

Drogas Recreativas – O Coração do Prazer

Recreational Drugs – The Heart of Leisure

Inês Passos, nº 10453

Orientador: Prof^a Doutora Dulce Brito

Professor Responsável da Unidade: Prof. Doutor Fausto Pinto

*Clínica Universitária de Cardiologia
Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa
Lisboa, Portugal*

Ano Lectivo 2013/2014

Resumo: Milhões de indivíduos em todo o mundo consomem drogas ilícitas. Em Portugal, as mais utilizadas são a *cannabis*, a cocaína e o *ecstasy*. O conhecimento de muitos dos efeitos destas substâncias é escasso, principalmente em relação ao sistema cardiovascular. Sendo as doenças cardiovasculares uma das causas mais importantes de morbidade e mortalidade, o impacto do consumo das drogas recreativas na doença cardiovascular é assunto de grande relevância. Neste trabalho faz-se uma revisão de literatura sobre este tema, focando os principais efeitos cardiovasculares das três drogas recreativas mais consumidas em Portugal.

Abstract: Millions of people use recreational drugs worldwide. In Portugal, the most used drugs are cannabis, cocaine and ecstasy. The knowledge of the effects of these substances is scarce, mainly regarding the cardiovascular system. Cardiovascular disease is an important cause of morbidity and mortality and the possible contribution of the use of these kind of recreational drugs is relevant. In this paper we review the literature regarding this theme, focusing on the main cardiovascular effects of the three most used recreational drugs in Portugal.

Introdução

Segundo o *World Drug Report* de 2013 estima-se que, a nível mundial, entre 167 e 315 milhões de pessoas, com idades compreendidas entre os 15 e os 64 anos, tenham utilizado drogas ilícitas no ano de 2010.^[1] Muito embora este número seja já alarmante, é claramente subestimado, uma vez que a contabilização de práticas ilícitas carece sempre de dificuldades acrescidas. Os dados estatísticos portugueses mais recentes datam de 2007, obtidos através do Inquérito Nacional ao Consumo de Substâncias Psicoativas na População Portuguesa.^[2] Estes dados revelaram como drogas ilícitas mais utilizadas, pelo menos uma vez na vida, a *cannabis*, a cocaína e o *ecstasy*, com uma prevalência numa população de 15000 indivíduos entre os 15 e os 64 anos, representativa da população do país, de 11,7% para a *cannabis*, 1,9% para a cocaína e 1,3% para o *ecstasy*. O relatório preliminar do último inquérito realizado em Portugal, em 2012, mantém estas três drogas como as mais utilizadas, muito embora se verifique uma inversão entre o segundo e o terceiro lugar, passando o *ecstasy* a apresentar um consumo ao longo da vida na ordem dos 1,1% e a cocaína de 1%. (Figura 1)^[3]

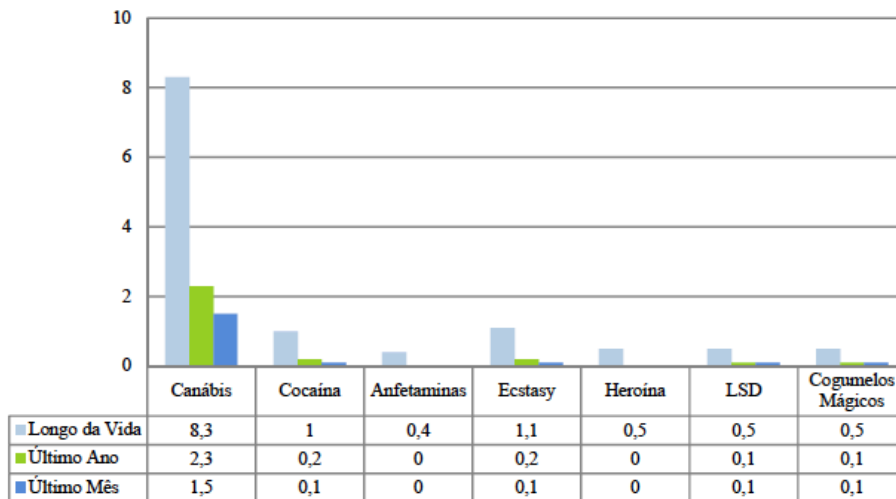


Figura 1: Prevalência do Consumo de Substâncias Psicoativas (2012)

O conhecimento de muitos dos efeitos destas substâncias é escasso, principalmente pelo seu consumo constituir prática ilícita. As doenças cardiovasculares continuam hoje em dia a constituir uma das causas mais importantes (senão mesmo a mais importante) de morbilidade e mortalidade e a implicação do conhecimento destas

drogas no sistema cardiovascular é assunto relevante. Assim, neste trabalho faz-se uma revisão da literatura sobre os principais efeitos cardiovasculares das três principais drogas recreativas consumidas em Portugal.

