

Anestesia no paciente usuário de *crack* e cocaína

Anesthesia in patients who are users of crack and cocaine

Cláudio Henrique Corrêa¹, Leonardo Saraiva Guimarães de Oliveira², José Eduardo Alves de Assis³, Rafael Teixeira Corrêa de Barros⁴

DOI: 10.5935/2238-3182.2014S012

RESUMO

A incidência de pacientes dependentes de drogas está aumentando. As substâncias ilícitas de consumo mais comuns são cocaína, maconha, álcool e heroína, embora o uso do *crack* tenha se tornado cada vez mais frequente, tornando-se um problema comum nos hospitais que atendem emergências. O efeito agudo e a longo prazo do abuso de drogas pode complicar o manejo anestésico. Muitas vezes esses pacientes não são identificados no pré-operatório, por tratar-se de cirurgia de emergência ou omissão de informação. Esses pacientes demandam vigilância contínua e perspicácia do anestesiológico para evitar sérias complicações perioperatórias. Neste artigo são apresentados os principais problemas relacionados ao uso da cocaína e do *crack*, bem como a melhor abordagem perioperatória. Durante o procedimento anestésico são utilizados vários medicamentos de ação central que interagem com outras substâncias como a cocaína, tornando predizer o tipo de resposta apresentado pelos pacientes que fazem uso desse tipo de droga. Isso torna a anestesia nesses pacientes um verdadeiro desafio para o anestesiológico que, portanto, deve conhecer as alterações fisiopatológicas para melhor abordar esses pacientes e diminuir a morbimortalidade.

Palavras-chave: Anestesia; Cocaína; Cocaina Crack; Usuários de Drogas.

ABSTRACT

The incidence of drug dependent patients is increasing. The most common consumption among illicit substances includes cocaine, marijuana, alcohol, and heroin, however, the use of crack has become increasingly frequent and a common problem in hospitals that tend to emergencies. The acute and long-term effects of drug abuse can complicate the anesthetic management. These patients are often not identified preoperatively because they are in need of emergency surgery or due to information omission. These patients require continuous vigilance and insight from the anesthesiologist to avoid serious perioperative complications. This article presents the main problems related to the use of cocaine and crack, as well as the best perioperative approach. During the anesthetic procedure, several centrally acting medications that interact with other substances like cocaine is used making it difficult to predict the type of responses from the patients who make use of these drugs. Thus, anesthesia in these patients is a real challenge to the anesthesiologist who must therefore be aware of the pathophysiological alterations to best address these patients and decrease morbidity and mortality.

Key words: Anesthesia; Cocaine; Crack Cocaine; Drug Users.

Instituição:
Instituto de Previdência dos
Servidores de Minas Gerais (IPSEMG)
Belo Horizonte, MG – Brasil

Autor correspondente:
José Eduardo Alves de Assis
E-mail: jalvesdeassis@yahoo.com.br

INTRODUÇÃO

A cocaína ressurgiu no Brasil nos últimos 20 anos.¹ Desde então, novos padrões de consumo foram introduzidos entre os usuários da droga², entre eles destaca-se

o crescimento do crack, derivado não refinado da coca. Antes de 1989 não se revelava a presença dessa substância em levantamentos epidemiológicos nacionais. Em 1993, seu uso atingiu 36% e, em 1997, 46% entre os usuários de cocaína.³ No Brasil, 0,2% dos estudantes já experimentou o crack em pelo menos uma ocasião.⁴ Na região Sudeste, segundo levantamento realizado em 2005, seu uso em vida foi de 0,8%.⁵

O consumo do crack inicia-se em idades cada vez mais precoces e difunde-se por todas as classes sociais.⁶⁻⁹ O usuário expõe-se a risco de dependência duas vezes mais alto que aqueles que utilizam a cocaína inalada¹⁰; e risco ainda mais elevado quando há associação de cocaína, maconha e tabaco.¹¹ Os serviços especializados em tratamento de dependência química começaram a sentir o impacto do crescimento do crack a partir dos anos 90, quando seu consumo saltou de 17% (1990) para quase 64% (1994) entre pacientes internados nos centros de recuperação.¹² Diante disso, torna-se fundamental para o médico anesthesiologista conhecer as alterações fisiopatológicas, bem como as interações farmacológicas do crack com os principais agentes anestésicos. Dessa forma, pode-se realizar adequado planejamento anestésico e antecipar as possíveis complicações perioperatórias esperadas para esse grupo de pacientes.

