Efeitos da Heroína nos Parâmetros Eletrocardiográficos

Effect of Heroin on Electrocardiographic Parameters

Ersin Yildirim,¹ Murat Selcuk,² Faysal Saylik,² Ferit Onur Mutluer,² Ozgur Deniz²
Umranıye Training and Research Hospital,¹ Istanbul - Turquia
Van Eğitim ve Araştırmaları Hastanesi,² Van – Turquia

Resumo

Fundamento: Atualmente, o vício em heroína é um problema de saúde preocupante, e as informações sobre os efeitos eletrocardiográficos da heroína são limitadas.

Objetivos: O objetivo do presente estudo é investigar os efeitos da dependência de heroína em parâmetros eletrocardiográficos.

Métodos: Um total de 136 indivíduos, incluindo 66 indivíduos que fumam heroína como grupo de estudo e 70 indivíduos saudáveis sem dependência de drogas como grupo de controle, foram incluídos no estudo. Indivíduos que injetam heroína foram excluídos. A avaliação eletrocardiográfica (ECG) dos usuários de heroína foi realizada e comparada com as do grupo controle. Além disso, os ECGs pré e pós-tratamento do grupo usuário de heroína foram comparados. Um valor de p<0,05 foi aceito como estatisticamente significativo.

Resultados: A frequência cardíaca (77,2±12,8 versus 71,4±11,2; p=0,02) foi maior no grupo usuário de heroína em comparação com o grupo controle. Os intervalos QT (341,50±25,80 versus 379,11±45,23; p=0,01), QTc (385,12±29,11 versus 411,3±51,70; p<0,01) e o intervalo do pico ao fim da onda T (Tpe) (65,41±10,82 versus 73,3±10,13; p<0,01) foram significativamente menores no grupo usuário de heroína. Nenhuma diferença foi observada entre os grupos com respeito às razões Tpe/QT e Tpe/QTc. Na análise de subgrupo do grupo usuário de heroína, os intervalos QT (356,81±37,49 versus 381,18±40,03; p<0,01) e QTc (382,06±26,41 versus 396,06±29,80; p<0,01) foram significativamente mais curtos no período pré-tratamento.

Conclusão: O vício em heroína afeta significativamente os intervalos de tempo QT, QTc e Tpe. Os efeitos de arritmia desses parâmetros já são conhecidos. Os parâmetros eletrocardiográficos desses indivíduos merecem mais atenção. (Arq Bras Cardiol. 2020; 115(6):1135-1141)

Palavras-chave: Heroína; Dependência de Heroína; Entorpecentes/toxicidade; Arritmias cardíacas/efeitos adversos; Síndrome de QT longo; Edema Pulmonar; Insuficiência Renal; Leucoencefalopatias.

Abstract

Background: Heroin addiction is currently a significant health problem, and information on the electrocardiographic effects of heroin is limited.

Objective: The aim of the present study is to investigate effects of heroin addiction on electrocardiographic parameters.

Methods: A total of 136 individuals, including 66 individuals who smoke heroin as the study group and 70 healthy individuals with no drug addiction as the control group, were included in the study. Individuals who inject heroin were excluded. Electrocardiographic (ECG) evaluation of those using heroin was performed and compared with those of the control group. In addition, pre-treatment and post-treatment ECG of the heroin group were compared. A p-value of <0.05 was accepted as statistically significant.

Results: Heart rate (77.2±12.8 versus 71.4±11.2; p=0.02) were found to be higher in the heroin group compared to the control group. QT (341.50±25.80 versus 379.11±45.23; p=0.01), QTc intervals (385.12±29.11 versus 411.3±51.70; p<0.01), and T peak to end time (Tpe) (65.41±10.82 versus 73.3±10.13; p<0.01) were significantly shorter in the heroin group. No difference was observed between the groups with regard to Tpe/QT and Tpe/QTc ratios. In the subgroup analysis of the heroin group, QT (356.81±37.49 versus 381.18±40.03; p<0.01) and QTc (382.06±26.41 versus 396.06±29.80; p<0.01) intervals were significantly shorter in the pre-treatment period.

