvida é convertida em EME. Este metabólito pouco atravessa a barreira hematoencefálica e acredita-se que apresenta pouca atividade farmacológica, uma vez que pacientes com baixa expressão gênica de pseudocolinesterase apresentam maior sensibilidade aos efeitos da cocaína (GOLDSTEIN; DESLAURIERS; BURDA, 2009).

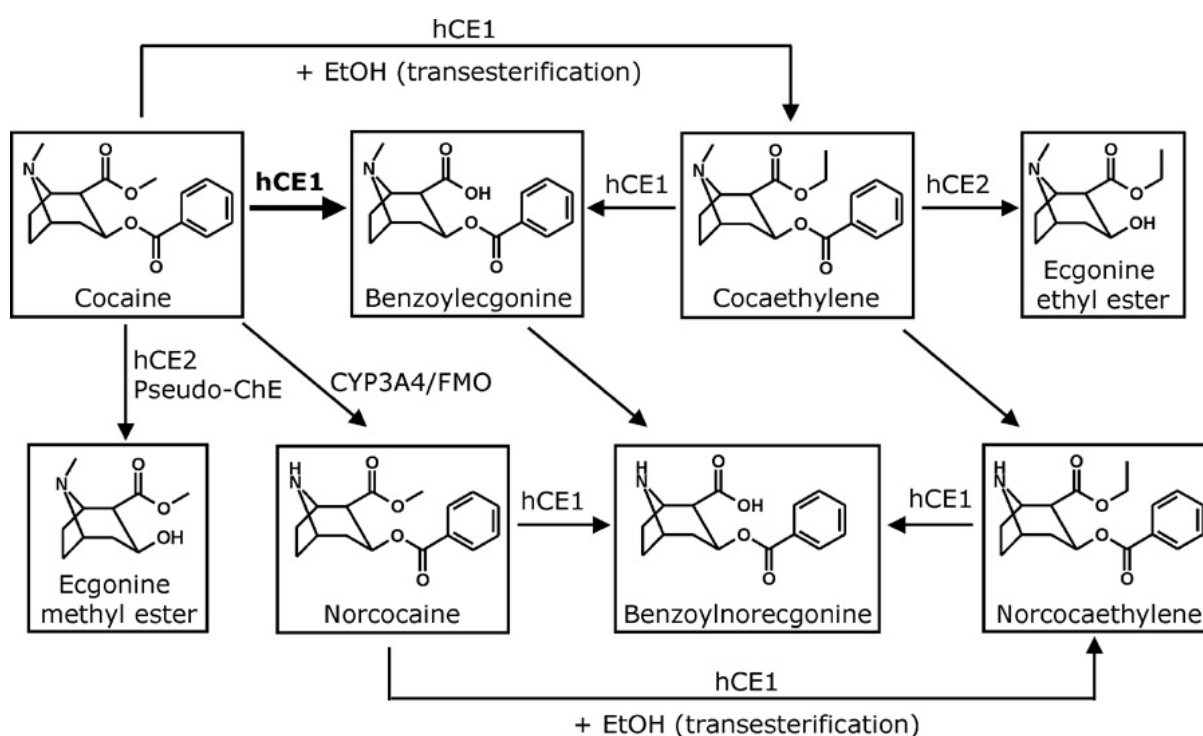
A terceira via metabólica mais importante diz respeito a N-desmetilação oxidativa da cocaína em norcocaína por isoformas específicas do citocromo P-450 (CYP3A4) e por monooxigenase contendo flavina (FMO) (MAURER; SAUER; THEOBALD, 2006; CONE *et al.*, 1998; GOLDSTEIN; DESLAURIERS; BURDA, 2009; BOELSTERLI; GÖLDLIN, 1991). Apesar de apresentar efeitos farmacológicos similares à substância de origem, não mais que 5% da droga absorvida é convertida em norcocaína (CONE *et al.*, 1998; GOLDSTEIN; DESLAURIERS; BURDA, 2009).

Todavia, a presença do metabólito é de interesse clínico, uma vez que exerce papel importante na hepatotoxicidade causada pela cocaína. A via N-oxidativa do metabolismo da cocaína está envolvida na formação de espécies reativas de oxigênio responsável pela morte dos hepatócitos (CONE *et al.*, 1998; BOELSTERLI; GÖLDLIN, 1991). A norcocaína é convertida em n-hidroxinorcocaína e nitróxido de norcocaína, e os intermediários quimicamente reativos desses compostos podem se ligar covalentemente a proteínas hepáticas, causando dano celular (GOLDSTEIN; DESLAURIERS; BURDA, 2009; NDIKUM-MOFFOR; SCHOEB; ROBERTS, 1998; RAUCKMAN; ROSEN; CAVAGNARO, 1982).

É importante frisar que existe uma interação clinicamente significativa entre o uso concomitante de cocaína e álcool. Isso permite a transesterificação desses dois

compostos em cocaetileno pela hCE-1. A duração do efeito do cocaetileno é consideravelmente maior que a da droga, tendo meia vida de 148 ± 15 minutos. A sensação de euforia e reforço positivo é superior à cocaína, ao passo que apresenta toxicidade semelhante (GOLDSTEIN; DESLAURIERS; BURDA, 2009). Este metabólito produz efeitos cardiovasculares e neurológicos expressivos (HEARD; PALMER; ZAHNISER, 2008). Na FIGURA 1 são apresentadas as principais vias metabólicas da cocaína em humanos.

FIGURA 1 – PRINCIPAIS VIAS METABÓLICAS DA COCAÍNA EM HUMANOS



FONTE: Maurer, Sauer e Theobald (2006).

Há de se esperar também, que outras vias metabólicas distintas ocorram, produzindo metabólitos variados. Por exemplo, o crack fumado produz anidroecgonina metil éster (AEME), derivados da metilecgonina, metilecgonidina e carbometoxicicloheptatrieno (CONE *et al.*, 1998). Esses metabólitos têm bastante relevância sob o aspecto da toxicologia clínica, já que a pesquisa dos mesmos possibilita a análise da via de administração da droga. Vale ressaltar que o AEME é um metabólito detectável por cromatógrafo a gás (BASELT, 2014) e tem atividade biológica, podendo produzir broncoespasmo como resultado de efeitos muscarínico-colinérgicos (GOLDSTEIN; DESLAURIERS; BURDA, 2009).

3.1.2.4 Excreção

Segundo Goldstein e colaboradores (2009), aproximadamente 9,5 a 20% de cocaína é excretada sem biotransformação e pode ser detectada na urina por cerca de 24 a 36 horas. Como citado anteriormente, os dois principais metabólitos da cocaína excretados na urina são BE e EME, posteriormente metabolizados em ecgonina, sendo responsáveis por 80 a 90% dos metabólitos excretados na urina. Já os metabólitos provenientes da N-desmetilação da cocaína (ecgonina, norbenzoilecgonina e norecgonina) representam cerca de 1 a 3% dos metabólitos urinários. A eliminação fecal representa uma via de excreção pouco significativa da cocaína e seus metabólitos (JEFFCOAT *et al.*, 1989 *apud* GOLDSTEIN; DESLAURIERS; BURDA, 2009).

3.1.3 Toxicodinâmica

3.1.3.1 Efeitos neurológicos

A cocaína bloqueia a recaptção das aminas biogênicas. Esses efeitos são descritos especialmente para a serotonina e as catecolaminas dopamina, norepinefrina e epinefrina. Diversas pesquisas em animais foram realizadas para elucidar o papel individual de cada neurotransmissor. Foi descoberto que ratos sem transportador de dopamina são relativamente insensíveis aos efeitos locomotores da cocaína, enquanto a taquicardia e a hipertensão decorrem da ação da epinefrina e norepinefrina, respectivamente, já que a inibição da recaptção dessas monoaminas resulta em um poderoso efeito simpatomimético (GOLDSTEIN; DESLAURIERS; BURDA, 2009; KNUEPFER, 2003; SMOLLIN; HOFFMAN, 2019). Já a serotonina é um importante modulador da dopamina e tem um papel importante no vício em cocaína, no centro de recompensa e nas convulsões causadas pelo abuso da droga (SMOLLIN; HOFFMAN, 2019).

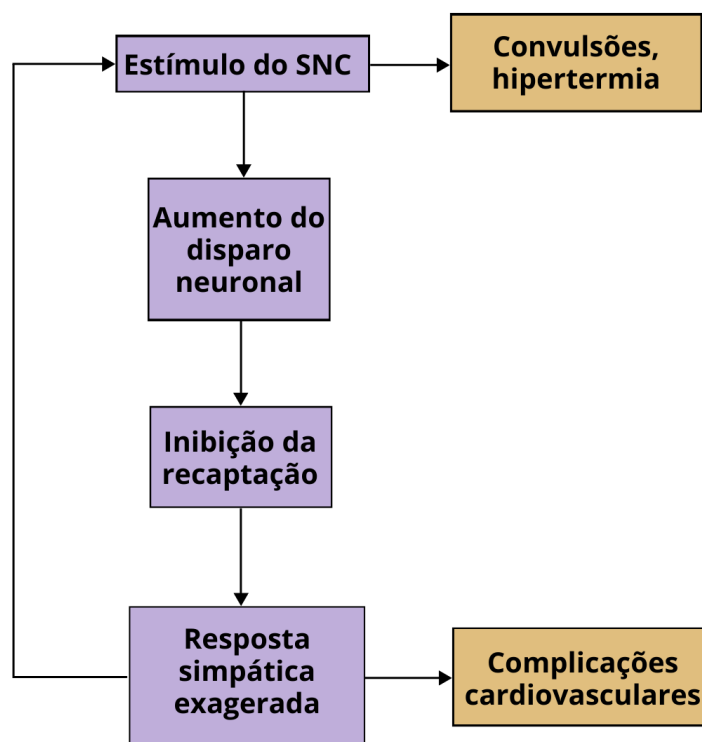
Apesar da maioria dos estudos dar mais ênfase no bloqueio da recaptção das aminas biogênicas, é notório que apenas esse efeito é insuficiente para explicar as manifestações clínicas da toxicidade da cocaína. Outros xenobióticos que inibem a recaptção das aminas biogênicas, como os antidepressivos tricíclicos, produzem

manifestações clínicas distintas. Xenobióticos que bloqueiam os efeitos da dopamina, epinefrina e norepinefrina não só falham em proteger o usuário da toxicidade de cocaína (ex: antipsicóticos típicos), mas também são capazes de exacerbar a toxicidade da droga (ex: betabloqueadores). Isso é causado, em parte, pelo efeito alfa adrenérgico dessas drogas, causando hipertensão e vasoespasmo. Porém, isso não explica o aumento da agitação psicomotora, convulsões e hipertermia resultantes do uso (SMOLLIN; HOFFMAN, 2019; DERLET; ALBERTSON; RICE, 1989; GOLDSTEIN; DESLAURIERS; BURDA, 2009).

Esses efeitos provavelmente resultam de uma interação entre a cocaína e aminoácidos excitatórios (ex: glutamato). A cocaína aumenta as concentrações dos aminoácidos excitatórios no cérebro e, com base em estudos com animais, os antagonistas de aminoácidos excitatórios previnem tanto as convulsões quanto a morte (SMOLLIN; HOFFMAN, 2019). De acordo com Goldstein *et al.* (2009), é possível que os efeitos no sistema glutamatérgico-excitatório e nos receptores muscarínicos e sigma também contribuam para tal toxicidade no SNC (GOLDSTEIN; DESLAURIERS; BURDA, 2009).

Como as evidências experimentais em animais e a experiência clínica em humanos demonstram que a sedação trata tanto os efeitos centrais da cocaína quanto os efeitos periféricos das aminas biogênicas, foi proposto por Smollin e Hoffman (2019) um novo modelo para os mecanismos tóxicos da cocaína (FIGURA 2). Este modelo enfatiza a necessidade de excitação difusa do SNC como pré-requisito para a toxicidade periférica da cocaína, explica observações experimentais e clínicas e fornece informações sobre o tratamento da toxicidade aguda.

FIGURA 2 – OS EFEITOS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL (SNC) INDUZIDOS PELA COCAÍNA



FONTE: Adaptado de Smollin e Hoffman (2019).

A cocaína exibe uma profunda toxicidade no sistema nervoso central (SNC). O aumento da atividade serotoninérgica pode resultar em convulsões, além de estar relacionada à adição causada pela substância. Acredita-se, no entanto, que o excesso de atividade da dopamina no SNC cause a maior parte dos sintomas, tanto desejáveis quanto tóxicos. Os sintomas desejáveis incluem euforia, excesso de autoconfiança e aumento do estado de alerta em doses mais baixas. Em doses mais altas, o usuário assume comportamento agressivo, apresenta desorientação e por vezes alucinações (GOLDSTEIN; DESLAURIERS; BURDA, 2009).

O uso crônico resulta em depleção das reservas de dopamina e noradrenalina, resultando em desejo intenso pela substância, além de letargia e anedonia, bem como a "síndrome de *washout*" da cocaína, que se manifesta como um breve coma que se resolve espontaneamente (GOLDSTEIN; DESLAURIERS; BURDA, 2009; RHEE *et al.*, 2009). A cocaína também atua no centro hipotalâmico, elevando a temperatura corporal, o que é considerado um indicador de mau prognóstico nas hospitalizações (GOLDSTEIN; DESLAURIERS; BURDA, 2009).