HISTÓRICO

Embora o termo “crack” venha sendo veiculado há pouco mais de 25 anos, o consumo de cocaína iniciou-se num período histórico muito mais precoce. Derivada das folhas do arbusto *Erythroxylon coca*, a substância já era utilizada por tribos indígenas na América do Sul dois mil anos antes do descobrimento do continente. A folha mascada libera baixas doses de cocaína, que promove todos os seus efeitos (Figura 1).¹³ Seu uso possibilitava aos nativos da região dos Andes sobreviver em altitudes elevadas, onde a rarefação do ar e o frio tornavam extremas as condições de trabalho.

A chegada dos espanhóis representou o primeiro contato do homem moderno com a droga. Suas propriedades estimulantes foram de fundamental importância na exploração da Terra do Ouro. No entanto, as tentativas de transporte da folha de coca para a Europa não foram bem-sucedidas, uma vez que a longa viagem causava deterioração do princípio ativo contido na folha. A cocaína ficou, então, esquecida por vários anos, até que em 1860 Albert Niemann obteve êxito na extração da substância pura na forma de pó.¹⁴

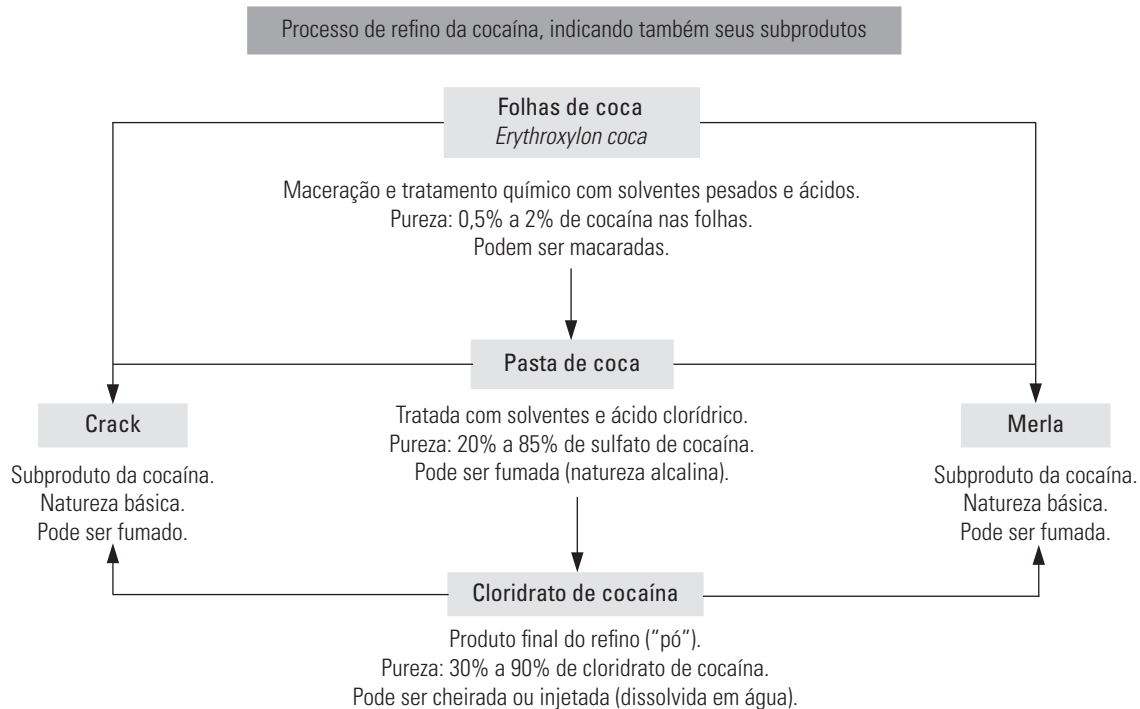


Figura 1 - Processo de refino da cocaína, indicando também seus subprodutos.