Métodos

Para a realização desta revisão foram utilizados artigos pesquisados na Medline, utilizando as palavras “recreational” ou “illicit”, “drugs”, “cannabis”, “marijuana”, “cocaine”, “crack”, “ecstasy”, “MDMA”, “amphetamines” e “heart”. Como critérios de inclusão consideraram-se artigos cujo o título e *abstract* estivessem relacionados diretamente com o objetivo deste trabalho, escritos quer em Língua Inglesa quer em Língua Portuguesa. Para efeitos desta revisão, foram consideradas apenas as três principais drogas consumidas a nível nacional.

Resultados

1 - *Cannabis*

A *cannabis* continua a ser a droga recreativa mais utilizada na atualidade. Estima-se que 3,9% da população mundial, com idades compreendidas entre os 15 e os 64 anos sejam utilizadores.^[1] Tipicamente denominada *marijuana*, esta droga tem sido utilizada para fins medicinais em todo o mundo durante milhares de anos.^[4] Hoje em dia, estuda-se a sua utilização terapêutica nos mais variados campos da medicina: na doença inflamatória intestinal, onde parece ajudar a melhorar o apetite e o peso dos doentes, assim como nos doentes com SIDA (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida) e em patologias associadas a dor crónica como a fibromialgia.^[5] Esta droga contém várias substâncias ativas, de entre as quais se salientam o delta-9-tetrahydrocannabinol (THC), o principal componente ativo da *cannabis*, e o canabidiol. É uma droga habitualmente fumada, constituindo este o principal meio de consumo, sendo rapidamente absorvida nos pulmões. Existem já canabinóides sintéticos aprovados pela FDA (Food and Drug Administration), nomeadamente o Dronabinol (Marinol®) e Nabilone (Cesamet®), utilizados não só para o tratamento da anorexia associada a perda ponderal em doentes com SIDA, como também para

tratar as náuseas e vômitos de doentes a realizar quimioterapia e refratários à terapêutica com anti-eméticos convencionais.^[5]

No que respeita à farmacologia, após o consumo, a semi-vida do THC é de aproximadamente 4 horas. Atualmente conhecem-se dois receptores membranares através dos quais os canabinóides exercem a sua ação: CB1 e CB2, muito embora se pense que existam outros.^[6] No entanto, estes receptores são também utilizados pelos endocanabinóides fisiológicos, nomeadamente pela anandamida (AEA) e pelo 2-araquidonilglicerol (2-AG).^[5] Tanto o receptor CB1 como o CB2 são receptores acoplados a proteína-G que se encontram expressos em diversos tecidos. Os receptores CB1 são predominantemente expressos no cérebro e em vários tecidos periféricos como o músculo cardíaco, o fígado, o endotélio vascular ou o rim. Os receptores CB2 encontram-se presentes predominantemente em células do sistema imune, tendo também sido identificados em células endoteliais onde a sua expressão é regulada por citocinas pró-inflamatórias.^[6] A grande variabilidade de seletividade entre os canabinóides endógenos e exógenos para com os receptores CB1 e CB2 é responsável pela variabilidade de efeitos psicotrópicos e periféricos.^[6] Alguns tecidos expressam tanto receptores CB1 como CB2 – adipócitos, plaquetas e epitélio brônquico. No coração, podemos encontrar ambos os receptores, dados os vários tipos de células e tecidos de que é constituído.^[6]

A *cannabis* parece ter um efeito bifásico no sistema nervoso autónomo: em doses baixas ou moderadas leva a um aumento da atividade simpática e a uma redução da atividade parassimpática, originando taquicardia, aumento ligeiro da pressão arterial e um aumento no débito cardíaco até 30%. Parece, no entanto, diminuir a resistência vascular periférica, particularmente a nível do músculo esquelético, podendo causar hipotensão ortostática.^[7] Em doses altas, a atividade simpática é inibida e a parassimpática aumentada, levando a bradicardia e hipotensão.^[8] O seu consumo parece estar também associado a um aumento dose-dependente na frequência cardíaca em repouso desde 20% a 100%.^[9]

A pressão arterial tipicamente aumenta na posição supina sendo a hipotensão postural também comum, como referido.^[9] Na ausência de doença estrutural cardíaca, estas alterações mediadas pelo sistema nervoso autónomo parecem no entanto ser bem toleradas.^[8]