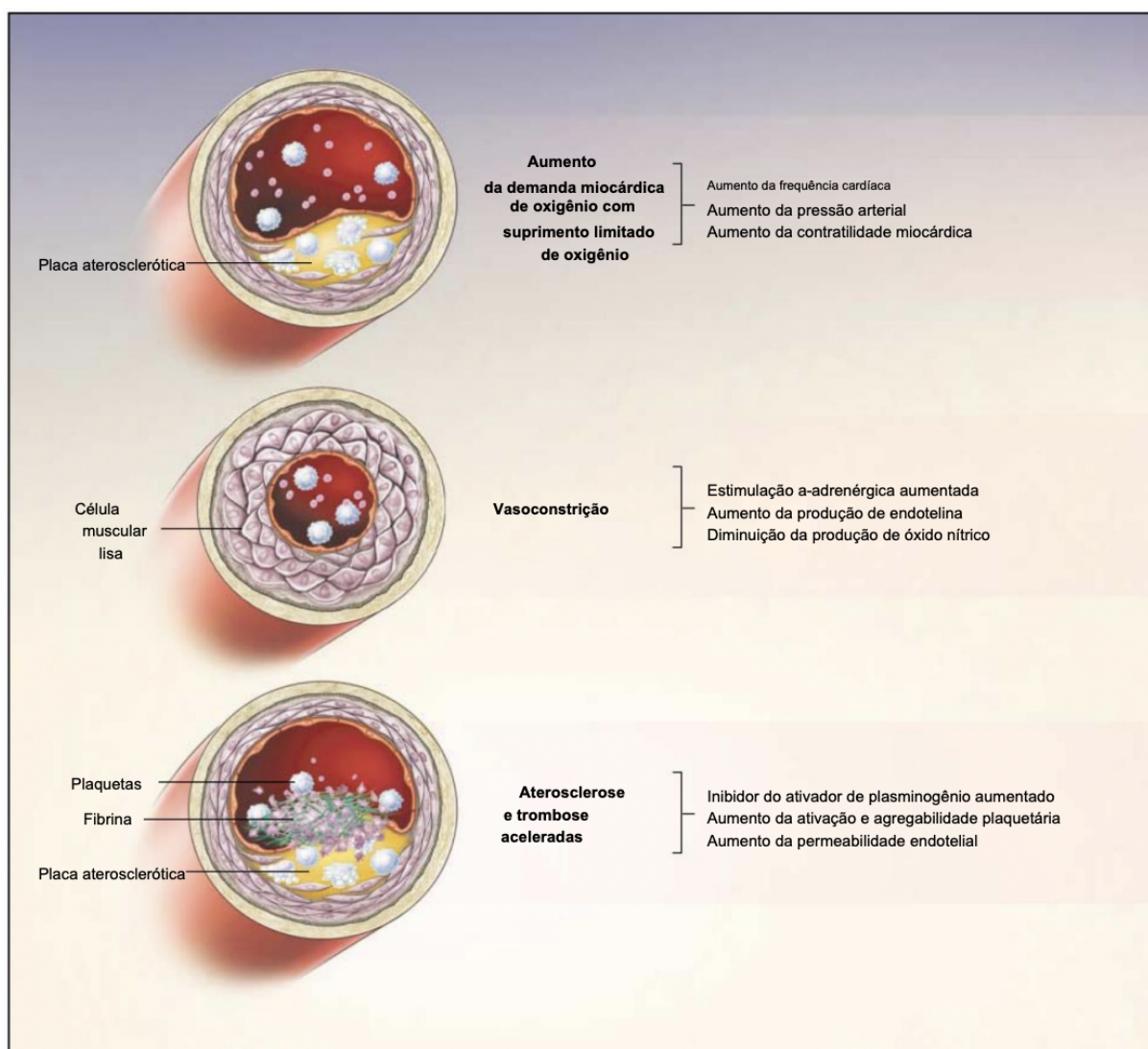
A cocaína também atua nos receptores de sódio voltagem-dependentes, interrompendo a propagação de sinal neuronal e exercendo ação anestésica local

(IZENWASSER, 1998; DRAKE; SCOTT, 2018). No entanto, apesar dos mecanismos fisiopatológicos da cocaína na saúde cardiovascular serem multifatoriais e complexos, sabe-se que esse bloqueio nos canais de sódio voltagem dependentes também causam cardiotoxicidade, associada ao bloqueio desses canais no miocárdio (DRAKE; SCOTT, 2018; KIM; PARK, 2019).

3.1.3.2 Efeitos cardiovasculares

Segundo Knuepfer (2003), diversos estudos descreveram a ocorrência de doenças cardíacas graves, por vezes fatais, em usuários de cocaína. Sabe-se que o uso de cocaína está associado à isquemia miocárdica e IAM. Existem inúmeros mecanismos capazes de causar IAM (FIGURA 3), sendo os principais: hipertensão e taquicardia com consequente aumento na demanda de oxigênio do miocárdio, além de vasoespasmo, resultando em diminuição do fluxo sanguíneo para a artéria coronária. Outros mecanismos relevantes dizem respeito à aterogênese acelerada e à hipercoagulabilidade causada pela cocaína. Além disso, a exposição crônica a altas concentrações de catecolaminas (norepinefrina, epinefrina e dopamina) propiciadas pela droga resulta em ruptura mitocondrial e estresse oxidativo em nível celular, causando lesão cardíaca direta (SMOLLIN; HOFFMAN, 2019).

FIGURA 3 – MECANISMOS PELOS QUAIS A COCAÍNA PODE INDUZIR ISQUEMIA OU INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO



FONTE: Adaptado de Lange e Hillis (2001).

3.1.3.2.1 Vasoespasmo

O abuso de cocaína ocasiona um aumento da demanda de oxigênio pelo miocárdio, podendo causar isquemia em alguns indivíduos. A droga também produz profunda vasoconstrição (ou vasoespasmo) devido à norepinefrina aumentada e ação direta da benzoilecgonina (BE) nos vasos sanguíneos. Esta ação nos vasos é mediada por cálcio (SMOLLIN; HOFFMAN, 2019, p. 1125).

O vasoespasmo causado pela cocaína é conhecido por causar hipertensão, acidente vascular cerebral (AVC), isquemia cardíaca e infartos de órgãos e tecidos. Goldstein *et al.* (2009) e Knuepfer (2003) citam a existência de muitos mecanismos e mediadores responsáveis pela vasoconstrição induzida por cocaína. Além da

noradrenalina neuronal aumentada e da ação direta do metabólito benzoilecgonina nos vasos sanguíneos (atuando nos canais de cálcio), cita-se o aumento do mediador endotelina-1 (potente vasoconstritor) e redução do óxido nítrico (vasodilatador).

Foi demonstrado que o diâmetro da artéria coronária diminui entre 4 a 29% em humanos devido a estimulação dos receptores alfa adrenérgicos no músculo cardíaco. Com o tempo, essa vasoconstrição exacerbada pode levar a danos endoteliais devido ao aumento da tensão de cisalhamento nas paredes dos vasos sanguíneos, predispondo os usuários crônicos a infartos e arritmias (DRAKE; SCOTT, 2018).

3.1.3.2.2 Estresse oxidativo

A exposição crônica a elevadas concentrações de catecolaminas, no contexto de uso crônico de cocaína, resulta na formação de espécies reativas de oxigênio (ERO's) e produtos de oxidação conhecidos como "aminocromos" que danificam diretamente os cardiomiócitos. Existem indícios que esse mecanismo tóxico é relevante no desenvolvimento de miocardiopatia induzida por cocaína (SMOLLIN; HOFFMAN, 2019, p. 1125).

3.1.3.2.3 Aterogênese

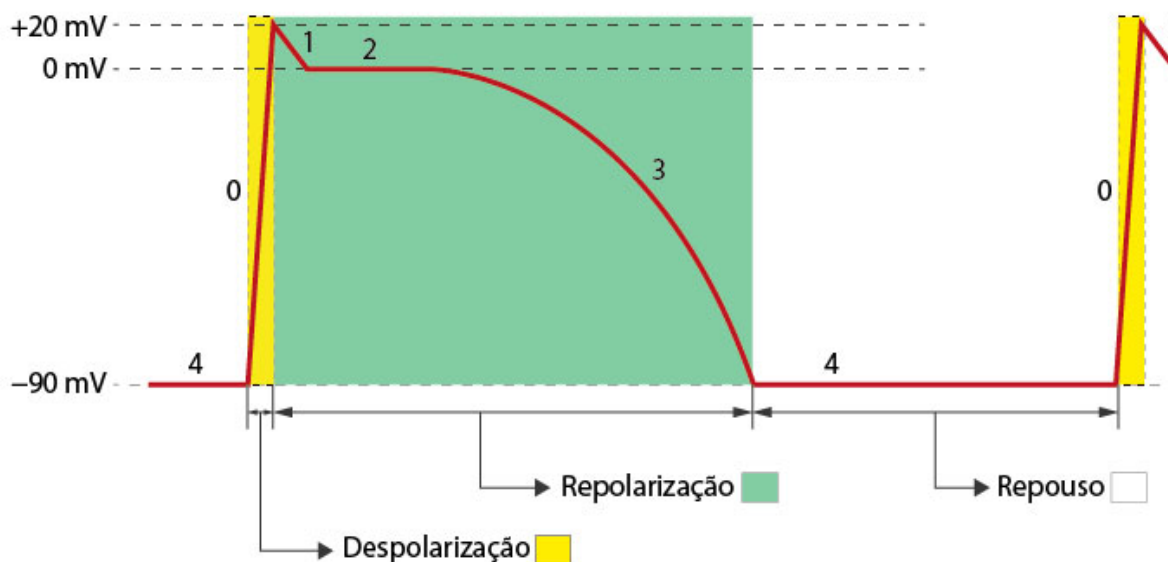
O uso de cocaína acelera a aterosclerose. Testes em coelhos demonstraram que quando o animal é submetido a uma dieta normal suplementada com colesterol, estes não desenvolvem aterosclerose. Contudo, quando o animal é submetido à mesma dieta e à cocaína endovenosa, os coelhos desenvolvem lesões ateroscleróticas clássicas (SMOLLIN; HOFFMAN, 2019; KOLODGIE *et al.*, 1993).

Experimentos com células endoteliais humanas demonstram que a cocaína aumenta diretamente a permeabilidade aos lipídios, alterando as junções de oclusão das células do endotélio vascular, o que provavelmente promove a formação de placas de ateroma subendoteliais (SMOLLIN; HOFFMAN, 2019; KOLODGIE *et al.*, 1999).

3.1.3.2.4 Disritmias

Assim como outros anestésicos locais, a cocaína bloqueia os canais neuronais de sódio, impedindo o impulso nervoso nos neurônios. Devido à semelhança entre os canais de sódio neuronal e cardíaco, a cocaína também inibe o rápido influxo de sódio, responsável pela despolarização da fase 0 do potencial de ação cardíaco (FIGURA 4). Evidências experimentais sugerem que a cocaína entra no canal de sódio e se liga à membrana interna dos cardiomiócitos (SMOLLIN; HOFFMAN, 2019; CRUMB Jr; CLARKSON, 1992).

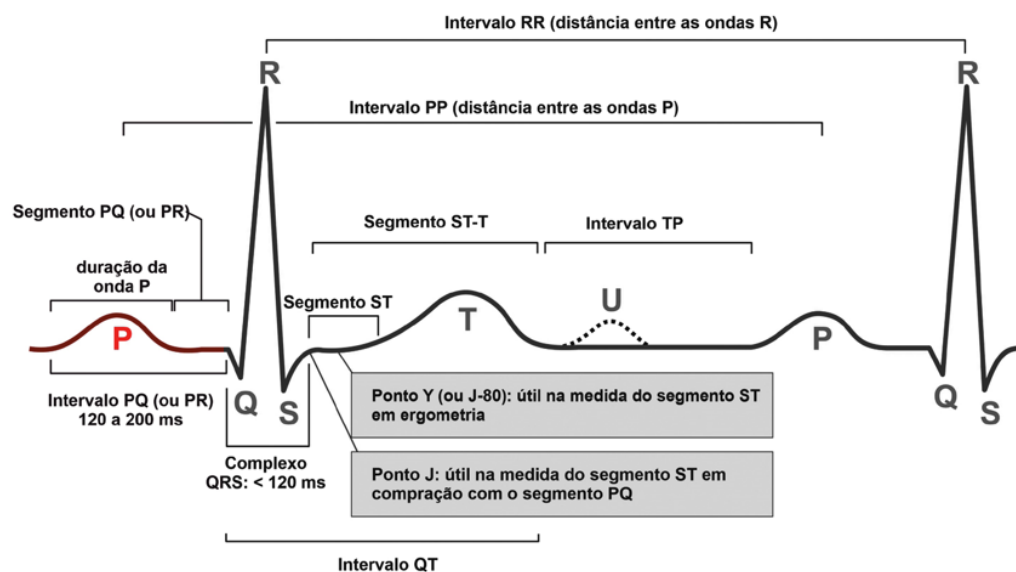
FIGURA 4 – FASES DO POTENCIAL DE AÇÃO CARDÍACO



FONTE: Lourenço (s.d.).

A cocaína exibe uma cinética liga-desliga lenta nos canais de sódio, promovendo arritmias ventriculares perceptíveis no eletrocardiograma, especialmente pelo prolongamento dos intervalos PR, QRS, QT e QTc (FIGURA 5). Em alguns casos, essas alterações indicam isquemia cardíaca aguda, associadas a alterações no intervalo ST (GOLDSTEIN; DESLAURIERS; BURDA, 2009; KNUEPFER, 2003).

FIGURA 5 – ONDAS DO ELETROCARDIOGRAMA



FONTE: Sanar (2021).

Além de suas propriedades bloqueadoras dos canais de sódio, a cocaína também bloqueia os canais de potássio cardíacos. Isso resulta em prolongamento do intervalo QT e aumenta o risco de Torsades de Pointes, um tipo de taquicardia ventricular polimórfica caracterizada por alterações no complexo QRS no eletrocardiograma (SMOLLIN; HOFFMAN, 2019; COHAGAN; BRANDIS, 2021). O cocaetileno também tem efeitos disrítmogênicos por ação nos canais de potássio miocárdicos. Em estudos em animais, o cocaetileno esteve associado ao aumento da incidência de disritmias, depressão miocárdica e aumento da mortalidade (SMOLLIN; HOFFMAN, 2019; WILSON *et al.*, 2001).

