

Doenças induzidas pela cocaína

Cocaine – induced illnesses

José António Pereira de Jesus Antunes¹

RESUMO

O consumo de cocaína tem aumentado nos últimos anos e com ele os problemas de saúde relacionados com esses consumos. Acresce a este problema que muita da cocaína consumida está adulterada nomeadamente com levamisol que tem potencialidades muito especiais em desencadear outros problemas de saúde nomeadamente reações autoimunes. Fez-se uma pesquisa na literatura biomédica dos artigos publicados nos últimos cinco anos sobre os efeitos adversos da cocaína na saúde.

A cocaína além de influenciar o sistema nervoso, como substância psicoactiva que é, tem efeitos sistémicos e repercute-se em diversos órgãos e sistemas do organismo humano. Os profissionais de saúde devem estar atentos a essas manifestações que podem com facilidade passar despercebidas.

Palavras-chave: Cocaína; levamisol; doenças; revisão.

ABSTRACT

Cocaine use has increased in recent years, along with related health problems. Adding to this problem is the fact that much of the cocaine consumed is adulterated, notably

¹ Polo Oeiras-Cascais/ Carcavelos do Instituto para os Comportamentos Aditivos e Dependências ICAD, IP
Centro de Estudos Globais da Universidade Aberta - Lisboa, Portugal
setuan59@hotmail.com

with levamisole, which has significant potential to trigger other health problems, particularly autoimmune reactions. A search was conducted in the biomedical literature for articles published in the last five years on the adverse effects of cocaine on health.

In addition to influencing the nervous system as a psychoactive substance, cocaine has systemic effects and impacts various organs and systems of the human body. Healthcare professionals should be aware of these manifestations, which can easily go unnoticed.

Keywords: Cocaine; levamisole; diseases; review.

DOENÇAS INDUZIDAS PELA COCAÍNA

A cocaína é um alcaloide extraído das folhas da planta *Erythroxylum coca* através de um processo de dessecação e maceração. Tem sido amplamente empregue há décadas com diferentes fins, que vão desde a anestesia local ao uso recreativo. Este uso recreativo advém das suas propriedades estimulantes do sistema nervoso central. A cocaína usada de forma recreativa pode ser injetada, fumada ou cheirada (Nitro et al, 2022). Ela estimula o sistema nervoso autónomo restringindo a recaptção de catecolaminas e aumentando a suscetibilidade das terminações nervosas adrenérgicas à norepinefrina. O sistema nervoso autónomo reage à cocaína de forma semelhante ao *stress*, com aumento da frequência cardíaca e da tensão arterial (Greve, 2020).

A cocaína é uma das drogas recreativas mais consumidas no mundo, com um número de consumidores globais estimado em cerca de 18 milhões. Nos Estados Unidos da América (EUA), o consumo de cocaína é considerado uma importante fonte de morbidade e mortalidade com efeitos que vão desde o défice cognitivo a longo prazo até à morte precoce (Arenas et al., 2020).

A cocaína é classificada como uma substância psicoativa que pertence às drogas estimulantes que alteram a função cerebral, tornando-a mais ativa. Poucos minutos após a inalação, ocorre uma sensação de euforia. O consumo desta droga pode ser realizado de diversas formas. Uma das principais formas de administração da cocaína é a via intranasal. O *crack*, um derivado da cocaína constituído por uma base transformada em cristais, pouco solúvel em água e volátil quando aquecida pode ser fumada em cachimbos (Melo et al., 2022). No *crack*, a cocaína é cozida num processo de combinação da cocaína com uma base precipitando-se numa forma sólida (Grubb et al.,

2021). A cocaína pode ser ainda combinada com a heroína no denominado *speedballing* ou com álcool na chamada *liquid lady* (Mansour et al., 2020).

O levamisol é um agente de corte, cada vez mais utilizado, com a cocaína. Tanto a cocaína como o levamisol podem ter efeitos locais e sistêmicos nos utilizadores. O levamisol foi originalmente utilizado em medicina humana, mas foi retirado do uso clínico na década de 2000 devido aos seus efeitos secundários, que incluíam a necrose cutânea e geração de anticorpos autoimunes. É, atualmente, o principal agente de corte da cocaína devido ao seu aspeto semelhante e à sua capacidade de fugir à deteção em testes de pureza de rua, assim como devido aos seus efeitos potenciadores da cocaína. Em 2008, 10% da cocaína importada para os EUA continha levamisol, mas em 2011 este número era já de 82% (Green et al., 2020). Tem sido reportado que os laboratórios de cocaína sul-americanos adulteram até 80% da cocaína ilícita com levamisol (Rimkus et al., 2021). Este aditivo pode inibir a recaptção da norepinefrina e pode ser parcialmente metabolizado num composto semelhante à anfetamina (Mansour et al., 2020).

A administração de cocaína tem efeitos profundos na atividade neuronal e no fluxo sanguíneo cerebral. A cocaína liga-se aos transportadores das monoaminas, da dopamina, norepinefrina e serotonina no interior da fenda sináptica. A ligação a estes transportadores inibe a recaptção das monoaminas, aumentando a sua atividade pós-sináptica. Para além dos efeitos no sistema dopaminérgico do cérebro, a dependência de cocaína tem sido, cada vez mais, considerada como um distúrbio cerebral relacionado com a neuroinflamação (Guo et al., 2023). No entanto, é importante reconhecer que a cocaína afeta, além do cérebro, todo o organismo incluindo o sistema cardiovascular podendo provocar alterações no fluxo sanguíneo cerebral, vasoconstrição, vasculite, aterosclerose, disfunção sistólica e diastólica bem como arritmias (Edinoff et al., 2023). A cocaína é um estimulante que aumenta o tónus simpático, induz vasoespasmo e disfunção vascular sendo um potente agente arritmogénico. A cocaína aumenta o risco de enfarte do miocárdio e de miocardiopatia dilatada (Grubb et al., 2021). Os sintomas psicóticos são comuns decorrentes do uso ocasional e tornam-se mais frequentes com o uso regular, em doses elevadas ou de alta potência (Ciccarone & Shoptaw, 2022).

A perturbação por uso de psicoestimulantes tem aumentado rapidamente nas últimas décadas, resultando em encargos económicos, emocionais e físicos para a sociedade. A agravar este problema está a atual falta de medicamentos clinicamente aprovados para tratar esta perturbação (Hersey et al, 2021). As opções atuais de tratamento para a adição à cocaína são extremamente limitadas e atualmente não existem farmacoterapias aprovadas pela *Food and Drug Administration* (FDA), a agência dos EUA que tutela os medicamentos. As intervenções comportamentais são consideradas o tratamento de primeira linha, no entanto, numa meta-análise recente comparando opções de tratamento comportamental para a cocaína, os programas de gestão de contingência foram os únicos que mostraram um efeito significativo (Edinoff et al., 2023).

MÉTODO

Foi realizada uma pesquisa na PubMed, que é um mecanismo de busca para acesso gratuito à base de dados MEDLINE de citações e resumos da investigação biomédica, desenvolvida pela National Library of Medicine (NLM), utilizando os termos MeSH: cocaine e induced diseases, metanalysis, sysematic-review e review selecionando-se os artigos publicados no espaço de cinco anos entre abril de 2020 e abril de 2025. Para a estruturação desta análise aplicou-se o modelo PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses) considerado como indispensável para elaborar uma revisão sistemática ou meta-análise (Liberati et al., 2009). Os critérios de inclusão foram: serem meta-análises, revisões sistemáticas ou artigos de revisão sobre doenças induzidas pela cocaína, estarem redigidos em língua inglesa e terem sido publicados no intervalo de tempo definido. Foram critérios de exclusão: artigos duplicados, artigos escritos em outras línguas que não a inglesa, artigos de natureza diversa nomeadamente artigos de opinião, artigos baseados em casos clínicos e artigos não relacionados com a temática em estudo.