Conclusion: Heroin addiction significantly affects the QT, QTc, and Tpe time intervals. The arrhythmia effects of these parameters are well known. More attention to the electrocardiographic parameters of these individuals should be given. (Arq Bras Cardiol. 2020; 115(6):1135-1141)

Correspondência: Ersin Yildirim
Umranıye Training and Research Hospital - Umranıye Eğitim ve Araştırma Hastanesi 34764, Istanbul – Turquia
E-mail: ersinyil44@gmail.com
Artigo recebido em 11/06/2019, revisado em 23/09/2019, aceito em 29/10/2019

DOI: https://doi.org/10.36660/abc.20190296
Introdução

A heroína, um depressor do sistema nervoso central (diacetilmorfinina), é um opióceo semissintético. A heroína é um opioide altamente utilizado, e o vício em heroína causa um prejuízo significativo para a sociedade em todo o mundo. A prevalência do uso de heroína aumentou nos últimos anos. A mortalidade entre os usuários de heroína varia entre 1 e 3%, e o método de tratamento mais eficaz para a dependência de heroína é a terapia de reposição de opioides.1,2 Seu principal efeito adverso é a dificuldade respiratória, que pode levar à morte. Com a perda de tolerância, a overdose de heroína pode ser fatal após um período de abstinência. As outras complicações da dependência da heroína, como edema pulmonar,3 choque,4 lesão miocárdica, insuficiência renal aguda,5 rabdomiólise6 e leucoencefalopatia,7 são descritas na literatura. Além disso, a heroína tem se mostrado eficaz na modulação vagal e regulação autonômica.8 No entanto, nosso conhecimento sobre os efeitos cardíacos da dependência de heroína é limitado, o que é um problema de saúde pública importante nesse aspecto. Além disso, há alguns estudos na literatura que mostram a relação entre heroína, toxicidade miocárdica e arritmias.9,10 Portanto, é essencial compreender as alterações no ECG dependentes de heroína. O objetivo do presente estudo é investigar os efeitos da dependência de heroína sobre os parâmetros eletrocardiográficos.

Métodos

Após a aprovação do Comitê de Ética, um total de 136 indivíduos foram incluídos no estudo, que incluiu 66 pacientes usuários de heroína via tabagismo e em terapia no Centro de Tratamento e Treinamento para Dependência de Álcool e Drogas, entre 2014 e 2017, como grupo de estudo, além de 70 indivíduos saudáveis sem dependência de drogas que não seja o tabaco como grupo controle. O grupo controle foi selecionado consecutivamente entre os pacientes que visitavam a clínica de cardiologia. A avaliação de ECG daqueles que usam heroína foi realizada e comparada com aqueles do grupo controle. Além disso, foi avaliado o ECG pré e pós-tratamento do grupo usuário de heroína. As características clínicas e demográficas dos pacientes, o estado e a duração da dependência da heroína foram coletados junto aos pacientes e seus prontuários no hospital. Apenas aqueles que fumavam heroína foram incluídos no estudo. Os registros eletrocardiográficos (ECG) dos pacientes foram obtidos com o dispositivo Schiller Cardiovit AT-102 plus, usando a derivação 12 padrão (calibração de 10 mm/mV e taxa de deslizamento de 25 mm/s) na primeira admissão no hospital. Somente os pacientes que recebiam heroína em até 12 horas após os registros de ECG obtidos foram incluídos no estudo. As medições do ECG dos intervalos QT e Tpe foram realizadas manualmente por dois cardiologistas especialistas, usando uma lupa para diminuir os erros de medição. As derivações 2 e V5 foram selecionadas para medir os intervalos QT e Tpe, respectivamente. A média dos três batimentos em cada derivação de ECG foi calculada. O intervalo QT é calculado como o intervalo do início do QRS ao fim da onda T. O intervalo Tpe é definido como o intervalo do pico da onda T ao fim da onda T. Os intervalos QTc foram calculados usando a fórmula de Bazett. O hemograma completo (HC) e os exames bioquímicos foram realizados com Beckman Coulter LH-750 e Beckman Coulter L × 20, respectivamente. Os resultados de cada paciente foram registrados. As avaliações ecocardiográficas de todos os pacientes foram feitas na primeira admissão ao hospital. Todos os participantes foram submetidos à avaliação ecocardiográfica 2D e Doppler (VIVID 3, General Electric, EUA) e a fração de ejeção do ventrículo esquerdo foi calculada usando as regras de Simpson modificadas. Os indivíduos que usaram heroína por via intravenosa, dependentes de álcool, aqueles com doenças das artérias coronárias, insuficiência cardíaca, distúrbios das válvulas cardíacas, arritmias conhecidas, hipertensão, doenças cardíacas congênitas, diabetes, insuficiência hepática ou renal, doença pulmonar obstrutiva crônica, doenças endócrinas, distúrbios metabólicos ou eletrolíticos, infecções agudas ou crônicas ou pacientes que tomaram medicamentos que podem afetar os intervalos QT e QTc foram excluídos do estudo.