3.1.3.3 Efeitos hematológicos

A cocaína favorece a coagulação e prejudica a trombólise, compondo os efeitos da aterogênese acelerada e vasoespasmo. A droga ativa as plaquetas humanas e causa a liberação de α -grânulos, resultando em agregação plaquetária. Assim, mesmo na ausência de lesão endotelial, a cocaína inicia a cascata de coagulação, ao mesmo tempo em que aumenta a atividade do inibidor-1 do ativador do plasminogênio (PAI-1), prejudicando a lise do coágulo (SMOLLIN; HOFFMAN, 2019).

3.1.3.4 Efeitos pulmonares

O uso de cocaína não foi associado à asma até que a cocaína fumada se tornasse prevalente. Além disso, experimentos em voluntários humanos demonstram que apenas a cocaína fumada produz broncoespasmo. É possível que o broncoespasmo seja resultante da administração direta de cocaína pelas vias aéreas. Porém, em estudos com animais experimentais, verificou-se que os contaminantes inalatórios, as lesões por inalação de fumaça, e o metabólito pirolítico da cocaína AEME (que atua como agonista muscarínico) causam broncoespasmo (TASHKIN *et al.*, 1996; SMOLLIN; HOFFMAN, 2019).

3.1.4 Manifestações clínicas

Muitas manifestações clínicas de toxicidade se desenvolvem imediatamente após o uso de cocaína. Essas manifestações estão tipicamente associadas à hiperatividade simpática, e a duração dos efeitos é previsível, de acordo com a farmacocinética da cocaína. Porém outras manifestações (ex: isquemia tecidual), muitas vezes se apresentam de forma tardia, podendo surgir horas ou dias depois do uso de cocaína. Os motivos para esse atraso nas manifestações não são completamente esclarecidos, mas podem estar ligados a dessensibilização associada ao uso agudo de cocaína e seus efeitos anestésicos (SMOLLIN; HOFFMAN, 2019).

As anormalidades dos sinais vitais que se desenvolvem durante a toxicidade da cocaína são características da síndrome tóxica simpatomimética. Assim, o paciente experimenta hipertensão, taquicardia, taquipneia e hipertermia. Embora qualquer uma dessas anormalidades nos sinais vitais possa ser fatal, evidências indicam que a hipertermia é a mais crítica. Também pode ocorrer apneia, hipotensão e bradicardia devido à supressão direta (anestesia) dos centros do tronco encefálico. Porém, esses efeitos são mais comuns inicialmente, em doses comuns de administração da droga, ou a qualquer momento com uma dose maciça. Esses efeitos são rápidos e raramente são avaliados quando os pacientes procuram uma unidade de saúde com síndrome simpatomimética. Achados simpatomiméticos

adicionais incluem midríase, diaforese e manifestações neuropsiquiátricas (SMOLLIN; HOFFMAN, 2019).

A cocaína produz toxicidade de órgãos-alvo em praticamente todo corpo. Essa toxicidade resulta de vasoespasmo, hemorragia secundária ao aumento da tensão de cisalhamento vascular ou aumento da coagulação (SMOLLIN; HOFFMAN, 2019). Cada sistema será discutido separadamente a seguir.

3.1.4.1 Sistema nervoso central

Convulsões, coma, dor de cabeça, sinais ou sintomas neurológicos focais ou anormalidades comportamentais que persistem por mais tempo do que a duração do efeito da cocaína são sinais de alerta para um possível evento catastrófico no SNC. As convulsões são discretas e ocorrem poucos minutos após a exposição. No entanto, em alguns casos, ocorrem até 24h após o último uso. Embora o uso de cocaína sirva como gatilho em alguns pacientes com epilepsia, não é necessário ter a doença para que ocorram convulsões (SMOLLIN; HOFFMAN, 2019).

Dor de cabeça também é bem descrita em usuários de cocaína. Embora o mecanismo exato não seja claro, a hipertensão ou a desregulação dos neurotransmissores provavelmente contribuem para tal queixa. Além da cefaleia tensional típica, enxaqueca clássica e cefaleia em salvas (dor intensa de um lado da cabeça) também foram reportadas (SMOLLIN; HOFFMAN, 2019).

Sangramento subaracnóideo, intraventricular e intraparenquimatoso são todos bem correlacionados ao abuso de cocaína. Presume-se que o sangramento dessas regiões do SNC manifestam-se devido ao aumento da tensão de cisalhamento vascular. Sangramento extra-axial espontâneo, infarto vasoespático e ataque isquêmico transitório também são bem correlacionados ao uso de cocaína. Os pacientes podem apresentar qualquer um dos achados físicos clássicos associados a acidente vascular cerebral trombótico ou embólico. Além disso, a paralisia é relatada após vasoespasmo associado à cocaína (SMOLLIN; HOFFMAN, 2019).

Provavelmente, os efeitos neuropsiquiátricos da cocaína são dependentes da dose. A administração de baixas doses produz um intenso estado de alerta, alegria, comportamento hipersexual e outros efeitos "desejados". Esses efeitos raramente levam os usuários às unidades de saúde. À medida que a dose de cocaína aumenta,

agitação, comportamento agressivo, confusão, desorientação e alucinações se desenvolvem. Outras possíveis manifestações incluem uma variedade de distúrbios de movimento que provavelmente resultam da desregulação da dopamina. Alguns pacientes desenvolvem distonias agudas ou movimentos coreoatetóides (movimento não rítmico, lento, de contorção, predominantemente em músculos distais; em geral, alternado com posturas dos membros proximais). Esses movimentos são referidos como "dança de crack" (SMOLLIN; HOFFMAN, 2019; GONZALEZ-USIGLI, 2022).

3.1.4.2 Sistema musculoesquelético

A rabdomiólise é comum em todas as condições que produzem um delírio agitado e/ou hipertermia, e o uso de cocaína não é exceção. Ao contrário da maioria dos outros distúrbios toxicológicos, no entanto, a agitação psicomotora não é um pré-requisito para a rabdomiólise associada à cocaína. A lesão muscular também resulta de vasoespasmo ou toxicidade muscular direta. No entanto, o mecanismo exato ainda não está claro. Pacientes intoxicados por cocaína apresentam um espectro de doenças que variam de anormalidades enzimáticas e eletrolíticas características da rabdomiólise, bem como da dor muscular localizada ou difusa, além da síndrome compartimental franca e lesão renal aguda. Também é relatada isquemia de membros associada ao uso de cocaína. Embora o vasoespasmo, a aterogênese acelerada e o aumento da trombogênese exponham os usuários a um maior risco, a maioria dos casos relatados acima parece resultar de vasoespasmo. A lesão traumática também é bastante comum no contexto do uso de cocaína. Os médicos devem estar cientes das possibilidades de fraturas ocultas ou outras lesões mascaradas pelas propriedades anestésicas da cocaína ou pelo nível alterado de consciência do paciente (SMOLLIN; HOFFMAN, 2019).

3.1.4.3 Olhos, nariz e garganta

O excesso simpático produz midríase através da estimulação das fibras dilatadoras da íris com uma característica capacidade de responder à luz. Como outros agentes midriáticos, a cocaína produz glaucoma agudo de ângulo estreito. O vasoespasmo dos vasos da retina causa perda unilateral e bilateral de visão. Além disso, a cocaína é altamente tóxica para o epitélio da córnea. Após a aplicação de

cocaína no olho, a camada superficial da córnea é derramada, resultando em dor e diminuição da acuidade visual. A perda de pêlos nas sobrancelhas e cílios devido a lesões térmicas associadas ao tabagismo de crack é chamada de madarose (SMOLLIN; HOFFMAN, 2019).

A administração intranasal crônica de cocaína produz perfuração do septo nasal. Esse achado provavelmente resulta de lesão isquêmica com consequente perda de cartilagem. Essa isquemia geralmente é assintomática e o tecido necrótico é descamado. Associado a isso, foi relatado por Kudrow *et al.* (1988) um caso de botulismo nesse tipo de lesão. É possível que o acúmulo de tecido necrótico no septo nasal seja um meio de cultura favorável para *Clostridium botulinum* (SMOLLIN; HOFFMAN, 2019).

Angioderma e queimaduras orofaríngeas, localizadas tão distalmente quanto o esôfago, estão associados ao uso de crack. Provavelmente, esses efeitos são resultados da inalação ou ingestão de fumaça e líquidos superaquecidos provenientes dos cachimbos e outros aparatos utilizados para o fumo do crack. Acredita-se que esses efeitos não sejam diretamente relacionados à cocaína, mas sim da forma como o crack é consumido (SMOLLIN; HOFFMAN, 2019).

3.1.4.4 Pulmões

Pneumotórax, pneumomediastino e pneumopericárdio são relatados após o uso de cocaína fumada e intranasal. Esses achados não resultam diretamente da toxicidade da cocaína, mas são epifenômenos relacionados ao mecanismo de uso de drogas. Após a insuflação ou inalação, o usuário geralmente realiza uma manobra de Valsalva na tentativa de reter a droga. Isso aumenta a pressão intratorácica e uma bolha alveolar pode se romper contra as superfícies pleural, mediastinal ou pericárdica (SMOLLIN; HOFFMAN, 2019).

O uso de cocaína exacerba as doenças reversíveis das vias aéreas, e é comum que os pacientes apresentem falta de ar e chiado. Como tantas outras manifestações clínicas de toxicidade da cocaína, não está claro se este é um efeito direto da droga ou relacionado a inalação de algum contaminante. No entanto, como discutido anteriormente, os efeitos do agonista muscarínico AEME (metabólito da pirólise da cocaína) podem efetivamente contribuir para agravamento de doenças respiratórias (SMOLLIN; HOFFMAN, 2019).

"Pulmão de crack" é o termo dado a uma síndrome pulmonar aguda que ocorre após o uso inalatório de crack. A síndrome respiratória não está completamente esclarecida, mas sabe-se que os sintomas associados são: febre, hemoptise, hipóxia, síndrome do desconforto respiratório agudo e insuficiência respiratória (SMOLLIN; HOFFMAN, 2019; MANÇANO *et al.*, 2008). O pulmão de crack também está associado a um dano alveolar difuso e hemorragia com infiltração de células inflamatórias e macrófagos. A eosinofilia foi notada em vários casos. A síndrome é atribuída de várias maneiras a impurezas misturadas com o crack, material carbonáceo gerado a partir da pirólise e toxicidade direta da cocaína (SMOLLIN; HOFFMAN, 2019).

Delaney e Hoffman (1991) reportaram que o vasoespasmos e a subsequente trombose da artéria pulmonar ou de seus ramos podem produzir infarto pulmonar. Os pacientes apresentaram falta de ar e dor torácica pleurítica característica de uma embolia pulmonar. Sinais e sintomas clínicos de incompatibilidade ventilação/perfusão foram observados, além de anormalidades na gasometria arterial (SMOLLIN; HOFFMAN, 2019; DELANEY; HOFFMAN, 1991).

3.1.4.5 Sistema cardiovascular

O sintoma que leva a mais hospitalizações relacionadas à cocaína é a dor no peito, representando cerca de 40% dos casos (GOLDSTEIN; DESLAURIERS; BURDA, 2009). O uso de cocaína está associado à isquemia cardíaca e infarto em jovens e supostamente é responsável por até 25% dos infartos miocárdicos em pacientes com menos de 45 anos de idade. Embora o IAM seja preocupante para os usuários de cocaína, apenas 5,7% dos pacientes com queixas relacionadas ao miocárdio manifestam evidências bioquímicas de lesão miocárdica (HOLLANDER *et al.*, 1994; SMOLLIN; HOFFMAN, 2019).

Muitos outros têm um evento cardíaco isquêmico, mas para o restante, o diagnóstico diferencial é amplo (LANGE; HILLIS, 2001; SMOLLIN; HOFFMAN, 2019). As possibilidades a serem consideradas pelo clínico incluem as etiologias pulmonar e esofágica descritas anteriormente, além de sintomas abdominais, lesão da parede torácica, dissecção aórtica, dissecção da artéria coronária e disritmias. Nenhum dos sinais ou sintomas pode identificar de maneira confiável a lesão

cardiovascular para o diagnóstico diferencial discutido (SMOLLIN; HOFFMAN, 2019).

3.1.4.6 Sistema gastrointestinal

As dores abdominais mencionadas, assim como outras queixas gastrointestinais sugerem um diagnóstico diferencial amplo. Usuários de cocaína têm uma incidência maior de úlceras pépticas perforadas. A etiologia não está elucidada, mas supõe-se que esteja relacionada à isquemia local do trato gastrointestinal ou ao aumento da produção de ácido associado à atividade simpática. O vasoespasma produz colite isquêmica que se apresenta com dor abdominal ou fezes sanguinolentas. Vasoespasma mais grave, com ou sem trombose, leva a infarto intestinal com hipotensão associada e acidose metabólica (SMOLLIN; HOFFMAN, 2019).

Sinais e sintomas de obstrução intestinal, como vômitos ou distensão, podem sugerir tamponamento corporal. Embora menos comuns, infartos esplênicos e renais também ocorrem, e a ruptura esplênica com hemoperitônio associado e instabilidade hemodinâmica é relatada. O hemoperitônio espontâneo sem lesão orgânica identificável também é descrito, embora o trauma oculto não possa ser definitivamente excluído (SMOLLIN; HOFFMAN, 2019).

