

Cocaína, Gravidez e Anestesia*

Emilia Aparecida Valinetti, TSA¹; Maria dos Prazeres Barbalho Simonetti, TSA²

Valinetti EA, Simonetti MPB - Cocaine, Pregnancy and Anesthesia

Key Words: COCAINE: abuse; COMPLICATIONS: maternal, fetal and neonatal; DRUG INTERACTION: Anesthetic agents

Recrudescimento na utilização da cocaína com finalidade euforizante vem ocorrendo nestas 2 últimas décadas e constitui grave problema de saúde pública¹. Atingindo populações de condições sócio-econômicas diversas, com prevalência nas faixas etárias potencialmente reprodutivas, a dependência à cocaína tem repercursões graves para gestantes, fetos e neonatos².

1. Histórico:

As folhas da *Erythroxylon coca*, planta autóctone dos altiplanos andinos são utilizadas há milênios pelos habitantes dessa região, devido a suas propriedades estimulantes centrais que levam à mitigação da fome, sede e cansaço. Em 1859 Albert Niemann obteve o princípio ativo da planta, de natureza básica e que contém uma função amina, a cocaína.

Premido pela necessidade de se obter um tipo de analgesia na cirurgia oftalmológica, Carl Köller em 1884 conduziu uma série de experimentos que envolviam a instilação de cocaína na córnea de animais e pacientes. Comprovada a propriedade anestésica lo-

cal, a cocaína foi introduzida na prática anestesiológica. Simultaneamente, seu colega Sigmund Freud voltava-se para a análise dos efeitos sistêmicos da droga, sugerindo seu uso no controle de diversas patologias, inclusive como recurso substitutivo para o tratamento de morfinômanos³.

2. Farmacologia da cocaína.

A cocaína é um ester do ácido benzoico (benzoil-metil ecgonina) (Figura 1).

Das folhas *Erythroxylon coca* obtém-se uma pasta, que contém cocaína predominantemente sob a forma básica. A pasta pode ser refinada quando adicionado HCl, o que resulta em material cristalino, branco e sob forma de pó, o cloridrato de cocaína, solúvel em água e que se decompõe pelo aquecimento. Entretanto, a preparação comercializada ilicitamente é adicionada de vários adulterantes, (pó de mármore, giz,

* Trabalho realizado no Serviço de Anestesia do Hospital Universitário - USP e no Departamento de Farmacologia do Instituto de Ciências Biomédicas - USP

1 Médica Anestesiologista do HU-USP

2 Prof Assistente Doutor do Departamento de Farmacologia do ICB-USP

Correspondência para Emilia A Valinetti
R Luiz Goes 1328 Ap 13 - Mirandópolis
04043-150 São Paulo - SP

Apresentado em 06 de maio de 1992

Aceito para publicação em 09 de julho de 1992

© 1992, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

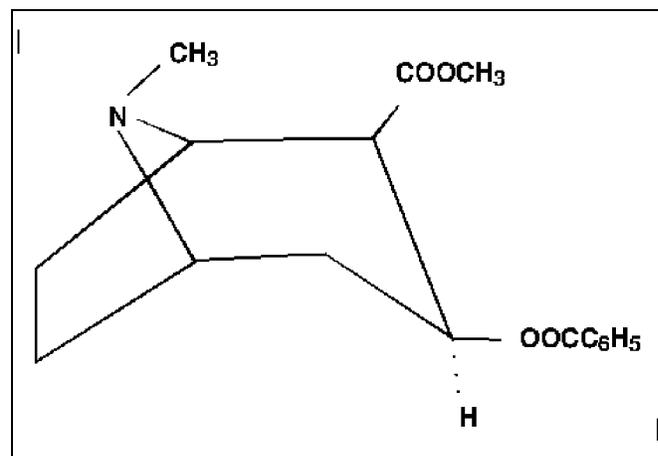


Fig 1 - Fórmula estrutural da cocaína.

talco, vidro, etc) constituindo-se no produto conhecido como "cocaína de rua" (street cocaine).

A forma básica da cocaína (base livre) presta-se à inalação, donde o hábito, relativamente recente, de sua utilização por essa via, que se disseminou pelo baixo custo, pronta volatilização e alta atividade. Tal produto é conhecido como craque (crack ou rock)⁴.