Análise Estatística

A análise estatística foi realizada com os programas Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) para Windows 20 (IBM SPSS Inc., Chicago, Illinois) e Medcalc 11.4.2 (MedCalc Software, Mariakerke, Bélgica). A conformidade dos dados com a distribuição normal foi testada com o teste de Kolmogorov-Smirnov. As variáveis numéricas normalmente distribuídas foram expressas como média ± desvio padrão. Variáveis categóricas foram expressas em números e porcentagens. Para as comparações entre o grupo usuário de heroína e os grupos de controle, o teste-t não pareado foi usado. Os testes de qui-quadrado e exato de Fisher foram realizados para comparar variáveis categóricas. Para as comparações de ambos os períodos pré-tratamento e pós-tratamento, o teste de McNemar e amostras pareadas de teste t foram usados. Um valor de p <0,05 foi aceito como estatisticamente significativo.

Resultados

A distribuição da população estudada (n=136, idade média 30,40±9,58) foi a seguinte: 66 (48,52%) Heroína (+) e 70 (51,47%) Heroína (-). O sexo feminino correspondeu a 8,82% da população estudada. Não houve diferença significativa na distribuição da média de idade entre os grupos. No grupo usuário de heroína, a duração média do uso da heroína foi de cinco anos. Estatisticamente, não há diferenças significativas entre os grupos em relação ao sexo, tabagismo, fração de ejeção do ventrículo esquerdo e doença cerebrovascular. Nenhuma diferença foi determinada nas...
outras características demográficas e laboratoriais entre os dois grupos (Tabela 1).

A comparação dos achados eletrocardiográficos entre os grupos revelou que não houve diferença estatística entre os grupos em termos de período PR, alterações inespecíficas do segmento ST-onda T, duração do QRS e tempo de pico da onda R. No grupo usuário de heroína (+), os intervalos QT (341,50±25,80 versus 379,11±45,23, p<0,01) e QTc (385,12±29,11 versus 411,3±51,70, p<0,01) dos intervalos foram significativamente mais curtos do que o grupo usuário de heroína (-). O tempo T-pico até o T-final foi significativamente menor no grupo heroína (+), em comparação com o grupo heroína (-) (65,41±10,82 versus 73,3±10,13, p<0,01). Nenhuma diferença significativa foi observada entre os dois grupos em termos de razões Tpe/QT e Tpe/QTc (Tabela 2).

Um total de 16 pacientes completou o tratamento com sucesso. Na análise de subgrupo desse grupo, os intervalos QT (356,81±37,49 versus 381,18±40,03, p<0,01) e QTc (382,06±26,41 versus 396,06±29,80, p<0,01) foram significativamente mais curtos no período pré-tratamento. Nenhuma diferença foi determinada nos outros parâmetros eletrocardiográficos entre os períodos pré e pós-tratamento (Tabela 3).