Os animais frequentemente desenvolvem hepatotoxicidade após a administração de cocaína. Em usuários de cocaína humanos, pequenas elevações das concentrações de enzimas hepáticas são comuns e raramente associadas aos sintomas. A lesão hepática isolada da cocaína é distintamente incomum por causa das diferenças nas vias metabólicas, porque os animais são conhecidos por produzir um metabólito hepatotóxico da cocaína que não é descrito em humanos (SMOLLIN; HOFFMAN, 2019).

3.1.4.7 Efeitos obstétricos

A maioria dos achados obstétricos associados ao uso de cocaína envolve problemas de desenvolvimento no feto e no recém-nascido e provavelmente é resultado de uma combinação de insuficiência vascular crônica por espasmo da artéria uterina ou vasos distais induzido por cocaína e outros fatores de risco, como

má nutrição materna, tabagismo e falta de assistência pré-natal. O uso agudo de cocaína durante a gravidez está associado ao descolamento prematuro da placenta, fazendo com que as pacientes apresentem dor abdominal e sangramento vaginal. As demais complicações maternas e fetais compreendem todas as complicações possíveis descritas em pacientes não grávidas (SMOLLIN; HOFFMAN, 2019).

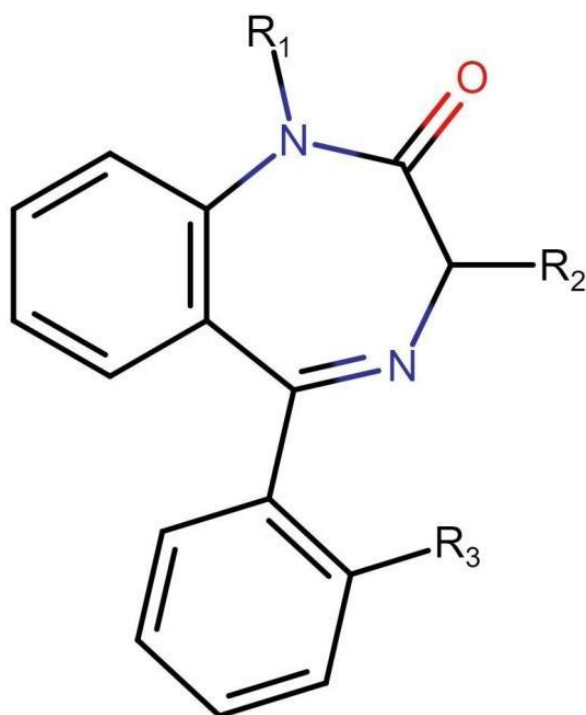
3.2 BENZODIAZEPÍNICOS

Os benzodiazepínicos são medicamentos que atuam deprimindo o sistema nervoso central (SNC), sendo amplamente utilizados para o tratamento da insônia e ansiedade, e ainda possuindo efeitos de relaxamento muscular e anticonvulsivante (SANTOS; GARCIA, 2017). No início da década de 1960 foi lançado no mercado o clordiazepóxido, tendo na sequência os benzodiazepínicos tornado-se os medicamentos mais prescritos no mundo. Devido à importante contribuição de seus efeitos hipnóticos, ansiolíticos e miorelaxantes foram muito bem aceitos pelos profissionais médicos. Além do alto grau de eficácia, esses medicamentos apresentaram uma maior margem de segurança e menos efeitos colaterais, ocupando rapidamente o lugar dos medicamentos barbitúricos (PASSAGLI; VALLADÃO, 2018; FORSAN, 2010).

A estrutura química básica dessa classe de fármacos corresponde a um anel de sete membros fundido a um anel aromático e que podem ser agrupados dentro de três classes, sendo elas:

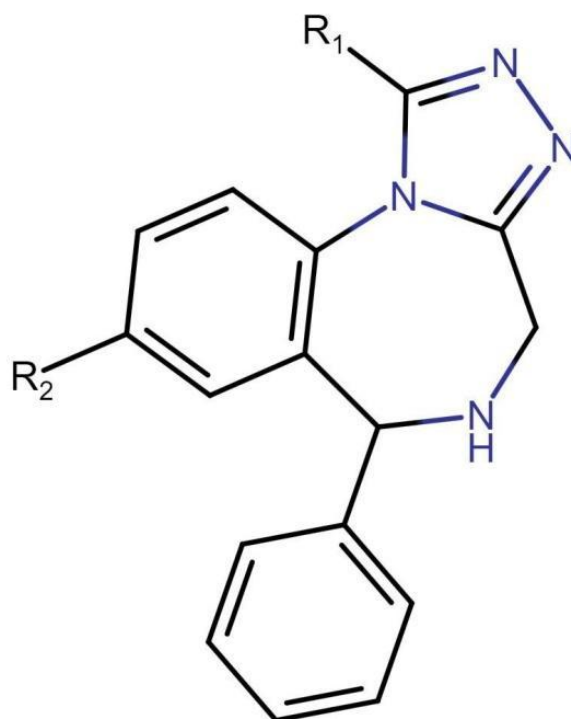
- Derivados da 1,4 benzodiazepina (FIGURA 6);
- Derivados da triazolo-1,4-benzodiazepina (FIGURA 7); e
- Derivados da 1,5 benzodiazepina (FIGURA 8).

FIGURA 6 - DERIVADOS DA 1,4 BENZODIAZEPINA



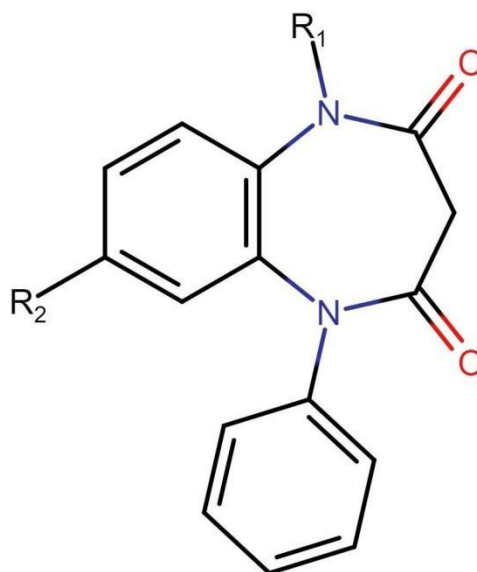
FONTE: Adaptado de Passagli e Valladão (2018).

FIGURA 7 - DERIVADOS DA TRIAZOLO-1,4-BENZODIAZEPINA



FONTE: Adaptado de Passagli e Valladão (2018).

FIGURA 8 - DERIVADOS DA 1,5 BENZODIAZEPINA



FONTE: Adaptado de Passagli e Valladão (2018).

As estruturas dos benzodiazepínicos possuem 4 principais grupos de substituição em suas moléculas, o que permitiu o desenvolvimento e a testagem de centenas de componentes, porém apenas alguns se encontram disponíveis no mercado para uso clínico. Em sua grande maioria, os benzodiazepínicos apresentam similaridade em seu efeito farmacológico, possuindo a diferença mais clinicamente relevante em sua farmacocinética (PASSAGLI; VALLADÃO, 2018, p.125; RANG *et al.*, 2016).

Pode-se citar como medicamentos pertencentes a essa classe de fármacos: alprazolam, clonazepam, clorazepato, clordiazepóxido, diazepam, estazolam, flurazepam, lorazepam, midazolam, oxazepam, quazepam, temazepam e triazolam (WHALEN; FINKEL; PANAVELIL, 2016). A indicação terapêutica dos benzodiazepínicos é feita conforme o quadro a ser tratado, como por exemplo, o diazepam, lorazepam e alprazolam são indicados para o tratamento da ansiedade generalizada, transtorno de pânico e ansiedade situacional, enquanto o clonazepam é indicado para o tratamento de epilepsia e mania aguda, e o midazolam como anestésico e pré-operatório (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012; MARIANO, 2014). A indicação desses medicamentos ainda pode variar conforme a duração do seu efeito, havendo os benzodiazepínicos de ação longa (1 a 3 dias), de ação intermediária (10 a 20 horas) e os de ação curta (3 a 8 horas) (WHALEN; FINKEL; PANAVELIL, 2016).

Os benzodiazepínicos são indicados no manejo das seguintes condições: distúrbios de ansiedade (efeito ansiolítico e redutor da ansiedade em baixas doses), distúrbios do sono (efeito hipnótico e sedativo em doses mais elevadas), amnésia (empregado como pré-medicação em procedimentos desconfortáveis), convulsões (tratamento de casos de convulsões causadas por abstinência e epilepsia) e distúrbios musculares (diminuição da espasticidade do músculo esquelético em doses elevadas) (WHALEN; FINKEL; PANAVELIL, 2016).

O consumo destes medicamentos no Brasil, segundo Passagli e Valladão (2018), chegou a alcançar 50% da população entrevistada em um estudo no Estado de São Paulo, mas ainda alcança valores maiores como o obtido em Belo Horizonte, em que 90% dos entrevistados disseram fazer uso dessa classe de fármacos. Sendo amplamente utilizados em todo o mundo, os benzodiazepínicos correspondem a um terço dos casos de tentativa de suicídio no Brasil (PASSAGLI; VALLADÃO, 2018, p.125).

3.2.1 Farmacocinética

Os benzodiazepínicos são muito bem absorvidos quando administrados oralmente, sendo totalmente absorvidos no estômago e/ou intestino. Eles são lipofílicos, atingindo o seu pico de concentração plasmático em cerca de uma hora após a administração (WHALEN; FINKEL; PANAVELIL, 2016; RANG *et al.*, 2016; PASSAGLI; VALLADÃO, 2018). A absorção gastrointestinal desses medicamentos pode variar conforme a lipossolubilidade, a ingestão de alimentos simultâneos e a forma farmacêutica (PASSAGLI; VALLADÃO, 2018). Além da administração oral, os benzodiazepínicos também podem ser administrados de forma intravenosa, retal e até intramuscular, com absorção lenta neste último caso (RANG *et al.*, 2016).

Quando absorvidos, os benzodiazepínicos se distribuem por todo o organismo e entram no sistema nervoso central. Eles se ligam às proteínas plasmáticas em concentrações de 60% a 90% e, devido a sua lipossolubilidade, uma boa parte se acumula gradualmente no tecido adiposo. Estes fármacos podem ser divididos de acordo com o seu tempo de meia-vida, incluindo os de meia-vida ultracurta (alguns minutos), curta (menos de 6 horas), intermediária (6 a 24 horas), e longa (mais de 24 horas). O tempo de duração da ação vai definir clinicamente a sua

utilidade terapêutica (WHALEN; FINKEL; PANAVELIL, 2016; RANG *et al.*, 2016; PASSAGLI; VALLADÃO, 2018).

A metabolização dos benzodiazepínicos, em sua maioria, ocorre pelo sistema microsomal hepático, biotransformando estes fármacos em outros metabólitos ativos. Os principais processamentos que ocorrem é a N-desmetilação, oxidação e hidroxilação, e posterior conjugação com o ácido glicurônico em que ocorre a excreção pela urina. Além da excreção do conjugado com ácido glicurônico, há também a excreção na forma de metabólitos oxidados. A meia-vida destes compostos normalmente representa a soma das ações do fármaco e de seus metabólitos ativos. Os benzodiazepínicos não são recomendados durante a gestação, pois podem atravessar a barreira placentária e podem ser expostos a lactentes através do leite materno (WHALEN; FINKEL; PANAVELIL, 2016; PASSAGLI; VALLADÃO, 2018). O QUADRO 2 mostra a dose equivalente, o pico plasmático e o tempo de meia vida dos principais benzodiazepínicos.

QUADRO 2 – DOSE EQUIVALENTE, PICO PLASMÁTICO E TEMPO DE MEIA VIDA DOS PRINCIPAIS BENZODIAZEPÍNICOS

Benzodiazepínico	Dose equivalente (mg)	Pico plasmático (h)	Meia vida (h)	Meia vida (metabólitos) (h)
Midazolam	15,0	0,4 - 0,7	2 - 5	–
Alprazolam	0,5	1,0 - 2,0	12 - 15	–
Lorazepam	1,0	1,0 - 6,0	10 - 20	–
Clordiazepóxido *	10,0	2,0 - 4,0	5 - 30	24 - 96
Diazepam *	5,0	0,5 - 2,0	20 - 80	50 - 100

FONTE: LEIKIN; PALOUCEK (2007).

NOTA: * O clordiazepóxido e o diazepam apresentam metabólitos ativos importantes, com tempo de meia vida de 24 a 96h e de 50 a 100h, respectivamente.

3.2.2 Farmacodinâmica

Os benzodiazepínicos atuam através das interações alostéricas com o complexo receptor pentamérico benzodiazepina-GABA A (Ácido Gama Amino-butírico), potencializando o efeito inibidor do neurotransmissor GABA A. Esses efeitos ocorrem principalmente nas sinapses localizadas na medula espinhal, hipotálamo, hipocampo, córtex cerebelar e cerebral, em especial nos receptores

GABA A compostos das subunidades $\alpha 2$, $\alpha 3$ e $\alpha 5$ (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012; PASSAGLI; VALLADÃO, 2018).

Os receptores GABA A são mediadores da transmissão sináptica inibitória através do sistema nervoso central, e o neurotransmissor GABA é a sua principal ferramenta de inibição. Os receptores GABA A são compostos de subunidades α , β e γ localizadas nas membranas pós-sinápticas. A ligação do neurotransmissor GABA permite a abertura do canal iônico central e o influxo de íons cloreto, causando a hiperpolarização do neurônio e diminuindo a neurotransmissão através da inibição de potenciais de ação (WHALEN; FINKEL; PANAVELIL, 2016; RANG *et al.*, 2016).