Quando o cloridrato de cocaína é consumido por absorção pela mucosa nasal, atingem-se, rapidamente, altos níveis plasmáticos num período de 30 a 60 minutos. A utilização venosa de doses equivalentes à administrada topicamente tem, contudo, maior bioatividade^{5,6} e é responsável pelo aumento de emergências em pronto socorro e pelas reações de curso fatal.

A cocaína tem uma meia vida biológica de 30 a 90 minutos e sua metabolização pela intervenção de colinesterases plasmáticas e hepáticas dá origem à metilester-ecgonina, como metabólito principal, que ainda é ativo. A metabolização oxidativa da cocaína no fígado, produz a norcocaína, cuja atividade farmacológica é equipotente à da cocaína⁷.

2.1. Propriedades anestésicas locais e simpaticomiméticas

A cocaína é utilizada ainda hoje, embora infreqüentemente, como anestésico local, principalmente em oftalmologia⁷. A droga é um agente particular do ponto de vista farmacológico: é capaz de produzir estimulação do sistema nervoso central e tem propriedades simpaticomimética e anestésica local. Tais atividades manifestam-se de maneira dose-dependente.

As propriedades psicoestimulantes devem-se à influência sobre a transmissão dopaminérgica⁸, induzindo euforia e sensação de clarividência³, responsáveis pelo uso abusivo e pela fármaco-dependência. O bloqueio da recaptura de neurotransmissores adrenérgicos, em neurônios periféricos⁹, contribui para a hiperatividade simpática com repercussões cardiovasculares^{10,11}. A cocaína tem a capacidade de liberar catecolaminas, particularmente adrenalina, de reservas teciduais¹² e, também, estimula o efluxo simpatoadrenal, com influência sobre o sistema reni-na-angiotensina^{12,13}.

3. Fármaco-dependência da cocaína na gravidez:

3.1. Incidência da fármaco-dependência da cocaína na gravidez.

A utilização da cocaína no período gestacional,

atinge os mais variados setores populacionais, quanto ao nível sócio-econômico, cultural, étnico e faixa etária. A investigação em recém-nascidos, da presença de cocaína e seus metabólitos no mecônio, mostrou alta incidência de exposição da parturiente à cocaína, particularmente em amostras de populações mais carentes¹⁴.

Por outro lado, tem-se observado que gestantes usuárias de cocaína tendem a negligenciar o acompanhamento pré-natal e que crianças expostas à cocaína intra-uterinamente apresentam comprometimento de estatura e de tonus muscular¹⁵.

O fator étnico, social e cultural foi investigado em grávidas fármaco-dependentes nos Estados Unidos. Neste estudo as gestantes de cor branca, de origem não-hispânica, divorciadas ou solteiras e com baixo nível de escolaridade, apresentaram uma maior incidência na utilização da cocaína^{16,17}.

A prevalência da fármaco-dependência à cocaína na gravidez também foi constatada ser maior na faixa etária jovem (média de 27,1 anos de idade) e com baixo nível sócio-econômico¹⁸.

3.2. Repercussões maternas, fetais e neonatais.

Os efeitos adversos da cocaína sobre o binômio maternofetal responde pelo aumento de complicações obstétricas. O uso materno da cocaína está relacionado com a maior incidência de deslocamento prematuro da placenta e morbidade materna. Existe uma crença entre as usuárias que atribui à cocaína a capacidade de reduzir a duração do período de trabalho de parto¹⁹. Todavia não existe fundamento científico que substancie esta capacidade atribuída à droga.

Por seus efeitos simpaticomiméticos, a cocaína induz hipertensão arterial, com diminuição do fluxo sangüíneo útero-placentário, hipoxia fetal e prejuízo da homeostase fetal²⁰. A hipertensão arterial induzida pela cocaína nem sempre responde à terapia convencional para a hipertensão gravídica (pré-eclâmpsia), sendo considerada como um fator agravante do risco de descolamento prematuro da placenta (DPP), em idade gestacional precoce²¹. Quando a resposta hipertensiva está associada à trombocitopenia aguda e transitória, faz-se necessário o diagnóstico diferencial com a pré-eclâmpsia²².