**Discussão**

Atualmente, o vício em heroína é um problema de saúde preocupante, e as informações sobre os efeitos eletrocardiográficos da heroína são limitadas. Até onde sabemos, o presente estudo é o primeiro na literatura sobre alterações eletrocardiográficas dependentes de heroína. No estudo, mostramos que o vício em heroína afeta significativamente os intervalos de tempo QT, QTc e Tpe.

O vício em heroína é responsável por eventos cardíacos. O efeito do uso de heroína nas funções cardíacas foi investigado anteriormente em alguns estudos. O uso de heroína mostrou aumentar significativamente a taxa de anomalias das válvulas mitral e tricúspide. Demirkiran et al.,11 demonstraram que os canabinóides sintéticos afetaram negativamente a função ventricular esquerda, ao passo que a heroína não.12 O uso de heroína não parece ter efeito sobre as funções ventriculares esquerdas de acordo com os resultados desses estudos; por outro lado, irregularidades atriais e miocárdicas com amostra histopatológica13 e contagem de leucócitos miocárdicos intersticiais, contagem de linfócitos T e macrófagos promovem aumento de cinco vezes nas amostras.
miocárdicas. Os efeitos cardíacos da heroína não se limitam aos efeitos miotóxicos. Pavlidis et al., relataram que infarto do miocárdio pode ser observado, embora raramente, para o qual o mecanismo comum é desconhecido. Orlando et al., relataram redução subclínica da fração de ejeção do ventrículo esquerdo em 20 indivíduos dependentes de heroína. No entanto, esses estudos não fornecem informações sobre o efeito da dependência de heroína nos parâmetros eletrocardiográficos. Além disso, em estudos que investigaram os mecanismos de arritmias relacionadas à heroína e subsequentes mortes súbitas, o uso de heroína não só levou à infiltração miocárdica, mas também levou à displasia fibromuscular no nó sinusal, nó atrioventricular e vias de transmissão, e à infiltração de gordura. Os autores concluíram que essa pode ser a causa da arritmia relacionada à morte súbita em indivíduos dependentes de heroína. Portanto, revelar alterações no ECG dependentes de heroína tornou-se ainda mais importante.