A classe de fármacos benzodiazepínicos atua diretamente se ligando aos receptores GABA A, modulando a ligação e a afinidade dos neurotransmissores GABA pelo receptor. Alguns estudos analisaram a resposta comportamental em ratos através das subunidades GABA A e relacionaram as subunidades por um possível efeito responsivo aos benzodiazepínicos. Através disso, foi verificado que a subunidade $\alpha 1$ é responsável pelos efeitos anticonvulsivantes, sedativos, hipnóticos e aditivos; a subunidade $\alpha 2$ medeia o efeito ansiolítico; receptores contendo as subunidades $\alpha 2$, $\alpha 3$ e $\alpha 5$ são responsáveis pelo relaxamento muscular; e outros receptores contendo as subunidades $\alpha 1$ e $\alpha 5$ são responsáveis pelos efeitos anestésicos (WHALEN; FINKEL; PANAVELIL, 2016; RANG *et al.*, 2016).

3.2.3 Toxicologia clínica

Os benzodiazepínicos são medicamentos controlados e o seu uso indiscriminado está relacionado principalmente a problemas de prescrição médica (WHALEN; FINKEL; PANAVELIL, 2016; MARIANO, 2014). Essa classe de fármacos pode gerar dependência física e psicológica em seus usuários quando administrados em doses elevadas por grandes períodos e a interrupção do seu uso pode gerar sintomas de abstinência e uma alta taxa de recidiva. Pacientes que já possuem alguns transtornos de personalidade ou histórico de abuso de álcool e drogas são mais suscetíveis a criar dependência ou abuso no uso. Dentro desta classe, aqueles medicamentos que possuem meia-vida de eliminação mais curta costumam causar reações de abstinência mais graves, além de levar ao aumento da ansiedade e convulsões. Por isso, é importante que após o tratamento crônico ou de curta

duração seja feita a retirada gradual (WHALEN; FINKEL; PANAVELIL, 2016; BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012).

Esses medicamentos são muito utilizados em tentativas de suicídio por serem depressores do sistema nervoso central, porém, em sobredosagem, os benzodiazepínicos são considerados seguros e menos perigosos que outros fármacos ansiolíticos e hipnóticos. O principal risco em potencial envolve a sua utilização com álcool e outros depressores do SNC, podendo ocasionar uma grave depressão respiratória e cardiovascular com risco de vida. Diferentemente de uma grande parte dos medicamentos depressores do SNC, os benzodiazepínicos possuem um antagonista eficaz para reverter os sintomas de intoxicação causados pela sua superdosagem, o flumazenil (RANG *et al.*, 2016).

A abstinência causada pela interrupção ou diminuição do uso destes fármacos pode ser caracterizada por sintomas como disforia, ansiedade exacerbada, agitação, inquietude, insônia, vertigem, anorexia, náusea, hipereflexia e convulsões (em casos mais raros) (WHALEN; FINKEL; PANAVELIL, 2016; PASSAGLI; VALLADÃO, 2018). A dependência aos benzodiazepínicos pode ser desenvolvida mesmo com a utilização dos medicamentos em doses terapêuticas, sendo fatores interligados ao seu desenvolvimento a posologia prescrita e a potência do fármaco. O uso prolongado desses medicamentos favorece o desenvolvimento da dependência, podendo ela acontecer após o primeiro ou segundo mês de uso (PASSAGLI; VALLADÃO, 2018).

Além da dependência, pode-se adquirir o efeito de tolerância aos benzodiazepínicos, fazendo-se necessário o aumento da dose para a obtenção do efeito desejado. Os mecanismos de tolerância não são muito bem elucidados, mas parecem estar ligados a alterações nos receptores GABA A de membrana com a subunidade $\alpha 2$ e sua perda (RANG *et al.*, 2016). A tolerância pode ser desenvolvida para todas as ações dessa classe de fármacos, variando em diferentes graus para cada uma delas. Este efeito, quando somado aos casos de desenvolvimento de dependência, acaba por dificultar a redução gradual da dose e retirada do medicamento no tratamento terapêutico (PASSAGLI; VALLADÃO, 2018).

Em alguns casos, os benzodiazepínicos se tornam drogas de abuso. Alguns pacientes fazem uso destes medicamentos em combinação com outras substâncias para conseguir um efeito sinérgico em busca de um efeito desejado, podendo ser uma sensação de calma e redução da ansiedade, buscando um estado de sonho em

que eles conseguem se desligar da realidade. Normalmente algumas das substâncias utilizadas concomitantemente para a obtenção desse efeito são álcool e opioides. Há um risco maior de superdosagem quando estes fármacos são administrados com outras substâncias (PASSAGLI; VALLADÃO, 2018; RANG *et al.*, 2016).

Os efeitos adversos mais comuns relacionados ao uso de benzodiazepínicos incluem sedação, leve perda de memória, diminuição do estado de alerta e tempo de reação retardado. A ataxia causada dificulta a realização de atividades que necessitam de um determinado nível de coordenação motora, como dirigir um automóvel, por exemplo, podendo ocasionar acidentes. A perda de memória pode ocasionar comprometimento cognitivo com diminuição da retenção de novos conhecimentos e déficits visuais-espaciais, manifestando-se como a dificuldade em encontrar palavras. Em alguns casos, podem ocorrer reações paradoxais com o uso dos benzodiazepínicos, como o aumento intenso da ansiedade e maior propensão ao ataque de pânico. Outros efeitos adversos causados por esses medicamentos incluem irritabilidade, agressão e desinibição comportamental (WHALEN; FINKEL; PANAVELIL, 2016; BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012).

Apesar dos benzodiazepínicos serem considerados medicamentos seguros quando comparados com outros hipnóticos e ansiolíticos, seu uso é indicado com cautela no caso de idosos e pacientes com doença hepática, além disso, devem ser evitados em pacientes com glaucoma de ângulo fechado e são contraindicados para grávidas. Neste último caso, houve relatos de defeitos craniofaciais no feto. Como citado anteriormente, altas doses no uso destes medicamentos não apresentam risco, mas se houver o seu uso concomitante com outras substâncias depressoras do SNC, o seu uso pode ser fatal (WHALEN; FINKEL; PANAVELIL, 2016; BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012).

3.3 EFEITOS DO USO CONCOMITANTE DE COCAÍNA E BENZODIAZEPÍNICOS

3.3.1 Dependência secundária

O aumento da disponibilidade de psicotrópicos fez surgir uma nova variedade na combinação de substâncias, até mesmo com drogas recreativas, sendo o consumo dessas substâncias comumente caracterizado pelo seu efeito de estímulo

ou depressão do SNC (SILVA *et al.*, 2020). Os benzodiazepínicos são algumas das substâncias mais utilizadas de forma indevida. A compreensão sobre o seu uso auxilia no seu impacto sobre a saúde pública, principalmente quando acontece de forma combinada com outras drogas (MCHUGH *et al.*, 2022).

McHugh *et al.* (2022) realizaram um estudo com 38 adultos em um ambiente de tratamento de transtorno por uso de substâncias, e concluíram que os pacientes submetidos ao tratamento com benzodiazepínicos apresentaram fissura e ansiedade significativamente maiores que os pacientes que sofreram estímulos neutros (sem o uso de benzodiazepínicos). A fissura foi associada a vários fatores de risco que culminam no uso indevido de benzodiazepínicos, incluindo insônia e intolerância ao sofrimento. Este estudo preliminar sugere que os estímulos de benzodiazepínicos podem se tornar condicionados a provocar respostas de desejo (MCHUGH *et al.*, 2022).

Além disso, foi demonstrado que pacientes que faziam tratamento devido a transtornos de abuso de substâncias apresentaram desejo em consumir benzodiazepínicos após terem feito o uso dessa mesma classe de fármacos recentemente. O alprazolam foi o benzodiazepínico mais responsivo a estímulos para o desejo do consumo dessa classe de fármacos segundo o estudo de McHugh *et al.* (2022), sendo esse medicamento o mais relatado como fármaco de uso indevido pelos entrevistados. Visto isso, apesar da utilização de benzodiazepínicos no tratamento de abstinência de cocaína, ele não é recomendado como a primeira escolha, pois seu uso como tratamento para estes casos pode resultar em uma dependência secundária (GOEDERS *et al.*, 1996).

3.3.2 Efeitos sobre o sono

Como descrito anteriormente, o uso indevido de benzodiazepínicos se tornou uma prática comum. Pode-se relatar como uma das causas para esse uso indevido, além do seu emplacamento como uma “droga de rua”, a sua ação e utilização para conter os efeitos adversos de outras drogas de abuso, como acontece no caso da cocaína (SILVA *et al.*, 2020).

A cocaína é um inibidor da recaptação de dopamina e o seu uso prolongado pode ocasionar o aparecimento de sintomas como a ansiedade. Em adição, ela também possui um efeito prejudicial ao sono, reduzindo o tempo total de sono, sono

de ondas lentas e percentual de sono REM. O clonazepam, um benzodiazepínico amplamente prescrito, é empregado para tratar acatisia, ataques de pânico, controle de convulsões e transtornos do comportamento ligados ao sono REM. O clonazepam muitas vezes é utilizado em festas após o uso recreativo de drogas buscando neutralizar os efeitos colaterais e indesejáveis de outras drogas estimulantes, supostamente ajudando a melhorar a qualidade do sono e humor (SILVA *et al.*, 2020).

O estudo de Silva *et al.* (2020) buscou analisar então, em animais, a combinação de cocaína e clonazepam e os seus efeitos sobre o sono. O grupo que recebeu apenas a administração de cocaína apresentou ao final do estudo os menores resultados em relação ao tempo de sono total, enquanto o grupo que usou apenas o clonazepam, um medicamento conhecidamente utilizado para insônia, apresentou os maiores valores. O grupo utilizando concomitantemente a cocaína e o clonazepam demonstrou um valor intermediário de sono total, uma mudança não tão significativa quando comparada ao grupo controle e que representa a ação antagônica dos dois compostos.

Em relação ao sono REM, o grupo utilizando concomitantemente as duas substâncias demonstrou sofrer efeitos aditivos. Neste grupo, o sono REM se apresentou significativamente menor durante os ensaios na fase de luz e maior durante os ensaios em fase escura, podendo de certa forma ser uma compensação o aumento do sono REM na fase escura pela sua diminuição na fase de luz. Os benzodiazepínicos e a cocaína agem no sono por meio de diferentes vias (SILVA *et al.*, 2020).

A cocaína age através da estimulação noradrenérgica e dopaminérgica, enquanto os benzodiazepínicos possuem ação através da estimulação gabaérgica. Isoladamente, o efeito das substâncias não demonstrou mudanças significativas nos grupos testados, mas a sua combinação reduziu de forma acentuada o sono paradoxal, possivelmente amplificando seus efeitos através de mecanismo em comum (SILVA *et al.*, 2020).

3.3.3 Tratamento da abstinência

Sabe-se que o uso inicial de cocaína produz intensa euforia, estado de alerta e sensação de bem-estar, além de diminuir a ansiedade e as inibições sociais.

Porém durante a fase inicial da abstinência (conhecida como “*crash*”), há intensa ansiedade, juntamente com depressão, agitação e fissura, o que muitas vezes pode levar ao uso de benzodiazepínicos e outros sedativos. A “*crash phase*” da cocaína pode durar entre 9 horas a 4 dias após interrupção do uso. A segunda fase da abstinência (conhecida como “*withdrawal*”), que pode durar de 1 a 10 semanas, é caracterizada por um padrão normal de sono, humor eufímico, baixa ansiedade e baixo desejo por cocaína (JAVAID *et al.*, 1994).

Muitas vezes, a dependência é associada ao uso prolongado de substâncias psicotrópicas, podendo gerar sintomas de abstinência quando é realizada a interrupção do uso (SILVA *et al.*, 2020). Esses sintomas são uma das principais dificuldades para o manejo do tratamento da dependência da cocaína (WATERS; SEE, 2011). Frequentemente, benzodiazepínicos são utilizados em salas de emergência para tratar convulsões ocasionadas por overdose ou crise de abstinência de cocaína, como o diazepam por via intravenosa. Dessa forma, acredita-se que há alguma relação entre os efeitos nos receptores benzodiazepínicos e a etiologia e neurobiologia envolvidos no uso e abstinência da droga (GOEDERS *et al.*, 1996).

Após estímulos estressantes, viciados em estado de abstinência relatam um aumento no desejo de consumo da cocaína. O estudo de Waters e See (2011) demonstrou o aumento da busca de drogas por animais após receberem um choque nas patas, elucidando de forma clínica o processo de busca de drogas diante desses estímulos. A ação agonista dos benzodiazepínicos no receptor GABA A se demonstra eficaz na resposta a estímulos estressantes, diminuindo a magnitude da resposta ao estresse e a ansiedade associada, corroborando que efeitos comportamentais e neurológicos causados pela administração de cocaína sejam mediados, em partes, por interações com receptores benzodiazepínicos (WATERS; SEE, 2011; GOEDERS *et al.*, 1996).

Comumente, estudos sobre o uso de cocaína avaliam os níveis de corticosterona em resposta ao estímulo da droga, pois o seu potencial em aumentar os níveis deste marcador é conhecido. No entanto, foi identificado que a associação do uso de cocaína e clonazepam reduziu os níveis de corticosterona, até mesmo quando comparados a um grupo controle, indicando um possível potencial protetor deste medicamento quanto ao aumento dos níveis desse marcador em usuários de cocaína, independentemente da dose utilizada (SILVA *et al.*, 2020).

3.3.4 Efeitos da cocaína nos receptores benzodiazepínicos

O estudo de Waters e See (2011) buscou analisar o agonista inverso aos benzodiazepínicos, FG 1742, que é um agente ansiogênico capaz de causar síndrome do pânico em seres humanos e ansiedade em roedores, podendo atuar também no aumento do estresse ligado a marcadores fisiológicos, como a corticosterona, e seus níveis plasmáticos, além da atividade noradrenérgica central. Através da análise em animais, foi confirmado o efeito potencializador do FG 1742 no estresse em animais que nunca fizeram o uso de cocaína, porém esses efeitos são atenuados naqueles que fizeram a auto-administração da droga (WATERS; SEE, 2011).