Estudos experimentais conduzidos em ovelhas prenhas mostraram aumento significativo das respostas simpaticomiméticas à cocaína. Uma possível sensibilização de receptores alfa adrenérgicos, devido aos altos níveis de progesterona no período gestacional, seria o fator agravante das alterações cardiovasculares produzidas pela cocaína²³. Tam-

bém foram detectados em ovelhas prenhas tratadas com cocaína, níveis aumentados de noradrenalina (da ordem de 210%), atingido o feto na proporção de um oitavo (1/8) dos níveis maternos. As medidas de fluxo útero-placentário correspondentes mostraram uma diminuição significativa (em torno de 42%)²⁴.

É atribuído ao fator hormonal (progesterona) a sensibilização de receptores alfa adrenérgicos na musculatura lisa vascular coronariana⁵. Esta inferência foi investigada em ovelhas tratadas com progesterona e na presença da cocaína, detectando-se vasoconstrição das artérias coronarianas e diminuição da oferta de O₂ com repercussões para a musculatura miocárdica^{23,24}.

Pela própria alteração fisiológica inerente à gravidez, estas conclusões experimentais explicam o aumento dos riscos de complicações neurológicas e cardiovasculares na fármaco-dependência durante a gestação^{5,23-26}.

Por sua ação anestésica local, a cocaína interfere na condutância transmembrana ao íon sódio²⁷, propriedade esta que somada à estimulação adrenérgica, favorece a ocorrência de morte súbita ou precedida de convulsão, colapso cardiovascular e arritmias cardíacas. Adicionalmente, fibrilação ventricular, que por vezes é precedida de circuitos reentrantes, tem sido relatada^{28,29}. Em contrapartida, as deficiências de colinesterase, congênitas ou adquiridas (encontradas na gravidez), hepatopatias, desnutrição, interações medicamentosas e situações iatrogênicas (plasmaferese) podem dificultar a hidrólise plasmática da cocaína, agravando os efeitos sistêmicos⁷.

O uso da cocaína no período gestacional tem causado grande preocupação no âmbito médico por seus efeitos deletérios sobre o feto e o neonato. Há referência de estudo realizado com gestantes e seguido de acompanhamento pré-natal. Este estudo revelou, entre mães fármaco-dependentes, uma maior incidência de complicações maternas. Foi observado, também, que os respectivos neonatos apresentavam, ao nascimento, peso e estatura inadequados para a idade gestacional, menor diâmetro fronto-occipital, prematuridade, e, ainda, aumento da morbidade perinatal². Dentre esses, foi encontrado um neonato com mal formação do trato gênito-urinário: criptorquidía bilateral, hidronefrose bilateral, síndrome de "prune-belly" (abdomen globoso, com atrofia da musculatura abdominal) e reflexo de Moro exaltado. Esta anomalia foi atribuída ao uso de cocaína nas primeiras cinco semanas de gestação, quando o trato gênito-urinário se encontra em formação^{2,30}. Embora a possibilidade de teratogenicidade seja assunto controverso, há relatos de mal

formação con-gênita do trato gênito-urinário em neonatos do sexo feminino, caracterizada por anormalidade cloacal e hidronefrose acompanhada de masculinização da genitalia externa e atribuída^{31,32} à intensa vasoconstrição no território sangüíneo útero-placentário. Também tem sido atribuída à hidronefrose uma alteração do metabolismo do cálcio dos fetos expostos à cocaína, durante o período intra-útero³².

Outras anomalias têm sido associadas ao uso de cocaína na gestação, afetando o sistema nervoso central, cardiovascular e pulmonar³³. Foram detectadas alterações neurocomportamentais, pelo possível prejuízo no desenvolvimento do sistema nervoso central. Estas anomalias foram detectadas no período intra-uterino através da ultrassonografia e avaliação neurocomportamental intra-uterina³⁴. A exposição neonatal à cocaína vem sendo considerada como um fator predisponente à mal formação do sistema cardiovascular, alterações eletrocardiográficas (aumento da frequência cardíaca, presença de focos ectópicos ventriculares) e, possivelmente, também alterações anatômicas cardiopulmonares²⁵. Existe a hipótese de que a embriopatia atribuída à cocaína possa resultar da vasoconstrição útero-placentária, que deve ser levada em consideração no diagnóstico diferencial de crianças portadoras de mal formação congênitas³⁵.