Em um dos primeiros estudos sobre os efeitos eletrocardiográficos da dependência de heroína, Clauser et al., mostraram que os achados mais comuns foram alterações inespecíficas de ST-T em 17 pacientes; e taquicardia sinusal em 11 pacientes. No entanto, os parâmetros eletrocardiográficos como QT, QTc, tempo de Tpe e durações de QSR não foram examinados neste estudo. Em um relato de caso, os autores mostraram que a overdose de heroína é uma possível causa da lenocopia de Brugada. Embora alguns estudos tenham sido realizados em ratos e cães, não há muitas informações na literatura sobre eletrocardiogramas em humanos. No presente estudo, o vício em heroína mostrou diminuir significativamente o intervalo de tempo QT, QTc e Tpe. A síndrome do QT curto, como o prolongamento do QT, também é bem conhecida por sua associação a arritmias cardíacas graves e morte súbita cardíaca. Além disso, o intervalo Tpe foi proposto como um marcador não invasivo de risco arritmico. O intervalo do pico T ao final do T no eletrocardiograma (ECG) é uma medida da dispersão miocárdica da repolarização. Evidências crescentes sugerem que o intervalo Tpe pode predizer a suscetibilidade à arritmia em pacientes com várias doenças cardiovasculares. Marjamaa et al., concluíram que o alelo menor da variante comum rs7219669 está associado ao encurtamento do intervalo Tpe em duas populações de estudo independentes, sendo, portanto, um candidato a modular a suscetibilidade à arritmia em nível populacional. No presente estudo, o uso de heroína teve um efeito significativo sobre esses parâmetros importantes. Usuários de heroína apresentam redução da modulação vagal cardíaca, e a terapia com metadona aumentou a atividade vagal diretamente em indivíduos que tiveram recidiva recente de uso de heroína. Além dos achados inflamatórios aumentados do miocardíaco, também acreditamos que essa diminuição na atividade vagal possa ser responsável por alterações no ECG. A maioria dos estudos sobre dependência de heroína e ECG dizem respeito à metadona. A metadona é usada no tratamento da dependência de heroína, e um de seus efeitos conhecidos mais importantes é o prolongamento das durações QT e QTc. A metadona é um inibidor do canal iônico cardíaco KCNH2 e causa o prolongamento do intervalo QT. Em indivíduos dependentes de heroína, a metadona também é conhecida por prolongar o intervalo QT. No entanto, no grupo de usuários de heroína, esse resultado deve ser levado em consideração ao discutir o efeito de prolongamento do intervalo QT da metadona em pessoas dependentes de heroína. Embora o efeito da heroína nos canais de potássio seja desconhecido, o efeito na atividade vagal foi analisado. Com esses resultados, embora ela não seja responsável por todos os mecanismos de prolongamento do intervalo QT, acreditamos que a neutralização dos efeitos da heroína contribui significativamente para o prolongamento do QT. Com o presente estudo, não podemos explicar exatamente se o prolongamento QT é efeito direto da metadona ou o resultado da neutralização do efeito da heroína em estudos anteriores. Quando consideramos o assunto um novo ponto de vista, é um tema importante para orientar os demais estudos. Ainda assim, a metadona é um agonista opioide completo, e as mortes por overdose são um grande problema. A buprenorfina, um agonista opioide parcial, tem se tornado uma opção cada vez mais popular na prática clínica em nosso país e em todo o mundo. A buprenorfina é, provavelmente, o agente mais seguro devido à sua ação farmacológica única e foi declarada uma nova opção para o tratamento da dependência de heroína com menor potencial de abuso e baixo risco de overdose. Doses terapêuticas de buprenorfina mostraram não ter efeitos na duração de QT e QTc, e a buprenorfina em doses comumente utilizadas é uma alternativa adequada à metadona, no que diz respeito ao risco de prolongamento do intervalo QTc. Portanto, os indivíduos do presente estudo foram tratados...
com buprenorfina em vez de metadona. A buprenorfina não teve efeitos significativos nas durações de QT e QTc, o que foi uma das vantagens do presente estudo. Visto isso, observamos os efeitos da heroína no ECG com mais clareza. Quando olhamos para o subgrupo de tratamento, há uma mudança significativa nas durações de QT e QTc devido à interrupção do uso da heroína. Se esses indivíduos fossem tratados com metadona, seria muito difícil entender se esse efeito era devido à heroína ou à metadona. Infelizmente, assim como em outros países, a desvantagem mais importante nesse subgrupo é a proporção de pacientes que podem concluir o tratamento médico para dependência de heroína, insuficiente em nosso estudo.9 A maioria dos pacientes não conseguiu completar o tratamento, e é por isso que o número de indivíduos no subgrupo do estudo diminuiu significativamente. Embora tenha havido uma mudança significativa nos intervalos QT e QTc no grupo pós-tratamento, houve apenas um aumento numérico na duração do Tpe, o qual não atingiu significância estatística. Presumimos que isso seja devido ao número insuficiente de indivíduos que concluíram o tratamento. Porém, estudos com maior número de participantes são necessários para uma decisão definitiva sobre o assunto.

A heroína tem uma meia-vida extremamente curta no sangue (menos de cinco minutos) e é imediatamente convertida no metabólito ativo 6-acetilmorfina (6-AM), que é posteriormente metabolizado em morfina.12 Na urina, o metabólito ativo 6-AM pode ser detectado por um período mais longo, possivelmente até 12 horas.13 Portanto, foram incluídos no presente estudo pacientes que usaram heroína apenas nas últimas 12 horas. Por outro lado, quando a heroína é usada por via intravenosa, é administrada em conjunto com substâncias químicas adicionais, denominadas adulterantes (paracetamol, cafeína, difenidramina, metorfano, alprazolam, quetiapina, cloroquina, diltiazem, cocaína, procaína, lidocaína, quinina/quinidina, fenacetina e tiamina), e os potenciais efeitos cardíacos dessas substâncias complicam a avaliação dos efeitos eletrocardiográficos da heroína.14 Desa forma, para investigar os efeitos cardíacos da heroína apenas, excluímos aqueles que usaram heroína por injeção intravenosa. O presente estudo demostrou que o uso de heroína diminuiu significativamente os intervalos QT, QTc e Tpe independentemente do efeito dos adulterantes.