RESULTADOS

A pesquisa efetuada resultou na identificação de 53 artigos e na escolha de 42 que respeitavam todos os critérios de inclusão e de exclusão. A figura 1 representa o fluxograma da seleção dos estudos.

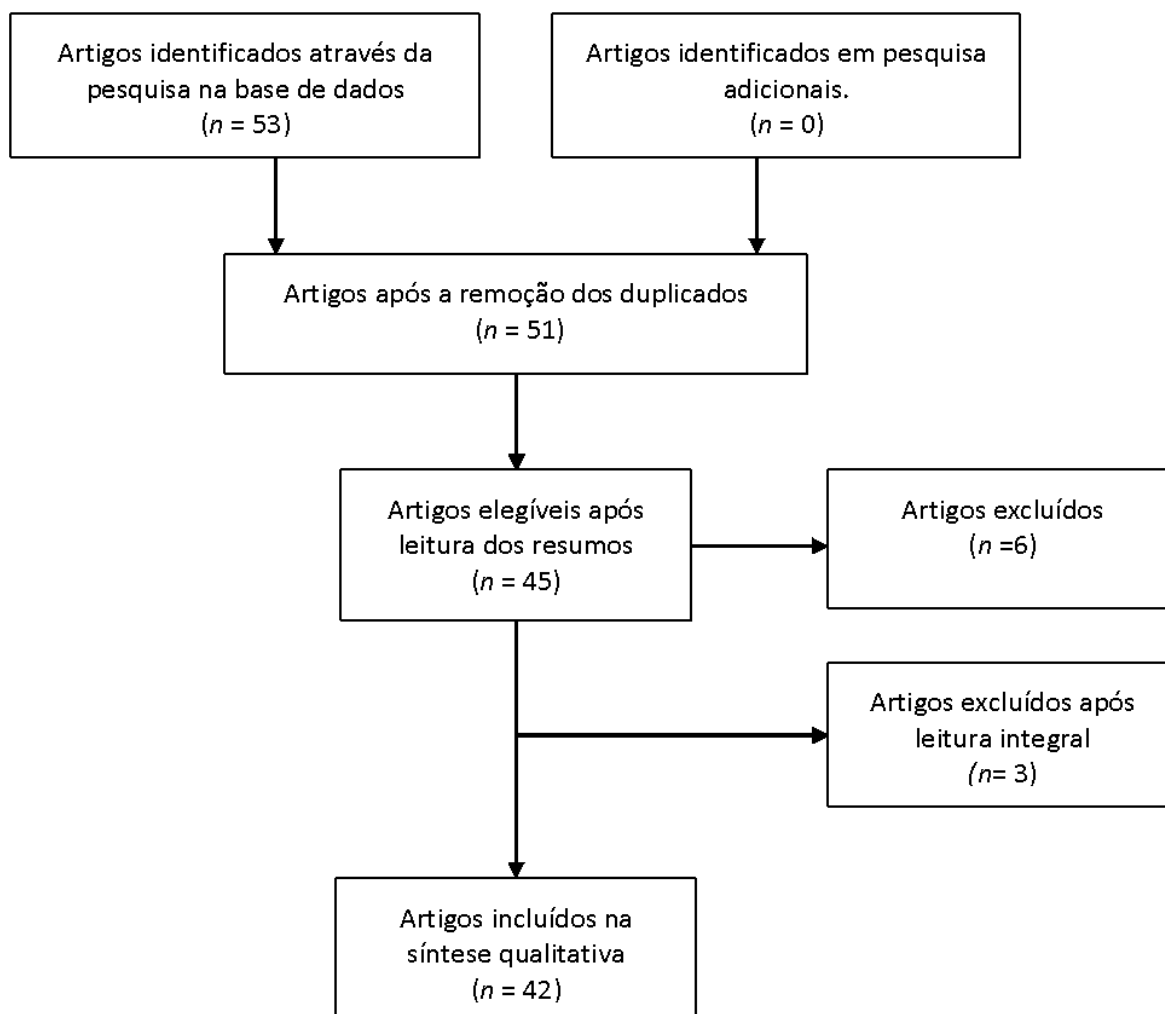


Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos, segundo as normas PRISMA

Aspectos gerais

O Escritório das Nações Unidas sobre Drogas e Crime (UNODC) informou em 2022 que, durante o ano anterior, 22 milhões de pessoas em todo o mundo tinham consumido cocaína, um número que vem crescendo de ano para ano. Na União Europeia, a cocaína é a segunda droga mais consumida a seguir à canábis (Iorio et. al., 2024). Embora o modo mais difundido seja o uso da cocaína através da inalação do seu pó, a droga também está disponível como *crack* para fumar e, para administração intravenosa, sob a forma de injeção. A mortalidade nos consumidores é quatro a oito vezes superior à da

população geral. Sabe-se que o uso regular de cocaína está associado a um aumento do risco de doenças cardíacas, incluindo síndrome coronária aguda, enfarte do miocárdio, arritmias e insuficiência cardíaca, bem como distúrbios cerebrovasculares e renovasculares (Greve et al., 2020). A intrincada relação entre o uso de cocaína, particularmente quando adulterada com levamisol e as vasculites autoimunes são outro desafio (Iorio et al., 2024).

A cocaína é uma substância lipofílica que atravessa facilmente a barreira hematoencefálica e entra no cérebro (Guo et al, 2021). A cocaína fumada tem o início de ação mais rápido (3 a 5 segundos), seguida pela intravenosa (1 a 3 minutos) e pela intranasal (mais de 10 minutos). A cocaína tem um ciclo de utilização rápido devido à sua curta duração de ação. A semivida é de 0,7 a 1,5 horas com metabolização rápida pelo fígado e excreção na urina (Ciccarone & Shoptaw, 2022).

No sistema nervoso central (SNC), os estimulantes interagem com os neurónios influenciando neurotransmissores como a dopamina, serotonina e norepinefrina. Nos terminais pré-sinápticos, estes neurónios expressam proteínas especializadas da membrana plasmática, que transportam neurotransmissores do espaço extracelular para o citoplasma, inativando a sinalização desses neurotransmissores. Os fármacos que interagem com os transportadores são categorizados como inibidores da recaptação ou libertadores com base no seu mecanismo de ação. Tais compostos estimulam os recetores de monoaminas a jusante e sinalizam os sistemas, aumentando os níveis extracelulares das monoaminas endógenas (Dominic et al., 2022).

A cocaína é um inibidor não seletivo de todas as três monoaminas transportadoras, mas os efeitos comportamentais da cocaína estão associados principalmente a ações do transportador de dopamina. No entanto, é importante reconhecer que a cocaína afeta, além do cérebro, todo o organismo incluindo o sistema cardiovascular e pode provocar alterações no fluxo sanguíneo cerebral, vasoconstrição, vasculite, aterosclerose, disfunção sistólica e diastólica bem como arritmias (Edinoff et al., 2023). A cocaína, ao inibir a voltagem dependente dos canais de sódio, de potássio e dos canais de cálcio no do miocárdio, prolonga o intervalo QT aumentando os riscos de arritmias. Favorece também a agregação e a atividade plaquetária, aumentando o risco de trombose. Além disto, existem evidências de aterosclerose acelerada em consumidores de cocaína (Grubb et al., 2021).

Os efeitos tóxicos sinérgicos da combinação de etanol e cocaína suscitam preocupações sobre danos hepáticos graves, causados pelo abuso de álcool em dependentes de cocaína. Estudos desenvolvidos com modelos animais demonstraram um efeito danoso e sinérgico da combinação do álcool com a cocaína (Mak et al., 2022).

As complicações médicas mais graves, que levam a uma maior mortalidade, são as cardiovasculares e as cerebrovasculares. Os psicoestimulantes causam danos nestes sistemas através da estimulação excessiva do sistema nervoso simpático tendo a cocaína um efeito pró-trombótico adicional (Ciccarone & Shoptaw, 2022).