Por outro lado, a utilização da cocaína pela mãe, 72 horas antes do parto, foi responsabilizada por acidente vascular cerebral isquêmico em neonato³⁶. Há também citação de anomalias congênitas, caracterizadas por assimetria corporal, devidas ao uso de cocaína na gravidez³⁵.

Alterações de função celular óssea e de metabolismo mineral foram observadas no rato, sugerindo que a longo prazo, a cocaína pode trazer consequências deletérias para o sistema esquelético³⁷.

Contribuem, ainda, para as seqüelas neonatais a imaturidade metabólica. A presença da benzoilmetilecgonina foi detectada no feto durante 4 a 5 dias, após o uso materno da cocaína^{2,24}. Em estudo recente, foram descritos 6 (seis) óbitos de crianças com teste toxicológico positivo para a cocaína e seus metabólitos, na mãe e neonatos³⁸.

4. Cocaína e anestesia

A crescente escalada do uso da cocaína na atualidade e a detecção de sua utilização durante a gestação ou previamente ao trabalho de parto merece uma acurada investigação por parte da equipe

médica.

Nestas circunstâncias, o uso da cocaína está particularmente afeto à anestesiologia, por interferir no procedimento anestésico, seja pelas alterações fisiológicas produzidas ou por interações medicamentosas com os agentes anestésicos rotineiramente utilizados.

Já nos referimos que a cocaína é, principalmente, metabolizada por esterases plasmáticas e hepáticas⁷. Neste sentido, bloqueadores despolarizantes devem contribuir para o aumento dos efeitos tóxicos da cocaína.

Raciocínio idêntico é válido para os anestésicos locais do tipo éster, que utilizam a mesma enzima (colinesterase) para sua hidrólise. Em contrapartida, os anestésicos locais tipo amida, podem contribuir para a somação dos efeitos convulsivantes da cocaína³⁹.

Agentes halogenados e endovenosos podem favorecer o aumento da toxicidade da cocaína. Experiências em cães demonstram um aumento do valor da concentração alveolar mínima (CAM) dose dependente, para o halotano⁴⁰, que os autores atribuem ao aumento do "turnover" das catecolaminas no SNC. A cetamina, agindo na recaptção de catecolaminas, tem efeito somatório simpaticomimético, tendo sido responsabilizada por graves arritmias cardíacas, em paciente fármaco-dependente. Também, um aumento das respostas cardiovasculares, durante o procedimento anestésico, foi atribuído à interação farmacológica entre cocaína e cetamina⁴¹.

4.1. Precauções e cuidados com a paciente obstétrica.

A utilização ilícita da cocaína na gravidez pode contribuir para o obscurecimento do quadro clínico por ocasião do ato anestésico. Neste sentido, o anestesiológico deve estar atento para esta intercorrência, evitando as interações medicamentosas. A fisiopatologia da gravidez pode mascarar os efeitos do uso da cocaína⁶. A condição hiperadrenérgica, característica da cocaína, foi responsabilizada como um fator contribuinte para confundir o diagnóstico de complicação obstétrica.

Há referência na literatura de dois casos, nos quais pacientes fármaco-dependentes apresentaram descolamento prematuro de placenta. Havendo suspeição de colapso cardiovascular, a terapêutica utilizada precipitou um quadro de edema agudo de pulmão, embora transitório⁶.

Conforme já referido, os efeitos sistêmicos determinados pelo uso da cocaína durante a gestação podem estar mascarados pelas alterações fisiológi-

cas inerentes à gravidez. Neste sentido, cabe à equipe médica, quando houver suspeição do uso de cocaína pela paciente, uma investigação sutil, porém insistente, uma vez que se deve ter em mente que em princípio "qualquer gestante pode ser uma fármaco-dependente da cocaína".

Embora as complicações resultantes do uso da cocaína seja, na atualidade, de fácil reconhecimento pelo aumento de emergências nos pronto-socorros, o tratamento ainda permanece controverso. Deve-se levar em conta a dualidade das propriedades farmacológicas, simpaticomiméticas e anestésica local, devendo o tratamento ser direcionado a combater a predominância das manifestações clínicas.