A droga começou a popularizar-se na Europa no final do século XIX. Sigmund Freud, um de seus usuários mais ilustres, publicou em 1884 o artigo de revisão *Über Coca*, no qual conta suas experiências com o consumo da droga. Nesse mesmo ano, Karl Köller, oftalmologista austríaco que trabalhava no mesmo hospital de Freud, publicou os primeiros relatos de suas propriedades anestésicas.¹⁵ No início do século XX, o uso recreacional da cocaína difundiu-se e chegou até a América do Norte. Logo, seus efeitos colaterais devastadores começaram a ser notados. Em 1914, o uso da cocaína foi proibido na Europa e Estados Unidos. A proibição resultou em significativa redução de seu consumo até meados da década de 70, quando a droga reapareceu, dessa vez na ilegalidade.

Na década de 80 a sociedade teve o contato inicial com o *crack*, utilizado por via inalatória. A potencialização do efeito da substância ativa, uma vez que esta atinge rapidamente a corrente sanguínea pela circulação pulmonar, associada ao seu baixo custo, fez com que o *crack* se difundisse rapidamente. Antes restrito aos usuários de baixa renda, hoje é utilizado por número cada vez mais alto de pessoas de todas as classes sociais.

FARMACOCINÉTICA

A cocaína é uma benzoilmetilecgonina, alcaloide extraído das folhas da coca (*Erythroxylon coca*). A maceração das folhas misturadas a determinados produtos químicos produz uma pasta de natureza alcalina, denominada pasta-base de cocaína.¹⁶ O refino da pasta origina a cocaína em pó (cloridrato de cocaína), apresentação mais conhecida em nosso meio, que pode ser aspirada ou diluída em água para ser injetada.

O *crack* é a cocaína em sua forma de base livre.¹⁷ A cocaína possui vida-média plasmática entre 30 e 90 min.¹⁸ Quando inalada, atinge a circulação encefálica entre seis e oito segundos e, por via venosa, entre 12 e 16 segundos. Seu uso através da via nasal causa intensa vasoconstrição, o que limita a absorção. Cerca de 80 a 90% da cocaína são metabolizados no plasma por hidrólise do radical éster, gerando o primeiro metabólito, ecgonina metil éster (meia-vida 3,5 a 6h), que sofre degradação para benzoilecgonina (meia-vida 5 a 8h), o principal metabólito urinário. Norcaide, outro metabólito, é produzido por desmetilação no fígado através do sistema citocromo P450.¹⁷ Embora a cocaína possa ser encontrada no sangue

e urina por poucas horas, seus metabólitos podem ser detectados por 24 a 36 horas após uso.¹⁸ A análise bioquímica do cabelo pode demonstrar uso prévio dessa substância por semanas a meses.

FARMACODINÂMICA

A cocaína, independentemente da via de administração, age bloqueando a recaptção de catecolaminas nos terminais pré-sinápticos de nervos simpáticos, aumentando, assim, a estimulação das células receptoras¹⁷ e também a sensibilidade dos terminais nervosos adrenérgicos à noradrenalina.¹⁹ Atua como antiarrítmico de classe I (anestésico local) bloqueando canais de sódio e potássio, o que impede o início e transmissão do sinal elétrico.¹⁸ Apesar dessas duas ações opostas, a atividade simpática predomina em baixas doses.¹⁹

O efeito psicoestimulante pode ser explicado por sua capacidade de aumentar os níveis de dopamina, norepinefrina e serotonina no encéfalo. Os efeitos sistêmicos ocorrem como resultado da capacidade de, simultaneamente, aumentar os níveis de catecolaminas, bem como bloquear a sua recaptção, o que leva a agonismo contínuo em ambos os receptores, alfa e beta²⁰. A cocaína estimula a liberação de endotelina-1, potente vasoconstritor das células endoteliais, e inibe a produção de óxido nítrico, potente vasodilatador destas, levando a vasoespasmos. Essa liberação geralmente ocorre 90 minutos após o uso inicial da droga. Promove trombose por ativação e agregação plaquetária e liberação de grânulos alfa, além de aumentar a atividade do fator inibidor de plasminogênio, níveis de fibrinogênio e fator de Von Willebrand.