Doença Isquémica Coronária:

Em doentes com doença isquémica coronária, a *cannabis* aumenta a frequência dos sintomas anginosos para níveis baixos de exercício, uma vez que o seu consumo em doses baixas a moderadas leva a necessidades aumentadas de oxigénio pelo ritmo cardíaco e contractilidade cardíaca aumentados.^[8]

No geral, parece existir um aumento das necessidades pelo miocárdio de oxigénio, com uma diminuição do aporte deste, parcialmente devida ao aumento da carboxihemoglobina, o que resulta numa diminuição do limiar para os sintomas anginosos em doentes com angina estável crónica.^[9]

No estudo de Murray *et al.* (2001), que procurou avaliar a relação causal entre o consumo de marijuana e o enfarte agudo do miocárdio (EAM)^[9] concluiu-se que este fator era um raro desencadeante de EAM. Este estudo revelou no entanto um aumento do risco de EAM em cerca de cinco vezes até uma hora após o consumo de *marijuana*, após a qual o risco decresce rapidamente. Ainda assim, a percentagem de doentes com consumo de marijuana na hora antes do EAM foi de apenas aproximadamente 0,002%, sendo que também apenas 124 doentes dos 3882 reportaram ter consumido *marijuana* no ano anterior, motivo pelo qual estes resultados carecem de confirmação mais robusta.^[9]

Doença Arterial Aterosclerótica:

Parece também existir uma relação importante entre a *cannabis* e a doença arterial aterosclerótica uma vez que a primeira parece atuar na modulação do sistema imune, que tem um papel essencial na aterosclerose.^[6]

Tanto em ratinhos como em humanos foi demonstrada a existência de receptores CB2 nos macrófagos e células T infiltradas em lesões ateroscleróticas. A administração oral de THC em baixas doses (1mg/kg/dia), mostrou inibir a progressão de lesões ateroscleróticas no arco aórtico e na aorta abdominal de ratinhos, por diminuir a adesão monocitária através da ativação dos receptores CB2 nestas células. O THC parece ainda diminuir os níveis de Interferão-Gamma (citocina das células TH1), sugerindo que as propriedades anti-ateroscleróticas dos canabinóides podem ser resultado da regulação da resposta imune das células TH1, a população predominante de células T nas lesões ateroscleróticas.^[6] No entanto, estes efeitos protetores parecem ser dose-dependentes, com um efeito máximo para concentrações

plasmáticas de 0,6 ng/ml (dose muito mais baixa que a associada aos efeitos psicotrópicos dos canabinóides).

Vários estudos procuraram mostrar evidência do bloqueio dos receptores CB1 na modulação da inflamação na aterosclerose, uma vez que estes receptores foram identificados em macrófagos de ateromas avançados, estando o seu bloqueio associado a uma diminuição da produção de metaloproteinases e citocinas inflamatórias.^[6] Num ensaio clínico controlado e aleatorizado, publicado em 2008 - STRADIVARIUS (Strategy to Reduce Atherosclerosis Development Involving Administration of Rimonabant – The Intravascular Ultrasound Study) - a diminuição da percentagem de volume das placas ateromatosas, objectivo principal do estudo, não foi reduzida significativamente com a terapêutica com Rimonabant (Antagonista CB1).^[6] Outros ensaios clínicos aleatorizados mostraram também não parecer existir uma alteração da história natural da aterosclerose com o antagonismo dos receptores CB1. A utilização de agonistas dos receptores CB2 como terapêutica pode no entanto ser um caminho a tomar.

Arritmias:

A utilização de *marijuana*, dependendo obviamente da dose consumida, pode levar a taquicardia ou bradicardia sinusal e a batimentos ectópicos ventriculares prematuros, muito embora não tenham sido descritos casos de taqui ou bradiaritmias fatais diretamente relacionados com o seu consumo.^[7] Pensa-se que a estimulação vagal pode reduzir a duração do potencial de ação e diminuir o período refractário auricular, levando a arritmias por um mecanismo de reentrada. Estão também descritos casos de fibrilhação auricular após o consumo de *marijuana*.^[10]

Os efeitos bioquímicos do consumo de *marijuana* podem ser muito mais complexos do que se julga, uma vez que existem várias partículas e produtos de combustão nos cigarros de *marijuana* cujos efeitos ainda não se encontram bem caracterizados.^[7]

2 - Cocaína

A cocaína encontra-se associada a várias patologias cardiovasculares, as mais frequentemente descritas são o EAM, a miocardiopatia e as arritmias. No entanto, situações como a endocardite e a disseção aórtica encontram-se também descritas.^[11]