O tratamento das manifestações clínicas, predominantemente simpaticomiméticas, tem se direcionado para o uso de bloqueadores β -adrenérgicos. O esmolol, devido a sua especificidade bloqueadora seletiva de receptores β_1 -adrenérgico, é mais eficaz no controle do vasoespasmio periférico e coronariano^{28,42}. Esta característica se deve a sua curta ação, preservando, com isso, o efeito paradoxal, devido à não inibição da atividade alfa-adrenérgica, que pode agravar o quadro de vasoespasmio coronariano⁴².

Estudos experimentais, nos quais foi utilizado miocárdio de mamíferos, demonstraram que a cocaína aumenta os níveis intracelulares de cálcio⁴³. Desta investigação resultou a hipótese de sobrecarga intracelular de cálcio²⁸ na intoxicação pela cocaína. Entretanto, a utilização dos bloqueadores de canais de cálcio, em humanos, ainda requer comprovação⁴⁴.

Em contrapartida, a nifedipina, em experimentação animal, é capaz de proteger ratos submetidos à intoxicação com cocaína, de seus efeitos cardiovasculares, o mesmo tendo se verificado com a nicardipina⁴⁵. A nimodipina, experimentada em macacos, mostrou-se eficaz em prevenir arritmias cardíacas e hipertensão arterial⁴⁶, enquanto que o verapamil protegeu a fibrilação ventricular em cães intoxicados pela cocaína⁴⁷.

A combinação das propriedades adrenérgica e anestésica local (diminuição da condutibilidade cardíaca com bloqueios unidirecionais; depressão cardiovascular) pode agir sinergicamente com o componente simpaticomimético na intoxicação pela cocaína. Em cães⁴⁸, nos quais a cocaína foi administrada agudamente, o tratamento com solução hipertônica de NaCl e solução combinada de NaCl/Dextrana, mostrou um efeito sinérgico quanto ao componente simpaticomimético da cocaína. O uso de Dextrana 70, neste mesmo estudo experimental, contudo, reverteu a depressão cardiovascular, sem

que ocorresse sinergismo adrenérgico com a cocaína.

O componente anestésico local da cocaína responde, ao lado do efeito dopaminérgico, pela estimulação do sistema nervoso central, como as manifestações convulsivantes. Os benzodiazepínicos, agindo sobre o sistema límbico, constituem-se na terapêutica mais apropriada para o tratamento de convulsões induzidas pela cocaína. A esta vantagem, somam-se os efeitos ansiolíticos e o relaxamento muscular que os benzodiazepínicos induzem, o que representa um benefício adicional no tratamento da intoxicação pela cocaína⁴⁹.

A não existência de padrões de conduta para os procedimentos anestésicos nos pacientes fármaco-dependentes pressupõe que o anestesiológico, frente a qualquer potencial intoxicação pela cocaína, tenha consciência de que uma nova técnica de anestesia o está desafiando, e que requer conhecimentos da Farmacologia, da Clínica e mais que tudo, discer-

nimento no combate das complicações.

A par do problema médico da fármaco-dependência existe o aspecto econômico que diz respeito ao alto custo operacional do tratamento das complicações e sequelas materno-fetais. Em função disto, sugere-se a implementação de programa de prevenção e tratamento direcionado às mães fármaco-dependentes, cujos resultados práticos, seguramente, poderiam resultar em vantagens econômicas já no primeiro ano da implantação⁵⁰.

Valinetti EA, Simonetti MPB - Cocaína, Gravidez e Anestesia

Unitermos: COCAÍNA: abuso; COMPLICAÇÕES: materna, fetais, neonatais; INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA: agentes anestésicos, cocaína

AGRADECIMENTO

Ao Prof Dr João Garcia Leme pela revisão do texto.