ALTERAÇÕES CARDIOVASCULARES

Diversos mecanismos são implicados na gênese da isquemia miocárdica induzidas pelo uso agudo da cocaína. O estímulo simpático resulta em aumento da contração ventricular, pressão arterial, frequência cardíaca e demanda miocárdica de oxigênio. Simultaneamente diminui o suplemento de O₂ devido à vasoconstrição das artérias coronárias, principalmente nas esclerosadas de menor calibre.²¹ O uso combinado com cigarro aumenta o efeito vasoconstritor.²² O aumento da atividade plaquetária contribui para a formação de trombose coronariana.²³

As manifestações clínicas dessas alterações são vistas como dor torácica/angina. Ocorrem geralmente na primeira hora após o uso em pacientes do sexo masculino, jovens, tabagistas e sem outros fatores de riscos.²⁴ Dor de característica subesternal e em aperto, acompanhada de dispneia e diaforese. Apesar de a dor ser o sintoma presente mais comum, a incidência de alterações das enzimas e marcadores de isquemia miocárdica é de apenas 6%.²⁵ A etiologia da dor torácica permanece obscura na maioria dos pacientes.

A cocaína causa deterioração da função ventricular esquerda (VE). Agudamente leva à diminuição da força de contração e fração de ejeção e aumento na pressão diastólica final de VE, predispondo a edema agudo de pulmão.²⁶ A médio e longo prazo está associada à hipertrofia do VE. Usuários tendem a desenvolver aterosclerose coronariana prematura, aumentando os riscos de isquemia miocárdica.

As alterações que podem ser encontradas no eletrocardiograma são de difícil interpretação, pois possuem baixa sensibilidade, menos de 36%, para diagnóstico de isquemia miocárdica. Devido aos efeitos diretos do bloqueio dos canais de sódio, podem-se encontrar taquicardia sinusal, bradicardia sinusal, taquicardia supraventricular, ritmo idioventricular acelerado, aumento do intervalo QT, taquicardia ventricular, *Torsades de Pointes*, fibrilação ventricular e assistolia.

O diagnóstico de dissecação aórtica deve ser sempre lembrado nos pacientes com dor torácica, devido aos altos índices de catecolaminas circulantes e hipertensão não tratada desses pacientes.

Usuários de cocaína intravenosa estão mais predispostos a desenvolver endocardite, envolvendo as válvulas do lado esquerdo do coração, devido ao compartilhamento de seringas, baixas condições de higiene pessoal e efeito imunossupressor da droga.

APARELHO RESPIRATÓRIO

O uso regular de *crack* é responsável por alterações significativas na árvore traqueobrônquica e parênquima pulmonar. A agressão térmica, inalação dos resíduos da combustão e a intensa vasoconstrição, associadas ao efeito anestésico local, são os principais responsáveis pelos danos ao sistema respiratório.²⁷ O efeito irritativo direto causa lesões nas células do epitélio brônquico, o que resulta na exposição e estimulação dos receptores vagais. Como consequência,

observam-se crises importantes de broncoespasmo e exacerbação da asma em indivíduos predispostos.

Inalações sustentadas e prolongadas podem estar associadas à ocorrência de pneumotórax e pneumomediastino.¹⁷ Alterações histológicas como hiperplasia de células basais, metaplasia escamosa e desorganização celular e nuclear foram encontradas da mucosa bronquial em usuários de *crack*, principalmente quando associado ao tabagismo. A avaliação de macrófagos alveolares evidenciou reduzida capacidade de destruição bacteriana e de células tumorais.²⁸ A forma inalada da cocaína induz, ainda, uma variedade de desordens pulmonares como hemorragia alveolar (presente na autópsia de 58% dos usuários de *crack*), edema agudo do pulmão e pneumonite intersticial.²⁹ Estudo prévio sugere que as hemorragias sucessivas associadas à permeabilidade capilar aumentada resultam numa elevação das concentrações pulmonares de ferro, o que seria responsável pelas lesões encontradas em nível celular, tanto em macrófagos quanto em células epiteliais. Por fim, o uso contínuo da substância pode ocasionar lesão pulmonar crônica, evidenciada por reduzida capacidade de difusão alveolar.³⁰⁻³¹

MANEJO ANESTÉSICO

Não existe uma técnica ótima para anestésias em paciente usuário de *crack* ou cocaína, havendo riscos importantes, independentemente da técnica empregada.