Aproximadamente 70–80% da cocaína está contaminada com levamisol, que é adicionado para aumentar o seu volume e propriedades estimulantes. O levamisol é um composto sintético derivado do imidazotiazol, originalmente utilizado como um agente anti-helmíntico em medicina veterinária e anteriormente empregue em humanos para o tratamento do cancro e de diversas doenças autoimunes, devido às suas características imunomoduladoras. Em 1999 casos de neutropenia grave levaram à retirada do medicamento do mercado humano. Além disto, o levamisol potencia os efeitos aditivos da cocaína (Iorio et al., 2024). A exposição prolongada ao levamisol pode levar a uma síndrome sistémica grave conhecida como vasculite induzida pelo levamisol, que afeta mais comumente os rins e os pulmões. Acredita-se que o seu mecanismo de ação envolve a estimulação dos neutrófilos e a proliferação de células T (Keim et al., 2023). O levamisol causará neutropenia através da formação de complexos anticorpo-antígeno que, por sua vez, desencadeiam uma resposta imunitária que leva à morte celular dos neutrófilos (Mansour et al., 2020).

Problemas cardíacos

O uso crónico de cocaína foi associado a diversas alterações anatómicas e fisiológicas ligadas à disfunção diastólica, incluindo o aumento peso do coração, diminuição da fração de ejeção ventricular esquerda e aumento da espessura da parede ventricular. O facto dos três estarem fisiologicamente relacionados sugerem que o uso crónico de cocaína pode levar à hipertrofia ventricular concêntrica, bem como à diminuição da complacência ventricular, levando a uma insuficiência no enchimento diastólico (Arenas et al., 2020).

Substâncias como a cocaína produzem também efeitos no sistema de condução intracardíaco através de várias vias diretas e indiretas, utilizando múltiplos sistemas de segundos mensageiros alterando, assim, o substrato estrutural e elétrico do coração, promovendo disritmias da função cardíaca. Vários graus de bloqueio auriculo-ventricular foram relatados em utilizadores de cocaína. A cocaína bloqueia os canais de potássio prolongando o intervalo QT, e além disto, bloqueia os canais de sódio de entrada rápida aumentando a duração do QRS. A cocaína afeta a expressão e a cinética de ativação de múltiplos canais de iões e de proteínas de sinalização do cálcio, resultando em alterações no ECG e taquiarritmias atriais e ventriculares aumentando desta forma o risco de enfarte do miocárdio, insuficiência cardíaca, miocardiopatia, arritmias, dissecção aórtica, endocardite e outras doenças cardiovasculares (Dominic et al., 2022).

Pesquisas realizadas no Canadá estimam que até 25% de todos os enfartes do miocárdio não fatais em pessoas dos 18 aos 45 anos são atribuíveis ao consumo de cocaína. Como um poderoso ativador do sistema nervoso simpático, a cocaína atua como um inotrópico e cronotrópico, induzindo vasoconstrição e prejudicando o relaxamento vascular (O'Keefe et al., 2022).

A dissecção aguda da aorta, relacionada com o uso de cocaína, ocorre predominantemente em jovens do sexo masculino e tem um resultado devastador. As propriedades elásticas da parede aórtica estarão alteradas em casos de abuso crónico de cocaína, mostrando uma diminuição da tensão aórtica e da sua distensibilidade, bem como um maior índice de rigidez aórtica. No Registo Internacional de Dissecção Aórtica Aguda (IRAD) o consumo de cocaína foi referido em 1,8% de todos os casos. A dissecção aórtica ocorre com uma incidência populacional que varia de 2,1 a 16,3 por 100.000 pessoas na União Europeia. O problema ocorrerá entre 194 a 1.507 consumidores de cocaína por ano na Europa. A mortalidade por dissecção aguda da aorta foi estimada em 27,4% (Greve et al., 2020).

Os efeitos cardiovasculares de cocaína são de particular interesse para os investigadores e clínicos, pois são responsáveis por mais de 64.000 apresentações de dor no peito todos os anos e cerca de 155 a 226 milhões de dólares em custos anuais com cuidados de saúde nos Estados Unidos da América. Além disto as complicações cardíacas

continuam a ser algumas das causas mais frequentemente atribuídas à morte relacionada com a cocaína (Arenas et al., 2020).

A dor no peito é a queixa mais comum das pessoas que usam cocaína e recorrem às urgências, no entanto, apenas uma minoria de doentes apresenta evidência de isquemia (10%) ou enfarte agudo do miocárdio (6%). A síndrome coronária aguda é provavelmente causada por vasoespasma em vez de rotura da placa. O enfarte do miocárdio devido a rotura de placa é observado numa minoria de casos e provavelmente decorre do efeito protrombotico da cocaína. As arritmias cardíacas podem desenvolver-se em pessoas que utilizam doses elevadas de psicoestimulantes. O uso prolongado leva a hipertensão crónica, cardiomegalia, insuficiência cardíaca congestiva e isquemia miocárdica. A miocardite é considerada um precursor do desenvolvimento de cardiomiopatia dilatada, um problema clínico significativo entre as pessoas que utilizam psicoestimulantes (Ciccarone & Shoptaw, 2022).

A cocaína aumenta o risco de insuficiência cardíaca tendo alguns investigadores teorizado que o aumento de catecolaminas associado ao uso de cocaína pode levar a uma insuficiência cardíaca dependente de catecolaminas, semelhante à da cardiomiopatia de *stress* ou cardiomiopatia do feocromocitoma. A cocaína é um estimulante que aumenta o tónus simpático, induz vasoespasma e disfunção vascular e é um potente agente arritmogéneo. A cocaína aumenta o risco de enfarte do miocárdio e de miocardiopatia dilatada (Grubb et al., 2021).

A endocardite infecciosa associada ao uso de drogas endovenosas tem origem na utilização de agulhas contaminadas para aceder ao sistema circulatório. Ocorrem em idades jovens e estão muitas vezes associadas ao abuso concomitante de álcool (O'Keefe et al., 2022).

Problemas cerebrovasculares

A cocaína em si, pode induzir vários tipos de lesões cerebrais, independentemente da sua adulteração com levamisol. No entanto, as manifestações neurológicas mais frequentes do abuso de cocaína estão associadas a eventos vasculares, hipertensão, vasoconstricção ou efeitos excitotóxicos diretos. Tanto as lesões vasculares como as tóxicas do SNC relacionadas com a cocaína apresentam-se na ressonância magnética

com padrão diferente da desmielinização associada ao levamisol. A patogénese da leucoencefalopatia induzida pelo levamisol não é clara. Foi descrita como uma leucoencefalopatia inflamatória multifocal com mecanismo imunológico (Rimkus et al., 2021).

O acidente vascular cerebral (AVC), particularmente o AVC hemorrágico, encontra-se em taxas mais elevadas entre os utilizadores de psicoestimulantes e os sintomas psicóticos são comuns decorrentes do uso ocasional e tornam-se mais frequentes com o uso regular, em doses elevadas ou de alta potência (Ciccarone & Shoptaw, 2022).

A cocaína causa *stress* no retículo endoplasmático, autofagia de várias células do SNC e respostas inflamatórias que acabam por evoluir para doenças neurodegenerativas. A proliferação de astrócitos resultante da exposição à cocaína induz neuroinflamação que, em última análise, leva à neurodegeneração. A patogénese das doenças neurodegenerativas é complexa e diversa, envolvendo geralmente *stress* oxidativo, disfunção mitocondrial, perturbações da homeostasia e neuroinflamação (Guo et al., 2023).