REFERÊNCIAS

01. Adams EH, Duprel J - Cocaine pharmacologic effects and treatment of abuse. Grabowski J, ed 1984; 9-14, National Institute on Drug Abuse Research Monograph nº 50.
02. Chasnoff IJ, Burns WJ, Schnoll SH, Burns KA - Cocaine use in pregnancy N Engl J Med 1985; 313: 666-669.
03. Van Dyke C, Byck R - Cocaine Sci Am 1982; 246: 128-141.
04. Matta Chassin AA - Diagnóstico laboratorial da intoxicação aguda por cocaína: Aspecto Forense - São Paulo 1990; 12 (Tese de Mestrado, Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP).
05. Woods Jr JR, Plessinger MA - Pregnancy increases cardiovascular toxicity to cocaine. AM J Obstet Gynecol 1990; 162: 529-533.
06. Acker D Sachs BP, Tracey KJ, Wise WE - Abruptio placentae associated with cocaine use. Am J Obstet Gynecol 1983; 146: 220-221.
07. Fleming JA, Byck R, Barash PG - Pharmacology and therapeutic applications of cocaine. Anesthesiology 1990; 73: 518-531.
08. Dackis CA, Gold MS - New concepts in cocaine addiction: the dopamine depletion hypothesis. NeuSci Bioheav Rev 1985; 9: 469-477.
09. Hertting G, Axelrod J, Witby LG - Effects of drugs on the uptake and metabolism of H₃ norepinephrine. Pharmacol Exp Ther 1962; 134: 146-253.
10. Simpson RW - Pathogenesis of cocaine-induced ischemic heart disease. JAMA 1986; 256: 1800-1801.
11. Schachne JS, Roberts BH, Thopson PH - Coronary artery spasm and myocardial infarctation associated with cocaine use. N Engl J Med 1984; 310: 1665-1666.
12. Gunne LM, Jonsson J - Effects of cocaine administration on brain, adrenal and urinary adrenaline and noradrenaline in rats. Psychopharmacology 1964; 6: 125-129.
13. Nahas GG, Trouve R, Manger WM - Cocaine catecholamines and cardiac toxicity. Acta Anaesthesiol Scand 1990; 34: 77-81.
14. Schutzman DL, Frankenfield-Chernicoff M, Claterbang HE, Singer J - Incidence of intra uterine cocaine exposure in a suburban setting. Pediatrics 1991; 88: 825-827.
15. Kelly SJ, Walsh JH, Thompsom K - Birth outcomes, health problems, and neglect with prenatal exposure to cocaine. Pediatr-Nurs, 1991; 17: 130-136.
16. Berenson AB, Stiglich NJ, Wilkinson GS, Anderson GD - Drug abuse and other risk factors for physical abuse in pregnancy among non-Hispanic black and Hispanic women. Am J Obstet Gynecol 1991; 164: 1491-1496.