A cocaína e seus alcaloides apresentam ação anticolinérgica importante e os usuários cursam com redução no esvaziamento gástrico, lentificação do trânsito intestinal e prolongamento do contato da mucosa gástrica com o conteúdo ácido contribuindo para doença cloridopéptica tão frequente nesses pacientes.³² A indução em sequência rápida é recomendável mesmo com tempos de jejum adequados. É importante frisar que a cocaína compete com a succinilcolina na metabolização pela butirilcolinesterase, levando à diminuição do metabolismo de ambas.³³ A associação de dor torácica, hipertensão e taquicardia é muito frequente e é causada por grande aumento no débito cardíaco concomitante à vasoconstrição periférica e à estimulação simpática direta.³⁴ A utilização isolada de beta-bloqueadores não é encorajada, pelo risco de crise hipertensiva secundária ao agonismo alfa isolado. Deve-se preferir, nos casos de hipertensão, a utilização de vasodilatadores como a nitroglicerina,

nitroprussiato de sódio, alfa-bloqueadores ou, ainda, o uso de beta-bloqueadores com atividade alfa-bloqueadora associada.

A associação entre cocaína e *crack* e isquemia miocárdica é bem conhecida, embora seu diagnóstico seja muitas vezes desafiador. O eletrocardiograma é anormal mesmo em pacientes sem isquemia. Os níveis de creatinofosfoquinase estão elevados, secundários ao aumento da atividade muscular e rabdomiólise. A dosagem de troponinas é mais sensível e específica para o diagnóstico de infarto miocárdico.

A isquemia relaciona-se ao aumento do consumo de oxigênio associado à vasoconstrição coronariana por ação alfa-adrenérgica. O tratamento de escolha na isquemia miocárdica inclui suplementação de oxigênio, aspirina, nitroglicerina e benzodiazepínicos.³⁵

A combinação frequente de álcool e alcaloides da cocaína leva à formação de um metabólito denominado cocaetileno, que reduz a recaptção de dopamina, potencializando a ação da cocaína.

É frequente o surgimento de arritmias e distúrbios de condução cardíacos devido ao efeito simpaticomimético direto da cocaína, com aumento da irritabilidade ventricular e redução do limiar para fibrilação ventricular.³⁵

A anestesia regional também cursa com complicações frequentes. Os pacientes apresentam-se com hipovolemia relativa e não respondem adequadamente aos vasopressores de ação indireta. Também é descrita a trombocitopenia com uso de *crack/cocaína*.

Especula-se que a trombocitopenia ocorra pela ativação plaquetária contínua, por ação alfa-adrenérgica, supressão medular e expressão de anticorpos antiplaquetários, entre outras causas.³⁶

A intoxicação aguda por *crack* pode cursar também com convulsões secundárias à hipertermia. Ocorre alteração do centro termorregulador hipotalâmico.³⁷⁻³⁸ Existem também vários relatos de acidentes vasculares encefálicos, tanto isquêmicos quanto hemorrágicos. As convulsões muitas vezes não respondem à terapêutica tradicional com benzodiazepínicos, barbitúricos ou hidantoína, mas possuem boa resposta ao uso de agonistas alfa₂.

A lesão do epitélio brônquico ocasionado tanto pela ação irritante direta da cocaína como pela fumaça inalada leva ao aumento da frequência de broncoespasmos importantes. Ocorre também redução da função de macrófagos alveolares e aumento do risco de infecções pulmonares.²⁸ A toxicidade endotelial pode levar a edema agudo, por aumento da permeabilidade capilar.³⁹

Anestésias regionais com elevadas doses de anestésicos locais podem levar a sérias complicações, como convulsões e parada cardíaca, uma vez que a cocaína apresenta efeito aditivo com esses anestésicos.

CONCLUSÃO

O anestesiológico deve conhecer as alterações fisiológicas causadas pela cocaína e *crack*, uma vez que é cada vez mais frequente a presença do paciente usuário dessas drogas no centro cirúrgico.