Desta forma, o estudo demonstrou que o uso crônico da cocaína reduziu a eficácia do agonista inverso de benzodiazepínicos para induzir a ansiedade e potencializar a resposta ao estresse. Os autores sugeriram que a falta de um efeito do FG 1742 em animais expostos à cocaína pode se dar devido a uma regulação negativa dos receptores benzodiazepínicos centrais que estão associados à ingestão crônica da droga (WATERS; SEE, 2011).

Javaid *et al.* (1994) descreveram que a administração crônica de cocaína aumenta significativamente o número de receptores periféricos de benzodiazepínicos após abstinência de 3 semanas da droga em usuários crônicos. Vale ressaltar que esse aumento nos receptores de benzodiazepínicos depende de um sistema neuronal dopaminérgico intacto e, anormalidades dopaminérgicas em humanos que usam cocaína não foram observadas de forma consistente.

Ainda, segundo Javaid *et al.* (1994), a administração crônica de cocaína também demonstrou alterar a densidade dos receptores benzodiazepínicos no cérebro de ratos, embora a administração aguda de cocaína não tenha tido efeito na ligação aos benzodiazepínicos (GOEDERS, 1991; MCALLISTER; GOEDERS; DWORKIN, 1988).

Contudo, conforme já mencionado, os benzodiazepínicos têm sido usados em salas de emergência hospitalares para o tratamento de convulsões produzidas por overdose de cocaína, e os receptores benzodiazepínicos alterados podem estar relacionados ao estresse ou ansiedade da abstinência de cocaína (JAVAID *et al.*, 1994). O estudo de Goeders *et al.* (1989) também buscou avaliar o mecanismo de

interação das vias dopaminérgicas e receptores benzodiazepínicos. Nesse caso, foi investigada a auto-administração de cocaína em ratos tratados previamente com clordiazepóxido.

Baixas doses do benzodiazepínico como pré-tratamento resultaram em alterações insignificantes na auto-administração da droga, porém em doses mais elevadas o clordiazepóxido foi capaz de reduzir a ingestão da droga. Uma das possibilidades sugeridas para essa alteração seria um possível efeito potencializador pelo clordiazepóxido dos efeitos incondicionais da cocaína, visto que há relatos de interações comportamentais e neurofarmacológicas de benzodiazepínicos e estimulantes psicomotores. No entanto, os resultados do estudo demonstraram que ao elevar a dose administrada de cocaína, os efeitos de redução de ingestão da droga causados pelas altas concentrações de clordiazepóxido foram revertidos, sugerindo apenas uma atenuação ao invés da potencialização dos efeitos pelos benzodiazepínicos, evidenciando um efeito oposto à ação toxicológica da cocaína (GOEDERS *et al.*, 1989).

Volkow *et al.* (1998) documentaram que usuários ativos de cocaína apresentam sensibilidade acentuada ao benzodiazepínico lorazepam, conforme avaliado pelas respostas aprimoradas aos seus efeitos sedativos e à redução do metabolismo da glicose cerebral. É provável que isso aconteça devido aos processos adaptativos que ocorrem em resposta à estimulação dopaminérgica, a depender do equilíbrio e/ou da ativação de subtipos de receptores GABA e dopamina.

Estudos em animais de laboratório mostraram que o uso crônico de cocaína afeta a função, concentração, composição e elementos de transdução dos receptores GABA e as enzimas que regulam sua síntese. Em geral, a maioria dos estudos documenta o aprimoramento das respostas gabaérgicas com a administração crônica de cocaína, incluindo um aumento da sensibilidade aos efeitos sedativos dos benzodiazepínicos. No entanto, os resultados nem sempre são consistentes (VOLKOW *et al.*, 1998).

Essas inconsistências podem resultar das diferentes respostas de adaptação nas células gabaérgicas, dependendo se elas recebem projeções diretas ou indiretas do sistema dopaminérgico. As inconsistências também podem resultar de diferenças nos regimes de administração de cocaína usados, bem como no tempo após a abstinência em que as medições foram feitas (VOLKOW *et al.*, 1998).

A intoxicação por cocaína está associada à ansiedade, agitação e, não raramente, ataques de pânico; sintomas que respondem bem aos benzodiazepínicos. Volkow *et al.* (1998) postularam que logo após a descontinuação de cocaína, há uma hiperatividade metabólica neuronal devido a diminuição da atividade gabaérgica, explicando a fase de “crash” referida por Javaid *et al.* (1994), caracterizada por intensa agitação, ansiedade e desejo de cocaína.

Em contrapartida, o metabolismo cerebral de glicose diminui após a abstinência prolongada, o que coincide com a segunda fase da abstinência caracterizada por Javaid *et al.* (1994). Nesta fase o paciente apresenta baixa ansiedade e pouco desejo por cocaína. Porém, mais estudos são necessários para determinar até que ponto o aumento da responsividade ao lorazepam nos usuários de cocaína são devidos ao tempo de abstinência da droga e se diminuirá ou desaparecerá com a desintoxicação prolongada (VOLKOW *et al.*, 1998).

3.3.5 Efeitos paradoxais

Há diversas evidências na literatura que corroboram sobre a ineficácia de benzodiazepínicos para reverter efeitos estimulantes, ou até mais que isso, que estes medicamentos possuem potencial de agravá-los. Em um estudo sobre a interação do clonazepam com cafeína em animais, foi verificado que ele não possui um efeito ansiolítico na presença desse estimulante (SILVA *et al.*, 2020).

Em outro caso, houve a avaliação do efeito agudo do clonazepam e o tratamento com metanfetamina, no qual foi verificado que a associação entre as duas substâncias não provocou modificações comportamentais quando comparadas em relação a padrões de locomoção em ratos do grupo controle ou que receberam apenas a metanfetamina. Apesar de não ter demonstrado o efeito esperado no último estudo citado, identificou-se através dele que o clonazepam ajudou a prevenir a sensibilização à metanfetamina quando os animais receberam uma dose desta droga 7 dias após o final do tratamento (SILVA *et al.*, 2020).

Poucos estudos foram realizados com o objetivo de caracterizar as reações paradoxais, relativamente incomuns, dos benzodiazepínicos e seus análogos (KATO *et al.*, 2007; MANCUSO; TANZI; GABAY, 2012; DREVIN *et al.*, 2022). Em um estudo de caso realizado por Drevin *et al.* (2022), um homem de 42 anos foi admitido no departamento de emergência em estado de intensa agitação, hiperatividade

psicomotora e comportamento agressivo após o consumo de etizolam e cocaína. A interpretação das análises toxicológicas combinada com a apresentação clínica foi a favor de uma excitação paradoxal relacionada à overdose de etizolam (DREVIN *et al.*, 2022).

Embora a função dopaminérgica desempenhe um papel importante nos efeitos da cocaína, vários estudos sugerem que ela também afeta o sistema gabaérgico e os receptores de benzodiazepínicos (GOEDERS *et al.*, 1989; GOEDERS, 1991; MCALLISTER; GOEDERS; DWORKIN, 1988). Além disso, a dopamina pode modular o complexo receptor GABA/benzodiazepínico. Thiebot *et al.* (1981) relataram que baixas doses de benzodiazepínicos (de 8 a 16 vezes menores do que a necessária para antagonizar os efeitos indutores de hiperatividade da cocaína) potencializam a atividade locomotora induzida pela cocaína. Essa potenciação é suprimida por antagonistas da dopamina.

3.3.6 Indução de tolerância

Além do efeito de abstinência, que pode levar a recaídas, outros fenômenos que podem ser observados em relação ao uso de cocaína e benzodiazepínicos estão ligados ao desenvolvimento de tolerância. O estudo de Silva *et al.* (2020) analisou o uso de cocaína e clonazepam em animais de forma concomitante e permitiu observar que ao final de 16 dias sob a administração das drogas, em uma mesma dose, já não era capaz de produzir as alterações comportamentais desejadas, sugerindo a diminuição do efeito diante de determinada dose da droga em dias sucessivos de uso, sendo necessário o aumento da dose para gerar as alterações.

3.3.7 Tratamento emergencial

Para as referidas hospitalizações associadas ao abuso de cocaína, a ênfase inicial para os pacientes intoxicados deve ser a realização de cuidados de suporte, monitoramento cardíaco e contenção do paciente. Os benzodiazepínicos são utilizados para sedação e atuam em diversos outros sintomas da intoxicação como convulsões, hipertensão e arritmias. Devido à ampla ação dessa classe, são fármacos de primeira escolha no tratamento, juntamente com hidratação e técnicas

de resfriamento (PROSSER; PERRONE, 2020). Os sintomas específicos deverão ser tratados com terapias direcionadas. A exemplo, Smollin e Hoffman (2019) citam que na rara ocasião em que o paciente não apresenta sedação por benzodiazepínicos, deve-se utilizar barbitúricos de ação rápida ou propofol.

A sedação é o pilar da terapia em pacientes com agitação associada à cocaína, e tanto os modelos animais quanto a vasta experiência clínica em humanos apoiam o papel central dos benzodiazepínicos. Antipsicóticos também têm sido usados no tratamento da toxicidade aguda da cocaína, porém os benzodiazepínicos reduzem a taxa de mortalidade em 52% em comparação com apenas 29% para os antipsicóticos (SMOLLIN; HOFFMAN, 2019).

Embora a escolha entre benzodiazepínicos específicos não seja bem estudada, a compreensão da farmacologia desses medicamentos permite uma tomada de decisão racional. O objetivo é utilizar uma terapia parenteral com uma droga que tenha um início rápido e com rápido pico de ação, facilitando a titulação. Usando esse raciocínio, os medicamentos recomendados por Smollin e Hoffman (2019) são midazolam ou diazepam. Não se recomenda lorazepam, pois geralmente resulta em sedação excessiva quando é administrado rapidamente ou em agitação prolongada quando o intervalo de dosagem apropriado é usado. O midazolam é recomendado como terapia de primeira linha, na medida em que a duração dos seus efeitos corresponde melhor à duração dos efeitos da cocaína, limitando a sedação exacerbada enquanto a cocaína é rapidamente metabolizada (HORNER *et al.*, 2019).

Grandes doses de benzodiazepínicos são frequentemente necessárias (da ordem de 1 mg/kg de diazepam). Isso pode resultar de alterações induzidas pela cocaína na função do receptor de benzodiazepínicos. Após a sedação, muitas vezes nenhuma terapia adicional é necessária. Especificamente, pacientes com hipertensão e taquicardia geralmente respondem à sedação. No caso incomum da hipertensão ou taquicardia persistir, recomenda-se o uso de um vasodilatador de ação direta, como a nitroglicerina, nicardipina ou um antagonista α -adrenérgico como a fentolamina (SMOLLIN; HOFFMAN, 2019).

O uso de um antagonista β -adrenérgico ou de um antagonista misto α e β -adrenérgico em pacientes com toxicidade aguda por cocaína é contraindicado. Tanto em modelos animais quanto em relatos humanos, essas drogas aumentam a letalidade e não conseguem tratar a excitação subjacente do SNC. A nitroglicerina é

recomendada porque reduz a constrição coronariana associada à cocaína e alivia a dor torácica e os sintomas associados (SMOLLIN; HOFFMAN, 2019).

Curiosamente, em vários ensaios clínicos de dor torácica associada à cocaína, os benzodiazepínicos são pelo menos tão eficazes ou superiores à nitroglicerina. Embora as razões para isso não sejam claras, as etiologias possíveis incluem a diminuição das catecolaminas centrais ou os efeitos diretos nos receptores cardíacos de benzodiazepínicos. Tanto a associação de nitroglicerina e um benzodiazepínico, como o uso individual de algum desses medicamentos, são recomendados na dosagem padrão (SMOLLIN; HOFFMAN, 2019; HONDERICK *et al.*, 2002).

O infarto agudo do miocárdio (IAM) é a complicação cardíaca mais bem documentada do uso crônico de cocaína (DRAKE; SCOTT, 2018). Os benzodiazepínicos são amplamente utilizados para uma variedade de indicações clínicas, incluindo convulsões, agitação psicomotora e isquemia miocárdica associada à cocaína. Além disso, há evidências que o uso de antiepilépticos não sedativos (ex: fenitoína) resulta em aumento da cardiotoxicidade nesses casos (HORNER *et al.*, 2019).

Os pacientes que fazem uso de cocaína frequentemente chegam aos serviços de emergência com dor torácica, além de diversos outros sinais e sintomas que podem representar isquemia miocárdica ou infarto. Ao contrário da maioria dos pacientes com toxicidade aguda por cocaína, esses pacientes geralmente se apresentam horas após o último uso da droga e sem os achados simpatomiméticos clássicos de toxicidade aguda por cocaína (HORNER *et al.*, 2019).

Embora a fisiopatologia da isquemia miocárdica induzida por cocaína seja complexa e multifatorial, um componente da isquemia miocárdica tardia provavelmente resulta das ações vasoconstritoras da benzoilecgonina, o principal metabólito da cocaína. A benzoilecgonina é distinta da cocaína na medida em que tem uma meia-vida muito mais longa, não produz estimulação do SNC e é um vasoconstritor direto mediado por cálcio (HORNER *et al.*, 2019).

Pesquisas sugerem que o uso crônico de cocaína está associado a um aumento do número do receptor periférico de benzodiazepínicos nas plaquetas humanas (TSPOs – do inglês, proteínas sensoriais ricas em triptofano). Também em humanos, sabe-se que a abstinência de cocaína está associada a uma diminuição

nas TSPOs de neutrófilos. No miocárdio, os TSPOs estão presentes nas mitocôndrias ou acoplados aos canais de cálcio (HORNER *et al.*, 2019).