Limitações do Estudo
As principais limitações do presente estudo foram o desenho unicêntrico e o número relativamente menor de indivíduos.

Conclusão
O vício em heroína ateta significativamente os intervalos de tempo QT, QTc e Tpe. Os efeitos de arritmia desses parâmetros já são conhecidos. Os parâmetros eletrocardiográficos desses indivíduos merecem mais atenção. Tendo em vista que o conhecimento atual sobre os efeitos do uso de heroína nas funções cardíacas é limitado, o estudo do assunto é imprescindível para sua contribuição para a literatura. Ainda assim, estudos futuros com uma amostra maior são necessários para alcançar consenso e resultados concretos.

Contribuição dos Autores
Concepção e desenho da pesquisa: Yildirim E, Selcuk M, Saylik F, Deniz O; Obtenção de dados: Selcuk M, Saylik F, Mutluer FO, Deniz O; Análise e interpretação dos dados: Yildirim E, Deniz O; Análise estatística: Yildirim E, Saylik F, Mutluer FO; Redação do manuscrito: Yildirim E, Selcuk M; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Yildirim E, Selcuk M, Mutluer FO.

Potencial conflito de interesses
Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento
O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica
Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Referências

1. Hosztafi S, Fürst Z. Therapy in heroin addiction. Neuropsychopharmacol Hung. 2014;16(3):127-40.
2. Demaret I, Lemaître A, Ansseau M. Heroin. Rev Med Liege. 2013;68(5-6):287-93.
3. Morrison WJ, Wetherill S, Zyroff J. The acute pulmonary edema of heroin intoxication. Radiology. 1970;97(2):347–51.
4. Remskar M, Noc M, Leskovsek B, Horvat M. Profound circulatory shock following heroin overdose: Resuscitation. 1998;38(1):51–5.
5. Schwartzfarb L, Delaloye-Bischof A, Turini G, Perret C. Myocardial involvement in nontraumatic rhabdomyolysis following an opiate overdose. Schweiz Med Wochenschr. 1985;115(34):1166–70.
6. Yildirim E, Deniz O, Saylik F, Mutluer FO; Redação do manuscrito: Yildirim E, Selcuk M, Saylik F, Mutluer FO; Análise e interpretação dos dados: Yildirim E, Selcuk M, Saylik F, Deniz O; Obtenção de dados: Selcuk M, Saylik F, Deniz O; Análise estatística: Yildirim E, Saylik F, Mutluer FO; Redação do manuscrito: Yildirim E, Selcuk M; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Yildirim E, Selcuk M, Mutluer FO.

Concept and design of the study: Yildirim E, Selcuk M, Saylik F, Deniz O; Collection of data: Selcuk M, Saylik F, Mutluer FO, Deniz O; Analysis and interpretation of data: Yildirim E, Deniz O; Statistical analysis: Yildirim E, Saylik F, Mutluer FO; Manuscript writing: Yildirim E, Selcuk M; Critical review of the manuscript: Yildirim E, Selcuk M, Saylik F, Deniz O, Mutluer FO.
ARTIGO ORIGINAL

11. Pons-Lladó G, Carreras F, Borrás X, Cadafalch J, Fuster M, Guardia J, et al. Findings on Doppler echocardiography in asymptomatic intravenous heroin users. Am J Cardiol. 1992;69(3):238-41.

12. Demirkaran A, Albayrak N, Albayrak Y, Zorkun CS. Speckle-tracking strain assessment of left ventricular dysfunction in synthetic cannabinoid and heroin users. Anatol J Cardiol. 2018;19(6):388-393.