A cocaína exerce efeitos em diversos locais e por diversos mecanismos, tornando muito difícil a previsão da interação com os diferentes medicamentos de ação centrais usados durante o procedimento anestésico. Qualquer tipo de procedimento anestésico traz elevados riscos e os anesestesiologistas devem estar preparados para o correto manejo desses pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Carlini EA, Nappo AS, Galduróz JC. A cocaína no Brasil ao longo dos últimos anos. *Rev ABP-APAL*. 1993; 15:121-7
2. Dunn J, Laranjeira R. Cocaine-profiles, drug histories, and patterns of use of patients from Brazil. *Subst Use Misuse*. 1999; 34:1527-48.
3. Noto AR, Nappo SA, Galduróz JC, Mattei R, Carlini EA. IV Levantamento sobre uso de drogas entre crianças e adolescentes em situação de rua de seis capitais brasileiras. São Paulo: Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas (CEBRID); 1997; Universidade Federal de São Paulo; 1998.
4. Galduróz JC, Noto AR, Carlini EA. IV Levantamento sobre o uso de drogas entre estudantes de 1º e 2º grau em 10 capitais brasileiras. São Paulo: Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas (CEBRID); 1997; Universidade Federal de São Paulo; 1998.
5. Noto AR, Galduróz JC, Nappo SA, Fonseca AM, Carlini CM, Moura YG, et al. Levantamento nacional sobre uso de drogas entre crianças e adolescentes em situação de rua nas 27 capitais brasileiras - 2003. São Paulo: SENAD/CEBRID; 2003
6. Galduróz JC, Noto AR, Fonseca AM, Carlini EA. V levantamento nacional sobre o consumo de drogas psicotrópicas entre estudantes do ensino fundamental e médio da rede pública de ensino nas 27 capitais brasileiras (2004). São Paulo: SENAD/CEBRID; 2005. [Citado em 2013 set. 20] Disponível em: <http://www.cebrid.epm.br>
7. Duailibi LB, Ribeiro M, Laranjeira R. Profile of cocaine and crack users in Brazil. *Cad Saúde Pública*. 2008; 24:545-57.
8. Guindalini C, Vallada H, Breen B, Laranjeira R. Concurrent crack and powder cocaine users from Sao Paulo: do they represent a different group? *BMC Public Health*. 2006; 6:10.