Especificamente, os ligantes TSPO têm efeitos inibitórios nos canais de cálcio miocárdicos e em modelos experimentais de isquemia cardíaca e lesão de isquemia-reperfusão, os agonistas da TSPO (como os benzodiazepínicos) limitam o tamanho do infarto do miocárdio e melhoram a função cardíaca. Embora o mecanismo exato não esteja claro, os agonistas da TSPO antagonizam diretamente os efeitos vasoconstritores da noradrenalina no tecido aórtico de ratos. Os benzodiazepínicos são comumente usados para tratar a agitação associada à overdose simpatomimética causada por cocaína (HORNER *et al.*, 2019).

É razoável supor que os efeitos sobre as TSPOs contribuem para a melhora do quadro clínico do paciente, apesar da normalização dos sinais vitais resultar principalmente de uma diminuição na estimulação do SNC e agitação psicomotora. Os benzodiazepínicos intravenosos produzem uma leve redução na frequência cardíaca e na pressão arterial sistólica e diastólica. Essas reduções resultam da diminuição do tônus simpático, e os efeitos miocárdicos diretos raramente são graves e muitas vezes são considerados desejáveis no cenário de overdose (HORNER *et al.*, 2019).

4 DISCUSSÃO

Benzodiazepínicos e cocaína são substâncias que atuam no sistema nervoso central, tendo mecanismos de ação divergentes a depender da via de administração e do sítio de ligação. Os benzodiazepínicos são fármacos que atuam através da modulação alostérica do receptor GABA A, aumentando a afinidade do neurotransmissor GABA pelo receptor e auxiliando nos efeitos inibitórios e depressores do SNC (WHALEN; FINKEL; PANAVELIL, 2016; RANG *et al.*, 2016). Os benzodiazepínicos são considerados extremamente seguros por seu efeito dependente do neurotransmissor endógeno, tornando seu potencial de intoxicação muito baixo, apresentando risco apenas quando associado a outras substâncias depressoras (PASSAGLI; VALLADÃO, 2018; FORSAN, 2010; RANG *et al.*, 2016). A cocaína, antagonicamente aos benzodiazepínicos, atua como um importante estimulante do sistema nervoso central, atuando através da inibição da recaptação de dopamina, noradrenalina e serotonina, além de possivelmente atuar no sistema glutamatérgico excitatório (IZENWASSER, 1998; GOLDSTEIN; DESLAURIERS; BURDA, 2009).

Clinicamente, os benzodiazepínicos podem ser utilizados para tratar intoxicações, crises de abstinência e dependência causadas pela cocaína (GOEDERS, 1989). A escolha dessa classe de medicamentos para tratar usuários de cocaína se dá pelos efeitos opostos à droga. Por exemplo, a cocaína é capaz de estimular o desenvolvimento de ansiedade por seus usuários, tendo os benzodiazepínicos importante papel amenizador, uma vez que atuam como ansiolíticos (FERREIRA, 2017; GOEDERS *et al.*, 1996). No entanto, um dos problemas encontrados sobre o uso crônico de benzodiazepínicos para tratar a dependência da droga é que esses medicamentos também possuem potencial abusivo e são capazes de gerar dependência (WHALEN; FINKEL; PANAVELIL, 2016; BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012).

Pacientes que fazem tratamento por abuso de substâncias demonstraram estar significativamente mais propensos a desenvolverem dependência aos benzodiazepínicos, o que se torna um importante sinal de alerta no momento de utilizar esses medicamentos para tratar usuários de cocaína, corroborando com a afirmação trazida pelo estudo de Goeders *et al.* (1996) de que eles não devem ser usados como um tratamento de primeira escolha (MCHUGH *et al.*, 2022), devido a

possibilidade dos usuários de cocaína desenvolverem uma dependência secundária a benzodiazepínicos (KHONG *et al.*, 2004).

Além da possibilidade do desenvolvimento de uma nova dependência, uma das hipóteses levantadas para o desenvolvimento do presente trabalho foi a de que os benzodiazepínicos podem induzir o desejo ao consumo de cocaína por usuários crônicos. Alguns estudos demonstraram que o uso de benzodiazepínicos, na verdade, foi capaz de reduzir a ingestão da droga. O estudo de Goeders *et al.* (1989) demonstrou que o clordiazepóxido foi capaz de reduzir a autoadministração de cocaína por animais, sugerindo que, de alguma forma, a ingestão desse medicamento consegue amenizar a dependência e administração da droga.

Um dos principais estímulos para o uso de cocaína conhecidos é a exposição a situações de estresse (WATERS; SEE, 2011). A corticosterona é um marcador fisiológico e as suas concentrações plasmáticas estão ligadas a estímulos estressantes. Benzodiazepínicos como o clonazepam se mostraram eficazes em reduzir os níveis séricos de corticosterona em grupos de animais que fizeram uso concomitante dessa substância com cocaína, demonstrando através de outro mecanismo um possível efeito protetor para a redução do consumo da droga (SILVA *et al.*, 2020). Diante dos achados, é possível sugerir que os benzodiazepínicos são drogas eficazes no tratamento da dependência de cocaína, porém o seu uso em pessoas com histórico de dependência pode torná-los alvo de um novo vício.

Diversos estudos apontam que há mecanismos interligados entre as ações da cocaína e de benzodiazepínicos, apesar de não elucidar de forma clara essa associação. Estudos como o de Thiebot *et al.* (1981) identificaram que a ação comportamental locomotora de animais tratados com cocaína é intensificada sob a administração de baixas doses de benzodiazepínicos. O mecanismo sugerido é através do efeito benzodiazepínico de facilitar a excitação induzida por drogas capazes de interferir na transmissão de catecolaminas. Porém, fica difícil distinguir em qual ponto o mecanismo benzodiazepínico é capaz de estimular o efeito da cocaína e em qual é capaz de antagonizá-lo.

Em contrapartida, estudos como o de Volkow *et al.* (1998) também sugerem uma potencialização do efeito dos benzodiazepínicos causados pela cocaína. Os efeitos de adaptação dopaminérgica causados pela administração de cocaína pode levar ao aumento da transmissão gabaérgica, todavia, dados antagônicos são

apresentados constantemente, dificultando a real compreensão destes possíveis mecanismos (VOLKOW *et al.*, 1998).

A cocaína e os benzodiazepínicos demonstraram ser substâncias que, além de terem potencial de dependência, são capazes de gerar tolerância por seus usuários. Nenhum dos estudos analisados investigou uma facilitação da tolerância caracterizada pelo uso conjunto das drogas, porém o estudo de Silva *et al.* (2020) demonstrou que a administração de ambas as substâncias, isoladamente, gerou tolerância nos animais testados ao final dos testes.

Não foi encontrado na literatura nenhuma descrição sobre a intensificação dos efeitos colaterais dos benzodiazepínicos pelo uso da cocaína. Estes efeitos muitas vezes se assemelham com os próprios efeitos causados pela droga. O estudo de Drevin *et al.* (2022) relatou um caso de overdose por etizolam, um análogo benzodiazepínico, o qual foi ingerido concomitantemente com cocaína. A análise do estudo de caso não relacionou de forma significativa o aparecimento dos efeitos paradoxais do etizolam com a administração da droga.

A maior parte dos benzodiazepínicos típicos tende a proporcionar melhora no quadro clínico geral de pacientes em hospitalizações de emergência. Vários ensaios clínicos mostraram que os benzodiazepínicos tratam convulsões, agitação psicomotora e isquemia miocárdica associada à cocaína. Na terapia anticonvulsivante, o uso de benzodiazepínicos é fundamental, uma vez que o uso de anticonvulsivantes não sedativos (ex: fenitoína) resulta em aumento da cardiotoxicidade no tratamento de pacientes intoxicados por cocaína. A dor torácica é um sintoma geralmente associado à isquemia miocárdica em usuários, e os benzodiazepínicos são pelo menos tão eficazes ou superiores ao vasodilatador nitroglicerina no tratamento desse sintoma (HORNER *et al.*, 2019).

Os pacientes que fazem uso de cocaína que apresentam dor torácica ou outros sinais e sintomas associados à cardiotoxicidade geralmente procuram assistência horas após o último uso da droga e não apresentam os sintomas simpatomiméticos clássicos da toxicidade aguda por cocaína. A fisiopatologia está relacionada com os efeitos vasoconstritores da benzoilecgonina (BE), que apresenta meia vida mais longa que a cocaína. Acredita-se que os benzodiazepínicos contribuem para a melhora do quadro clínico dos pacientes por atuarem nos receptores periféricos dos benzodiazepínicos (TSPOs) e principalmente de uma diminuição na estimulação do SNC e agitação psicomotora (HORNER *et al.*, 2019).

Concomitantemente, poucos foram os efeitos sinérgicos encontrados no uso das duas drogas. Os maiores efeitos potencializadores foram descritos sobre as alterações no sono, na potencialização do efeito ansiolítico dos benzodiazepínicos e nas alterações locomotoras causadas pela cocaína (SILVA *et al.*, 2020; VOLKOW *et al.*, 1998; THIEBOT *et al.*, 1981). Efeitos antagônicos já eram esperados devido ao mecanismo de ação isolado de cada droga, porém os mecanismos de efeitos aditivos são pouco explicados e caracterizados na literatura, deixando dúvidas sobre a sua compreensão, principalmente devido às diversas informações contraditórias encontradas.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O uso concomitante das substâncias não apresenta grandes efeitos toxicológicos, sendo que o maior risco da associação é a possibilidade de desenvolvimento de uma dependência secundária a benzodiazepínicos. Os efeitos antagônicos das drogas justificam a escolha dos benzodiazepínicos como tratamento para intoxicação (central e periférica), dependência e abstinência da cocaína. Porém, mecanismos de efeitos aditivos encontrados são pouco claros e elucidados.

Nenhum dos estudos investigados apresentou dados relevantes sobre o desenvolvimento de tolerância à benzodiazepínicos causada pela cocaína, identificando apenas o potencial de tolerância de cada substância isoladamente. O uso de benzodiazepínicos para tratar a dependência de cocaína se demonstrou promissor em alguns estudos, em que se mostraram capazes de reduzir a autoadministração de cocaína e a concentração de marcadores plasmáticos ligados ao estresse em grupos de animais, sendo esse um dos principais estímulos para o consumo da droga.

Sugere-se o desenvolvimento de novos estudos sobre o uso concomitante dessas substâncias, avaliando através do potencial de dependência secundária dos benzodiazepínicos, o risco-benefício do uso desses medicamentos como tratamento para síndrome da abstinência. São necessárias novas avaliações sobre as ações sinérgicas destes compostos, assim como se faz necessário estudar a possibilidade de a cocaína favorecer a ocorrência de efeitos paradoxais causados pelos benzodiazepínicos.

REFERÊNCIAS

- ALVES, Y. D. D. O uso do crack como ele é: o cachimbo, o “bloco” e o usuário. **Etnografica: revista do Centro de Estudos de Antropologia Social**, v. 20, n. 3, p. 495–515, 2016.
- ARIAS, F. *et al.* Abuso o dependencia a la cocaína y otros trastornos psiquiátricos. Estudio Madrid sobre la prevalencia de la patología dual. **Revista de psiquiatria y salud mental**, v. 6, n. 3, p. 121–128, 2013.
- BASELT, R. C. **Disposition of toxic drugs and chemicals in man**. 10. ed. [s.l.] Biomedical Publications, 2014.
- BOELSTERLI, U. A.; GÖLDLIN, C. Biomechanisms of cocaine-induced hepatocyte injury mediated by the formation of reactive metabolites. **Archives of toxicology**, v. 65, n. 5, p. 351–360, 1991.
- BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMANN, B. C. **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman**. 12ª edição. Porto Alegre: AMGH, 2012.
- CARROLL, F. I. *et al.* Cocaine receptor: biochemical characterization and structure-activity relationships of cocaine analogs at the dopamine transporter. **Journal of medicinal chemistry**, v. 35, n. 6, p. 969–981, 1992.
- COE, M. A. *et al.* Bioavailability and pharmacokinetics of oral cocaine in humans. **Journal of analytical toxicology**, v. 42, n. 5, p. 285–292, 2018.
- COHAGAN, B.; BRANDIS, D. Torsade de Pointes. Em: **StatPearls [Internet]**. [s.l.] StatPearls Publishing, 2021.
- CONE, E. J. *et al.* Cocaine metabolism and urinary excretion after different routes of administration. **Therapeutic drug monitoring**, v. 20, n. 5, p. 556–560, 1998.
- CRUMB Jr, W. J.; CLARKSON, C. W. Characterization of the sodium channel blocking properties of the major metabolites of cocaine in single cardiac myocytes. **The journal of pharmacology and experimental therapeutics**, v. 261, n. 3, p. 910–917, 1992.
- DELANEY, K.; HOFFMAN, R. S. Pulmonary infarction associated with crack cocaine use in a previously healthy 23-year-old woman. **The American journal of medicine**, v. 91, n. 1, p. 92–94, 1991.
- DERLET, R. W.; ALBERTSON, T. E.; RICE, P. The effect of haloperidol in cocaine and amphetamine intoxication. **The Journal of emergency medicine**, v. 7, n. 6, p. 633–637, 1989.

DRAKE, L. R.; SCOTT, P. J. H. DARK classics in chemical neuroscience: Cocaine. **ACS chemical neuroscience**, v. 9, n. 10, p. 2358–2372, 2018.

DREVIN, G. *et al.* Toxicity of designer benzodiazepines: A case of etizolam and cocaine intoxication. **Forensic science international**, v. 336, n. 111324, p. 111324, 2022.