Esta substância ilícita pode ser consumida de várias formas: fumada, inalada ou através da administração endovenosa, forma que apresenta mais riscos, não só pela partilha de seringas (com os riscos inerentes, incluindo de doenças transmissíveis), mas também pela criação de “portas de entrada” para infecções por microrganismos patogénicos. A droga é rapidamente absorvida: quando fumada, chega à circulação em segundos ou poucos minutos; quando inalada, atinge o pico máximo em 30 a 60 minutos.^[12]

O efeito da cocaína no músculo cardíaco e nos vasos coronários e periféricos continua relativamente pouco compreendido.^[15] A exposição aguda parece resultar num efeito vasoconstritor predominante: tanto a nível coronário, podendo levar a isquémia do miocárdio ou a enfarte, como a nível periférico, resultando em hipertensão e isquémia de outros órgãos (particularmente cerebral).^[13]

O mecanismo fisiopatológico pelo qual a cocaína provoca estes efeitos cardíacos, passa pelo bloqueio da recaptção de noradrenalina e de dopamina nas terminações nervosas simpáticas pré-ganglionares, ação esta que parece ser responsável pelo aumento da frequência cardíaca, da pressão arterial, da contractilidade cardíaca e pelas síndromes vasospásticas agudas observadas em alguns consumidores desta droga.^[11, 13] Ao mesmo tempo, a cocaína também atua como um anestésico local, ao bloquear os canais de sódio e potássio, levando à depressão da função cardíaca e a risco arritmico. No entanto, a atividade simpática predomina para doses baixas, enquanto que a atividade anestésica predomina para doses altas.^[11] Desta forma, os neurotransmissores libertados nos nervos simpáticos cardíacos ligam-se aos receptores alfa e beta-adrenérgicos, levando a uma cascata de respostas intracelulares – a estimulação alfa leva a despolarizações oscilatórias da membrana das células cardíacas resultando em potenciais de ação prolongados e na ocorrência de extrasístoles enquanto que a estimulação beta resulta num aumento da força de contração do miócito.^[13]

A procura da causa da cardiotoxicidade associada ao consumo de cocaína tem sido intensa e várias hipóteses se têm levantado. A principal, refere como causa principal o stress oxidativo.^[14] Num estudo caso-controlo levado a cabo por Fan *et al.* foi administrada cocaína a ratinhos, com um padrão crónico esporádico na tentativa de reproduzir o habitual comportamento de consumo humano. Verificou-se nestes animais que o consumo crónico esporádico de cocaína levava a produção duas vezes maior de radicais livres de oxigénio no coração, parecendo este aumento estar associado à ativação da Nox 2 oxidase (subunidade da NADPH oxidase). Uma melhor compreensão deste mecanismo pode ser crucial no sentido de tratar as complicações cardiovasculares que advém do stress oxidativo.^[14]

A cocaína estimula também a libertação de endotelina-1, um potente vasoconstritor, pelas células endoteliais, inibindo igualmente a produção de óxido nítrico (NO).^[11] Promove ainda a trombose através da ativação plaquetária, do aumento da agregação plaquetária e do aumento de outros factores como o fibrinogénio ou o factor de *von Willebrand*.^[11]

O consumo de cocaína está também associado a morte súbita, sendo que na maioria dos casos a causa passa pelo EAM.^[15] Parece existir um grande espectro de concentrações séricas em indivíduos que morreram após o consumo de cocaína (desde 0,1 a 24 mg/dL), sugerindo que nenhuma concentração sérica é sempre segura.^[15] Num estudo realizado por Lucena *et al.*,^[15] verificou-se que 50% das mortes ligadas ao consumo de cocaína ocorriam maioritariamente ao fim-de-semana, o que pode sugerir uma maior relação entre a morte súbita e o uso recreativo de cocaína, ao invés do uso crónico. Inclusivamente parece existir também um maior número de EAM associados ao consumo esporádico do que ao consumo crónico, suportando esta hipótese.

Miocardiopatia Dilatada:

Cada vez mais se reconhece o papel da cocaína no desenvolvimento, quer subagudo, quer crónico, de miocardiopatia dilatada.^[13] Muito embora a maioria dos casos relatados sejam reversíveis, outros resultam em disfunção cardíaca permanente ou em morte.^[13] A realidade é que muitas das mortes relatadas, associadas ao consumo de cocaína, são muitas vezes atribuídas à toxicidade da droga (*overdose*), sem qualquer tentativa de procurar estabelecer a etiologia exata, razão pela qual esta patologia permanece sub-reportada.