Sabe-se que o uso de psicostimulantes induz *stress* oxidativo, influenciando desta forma as assinaturas epigenéticas no sistema nervoso central, conduzindo a alterações detetáveis na expressão genética e modificações na síntese proteica. Os psicostimulantes afetam a fisiologia celular do cérebro através de modificações epigenéticas que resultam em comprometimento neuronal. A investigação também demonstrou que o *stress* oxidativo induzido pelo uso de psicostimulantes desempenha um papel importante na neuropatologia. Além disso, o abuso de drogas também pode afetar a neurotransmissão cerebral, estimulando os neurónios e transmitindo sinais num padrão anormal, perturbando a rede neural (Sundar et al., 2022). As alterações duradouras na expressão genética induzidas por substâncias são mediadas pela regulação transcricional e epigenética no cérebro e pensa-se que são a base das adaptações comportamentais. Novas evidências implicam os astrócitos na regulação dos comportamentos de procura de drogas (Holt & Nestler, 2024).

As perturbações pelo uso de substâncias têm sido cada vez mais reconhecidas como doenças cerebrais relacionadas com a neuroinflamação. A dependência de cocaína tem também sido considerada como um distúrbio cerebral relacionado com a neuroinflamação. A micróglia, os macrófagos residentes no cérebro, representam

geralmente 5 a 12% de todos os neurónios do cérebro. A micróglia constitui o componente crítico no sistema de primeira linha de defesa e vigilância imunitária do SNC. A micróglia são células imunocompetentes sensíveis a vários tipos de estímulos internos e externos. Após a estimulação, a micróglia adota rapidamente o estado de ativação e produz e segrega uma infinidade de citocinas e quimiocinas levando ao aumento dos níveis de neuroinflamação. A micróglia também é crucial para manter a função normal dos neurónios (Guo et al., 2013)

A Pyk2 é uma tirosina quinase não recetora, muito abundante nos neurónios do prosencéfalo. Os poucos estudos sobre o papel do Pyk2 em modelos de depressão e dependência sugerem que pode desempenhar um papel no apoio à plasticidade em regiões do cérebro, com consequências comportamentais quando envolve a amígdala como no caso da depressão induzida pelo *stress*, ou quando ocorre no córtex orbitofrontal como acontece no caso das dependências. Um papel do Pyk2 foi também proposto na dependência de cocaína (de Pina et al., 2021).

Os mecanismos moleculares precisos que estão na base dessa neurodegeneração permanecem pouco claros. No entanto existe abundante evidência de que a ferroptose está fortemente associada com a ocorrência e progressão das doenças neurodegenerativas e o uso prolongado de cocaína pode causar neuroinflamação e aumentar a permeabilidade da barreira hematoencefálica facilitando desta forma a acumulação de ferro. A ferroptose é caracterizada pela acumulação de produtos de peroxidação lipídicos e ferro intracelular, um novo mecanismo descoberto que é diferente da apoptose, necrose e autofagia (Guo et al., 2023).

O consumo prolongado de cocaína, provoca remodelações e rearranjos neuronais, que não são apenas do âmbito funcional, mas também morfológico. Os cérebros de doentes com dependência de cocaína comparados com indivíduos não consumidores, apresentam diferenças nas áreas que controlam a tomada de decisão e a inibição do comportamento como demonstrado em estudos de imagem que documentaram uma diminuição da densidade da área cinzenta no córtex orbitofrontal (Lauretani et al., 2024).

O abuso de substâncias prejudica gravemente a saúde das pessoas e provoca diversas doenças, especialmente doenças neurodegenerativas. Essas doenças neurodegenerativas incluem a doença de Alzheimer, a doença de Parkinson e a esclerose lateral amiotrófica.

A patogénese das doenças neurodegenerativas é complexa e diversa, envolvendo geralmente *stress* oxidativo, disfunção mitocondrial, perturbações da homeostasia e neuroinflamação (Guo et al., 2023).

O levamisol, um adulterante frequente da cocaína, pode precipitar uma resposta imunitária exacerbada, atacando o SNC. Tem sido reportado que os laboratórios de cocaína sul-americanos adulteram até 80% da cocaína ilícita com levamisol (Rimkus et al., 2021).

A dependência de drogas é uma doença neurobiológica complexa que se manifesta pelo uso compulsivo de substâncias mesmo perante as consequências negativas conhecidas. Esta doença cerebral crónica e recorrente é caracterizada por circuitos desregulados que se manifestam a partir de alterações neuroplasticidade, causadas pela exposição repetida à substâncias de abuso. Foram identificadas diversas diferenças cognitivas e afetivas entre indivíduos com e sem dependência de substâncias. De um modo geral, os indivíduos dependentes de substâncias, em comparação com os indivíduos não dependentes, apresentam desregulação na atenção, memória de trabalho, processamento de recompensas e controlo executivo (Steele, & Maxwell, 2021).

Problemas cognitivos

Os défices cognitivos são altamente comórbidos com as perturbações por uso de substâncias. Os défices abrangem múltiplos domínios cognitivos, estão associados à gravidade da doença em todas as classes de substâncias e persistem durante muito tempo após a cessação do consumo de substâncias. Um crescente corpo de investigação clínica indica que a desregulação da função executiva, um conjunto diversificado de processos cognitivos responsáveis por comportamentos intencionais e orientados para objetivos desempenha um papel fundamental no desenvolvimento e manutenção das perturbações de consumo de substâncias. As perturbações pelo uso de substâncias estão frequentemente associadas a deficiências cognitivas que abrangem vários domínios, incluindo a atenção, a memória e a função executiva. Notavelmente, o grau de deficiência de aprendizagem reversa induzido pela cocaína foi indistinguível daquele induzido por lesões bilaterais do córtex pré-frontal (Melugin et al., 2021).

O sistema dopaminérgico está envolvido em muitos domínios das funções encefálicas motoras e cognitivas. A neurotransmissão dopaminérgica está envolvida na recompensa prazerosa, no comportamento, na cognição, atenção, aprendizagem, sono e emoção. O seu complexo papel proporciona uma explicação para a sua implicação em muitas doenças diferentes e também na dependência de substâncias (Lauretani et al., 2024).

A disfunção cognitiva presente antes do primeiro consumo de drogas pode atuar como um fator de risco para o início do consumo de substâncias, probabilidade de patologia e trajetória da doença. Ao mesmo tempo, o uso de substâncias pode causar diretamente comprometimentos cognitivos mesmo em indivíduos sem défices preexistentes (Melugin et al., 2021).

Vasculites

As vasculites são um grupo de doenças raras e heterogêneas que afetam principalmente as paredes dos vasos. Podem ser primárias (idiopáticas) ou secundárias a desencadeantes como infecções, medicamentos ou toxinas, ou podem ocorrer como parte de outra perturbação inflamatório ou até do cancro. As manifestações clínicas e os órgãos afetados variam, dependendo do tipo e tamanho dos vasos sanguíneos envolvidos. Os mecanismos que ligam o consumo de cocaína às vasculites autoimunes permanecem pouco compreendidos e o papel da autoimunidade na vasculite induzida por cocaína ainda está sob investigação (Iorio et al., 2024). Os sintomas variam desde artralrias a erupções cutâneas isoladas, até ao envolvimento grave de um ou vários órgãos. Um número significativo de doentes necessita de terapêutica imunossupressora durante períodos de tempo variados (Yaseen et al. 2022)

Os anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) são um grupo de autoanticorpos, predominantemente IgG, envolvidos na patogénese de várias doenças autoimunes. Os ANCA estão envolvidos na vasculite induzida pela cocaína (Ramponi et al., 2021). Os doentes com vasculites associados à ANCA, apresentam um risco duas a três vezes superior de desenvolvimento de eventos tromboticos venosos e arteriais (Misra et al., 2021).