FERREIRA, B. A. M. *et al.* O USO E ABUSO DA COCAÍNA: EFEITOS NEUROFISIOLÓGICOS. **Caderno de Graduação - Ciências Biológicas e da Saúde - UNIT - ALAGOAS**, v. 4, n. 2, p. 359, 15 fev. 2018.

FORSAN, M. A. **O uso indiscriminado de benzodiazepínicos: uma análise crítica das práticas de prescrição, dispensação e uso prolongado.** Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Medicina. Núcleo de Educação em Saúde Coletiva. Campos Gerais, 2010. 26f. Monografia (Especialização em Atenção Básica em saúde da Família).

GAGE, S. B. *et al.* Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study. **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 349, n. sep 09 2, p. g5205, 2014.

GALICIA, M.; NOGUÉ, S.; BURILLO-PUTZE, G. Diez años de asistencias urgentes a consumidores de cocaína en España. **Medicina clínica**, v. 143, n. 7, p. 322–326, 2014.

GÁLLIGO, F. C.; FERNÁNDEZ, I. G.; MAJADA, A. C. Cocaína: novedades. **FMC - Formación Médica Continuada en Atención Primaria**, v. 17, n. 1, p. 3–11, 2010.

GILI, M. *et al.* Trastornos por cocaína e infarto agudo de miocardio, prolongación de estancias y exceso de costes hospitalarios. **Revista española de cardiología**, v. 67, n. 7, p. 545–551, 2014.

GOEDERS, N. E. Cocaine differentially affects benzodiazepine receptors in discrete regions of the rat brain: persistence and potential mechanisms mediating these effects. **The journal of pharmacology and experimental therapeutics**, v. 259, n. 2, p. 574–581, 1991.

GOEDERS, N. E. *et al.* Chlordiazepoxide alters intravenous cocaine self-administration in rats. **Pharmacology, biochemistry, and behavior**, v. 33, n. 4, p. 859–866, 1989.

GOEDERS, N. E. *et al.* Tolerance and sensitization to the behavioral effects of cocaine in rats: relationship to benzodiazepine receptors. **Pharmacology, biochemistry, and behavior**, v. 57, n. 1–2, p. 43–56, 1996.

GOLDSTEIN, R. A.; DESLAURIERS, C.; BURDA, A. M. Cocaine: history, social implications, and toxicity – a review. **Disease-a-month: DM**, v. 55, n. 1, p. 6–38, 2009.

GONZALEZ-USIGLI, H. A. **Coreia, atetose e hemibalismo.** Disponível em: <<https://www.msdmanuals.com/pt-br/profissional/dist%C3%BArbios-neurol%C3%B3gicos>>

gicos/transtornos-de-movimento-e-cerebelares/coreia-atetose-e-hemibalismo>. Acesso em: 8 ago. 2022.

HEARD, K.; PALMER, R.; ZAHNISER, N. R. Mechanisms of acute cocaine toxicity. **The open pharmacology journal**, v. 2, n. 9, p. 70–78, 2008.

HOFFMAN, R. S. Cocaine. Em: FLOMENBAUM, N. *et al.* **Goldfrank's Toxicologic Emergencies**. 8. ed. Nova Iorque, NY, USA: McGraw-Hill Medical, 2006. p. 1133-1146.

HOLLANDER, J. E. *et al.* Prospective multicenter evaluation of cocaine-associated chest pain. Cocaine Associated Chest Pain (COCHPA) Study Group. **Academic emergency medicine: official journal of the Society for Academic Emergency Medicine**, v. 1, n. 4, p. 330–339, 1994.

HONDERICK, T. *et al.* A prospective, randomized, controlled trial of benzodiazepines and nitroglycerine or nitroglycerine alone in the treatment of cocaine-associated acute coronary syndromes. **The American journal of emergency medicine**, v. 21, n. 1, p. 39–42, 2003.

HORNER, F. G. *et al.* Benzodiazepines. Em: NELSON, L. S. *et al.* **Goldfrank's Toxicologic Emergencies**. 11. ed. Columbus, OH, USA: McGraw-Hill Education, 2019. p. 1135–1142.

HUESTIS, M. A. *et al.* Cocaine and metabolites urinary excretion after controlled smoked administration. **Journal of analytical toxicology**, v. 31, n. 8, p. 462–468, 2007.

IZENWASSER, S. Basic pharmacological mechanisms of cocaine. Em: HIGGINS, S. T.; KATZ, J. L. **Cocaine Abuse**. [s.l.] Elsevier, p. 1–20, 1998.

JAVAID, J. I. *et al.* Peripheral benzodiazepine receptors are decreased during cocaine withdrawal in humans. **Biological psychiatry**, v. 36, n. 1, p. 44–50, 1994.

JUFER, R. *et al.* Effect of repeated cocaine administration on detection times in oral fluid and urine. **Journal of analytical toxicology**, v. 30, n. 7, p. 458–462, 2006.

KAMPMAN, K. M. The treatment of cocaine use disorder. **Science advances**, v. 5, n. 10, p. eaax1532, 2019.

KATO, Z. *et al.* Accidental etizolam ingestion in a child. **Pediatric emergency care**, v. 23, n. 7, p. 472–473, 2007.

KHONG, E.; SIM, M. G.; HULSE, G. Benzodiazepine dependence. **Australian family physician**, v. 33, n. 11, p. 923–926, 2004.

KIM, S.; PARK, T. Acute and chronic effects of cocaine on cardiovascular health. **International journal of molecular sciences**, v. 20, n. 3, p. 584, 2019.

KNUEPFER, M. M. Cardiovascular disorders associated with cocaine use: myths and truths. **Pharmacology & therapeutics**, v. 97, n. 3, p. 181–222, 2003.

KOLBRICH, E. A. *et al.* Major and minor metabolites of cocaine in human plasma following controlled subcutaneous cocaine administration. **Journal of analytical toxicology**, v. 30, n. 8, p. 501–510, 2006.

KOLODGIE, F. D. *et al.* Cocaine-induced increase in the permeability function of human vascular endothelial cell monolayers. **Experimental and molecular pathology**, v. 66, n. 2, p. 109–122, 1999.

KOLODGIE, F. D. *et al.* Increased prevalence of aortic fatty streaks in cholesterol-fed rabbits administered intravenous cocaine: the role of vascular endothelium. **Toxicologic pathology**, v. 21, n. 5, p. 425–435, 1993.

KUDROW, D. B. *et al.* Botulism associated with Clostridium botulinum sinusitis after intranasal cocaine abuse. **Annals of internal medicine**, v. 109, n. 12, p. 984–985, 1988.

LANGE, R. A.; HILLIS, L. D. Cardiovascular complications of cocaine use. **The New England journal of medicine**, v. 345, n. 5, p. 351–358, 2001.

LANKENAU, S. E. *et al.* Crack cocaine injection practices and HIV risk: Findings from New York and Bridgeport. **Journal of drug issues**, v. 34, n. 2, p. 319–332, 2004.

LEIKIN, J. B.; PALOUCZEK, F. P. (EDS.). **Poisoning and toxicology handbook**. 4. ed. Boca Raton, FL, USA: CRC Press, 2007.

LOURENÇO, O. **Potencial de ação no músculo cardíaco: Eletrofisiologia Básica – ANGOMED NEWS**. Disponível em: <<http://angomed.com/eletrofisiologia-basica/>>. Acesso em: 8 ago. 2022.

MANÇANO, A. *et al.* Complicações pulmonares após uso de crack: achados na tomografia computadorizada de alta resolução do tórax. **Jornal brasileiro de pneumologia: publicação oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia**, v. 34, n. 5, p. 323–327, 2008.

MANCONI, M. *et al.* Sleep architecture in insomniacs with severe benzodiazepine abuse. **Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology**, v. 128, n. 6, p. 875–881, 2017.

MANCUSO, C. E.; TANZI, M. G.; GABAY, M. Paradoxical reactions to benzodiazepines: literature review and treatment options. **Pharmacotherapy**, v. 24, n. 9, p. 1177–1185, 2004.

MARIANO, E. N. **O uso indevido de benzodiazepínicos e suas consequências: como estabelecer redução de dosagens ou substituição**. Rio de Janeiro: Universidade do Estado do Rio de Janeiro, 2014.

MAURER, H. H.; SAUER, C.; THEOBALD, D. S. Toxicokinetics of drugs of abuse: current knowledge of the isoenzymes involved in the human metabolism of tetrahydrocannabinol, cocaine, heroin, morphine, and codeine. **Therapeutic drug monitoring**, v. 28, n. 3, p. 447–453, 2006.

MCALLISTER, K.; GOEDERS, N.; DWORKIN, S. Chronic cocaine modifies brain benzodiazepine receptor densities. **NIDA research monograph**, v. 81, p. 101–108, 1988.

MCHUGH, R. K. *et al.* A pilot study of benzodiazepine cue-induced craving. **Drug and alcohol dependence**, v. 235, n. 109443, p. 109443, 2022.

NDIKUM-MOFFOR, F. M.; SCHOEB, T. R.; ROBERTS, S. M. Liver toxicity from norcocaine nitroxide, an N-oxidative metabolite of cocaine. **The journal of pharmacology and experimental therapeutics**, v. 284, n. 1, p. 413–419, 1998.

O'MALLEY, G. F.; O'MALLEY, R. **Cocaína**. Atualização em maio de 2020. Disponível em:

<<https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/t%C3%B3picos-especiais/drogas-recreativas-e-intoxicantes/coca%C3%ADna>>. Acesso em: 18 jun. 2022.

PASSAGLI, M.; VALLADÃO, F. N. Benzodiazepínicos. Em: PASSAGLI, M. **Toxicologia Forense**. Campinas: Millennium, 2018, p. 125–132.

PONTON, R.; SCOTT, J. Injection preparation processes used by heroin and crack cocaine injectors. **Journal of substance use**, v. 9, n. 1, p. 7–19, 2004.

PROSSER, M. J.; PERRONE, J. Cocaine and Amphetamines. Em: IBER, F. L. **Alcohol and Drug Abuse as Encountered in Office Practice**. [s.l.] CRC Press, 2020. p. 151–156.

RANG, H. P.; RITTER, J. M.; FLOWER, R. J.; HENDERSON, G. **Rang & Dale: Farmacologia**. 8ª edição. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

RAUCKMAN, E. J.; ROSEN, G. M.; CAVAGNARO, J. Norcocaine nitroxide. A potential hepatotoxic metabolite of cocaine. **Molecular pharmacology**, v. 21, n. 2, p. 458–463, 1982.

RHEE, J. H. *et al.* Cocaine washout syndrome: A rare case presentation with refractory shock. **Chest**, v. 142, n. 4, p. 344A, 2012.

RODNITZKY, R. L.; KEYSER, D. L. Neurologic Complications of Drugs. **The Psychiatric clinics of North America**, v. 15, n. 2, p. 491–510, 1992.

SANAR. **Ondas do ECG: Aprenda de vez**. Disponível em: <<https://www.sanarmed.com/ondas-do-ecg-aprenda-de-vez-sanarecg>>. Acesso em: 10 ago. 2022.

SANTOS, D. T.; GARCIA, P. C. Intoxicações medicamentosas por benzodiazepínicos. **Revista Científica de Medicina da Faculdade Atenas**, v. 5, n. 1, p. 42–55, 2017.

SHANTI, C. M.; LUCAS, C. E. Cocaine and the critical care challenge. **Critical care medicine**, v. 31, n. 6, p. 1851–1859, 2003.

SILVA, V. D. *et al.* Combined cocaine and clonazepam administration induces REM sleep loss and anxiety-like withdrawal behaviors in rats. **Pharmacology, biochemistry, and behavior**, v. 197, n. 173014, p. 173014, 2020.

SPRONK, D. B. *et al.* Characterizing the cognitive effects of cocaine: a comprehensive review. **Neuroscience and biobehavioral reviews**, v. 37, n. 8, p. 1838–1859, 2013.

SMOLLIN, C. G.; HOFFMAN, R. S. Cocaine. Em: NELSON L. S. *et al.* **Goldfrank's Toxicologic Emergencies**. 11. ed. Columbus, OH, USA: McGraw-Hill Education, 2019. p. 1124-1134.

TASHKIN, D. P. *et al.* Acute effects of inhaled and i.v. cocaine on airway dynamics. **Chest**, v. 110, n. 4, p. 904–910, 1996.

THIEBOT, M.-H. *et al.* Enhancement of cocaine-induced hyperactivity in mice by benzodiazepines: Evidence for an interaction of GABAergic processes with catecholaminergic neurons? **European journal of pharmacology**, v. 76, n. 4, p. 335–343, 1981.

UNODC. **Recommended Methods for the Identification and Analysis of Cocaine in seized materials**. Atualização em março de 2012. Disponível em: <<https://www.unodc.org/unodc/en/scientists/recommended-methods-for-the-identification-and-analysis-of-cocaine-in-seized-materials.html>>. Acesso em: 8 ago. 2022.

VOLKOW, N. D. *et al.* Enhanced sensitivity to benzodiazepines in active cocaine-abusing subjects: a PET study. **The American journal of psychiatry**, v. 155, n. 2, p. 200–206, 1998.

WATERS, R. P.; SEE, R. E. Chronic cocaine self-administration attenuates the anxiogenic-like and stress potentiating effects of the benzodiazepine inverse agonist, FG 7142. **Pharmacology, biochemistry, and behavior**, v. 99, n. 3, p. 408–413, 2011.

WHALEN, K.; FINKEL, R.; PANAVELIL, T. A. **Farmacologia ilustrada**. 6ª edição. Porto Alegre: Artmed, 2016.

WILSON, L. D. *et al.* Cocaine, ethanol, and cocaethylene cardiotoxicity in an animal model of cocaine and ethanol abuse. **Academic emergency medicine: official journal of the Society for Academic Emergency Medicine**, v. 8, n. 3, p. 211–222, 2001.