Em termos fisiopatológicos, o consumo de cocaína parece levar a disfunção sistólica ventricular esquerda quer em consumidores crônicos, quer na intoxicação aguda. Uma das razões para se pensar que tal aconteça, prende-se com a evidência em estudos realizados de que a cocaína leve a dilatação ventricular esquerda, com diminuição da contractilidade (através do bloqueio dos canais de sódio nos miócitos).^[11] Existem dois principais mecanismos pelos quais este consumo pode resultar em miocardiopatia: por um lado, pelo efeito tóxico direto da cocaína sobre o miocárdio, por outro lado pela doença arterial coronária a que pode levar. Esta última, ao condicionar a ocorrência de isquemia e alterações da motilidade miocárdica, pode assim conduzir à dilatação ventricular e a “miocardiopatia”.^[11] O principal recurso terapêutico nos casos em que se desenvolva insuficiência cardíaca, passa pela cessação do consumo.^[11]

Enfarte Agudo do Miocárdio:

O EAM após o consumo de cocaína é mais frequente em idades compreendidas entre os 18 e os 45 anos, podendo existir, ou não, evidência angiográfica de doença aterosclerótica coronária na altura do evento isquémico.^[16]

Ao aumentar a pressão arterial e a frequência cardíaca, a cocaína leva ao aumento das necessidades de oxigénio pelo miocárdio, efeito este que é dose-dependente e mediado pela estimulação alfa-adrenérgica. Simultaneamente, a cocaína diminui o fornecimento de oxigénio ao miocárdio, através da vasoconstrição coronária.^[11] Esta vasoconstrição pode ocorrer em artérias coronárias sem doença aterosclerótica, mas é mais marcada nos segmentos com aterosclerose.^[11] Foi demonstrado em consumidores crônicos de cocaína a ocorrência de disfunção endotelial coronária, que parece predispor para uma maior sensibilidade ao efeito vasoconstritor das catecolaminas, aumentando assim a probabilidade de desenvolvimento de isquemia e de enfarte.^[11]

Arritmias:

Estes fenómenos ocorrem mais frequentemente em doentes após EAM atribuível ao consumo de cocaína, pela fisiopatologia própria do evento isquémico em si, resultando geralmente em episódios de taquicardia ventricular. Podem no entanto ocorrer em doentes sem isquemia, estando descritas não só taquicardias ventriculares, mas também a ocorrência de *torsades de pointes*, fibrilhação ventricular, ritmos

idioventriculares, bloqueio aurículo-ventricular ou assistolia.^[11] Nestes doentes ocorre geralmente um prolongamento do intervalo QT, pelo facto da cocaína bloquear os canais de sódio, pelo que os anti-arrítmicos de classe III devem ser usados com precaução.^[11]

3 - *Ecstasy*

Ecstasy ou MDMA, são apenas dois nomes atribuídos à substância 3,4-metilenedioximetanfetamina.^[17] O *ecstasy* é assim um derivado das anfetaminas que tem ganho crescente popularidade nos últimos anos, sendo uma das drogas mais utilizadas pelos estratos etários mais jovens.^[17] A crença popular apresenta esta droga como sendo segura, com pouca toxicidade e uma longa duração de ação. No entanto, apresenta um tremendo potencial de abuso e uma toxicidade imprevisível, razão pela qual a avaliação da sua toxicidade cardiovascular se torna premente.

Assim como outras anfetaminas (em particular a dopamina e a noradrenalina), a sua administração resulta na libertação de catecolaminas das vesículas pré-sinápticas. No entanto, uma vez que é também uma neurotoxina serotoninérgica seletiva, leva a uma libertação maciça de serotonina.^[17] O *ecstasy* não só leva a esta libertação de catecolaminas e de serotonina, como também parece inibir a sua recaptação.^[18]

Utilizado por desencadear nos seus consumidores sensações de empatia, euforia, e desinibição, esta droga apresenta-se sob a forma de comprimidos, pó ou líquido, sendo a primeira a mais utilizada. Assim, é habitualmente consumida pela via oral, muito embora possa ser fumada, inalada ou injetada.^[17] Após o seu consumo pela via oral, tem uma duração de ação de 8 a 24 horas, com uma semi-vida que varia entre as 12 e as 34 horas, dependendo da pureza da droga consumida. Cerca de 75% da droga ingerida é excretada pelo rim na sua forma original, sendo a restante metabolizada no fígado. As doses necessárias para que se verifiquem os efeitos da droga são de 1-2 mg/Kg, sendo que os primeiros efeitos se começam a manifestar em 30-60 minutos, atingindo um pico aos 90 minutos e podendo chegar às 48 horas de ação. A tolerância a esta droga inicia-se rapidamente, o que potencia o seu consumo.