17. Streinssguth AP, Grant TM, Barr HM, Brown ZA, Martin JC, Mayock DE, Remy SL, Moore L - Cocaine and the use of alcohol and other drugs during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 1239-1243.
18. Graham K, Koren G - Characteristics of pregnant women exposed to cocaine in Toronto between 1985 and 1990 *Can Med Assoc J* 1991; 144: 563-568.
19. Dombrowski MP, Wolfe HM, Welch RA, Evans MI - Cocaine abuse is associated with abruptio placentae and decreased birth weight, but not shorter labor. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 139-141.
20. Woods Jr JR, Plessinger MA, Clark KE - Effect of cocaine on uterine blood flow and fetal oxygenation. *JAMA* 1987; 257: 957-961.
21. Flowers D, Clark JF, Westney LS - Cocaine intoxication associated with abruptio placentae. *J Natl-Med Assoc* 1991; 83: 230-232.
22. Abramowicz JS, Sherer DM, Woods Jr JR - Acute transient thrombocytopenia associates with cocaine abuse in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1991; 78: 499-501.
23. Plessinger MA, Woods Jr JR - Progesteron increases cardiovascular toxicity to cocaine in nonpregnant ewes. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 1659-1664.
24. Moore TR, Sorg J, Miller L, Key TC, Resnik R - Hemodynamic effects of intravenous cocaine on the pregnant ewes and fetus. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155: 883-888.
25. Ascher EK, Stauffer JCE, Gaasch WH - Coronary artery spasm, cardiac arrest transient electrocardiographic Q waves and stuned myocardium in cocaine associated acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1988; 61: 939-94 1.
26. Mathias DW - Cocaine-associated myocardial ischemia; rewiew of clinical and angiographic findings. *Am J Med* 1988; 81: 675-678.
27. Ritchie JM and Greene NM - Local anesthetics In *Pharmacological Basis of Therapeutics*, ed. by AG Gilman, L Goodman, TW Rall and F Murad: 302-321, Macmillan, New York, 1985.
28. Billman GE - Mechanisms responsible for the cardiotoxic effects of cocaine. *Faseb J* 1990; 4: 2469-2475.
29. Levy MN - Role of calcium in arrhythmogenesis. *Circulation* 1989; 80: IV 23-IV 30.
30. Mahalik MP, Gautieri RF, Mann Jr DE - Teratogenic potential of cocaine hydrochloride in CF-mice. *J Pharm Sci* 1980; 69: 703-706.
31. Petersen DS, Fish L, Cass AS - Twins with congenital deficiency of abdominal musculatura *J Urol* 1972; 107: 670-672.
32. Greenfield SP, Rutigliano E, Steinhhardt G, Elder JS Genitourinary tract malformations and maternal cocaine abuse *Urology* 1991; 37: 455-459.
33. Lipshultz SE, Frassica JJ, Orav EJ - Cardiovascular abnormalities in infants prenatally exposed to cocaine. *J Pediatr* 1991; 118: 44-51.
34. Hume Jr RF, O'Donnell KJ, Stanger CL, Killam AP, Gingras JL- In utero cocaine-exposure: observations of fetal behavioral state may predict neonatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 685-690.
35. Hannig VL, Phillips JA 3d. - Maternal cocaine abuse and anomalies: evidence for teratogenic effects of cocaine. *South Med J* 1991; 84: 498-499.
36. Chasnoff IJ, Bussey ME, Savich R, Stack CM - Perinatal cerebral infarctation and maternal cocaine use. *J Pediatr* 1986; 108: 456-459.
37. Seifert MF, Church MW - Long term effects of prenatal cocaine exposure on bone in rats. *Life Sci* 1991; 49: 569-574.
38. Sturner WQ, Sweeney KG, Callery RT, Haley NR - Cocaine babies: the scourge of the '90 s. *J Forensic Sci* 1991; 36: 34-39.
39. Soni N - Mechanisms of drug interactions drugs in anesthesia: Mechanisms of action. Edited by Feldman SA, Scurr CF, Patan W London, Edward Arnold, 1987; 408-427.
40. Stoelting RK, Creasser CW, Martz RC - Effect of cocaine administration on halothane MAC in dogs. *Anesth Analg* 1975; 54: 422-424.
41. Cremonesi E - Interação de cocaína com a anestesia. *Relato de um caso Rev Bras Anest* 1983; 33: 185-187.
42. Pollan S, Tadjiech M - Esmolol in the management of epinephrine and cocaine-induced cardiovascular toxicity. *Anesth Analg* 1989; 69: 663-664.
43. Hangue N, Perreau HC, Morgan JP - Effects of cocaine on intracellular Ca⁺² handling in mammalian myocardium. *Circulation* 1988; 79: II-359 (abstr).
44. Nahas GG - Treatment of cocaine-induced cardiovascular toxicity. *Anesthesiology* 1991; 75: 544.
45. Kambam JR, Franks JJ, Parris W, Naukam RJ, Wrigth W (Nashville) - Prophylactic administration of nicardipine protects from cocaine induced cardiorespiratory toxicity in rats. *Reg Anesth* 1991; 15: 1.
46. Manger WM, Nahas GG, Trouve R, Vinyard C, Goldeberg SR - Nimodipine as an antidote to cocaine induced cardiac changes in squirrel monkey. *Faseb J* 1989; 3: A (abstr).
47. Billman GE, Hoskins RS - Cocaine-induced ventricular fibrillation: protection afforded by the calcium antagonist verapamil. *Faseb J* 1988; 2: 2990-2995.
48. Simonetti MPB, Gil PEM, Kwasniewsk FH, Santos VA - Depressão cardiovascular induzida pela cocaína: efeitos das soluções hipertônicas de NaCl a 7,5%, hiperoncótica de NaCl/Dextrana 6% e Dextrana 70%. *Rev Bras Anest* 1992; 42: 137-143.
49. Gay GR - Clinical management of acute and chronic cocaine poisoning. *AM Emerg Med* 1982; 11: 562-752.
50. Phibbs CS, Bateman DA, Schwartz RM - The neonatal costs of maternal cocaine use. *JAMA* 1991; 226: 1521-1526.