13. Paterna S, Di Pasquale P, Montaina G, Procacciati P, Antonia A, Scaglione R, et al. Effect of heroin and morphine on cardiac performance in patients with binge and perfused rabbit heart: evaluation of cardiac haemodynamics, myocardial enzyme activity and ultrastructure features. Cardiologia. 1991;36(10):811-5.

14. Dettmeyer R, Friedrich K, Schmidt P, Madae B. Heroin-associated myocardial damages—conventional and immunohistochemical investigations. Forensic Sci Int. 2009;187(1-3):42-6.

15. Pavlidis P, Deftereou TE, Karakasi MV, Papadopoulos N, Zisisopoulos A, Pagonopoulou O, et al. Intravenous Heroin Abuse and Acute Myocardial Infarction: Forensic Study. Am J Forensic Med Pathol. 2016;37(2):95-8.

16. Orlando E, Fantini A, D’Antuono G. Echocardiographic study of the left ventricle function in heroin dependence. Clin Ter. 1989;128(2):75-9.

17. Glauser FL, Downie RL, Smith WR. Electrocardiographic abnormalities in acute heroin overdose. Bull Nerc. 1977;29(1):85-9.

18. Ramfod M, Elhannali S, Mukherjee D. Brugada phenotype in concomitant ethanol and heroin overdose. Ann Noninvasive Electrocardiol. 2015;20(1):87-90.

19. Pereira R, Campuzano O, Sarquella-Brugada G, Cesar S, Iglesias A, Brugada J, et al. Short QT syndrome in pediatrics. Clin Res Cardiol. 2017;106(6):393-400.

20. Akdis D, Saguner AM, Medeiros-Domingo A, Schaller A, Balmer C, Steffel J, et al. Multiple clinical profiles of families with the short QT syndrome. Europace. 2018;20(11):f113-f121.

21. Viskin S, Zeltser D, Ish-Shalom M, Katz A, Gilkson M, Justo D, et al. Is idiopathic ventricular fibrillation a short QT syndrome? Comparison of QT intervals of patients with idiopathic ventricular fibrillation and healthy controls. Heart Rhythm. 2004;1(5):587-91.

22. Gupta P, Patel C, Patel H, Narayanawamy S, Malhotra B, Green JT, et al. Tip-e/QT ratio as an index of arrhythmogenesis. J Electrocardiol. 2008;41(6):567-74.

23. Marjamaa A, Oikarinen L, Porthan K, Ripatti S, Peloso G, Nowsenrtha PA, et al. A common variant near the KCNJ2 gene is associated with T-peak to T-end interval. Heart Rhythm. 2012;9(7):1099-103.

24. Hassamal S, Fernandez A, Moradi Rekabdarkolaee H, Pandurangi A. QTc Prolongation in Veterans With Heroin Dependence on Methadone Maintenance Treatment. Int J High Risk Behav Addict. 2015;4(2):e23819.

25. Ibister GK, Brown AL, Gill A, Scott AJ, Calver L, Dunlop AJ. QT interval prolongation in opioid agonist treatment: analysis of continuous 12-lead electrocardiogram recordings. Br J Clin Pharmacol. 2017;83(1):2274-82.

26. Katchman AN, McGruy KA, Kilbom MJ, Kornick CA, Manfredi PL, Woosley RL, et al. Influence of opioid agonists on cardiac human ether-a-go-go-related gene K(+) currents. J Pharmacol Exp Ther. 2002;303(2):688–94.

27. Weiss RD, Rao V. The Prescription Opioid Addiction Treatment Study: What have we learned. Drug Alcohol Depend. 2017 Apr 1;173 Suppl 1:S48-S54.

28. Rook EJ, van Ree JM, van den Brink W, Hillebrand, MJ, Huisema, AD, Hendriks, VM, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of high doses of pharmaceutically prepared heroin, by intravenous or by inhalation route in opioid-dependent patients. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2006;98(1):86–96.