Muito embora os efeitos cardiovasculares sejam o objeto deste estudo, o *ecstasy* apresenta outros efeitos negativos de importância valorizável. Um dos mais relevantes é a hipertermia, habitualmente grave para doses superiores a 4-5mg/Kg. Esta é ainda

potenciada pelo facto dos seus utilizadores se encontrarem habitualmente desidratados (pelo consumo de bebidas alcoólicas), e a dançar durante longos períodos de tempo em ambientes pouco ventilados e com temperaturas elevadas.^[17]

No que respeita ao sistema cardiovascular, a administração de *ecstasy* resulta numa hiperatividade autonómica dose-dependente, com taquicardia e aumento da pressão arterial. Assim como qualquer anfetamina, o risco de disritmias é sempre uma possibilidade, estando reportadas arritmias fatais após o consumo de *ecstasy*, resultando em fibrilhação ventricular e assistolia. Particularmente susceptíveis estão os consumidores que apresentam patologias cardíacas de base.^[17] Desta forma, várias são as patologias cardíacas que se sabe estarem associadas ao consumo de *ecstasy*: hipertensão, arritmias, disseção da aorta, EAM e morte súbita.^[19] Como iremos abordar mais adiante, também a doença valvular parece estar associada a este consumo.

Num estudo realizado por Shenouda *et al.*^[19], verificou-se que a administração repetida, com períodos de consumo intenso (geralmente ao fim-de-semana) e períodos de abstinência, em ratinhos, resultava em alterações estruturais e funcionais miocárdicas cuja fisiopatologia parece envolver o stress oxidativo. Neste estudo os ratinhos foram monitorizados através de ecocardiografia e monitorização cardíaca invasiva para avaliação funcional hemodinâmica do ventrículo esquerdo, no sentido de avaliar a estrutura ventricular esquerda e a sua função. Aos ratinhos foram administradas 2 doses por dia de 9mg/kg de *ecstasy*, por via endovenosa, durante 4 dias, separadas por 10 dias de abstinência, na tentativa de mimetizar o comportamento humano. A comparação foi feita com o grupo controlo, que recebeu as mesmas injeções, mas de solução salina. As conclusões pareceram promissoras em termos de investigação: verificou-se que este esquema de administração de *ecstasy* resultava em dilatação ventricular esquerda excêntrica e disfunção diastólica, com diminuição da *compliance* ventricular esquerda. Por outro lado, no que respeita à função sistólica não se verificaram diferenças entre os dois grupos, o que pode refletir a existência de respostas compensatórias para tentar preservar a função sistólica, em consequência da dilatação ventricular esquerda e/ou da disfunção diastólica.^[19] A possibilidade de existirem alterações na função sistólica com uma administração mais prolongada é uma questão em aberto. Mas importa perceber porque razão se desenvolve esta dilatação ventricular e disfunção diastólica. Num estudo anterior^[20], avaliou-se através de rádio-telemetria a resposta da pressão arterial e da frequência cardíaca à

administração de *ecstasy*. Verificou-se que esta administração (9 mg/Kg) resultava numa resposta bifásica da frequência cardíaca, com bradicardia seguida de taquicardia, com aumento da pressão arterial (cerca de 40 mmHg), durante cerca de 10 minutos. Assim, esta resposta pressora durante um período tão curto de tempo e o facto da pressão arterial média não ter sido alterada, não parecia ser suficiente para levar a alterações hemodinâmicas relevantes que resultassem nas disfunções verificadas. O mecanismo proposto pelos autores baseia-se mais uma vez no stress oxidativo. Várias fontes de radicais livres de oxigénio são propostas, quer seja pela estimulação catecolaminérgica - que pode levar a necrose miocárdica por mecanismos diversos como a isquémia, vasoconstrição coronária ou excesso de cálcio - quer pela própria auto-oxidação das catecolaminas ou a sua degradação pela monoamina-oxidase. A própria disfunção mitocondrial ou o recrutamento e ativação leucocitários podem também dar origem a radicais livres de oxigénio. Assim, vários são os mecanismos pelos quais se podem formar radicais livres de oxigénio, conduzindo potencialmente à cardiotoxicidade verificada neste estudo.^[19]

Enfarte Agudo do Miocárdio:

Encontram-se descritas várias situações de EAM após o consumo de *ecstasy*. À semelhança do EAM provocado pela cocaína ou pelas anfetaminas, pensa-se que o principal mecanismo envolvido seja o vasospasmo coronário, considerando-se incerta a participação da formação de trombos.