A intrincada relação entre o uso de cocaína, particularmente quando adulterada com levamisol e a vasculite autoimune apresentam um desafio clínico multifacetado. O

abuso destas substâncias pode resultar num espectro de manifestações autoimunes em indivíduos predispostos, variando de efeitos localizados a sistémicos, que podem parcialmente se sobrepor. A patogénese destas doenças, embora não esteja totalmente esclarecida, envolve processos complexos com a desregulação imunológica a desempenhar um papel fundamental. Estas entidades exibem características clínicas sobrepostas com a vasculite autoimune idiopática primária, mas distinguem-se pela sua associação com o consumo de drogas (Iorio et al., 2024). A exposição prolongada ao levamisol pode levar a uma síndrome sistémica grave conhecida como vasculite induzida por levamisol, mais comumente envolvendo os rins e os pulmões (Keim et al., 2023).

Problemas otorrinolaringológicos e da cavidade oral

A autoadministração da cocaína muitas vezes associada a doenças crónicas e ao seu uso compulsivo, resulta em vasoconstricções repetidas que podem induzir isquemia e subsequente necrose do revestimento mucoso do nariz. Após exposições repetidas, os danos na mucosa podem ser seguidos de lesões cartilaginosas nasais e danos nas estruturas por exemplo, na porção cartilaginosa do septo nasal, que é a localização mais comum das lesões induzidas pela cocaína. Também danos nas estruturas ósseas, por exemplo, no palato duro, osso maxilar e base anterior do crânio podem ocorrer. Os mecanismos que estão na base das lesões devem-se ao aparecimento de um padrão granulomatoso, semelhante ao da vasculite, com perda progressiva de tecido devido a eventos isquémicos e trombóticos (Nitro et al., 2022).

O uso prolongado de cocaína inalada pode levar a uma síndrome caracterizada por danos extensos nas estruturas osteocartilaginosas medianas da face. A perfuração isolada do septo nasal, é a mais comum apresentação clínica desta síndrome. Inicialmente os doentes podem apresentar obstrução nasal, epistaxe, hiposmia ou anosmia, congestão nasal, formação de crostas, sinusite, dor orofacial intensa e sensibilidade alterada. Se as lesões se estenderem até aos cornetos nasais médios e superiores, à parede nasal lateral e palato duro e mole, provocando perfurações, os sintomas podem incluir disfagia, refluxo oronasal, regurgitação, fala hipernasalada, fungadelas excessivas e halitose. Nos casos em que as sobreinfecções propagam os danos, alguns doentes podem desenvolver mesmo diplopia, proptose, pseudotumor e

cefaleia. (Iorio et al., 2024). A osteonecrose da mandíbula foi também relacionada com o uso de cocaína (Sacco et al., 2021)

As perfurações podem ocorrer durante o período de abuso de drogas ou mesmo anos após a interrupção do consumo de drogas. Para que tal ocorra é necessária a presença de um processo inflamatório, através de infecções bacterianas, virais ou fúngicas, que geralmente também estão associadas à ageusia que consiste na incapacidade de detetar sabores doces, cítricos, amargos e salgados. Foi observada uma redução significativa do fluxo salivar, entre os consumidores de cocaína, com relatos de xerostomia (Melo et al., 2022).

Para além dos efeitos locais da insuflação de um irritante, duas condições foram descritas em relação aos efeitos que a cocaína e o levamisol têm na cavidade nasal. Uma condição é a lesão destrutiva da linha média induzida pela cocaína, que apresenta um padrão clínico que imita uma doença sistémica. Está frequentemente associado a um ANCA positivo e é localmente destrutivo na cavidade nasal. Outra condição é a vasculite sistémica associada aos ANCA e atribuída ao levamisol (também conhecida como vasculite induzida por levamisol) descrita pela primeira vez em 2010 (Green et al., 2020).

A perda de audição (PA) associada ao consumo de drogas ilícitas variou em gravidade e apresentação, sendo a PA associada à anfetamina e à cocaína tipicamente súbita, bilateral e, segundo os relatos, temporária, enquanto a PA associada à combinação de um estimulante e um opióide – habitualmente cocaína e heroína – se apresentou frequentemente com uma PA mais grave na gama de frequências médias. Em primeiro lugar, drogas como a cocaína podem causar vasoespasmos e diminuição do fluxo sanguíneo, resultando em isquemia coclear e/ou do lobo temporal. Por outro lado, a cocaína é um bloqueador rápido dos canais de potássio, conhecida por aumentar as arritmias cardíacas. Assim, é provável que a cocaína danifique também o metabolismo das células ciliadas da cóclea ou bloqueie as funções dos canais de potássio que são necessárias para a homeostasia coclear (Chiao et al., 2024).

Se bem que a cocaína, à semelhança de outras drogas e medicamentos, possa induzir zumbidos poucas evidências estão atualmente disponíveis sobre uma correlação entre o uso de cocaína e o início de zumbidos ou de interferências na sua história natural (Kim et al., 2021).

As doenças periodontais são manifestações patológicas no hospedeiro em resposta ao desafio colocado pelas bactérias do biofilme dentário na interface dente/gengiva. O consumo de drogas está comumente associado a efeitos prejudiciais significativos, alterações psicológicas, nutricionais e sociais, qualquer uma das quais pode afetar significativamente a saúde geral e oral do utilizador. A saúde oral é comprometida de várias formas pelo hábito de cheirar e fumar ou usar oralmente cocaína. O uso oral de cocaína entorpece temporariamente os lábios e a língua e pode provocar erosões gengivais ou da mucosa, boca seca, bruxismo e erosões dentárias. Vários casos de perfurações palatinas foram também descritos na literatura científica. Foi observada uma redução do pH salivar nos consumidores de cocaína quando a substância é dissolvida na saliva. Uma diminuição do pH salivar também foi descrita em fumadores de *crack*. O fumo do *crack* aumenta a taxa de proliferação celular nas células da mucosa bucal. Os consumidores destas substâncias devem ter exames orais preventivos mais frequentes para permitir o diagnóstico precoce e o tratamento (Quaranta et al., 2022).

Problemas gastroenterológicos

Os efeitos deletérios da cocaína estão bem estudados, mas as complicações gastrointestinais permanecem pouco conhecidas e as evidências clínicas existentes são escassas (Goraya et al., 2021). Sabe-se que a maioria das drogas de abuso provocam alterações significativas na composição do microbioma intestinal (Angoa-Pérez & Kuhn, D, 2021) O intestino é um dos órgãos mais afetados pelos efeitos secundários dos medicamentos. A isquemia mesentérica não oclusiva causada por hipoperfusão arterial mesentérica pode ter diversas causas sendo uma delas a cocaína. Esta atua sobre os recetores alfa-adrenérgicos abundantemente encontrados no cólon, bloqueando a recaptação da norepinefrina libertada e provocando vasoconstrição grave (Srisajjakul et al., 2022). A isquemia intestinal induzida pela cocaína é geralmente segmentar, sendo a localização mais comum o íleo, seguido da flexura esplênica e pelo cólon retossigmoide (Mansour et al., 2020). A isquemia mesentérica não oclusiva é responsável por até 20% dos doentes com isquemia mesentérica aguda e apresenta uma taxa de mortalidade muito elevada entre 70 a 90%. A isquemia mesentérica não oclusiva relacionada com a cocaína demonstrou uma mortalidade significativamente elevada em comparação com todas as outras causas de isquemia do cólon (Farooq et al., 2020).

A pancreatite aguda secundária ao consumo de cocaína é uma entidade rara. A literatura médica publicada sobre os efeitos da cocaína no aparelho gastrointestinal contém relatos de casos de perfurações pré-pilóricas e duodenais, úlcera péptica, hemorragia gastrointestinal, isquemia intestinal, enfarte intestinal, colite isquêmica, fibrose retroperitoneal e disfunção do esfíncter de Oddi. O rastreio imediato de drogas deve ser obrigatório em doentes com menos de 30 anos que apresentem sintomas de pancreatite. Os médicos devem estar cientes desta etiologia, uma vez que pode potencialmente ajudar a explicar alguns casos de pancreatite aguda idiopática. A fisiopatologia exata permanece controversa, mas a vasoconstrição, a trombose microarterial e a isquemia podem estar implicadas (Goraya et al., 2021).