29. Smith ML, Shimomura E, T. Summers, J, Paul, B.D., Nichols, D., Shippere, R., et al. Detection times and analytical performance of commercial urine opiate immunoassays following heroin administration. J Anal Toxicol. 2000;24(7):522-9.

30. Phillips KA, Hirsch GA, Epstein DH, Preston KL. Cardiac complications of unwitting co-injection of quinine/quinidine with heroin in an intravenous drug user. Gen Intern Med. 2012 Dec;27(12):1722-5.ng strain assessment of left ventricular dysfunction in synthetic cannabinoid and heroin users. Anatol J Cardiol. 2018;19(6):388-393. Speckle strain assessment of left ventricular dysfunction in synthetic cannabinoid and heroin users. Anatol J Cardiol. 2018;19(6):388-393.

31. Paterna S, Di Pasquale P, Montaina G, Procacciati P, Antonia A, Scaglione R, et al. Effect of heroin and morphine on cardiac performance in patients with binge and perfused rabbit heart: evaluation of cardiac haemodynamics, myocardial enzyme activity and ultrastructure features. Cardiologia. 1991;36(10):811-5.

32. Viskin S, Zeltser D, Ish-Shalom M, Katz A, Gilkson M, Justo D, et al. Is idiopathic ventricular fibrillation a short QT syndrome? Comparison of QT intervals of patients with idiopathic ventricular fibrillation and healthy controls. Heart Rhythm. 2004;1(5):587-91.

33. Marjamaa A, Oikarinen P, Porthan K, Ripatti S, Peloso G, Nowsenrtha PA, et al. A common variant near the KCNJ2 gene is associated with T-peak to T-end interval. Heart Rhythm. 2012;9(7):1099-103.

34. Hassamal S, Fernandez A, Moradi Rekabdarkolaee H, Pandurangi A. QTc Prolongation in Veterans With Heroin Dependence on Methadone Maintenance Treatment. Int J High Risk Behav Addict. 2015;4(2):e23819.
27. Whelan PJ, Remski K. Buprenorphine vs methadone treatment: A review of evidence in both developed and developing worlds. J Neurosci Rural Pract. 2012 Jan;3(1):45-50.

28. Isbister GK, Brown AL, Gill A, Scott AJ, Calver L, Dunlop AJ. QT interval prolongation in opioid agonist treatment: analysis of continuous 12-lead electrocardiogram recordings. Br J Clin Pharmacol. 2017;83(10):2274-82.

29. Harris SC, Morganroth J, Ripa SR, Thorn MD, Colucci S. Effects of buprenorphine on QT intervals in healthy subjects: results of 2 randomized positive- and placebo-controlled trials. Postgrad Med. 2017;129(1):69-80.

30. Stallvik M, Nordstrand B, Kristensen Ø, Bathe J, Skogvoll E, Spiget O. Corrected QT interval during treatment with methadone and buprenorphine—relation to doses and serum concentrations. Drug Alcohol Depend. 2013;129(1-2):88-93.

31. Weiss RD, Rao V. The Prescription Opioid Addiction Treatment Study: What have we learned. Drug Alcohol Depend. 2017 Apr 1;173 Suppl 1:S48-S54.

32. Rook, E.J, van Ree, J.M, van den Brink, W, Hillebrand, M.J, Huitema, A.D, Hendriks, VM, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of high doses of pharmaceutically prepared heroin, by intravenous or by inhalation route in opioid-dependent patients. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2006;98(1):86–96.

33. Smith, M.L., Shimomura, E.T., Summers, J., Paul, B.D., Nichols, D., Shippee, R., et al. Detection times and analytical performance of commercial urine opiate immunoassays following heroin administration. J Analyt Toxicol. 2000; 24(7):522–9.

34. Phillips KA, Hirsch GA, Epstein DH, Preston KL. Cardiac complications of unwitting co-injection of quinine/quinidine with heroin in an intravenous drug user. Gen Intern Med. 2012 Dec;27(12):1722-5.