9. Oliveira LG, Nappo SA. Characterization of the crack cocaine culture in the city of São Paulo: a controlled pattern of use. *Rev Saude Publica*. 2008; 42:664-71.
10. Chen CY, Anthony JC. Epidemiological estimates of risk in the process of becoming dependent upon cocaine: cocaine hydrochloride powder versus crack cocaine. *Psychopharmacology (Berl)*. 2004; 172:78-86
11. Wagner FA, Anthony JC. Male-female differences in the risk of progression from first use to dependence upon cannabis, cocaine, and alcohol. *Drug Alcohol Depend*. 2007; 86:191-8.
12. Dunn J, Laranjeira R, Silveira DX, Formigoni MLOS, Ferri CP. Crack cocaine: an increase in use among patients attending clinics in São Paulo: 1990-1993. *Subst Use Misuse*. 1996; 31:519-27.
13. Romano M, Ribeiro M, Marques ACPR. Projeto Diretrizes: abuso e dependência de cocaína. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina; 2002. [Citado em 2013 maio 14]. Disponível em: http://www.projetodiretrizes.org.br/projeto_diretrizes/005.pdf
14. Araujo DR, Paula E, Fraceto LF. Anestésicos locais: interação com membranas biológicas e com o canal de sódio voltagem-dependente. *Química Nova*. 2008; 31(7):15-8.
15. Reis Jr A. Sigmund Freud (1856-1939) e Karl Koller (1857-1944) e a descoberta da anestesia local. *Rev Bras Anesthesiol*. 2009; 59(2):244-57.
16. Romano M, Ribeiro M, Marques ACPR. Projeto Diretrizes: abuso e dependência de cocaína. Brasília: Associação Médica Brasileira; 2002
17. Luft A, Mendes FF. Anestesia no paciente usuário de cocaína. *Rev Bras Anesthesiol*. 2007; 57(3):307-14.
18. Afonso L, Mohammad T, Thatai D. Crack whips the heart: a review of the cardiovascular toxicity of cocaine. *Am J Cardiol*. 2007; 100:1040-3.
19. Schwartz BG, Rezkalla S, Kloner RA. Cardiovascular effects of cocaine. *Circulation*. 2010; 122:2558-69.
20. Steadman JL, Birnbach DJ. Patients on party drugs undergoing anesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2003; 16:147-52.
21. Lange RA, Cigarroa RG, Yancy Jr CW, Willard JE, Popma JJ, Sills MN, et al. Cocaine-induced coronary artery vasoconstriction. *N Engl J Med*. 1989; 321:1557-62.
22. Moliterno DJ, Willard JE, Lange RA, Negus BH, Boehrer JD, Glammann DB, et al. Coronary-artery vasoconstriction induced by cocaine, cigarette smoking, or both. *N Engl J Med*. 1994; 330:454-9.
23. Minor Jr RL, Scott BD, Brown DD, Winniford MD. Cocaine-induced myocardial infarction in patients with normal coronary arteries. *Ann Intern Med*. 1991; 115:797-806.
24. Mittleman MA, Mintzer D, Maclure M, Tofler GH, Sherwood JB, Muller JE. Triggering of myocardial infarction by cocaine. *Circulation*. 1999; 99:2737-2741
25. Weber JE, Chudnofsky CR, Boczar M, Boyer EW, Wilkerson MD, Hollander JE. Cocaine-associated chest pain: how common is myocardial infarction? *Acad Emerg Med*. 2000; 7:873-7
26. Pitts WR, Vongpatanasin W, Cigarroa JE, Hillis LD, Lange RA. Effects of the intracoronary infusion of cocaine on left ventricular systolic and diastolic function in humans. *Circulation*. 1998; 97:1270-3.
27. Restrepo CS, Carrillo JA, Martinez S, Ojeda P, Rivera AL, Hatta A. Pulmonary complications from cocaine and cocaine-based substances: Imaging manifestations. *Radiographics*. 2007; 27:941-56.
28. Baldwin GC, Tashkin DP, Buckley DM, Park AN, Dubinett SM, Roth MD. Marijuana and cocaine impair alveolar macrophage function and cytokine production. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997; 156:1606-13.
29. Bailey ME, Fraire AE, Greenberg SD, Barnard J, Cagle PT. Pulmonary histopathology in cocaine abusers. *Hum Pathol*. 1994 Feb; 25(2):203-7.
30. Weiss RD, Goldenheim PD, Mirin SM, Hales CA, Mendelson JH. Pulmonary dysfunction in cocaine smokers. *Am J Psychiatry*. 1981 Aug; 138(8):1110-2.
31. Tashkin DP, Khalsa ME, Gorelick D, Chang P, Simmons MS, Coulson AH, et al. Pulmonary status of habitual cocaine smokers. *Am Rev Respir Dis*. 1992; 145:92-100
32. Herrine SK, Park PK, Wechsler RJ. Acute mesenteric ischemia following intranasal cocaine use. *Dig Dis Sci*. 1998; 43:586-9.
33. Fleming JA, Byck R, Barash PG. Pharmacology and therapeutic applications of cocaine. *Anesthesiology*. 1990; 73:518-31.
34. Tuncel M, Wang Z, Arbique D, Fadel PJ, Victor RG, Vongpatanasin W. Mechanism of the blood pressure-raising effect of cocaine in humans. *Circulation*. 2002; 105:1054-9.
35. Vasica G, Tennant CC. Cocaine use and cardiovascular complications. *MJA* 2002; 177:260-2
36. Burday MJ, Martin SE. Cocaine-associated thrombocytopenia. *Am J Med*. 1991; 91:656-60.
37. Fahim I, Ismail M, Osman OH. Hypothermic effect of cocaine in rats. *West Afr J Pharmacol Drug Res*. 1975; 2:48-56.
38. Long SF, Davis WM, Waters IW. Additive hypothermic effects of cocaine and nicardipine in guinea-pigs. *Gen Pharmacol*. 1994; 25:1585-90.
39. Cruz R, Davis M, O'Neil H, Tamarin F, Brandstetter RD, Karetzky M. Pulmonary manifestations of inhaled street drugs. *Heart Lung*. 1998; 27:297-305.