Independentemente da frequência e via de administração, a cocaína demonstrou causar uma série de complicações gastrointestinais que requerem cuidados urgentes, incluindo perfurações, isquemia e hemorragia. A complicação gastrointestinal mais comum relacionada com o consumo de cocaína é a justapilórica e a duodenal com perfuração por ulceração. O consumo de *crack* tem maior probabilidade de causar perfuração gastrointestinal superior, do que o consumo de cocaína intravenosa. As crises abdominais agudas, também conhecidas como “barriga de *crack*”, são também um efeito relatado da cocaína. A isquemia intestinal é a segunda complicação gastrointestinal mais comum devido à vasoconstrição grave (Mansour et. al., 2020).

Problemas renais e geniturinários

A insuficiência renal aguda (IRA) induzida pela cocaína é consequência de vários processos patológicos e tem complicações graves devido à nefrite intersticial aguda, isquemia e vasoconstrição, enfarte renal provocadas pela vasoconstrição e trombose, a microangiopatia trombótica e hipertensão maligna originadas na lesão endotelial e ativação de trombócitos. Nem todos os doentes com IRA podem regressar ao estado renal basal que tinham antes de adoecerem. A gravidade e a duração da lesão renal aguda influenciam tanto a curto como a longo prazo a recuperação (Yu et al., 2024).

Kannan (2020) discute a base fisiopatológica da lesão renal relacionada com a cocaína que define ser de natureza multifatorial. A cocaína possui potentes efeitos vasoconstritores no músculo liso vascular por inibição da recaptção de catecolaminas no terminal nervoso pré-sináptico e libertação de norepinefrina e epinefrina da medula

adrenal bem como o bloqueio da recaptação de norepinefrina em tecidos inervados simpaticamente. Aumenta a produção de endotelina resultando na diminuição do fluxo sanguíneo renal acabando por envolver o sistema renina-angiotensina-aldosterona. A aterogénese acelerada levando ao enfarte renal por aumento do *stress* oxidativo celular renal e diminuição da glutatona intracelular é também mediado pela estimulação da agregação plaquetária e da síntese de tromboxano induzida pela cocaína. Assim, pode surgir hipertensão acelerada e maligna acelerando a progressão da doença renal crónica para doença renal terminal. O metabolito ativo formado, o cocaetileno, é mais altamente tóxico que a cocaína isoladamente, conduzindo à rabdomiólise. A adulteração da cocaína com levamisol promove imunomodulação através da promoção da mobilidade e quimiotaxia dos neutrófilos, do aumento da maturação das células dendríticas e da promoção da proliferação de células T que induz autoimunidade e vasculite.

Embora raro, o enfarte renal deve ser considerado em consumidores de cocaína que apresentem dores nas costas ou nos flancos. O mecanismo do enfarte está relacionado com o vasoespasma arterial, lesão endotelial e agregação plaquetária.

A cocaína pode também causar ereções penianas prolongadas. O priapismo é definido como uma ereção peniana que dura mais de 4 horas e não está relacionada com a atividade sexual. Casos de necrose isquémica e gangrena de Fournier foram relatados em várias vias de administração. Estas vias de administração incluem a injeção de cocaína na haste peniana, a aplicação tópica da droga em pó na glândula do pénis (“mergulhar a ponta”) e o fumo de *crack* (Mansour et al., 2020).

Problemas dermatológicos.

Um sintoma comum nos consumidores de cocaína é o prurido crónico. Lipman e Yosipovitch (2021) discutem esta problemática considerando que existem semelhanças entre os mecanismos neurológicos gerais da adição e do prurido crónico principalmente, a ativação dos circuitos de recompensa dopaminérgicos no cérebro e desequilíbrios entre a ativação dos recetores opióides mu e kappa. As queixas mais frequentes são de sensações de formigueiro e de rastejamento e infestação delirante sob a pele.

Tanto a adição em geral como a comichão crónica, tem sido demonstrado, ativarem circuitos neurais semelhantes relacionados com a recompensa no cérebro, devido à

atividade aumentada da dopamina, proporcionando uma possível ligação e um mecanismo comum para que as perturbações por uso de substâncias e a comichão ocorram de forma comorbida.

Uma das apresentações mais notáveis de comichão crônica num paciente que abusa de um estimulante do SNC é uma queixa coloquialmente chamada de “insetos da cocaína” que se assemelha muito à condição psiquiátrica da parasitose delirante, em que um doente tem uma crença fixa e falsa de que está infestado de insetos ou parasitas e envolve-se em comportamentos de automutilação para os retirar de debaixo da pele. Os dermatologistas e psiquiatras obtiveram sucesso no tratamento desta condição clínica com medicamentos antipsicóticos, como a pimozida, olanzapina, quetiapina e risperidona que antagonizam o recetor D2 da dopamina e diminuem a atividade dopaminérgica no cérebro.

A exposição ao levamisol em consumidores de cocaína é uma causa bem conhecida de púrpura reticular, uma doença maculopapular em forma de rede. Os sintomas cutâneos ocorrem em 0,5 a 3% das pessoas expostas à cocaína contaminada com levamisol e surgem geralmente um a quatro dias após a sua utilização. As lesões ocorrem independentemente da via da administração de cocaína e são dose-dependentes. Os doentes apresentam-se habitualmente com uma púrpura reticular progredindo para necrose após exposição e envolvimento multiorgânico, incluindo lesão renal aguda, hemorragia alveolar e pneumonia (Keim et al., 2021).

Problemas oftalmológicos

Thijs et al. (2024) descreveram dois doentes que apresentaram conjuntivite purulenta bilateral grave, ulceração da córnea e encurtamento progressivo e rápido da fórnice. Ambos os doentes eram consumidores ativos de cocaína. A análise sanguínea completa mostrou imunofluorescência positiva para ANCA. Foi feito o diagnóstico de penfigoide das mucosas induzido por cocaína adulterada com levamisol. Em ambos os casos, a terapêutica imunossupressora agressiva, combinando corticosteroides sistémicos e rituximab, conseguiu controlar a doença. No entanto, quando estas terapêuticas foram iniciadas, já tinha ocorrido lesão corneana significativa, tendo sido necessário transplante de córnea em ambos os doentes. Os autores concluíram que, dado o crescente abuso de cocaína, é importante que os profissionais de saúde estejam atentos à

conjuntivite cicatricial atípica grave, que comprova a relação causal entre o levamisol e o penfigóide cicatricial ocular.

A oclusão da artéria central da retina, oclusão da veia central da retina e oclusão da artéria oftálmica foram raramente relatadas com o uso recreativo de cocaína. No entanto, oclusões vasculares da retina foram relatadas em vários casos após inalação intranasal de cocaína e uma vez num fumador de cocaína (Alsarhani et al., 2022). Dada a gravidade dos défices neurológicos associados às neuropatias cranianas que podem ocorrer na vasculite associada a ANCA especificamente a neuropatia óptica, os médicos devem estar cientes desta rara apresentação de vasculite não sistémica sob a forma de alterações visuais nos consumidores de cocaína (Aseem et al., 2024).

Problemas pulmonares

As complicações pulmonares do abuso de drogas recreativas consistem principalmente em condições agudas, que são o edema, pulmão de *crack*, pneumonia, embolia séptica e doença das vias aéreas superiores. Existem também complicações pulmonares crónicas, como o enfisema e a doença pulmonar (Roset-Altadill et al., 2024).