Num estudo levado a cabo por Gebhard *et al.*^[21] avaliou-se a ligação *in vitro* entre o consumo de anfetaminas e a regulação do factor tecidual nas células endoteliais, procurando estabelecer uma relação causal entre esta droga e a formação de trombos no EAM. O factor tecidual constitui um dos principais envolvidos no início da cascata da coagulação e portanto na formação de trombos arteriais, evento central nas síndromes coronárias agudas. Neste estudo concluiu-se que parece haver indução da expressão e ativação do factor tecidual nas células endoteliais, efeito que parece ser mediado pelo receptor D4 de dopamina, a nível transcripcional, levando à ativação de proteínas-quinases ativadas por mitogénios. Curiosamente, esta expressão foi identificada tanto em células quiescentes, como em células endoteliais estimuladas por citocinas, evidenciando que mesmo sem alterações inflamatórias as anfetaminas possam estar envolvidas na formação de trombos. Já em estudos anteriores se tinha verificado que o bloqueio dos receptores D4 em ratinhos prevenia os efeitos

estimulantes agudos das anfetaminas.^[21] Muito embora o estudo tenha sido desenvolvido *in vitro*, não deixa de ser um importante dado a ter em conta quando procuramos explicar o mecanismo fisiopatológico através do qual se desenvolvem síndromes coronárias agudas após o consumo de *ecstasy*.

Doença Valvular:

Experiências *in vitro* já demonstraram que o *ecstasy* pode levar à proliferação do “tecido” valvular cardíaco semelhante à verificada com a toma de fenfluramina, através da ativação dos receptores 5-hidroxitriptamina 2B (5-HT_{2B}) podendo também induzir respostas mitogénicas nas células intersticiais das válvulas humanas.^[22]

Um dos primeiros casos clínicos que reporta a ligação entre a patologia valvular e o consumo de *ecstasy*^[22], descreve um doente do sexo masculino, de 33 anos, que referia um consumo de vários comprimidos de *ecstasy* por semana, desde os 17 anos e que se apresentou no serviço de urgência com um quadro de dor pré-cordial e dispneia. Em exames complementares de diagnóstico foi detectado bloqueio completo de ramo direito, ligeira dilatação ventricular esquerda e ausência de disfunção sistólica. Associado a estes achados, o doente apresentava ainda estenose mitral moderada-grave com regurgitação mitral grave. Após intervenção cirúrgica e excluída a possibilidade de neoplasia, verificou-se histologicamente que o endocárdio se encontrava fibrosado e espessado. Foram excluídos neste doente quaisquer outros fatores de risco que pudessem levar a esta doença valvular. Este foi o primeiro caso descrito em que parece existir uma relação causal direta entre o consumo de *ecstasy* e a doença valvular cardíaca.

Conclusão

A revisão da literatura no que concerne a estas três drogas recreativas, conduz à conclusão de que parecem realmente existir relações estreitas entre o seu consumo e o desenvolvimento de patologia cardiovascular. Assim os profissionais de saúde devem ser alertados, não só para uma pesquisa ativa de consumos tóxicos em doentes que se apresentem com patologia do foro cardíaco, mas também para a importância de informar os consumidores dos riscos que correm, até com substâncias largamente

consideradas inócuas, como a *cannabis*, popularmente consumida exatamente pela (talvez falsa) sensação de segurança.

Será também importante investigar diferentes aspectos relacionados com o tipo de consumo – agudo e crónico - destas drogas, no sentido de aferir mais pormenorizadamente os seus efeitos cardiovasculares, uma vez que a grande maioria dos estudos decorre durante períodos relativamente curtos de tempo e o consumo de substâncias como a cocaína pode ser um consumo ao longo de vários anos da vida de um indivíduo.

Outro aspecto importante a explorar é a avaliação do impacto do consumo do álcool e do tabaco aliados ao consumo destas drogas recreativas. Muitas vezes os consumidores apresentam consumos variados, não só de outras drogas ilícitas, como de “drogas lícitas” como o álcool e o tabaco, que por si só, se apresentam também como fatores de risco no desenvolvimento de patologia cardiovascular.

Não é pois demais acentuar, a grande importância de aprofundar o conhecimento relativamente aos efeitos cardiovasculares das drogas recreativas, na tentativa de fornecer, não só aos profissionais de saúde, como também aos consumidores, informação fidedigna relativamente aos potenciais riscos associados a um “prazer” temporário e fugaz.