DISCUSSÃO

O consumo de cocaína, nas suas diversas apresentações, tem aumentado em Portugal e no Mundo nos últimos anos. Estes consumos crescentes, provocam também o aparecimento de novos problemas de saúde, muitas vezes com repercussões graves. A cocaína pertence ao grupo das substâncias aditivas estimulantes e afeta todo o organismo. Acresce ao problema, que grande parte dela está adulterada com outras substâncias, nomeadamente o levamisol, que além ter um efeito de tipo anfetaminico potenciador do efeito da cocaína é também um imunomodulador. Esta substância foi usada na medicina humana, mas acabou sendo retirada devido aos efeitos adversos graves estando, atualmente, restringida apenas ao uso veterinário.

Sendo a cocaína uma substância lipofílica que atravessa facilmente a barreira hematoencefálica, entra no cérebro rapidamente afetando profundamente a atividade cerebral e o fluxo sanguíneo cerebral. Agindo sobre a atividade neuronal inibe a recaptação das monoaminas neurotransmissoras aumentando a sua concentração

pós-sináptica. Sendo um estimulante aumenta a atividade simpática, induz vasoespasmo e é um potente arritmogênico perturbando a atividade cardíaca.

Os seus efeitos não se restringem apenas à atividade no SNC e no sistema cardiovascular. Se bem que provoque alterações cognitivas que abrangem vários domínios, incluindo a atenção, a memória e a função executiva e possa induzir sintomas psicóticos que se tornam mais frequentes com o uso regular, doses elevadas ou de alta potência, a verdade é que as complicações sistêmicas são muitas e podem atingir praticamente todo o organismo desde a pele, ao sistema gastrointestinal e renal.

As vasculites associadas ao consumo de cocaína, especialmente quando adulterada com levamisol, são um exemplo deste efeito sistémico. Trata-se de um grupo de doenças raras e heterogêneas que afetam principalmente as paredes dos vasos e podem ter manifestações clínicas muito diversas dependendo dos órgãos afetados e do tipo e do calibre dos vasos sanguíneos envolvidos.

O uso de cocaína torna-se especialmente danoso quando associado ao consumo de álcool uma vez que o efeito sinérgico das duas substâncias pode provocar danos hepáticos graves.

A cocaína tem um efeito pró-trombótico, induz neuroinflamação e os seus efeitos não são apenas momentâneos, mas antes duradouros provocando remodelações e rearranjos neuronais, que não são apenas do âmbito funcional, mas também morfológico. O mesmo acontece com a condução elétrica intracárdica que sofre alterações estruturais no seu funcionamento. O consumo de cocaína está associado ao desenvolvimento e agravamento de doenças neurodegenerativas como a doença de Alzheimer, a doença de Parkinson e à esclerose lateral amiotrófica. A patogénese das doenças neurodegenerativas é complexa e diversa, envolvendo geralmente *stress* oxidativo, disfunção mitocondrial, perturbações da homeostasia e neuroinflamação.

As complicações médicas mais graves, que levam a uma maior mortalidade, são as cardiovasculares e as cerebrovasculares. A mortalidade nos consumidores de cocaína é quatro a oito vezes superior à da população em geral. Acresce ao problema que são extremamente limitadas as intervenções terapêuticas na adição à cocaína. Não existem farmacoterapias aprovadas pela FDA. As intervenções comportamentais são consideradas o tratamento de primeira linha, no entanto, os programas de gestão de contingência foram os únicos que mostraram uma eficácia significativa.

O aumento do consumo de cocaína, que se assemelha à grande epidemia de consumo de opiáceos em Portugal nos anos 80 e 90 do século passado, deve levar a uma mobilização de forma organizada de toda a sociedade, dos decisores políticos e dos profissionais de saúde no sentido de minimizar os danos que atingem os utilizadores que são agora em número crescente.

REFERÊNCIAS

Alsarhani, W., Almater, A., & Abu El-Asrar, A. (2024). Branch Retinal Artery Occlusion Following Cocaine Inhalation. *Middle East African Journal of Ophthalmology*, 29(1), 56-58. http://dx.doi.org/10.4103/meajo.meajo_65_22

Angoa-Pérez, M., & Kuhn, D. (2021). Evidence for Modulation of Substance Use Disorders by the Gut Microbiome: Hidden in Plain Sight. *Pharmacological Reviews*, 73(2), 571-596. <http://dx.doi.org/10.1124/pharmrev.120.000144>

Arenas, D., Beltran, S., Zhou, S., & Goldberg, L. (2020). Cocaine, cardiomyopathy, and heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*, 10(1), 19795. <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-76273-1>

Aseem, F., Lin, V., Gilbert, A., Rivadeneira, A., Jennette, J., Bouldin, T., Khoshbakht, F., Lee, Y., Chamberlin, K., Gelinne, A., Mehrabyan, A., Javed, B., Dujmovic, I., & Diaz, M. (2024). ANCA-associated vasculitis presenting with isolated neurological manifestations in a patient with cocaine abuse: a case report and literature review. *Clinical Rheumatology*, 43(4), 1401-1407. <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-024-06919-2>

Ciccarone, D., & Shoptaw, S. (2022). Understanding Stimulant Use and Use Disorders in a New Era. *Medical Clinics of North America*, 106(1), 81-97. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mcna.2021.08.010>

Chiao, A., Hughes, M., Karimuddanahalli Premkumar, P., & Zoucha, K. (2024). The Effects of Substance Misuse on Auditory and Vestibular Function: A Systematic Review. *Ear & Hearing*, 45(2), 276-296. <http://dx.doi.org/10.1097/AUD.0000000000001425>

Dominic, P., Ahmad, J., Awwab, H., Bhuiyan, M., Kevil, C., Goeders, N., Murnane, K., Patterson, J., Sandau, K., Gopinathannair, R., & Olshansky, B. (2022). Stimulant Drugs of Abuse and Cardiac Arrhythmias. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, 15(1), 71-83. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCEP.121.010273>

Edinoff, A., Sall, S., Roberts, T., Tomlinson, H., Soileau, L., Jackson, E., Murnane, K., Wenger, D., Cornett, E., Toms, J., Kumbhare, D., Kaye, A., & Kaye, A. (2023). Transcranial Stimulation for the Treatment of Stimulant Use Disorder. *Neurology International*, 15(1), 325-338. <http://dx.doi.org/10.3390/neurolint15010021>

Farooq, U., Alcantar, D., Ahmed, Z., & Abegunde A. (2020). Outcomes of Vasoconstrictor-Induced Non-Occlusive Mesenteric Ischemia of the Colon: A Systematic Review. *Clinical Medicine & Research*, 20(3), 164-169. <http://dx.doi.org/10.3121/cmr.2022.1726>

Goraya, M., Malik, A., Inayat, F., Ishtiaq, R., Zaman, M., Arslan, H., & Tarar, Z. (2021). Acute pancreatitis secondary to cocaine use: a case-based systematic literature review. *Clinical Journal of Gastroenterology*, 14(4), 1269-1277. <http://dx.doi.org/10.1007/s12328-021-01427-1>

Green, R., Gardiner, Q., Vinod, K., Oparka, R., & Ross, P. (2020). A case series and literature review on patients with rhinological complications secondary to the use of cocaine and levamisole. *The Journal of Laryngology & Otology*, 134(5), 440-446. <http://dx.doi.org/10.1017/S0022215120000894>

Greve, D., Funke, J., Khairi, T., Montagner, M., Starck, C., Falk, V., Sá, M., & Kurz, S. (2020). Cocaine-Related Aortic Dissection: what do we know? *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery*, 35(5), 764-769. <http://dx.doi.org/10.21470/1678-9741-2020-0333>

Grubb, A., Greene, S., Fudim, M., Dewald, T., & Mentz, R. (2021). Drugs of Abuse and Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure*, 27(11), 1260-1275. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cardfail.2021.05.023>

Guo, C., Chen, L., & Wang, Y. (2023). Substance abuse and neurodegenerative diseases: focus on ferroptosis. *Archives of Toxicology*, 97(6), 1519-1528. <http://dx.doi.org/10.1007/s00204-023-03505-4>

Guo, M., Roodsari, S., Cheng, Y., Dempsey, R., & Hu, W. (2023). Microglia NLRP3 Inflammasome and Neuroimmune Signaling in Substance Use Disorders. *Biomolecules*,13(6), 922-936. <http://dx.doi.org/10.3390/biom13060922>

Yaseen, K., Nevares, A., & Tamaki, H. (2022). A Spotlight on Drug-Induced Vasculitis. *Current Rheumatology Reports*,24(11), 323- 336. <http://dx.doi.org/10.1007/s11926-022-01088-0>

Yu, C., Huang, L., & Su, Y. (2024). Poisoning-Induced Acute Kidney Injury: A Review. *Medicina*, 60(8), 1302-1314. <http://dx.doi.org/10.3390/medicina60081302>

Hersey, M., Bacon, A., Bailey, L., Coggiano, M., Newman A., Leggio, L., & Tanda, G. (2021). Psychostimulant Use Disorder, an Unmet Therapeutic Goal: Can Modafinil Narrow the Gap? *Frontiers in Neuroscience*,15, 1-28. <http://dx.doi.org/10.3389/fnins.2021.656475>

Holt, L., & Nestler, E. (2024). Astrocytic transcriptional and epigenetic mechanisms of drug addiction. *Journal of Neural Transmission*,131(5).409-424. <http://dx.doi.org/10.1007/s00702-023-02716-4>

Iorio, L., Davanzo, F., Cazzador, D., Codirenzi, M., Fiorin, E., Zanatta, E., Nicolai, P., Doria, A., & Padoan, R. (2024). Cocaine- and Levamisole-Induced Vasculitis: Defining the Spectrum of Autoimmune Manifestations. *Journal of Clinical Medicine*, 13(17), 5116-5134. <http://dx.doi.org/10.3390/jcm13175116>

Kannan, L. (2022). Renal manifestations of recreational drugs: A narrative review of the literature. *Medicine*, 101(50), 1-12. <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000031888>

Keim, C., Schwartz, R., & Kapila, R. (2022). Levamisole-induced and COVID-19-induced retiform purpura: two overlapping, emerging clinical syndromes. *Archives of Dermatological Research*, 315(2), 265-273. <http://dx.doi.org/10.1007/s00403-021-02303-1>

Kim, S., Kim, D., Lee, J., Lee, S., Kang, H., & Yeo, S. (2021). Review of Pharmacotherapy for Tinnitus. *Healthcare*,9(6), 779-800. <http://dx.doi.org/10.3390/healthcare9060779>

Lauretani, F., Giallauria, F., Testa, C., Zinni, C., Lorenzi, B., Zucchini, I., Salvi, M., Napoli, R., & Maggio, M. (2024). Dopamine Pharmacodynamics: New Insights.

International Journal of Molecular Sciences, 25(10), 5293-5308.
<http://dx.doi.org/10.3390/ijms25105293>

Lipman, Z., & Yosipovitch, G. (2021). Substance use disorders and chronic itch. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 84(1), 148-155.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2020.08.117>

Mak, K., Kee, D., & Shin, D. (2022). Alcohol-associated capillarization of sinusoids: A critique since the discovery by Schaffner and Popper in 1963. *The Anatomical Record*, 305(7), 1592-1610. <http://dx.doi.org/10.1002/ar.24829>

Mansour, J., Zulfiqar, M., Umer, A., Zurcher, K., Heeger, A., & Menias, C. (2020). Abdominal Imaging Manifestations of Recreational Drug Use. *RadioGraphics*, 40(7), 1895-1915. <http://dx.doi.org/10.1148/rg.2020200048>

Melo, C., Guimarães, H., Medeiros, R., Souza, G., Santos, P., & Tôrres, A. (2022). Oral changes in cocaine abusers: an integrative review. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 88(4), 633-641. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjorl.2021.04.011>

Melugin, P., Nolan, S., & Siciliano, A. (2020). Bidirectional causality between addiction and cognitive deficits. *International Review of Neurobiology*, 157, 371-407.
<http://dx.doi.org/10.1016/bs.irn.2020.11.001>

Misra, D., Thomas, K., Gasparyan, A., & Zimba, O. (2021). Mechanisms of thrombosis in ANCA-associated vasculitis. *Clinical Rheumatology*, 40(12), 4807-4815.
<http://dx.doi.org/10.1007/s10067-021-05790-9>

Nitro, L., Pipolo, C., Fadda, G., Allevi, F., Borgione, M., Cavallo, G., Felisati, G., & Saibene, A. (2022). Distribution of cocaine-induced midline destructive lesions: systematic review and classification. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 279(7), 3257-3267.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00405-022-07290-1>

O'Keefe, E., Dhore-Patil, A., & Lavie, C. (2022). Early-Onset Cardiovascular Disease From Cocaine, Amphetamines, Alcohol, and Marijuana. *Canadian Journal of Cardiology*, 38(9), 1342-1351. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cjca.2022.06.027>

de Pins, B., Mendes, T., Giralt, A., & Girault, J. (2021). The Non-receptor Tyrosine Kinase Pyk2 in Brain Function and Neurological and Psychiatric Diseases. *Frontiers in Synaptic Neuroscience*, 13, 1-27. <http://dx.doi.org/10.3389/fnsyn.2021.749001>

Quaranta, A., D'Isidoro, O., Piattelli, A., Hui, W., & Perrotti, V. (2000). Illegal drugs and periodontal conditions. *Periodontology 2000*, 90(1), 62-87. <http://dx.doi.org/10.1111/prd.12450>

Ramponi, G., Folci, M., De Santis, M., Damoiseaux, J., Selmi, C., & Brunetta, E.(2021). The biology, pathogenetic role, clinical implications, and open issues of serum anti-neutrophil cytoplasmic antibodies. *Autoimmunity Reviews*, 20(3), 102759-102775. <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102759>

Rimkus, C., Schoeps, V., Boaventura, M., Godoy, L., Apostolos-Pereira, S., Calich, A., Callegaro, D., Lucato, L., Rovira, A., Sastre-Garriga, J., & Leite, C. (2021). Drug-related demyelinating syndromes: understanding risk factors, pathophysiological mechanisms and magnetic resonance imaging findings. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 55, 103146-103157. <http://dx.doi.org/10.1016/j.msard.2021.103146>

Roset-Altadill, A., Wat, D., & Radike, M. (2024). Cardiovascular and pulmonary complications of recreational drugs: A pictorial review. *European Journal of Radiology*, 178, 111648-111661. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2024.111648>

Sacco, R., Ball, R., Barry, E., & Akintola, O. (2021). The role of illicit drugs in developing medication-related osteonecrosis (MRONJ): a systematic review. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 59(4), 398-406. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjoms.2020.08.079>

Srisajjakul, S., Prapaisilp, P., & Bangchokdee, S. (2022). Drug-induced bowel complications and toxicities: imaging findings and pearls. *Abdominal Radiology*, 47(4), 1298-1310. <http://dx.doi.org/10.1007/s00261-022-03452-1>

Steele, V. & Maxwell, A. (2021). Treating cocaine and opioid use disorder with transcranial magnetic stimulation: A path forward. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 209, 173240-173296. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pbb.2021.173240>

Sundar, V., Ramasamy, T., Doke, M., & Samikkannu, T. (2022). Psychostimulants influence oxidative stress and redox signatures: the role of DNA methylation. *Redox Report*, 27(1), 53-59. <http://dx.doi.org/10.1080/13510002.2022.2043224>

Thijs, E., Hurley, D., Cummings, B., Elewaut, D., Verougstraete, N., Claerhout, I., Murphy, C., Power, W., & Roels, D. (2024). Levamisole-Adulterated Cocaine-Induced Mucous Membrane Pemphigoid: Case Reports and Literature Review. *Cornea*, 43(8).1053-1057. <http://dx.doi.org/10.1097/ICO.0000000000003481>