Agradecimentos

Agradeço, em primeiro lugar, à Professora Dulce Brito, que amavelmente aceitou ser minha orientadora, por todo o apoio e paciência que me disponibilizou.

Agradeço também à minha família, namorado e amigos, sem os quais chegar a esta etapa não teria sido possível.

Bibliografia:

- [1] United Nations Office on Drugs and Crime (2013) World Drug Report 2013. 10-15.
- [2] *European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction*, (2012) 2012 National Report (2011 data) to the EMCDDA by the Reitox National Focal Point.
- [3] Balsa, Casimiro; Vital, Clara; Urbano, Cláudia (2013) III INQUÉRITO NACIONAL AO CONSUMO DE SUBSTÂNCIAS PSICOATIVAS NA POPULAÇÃO PORTUGUESA 2012 - Relatório Preliminar, *Centro de Estudos de Sociologia da Universidade Nova de Lisboa*.
- [4] Genen, Lawrence *et al.* (2012) Cannabis Compound Abuse. <http://emedicine.medscape.com/article/286661-overview> (17/09/2013 - 13h06).
- [5] Peckman, Carol; Stetka, Bret; P. Vega, Charles (2013) A Clinician's Guide to Medical Marijuana. <http://www.medscape.com//features/slideshow/marijuana> (17/09/2013 – 13h04).
- [6] Singla, Sandeep; Sachdeva, Rajesh; Mehta, Jawahar (2012) Cannabinoids and Atherosclerotic Coronary heart Disease. *Clinical Cardiology* 35: 329-335.
- [7] Aryana, Arash; A. Williams, Mark (2007) Marijuana as a trigger of cardiovascular events: Speculation or scientific certainty? *International Journal of Cardiology* 118: 141-144.
- [8] Nolan, J.; Ghuran, A. (2000) Recreational drug misuse: issues for the cardiologist. *Heart* 83: 627-633.
- [9] A. Mittleman, Murray *et al.* (2001) Triggering Myocardial Infarction by Marijuana. *Circulation* 103: 2805-2809.

- [10] Pratap, Balaji; Korniyenko, Aleksandr (2012) Toxic Effects of Marijuana on the Cardiovascular System. *Cardiovascular Toxicology* 12: 143-148.
- [11] G. Schwartz, Bryan; Rezkalla, Shereif; A. Kloner, Robert (2010) Cardiovascular Effects of Cocaine. *Circulation* 122: 2558-2569.
- [12] A. Kloner, Robert; H. Rezkalla, Shereif (2003) Cocaine and the Heart. *The New England Journal of Medicine* 348;6: 487-488.
- [13] Kazimir, Michal (2013) Cocaine-Related Cardiomyopathy. <http://emedicine.medscape.com/article/152535-overview> (11/0/2013 – 13h38).
- [14] Fan, Lampson et al. (2008) Chronic Cocaine-Induced Cardiac Oxidative Stress and Mitogen-Activated Protein Kinase Activation: The Role of Nox2 Oxidase. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 328: 99-106.
- [15] A. Lange, Richard; David Hillis, L. (2010) Sudden death in cocaine abusers. *European Heart Journal* 31: 271-273.
- [16] H. Rezkalla, Shereif; A. Kloner, Robert (2007) Cocaine-Induced Acute Myocardial Infarction. *Clinical Medicine and Research* Volume 5; Número 3: 172-176.
- [17] Hahn, In-Hei et al. (2013) MDMA Toxicity. <http://emedicine.medscape.com/article/821572-overview#showall>, (07/10/13 – 18h34).
- [18] Qasim, A., Townend, J., Davies, M. K. (2001) Ecstasy induced acute myocardial infarction. *Heart* 85: e10.
- [19] Shenouda, K. Sylvia et al. (2008) Ecstasy produces left ventricular dysfunction and oxidative stress in rats. *European Society of Cardiology* 79: 662-670.

[20] Badon, Lisa A. et al. (2002) Changes in Cardiovascular Responsiveness and Cardiotoxicity Elicited during Binge Administration of Ecstasy. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* Volume 302; Número 3: 898-907.

[21] Gebhard, Cathérine et al. (2010) Amphetamines induce tissue factor and impair tissue factor pathway inhibitor: role of dopamine receptor type 4. *European Heart Journal* 31: 1780-1791.

[22] Montastruc, François et al. (2012) Valvular heart disease in a patient taking 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "Ecstasy"). *British Journal of Clinical Pharmacology* 74;3: 547-548.