

# Anestesia no Paciente Usuário de Cocaína\*

## Anesthesia in Cocaine Users

Ana Luft<sup>1</sup>, Florentino Fernandes Mendes, TSA<sup>2</sup>

### RESUMO

Luft A, Mendes FF — Anestesia no Paciente Usuário de Cocaína.

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** A cocaína é a droga ilícita mais freqüentemente associada a óbitos, e suas implicações perioperatórias nos pacientes agudamente intoxicados ou com história de uso crônico precisam ser bem conhecidas pelos anestesiológicos. O conhecimento da neurofisiologia, da farmacologia e das conseqüências fisiopatológicas decorrentes do uso da cocaína poderá facilitar o cuidado desses pacientes. O objetivo deste trabalho foi revisar as informações sobre a cocaína e suas interações com a anestesia.

**CONTEÚDO:** O artigo discute a farmacologia da cocaína, as conseqüências fisiopatológicas decorrentes do seu uso e as interações com a anestesia.

**CONCLUSÕES:** A compreensão e o reconhecimento precoce das complicações associadas ao uso de cocaína são essenciais para o manuseio adequado de pacientes usuários desta droga. O anestesiológico deve estar preparado, pois tanto as anestésias regionais quanto a geral apresentam riscos significativos nesses pacientes.

**Unitermos:** COMPLICAÇÕES: drogas ilícitas; DROGAS: cocaína.

### SUMMARY

Luft A, Mendes FF — Anesthesia in Cocaine Users.

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** Cocaine is the illicit drug most frequently associated with death, and the anesthesiologist should be aware of the perioperative complications of this drug in patients with acute intoxication or with a history of chronic use. The knowledge of the neurophysiology, pharmacology, and physiopathological consequences of cocaine abuse may facilitate the care

of these patients. The objective of this work was to review the information on cocaine and its interactions with anesthesia.

**CONTENTS:** This paper discusses the pharmacology, physiopathological consequences of cocaine use, and its interactions with anesthesia.

**CONCLUSIONS:** The knowledge and early recognition of the complications associated with the use of cocaine are essential for the adequate management of cocaine users. The anesthesiologist should be prepared because both regional and general anesthesia carry significant risks in those patients.

**Key Words:** COMPLICATIONS: illicit drugs; DRUGS: cocaine.

### INTRODUÇÃO

Vários fatores têm levado ao aumento do consumo de cocaína, incluindo a facilidade de administração, a disponibilidade, a pureza da droga, a redução do custo e a falsa percepção de que seu uso é seguro. A cocaína é a droga ilícita mais freqüentemente associada a óbitos<sup>1</sup>. As implicações perioperatórias de pacientes agudamente intoxicados ou usuários crônicos são bem conhecidas pelos anestesiológicos. Durante a avaliação pré-operatória, a história detalhada sobre o vício precisa ser obtida. A avaliação servirá para planejar o manuseio perioperatório e constitui-se em oportunidade para reduzir a ansiedade acerca da experiência operatória. O conhecimento da neurofisiologia, da farmacologia e das conseqüências fisiopatológicas decorrentes do uso da cocaína poderá facilitar o controle desses pacientes, durante a realização de procedimentos que necessitem de anestesia.

O objetivo deste trabalho foi revisar as informações sobre a cocaína e suas interações com a anestesia.

### HISTÓRICO

O termo *crack* vem sendo veiculado há pouco mais de 15 anos, mas o consumo dos produtos da cocaína é bastante antigo. Relatos sobre o uso das folhas do arbusto *Erythroxylon coca* (natural da América do Sul, na região Amazônica) foram encontrados em tribos peruanas 2.000 anos antes do descobrimento deste continente. A folha quando mascada libera baixas doses de cocaína, substância ativa da planta. Em 1862, Schroff e Demarle observaram que a cocaína produzia analgesia da língua e passaram a utilizá-la para o alívio da dor na laringe, o que contribuiu para popularizar seu uso na Inglaterra e na América<sup>2</sup>. Durante a década de 1880,

\*Recebido do (Received from) Serviço de Anestesia Santa Casa, CET/SBA Faculdade de Ciências Médicas de Porto Alegre

1. Anestesiológica; Pós-Graduada em Ciências Médicas da Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre (FFFCMPA), nível de Mestrado

2. Doutor em Medicina — Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo; Professor de Anestesiologia da FFFCMPA

Apresentado (Submitted) em 11 de maio de 2006  
Aceito (Accepted) para publicação em 24 de janeiro de 2007

Endereço para correspondência (Correspondence to):  
Dra. Ana Luft  
Rua Osmar Amaro de Freitas, 200 — Jardim Itu Sabará  
91210-130 Porto Alegre, RS  
E-mail: men.men@terra.com.br

© Sociedade Brasileira de Anestesiologia, 2007

Freud realizou experimentos com cocaína utilizando-a no tratamento do vício a opióides. Na mesma época, Carl Koller, oftalmologista vienense, introduziu a cocaína como anestésico local para procedimentos oftalmológicos. Em 1898, vários médicos utilizavam cocaína como anestésico local, em anestesia espinal <sup>2</sup>.

Na Europa, no fim do século XIX, o consumo por aspiração da apresentação em pó, por produzir maior efeito, ganhou dimensões de epidemia. Em 1914, em consequência das complicações associadas ao consumo, a cocaína foi proibida nas Américas e na Europa. A proibição surtiu importantes efeitos, pois o consumo só foi ressurgir no início da década de 1970, atingindo o seu pico em 1985, nos Estados Unidos, e cinco anos mais tarde no Brasil <sup>3</sup>. Estudos para avaliar o abuso de drogas no Brasil mostraram que, desde 1987, as internações hospitalares relacionadas à cocaína vêm aumentando. Constitui-se, nos últimos anos, na segunda causa de internação entre as drogas ilícitas, sendo suplantada somente pelo álcool <sup>4-7</sup>.

## FORMAS DE APRESENTAÇÃO

A cocaína é apresentada em duas formas, cloridrato (pó branco) e base livre (*crack*), feita com a combinação do cloridrato e um álcali (bicarbonato de sódio ou amônia). A forma cloridrato pode ser dissolvida em água e injetada por via venosa ou, mais comumente, usada por aspiração.

## FARMACOCINÉTICA

A cocaína é uma benzoilmetilecgonina, a ecgonina é um derivado tropina, componente semelhante à atropina e a escopolamina. Ela é o único anestésico local que ocorre naturalmente <sup>8</sup>. Após administração venosa, sua vida-média plasmática oscila entre 60 e 90 minutos, mas pode ser maior após a administração nasal ou oral <sup>9</sup>. Quando inalada, atinge a circulação encefálica entre 6 e 8 segundos e, por via venosa, entre 12 e 16 segundos. Seu uso através da via nasal causa intensa vasoconstrição, o que limita a absorção. Os picos de concentração plasmática são atingidos em 60 minutos e persistem por até 6 horas.

Cerca de 80 a 90% da cocaína é metabolizada. O metabolismo ocorre inicialmente no plasma por hidrólise do radical éster, o primeiro metabólito é ecgonina metil éster, que sofre degradação para benzoilecgonina, o principal metabólito urinário. Norcaide, outro metabólito, é produzido por desmetilação no fígado através do sistema citocromo P450. Permanecem inalterados 1 a 5% da substância e os metabólitos são excretados pela urina 6 a 14 horas após a administração <sup>2</sup>. Testes para verificar o uso de cocaína podem ser realizados por análise do sangue, da urina e do cabelo. O teste toxicológico urinário é o teste de referência. Identifica o metabólito benzoilecgonina que pode ser detectado de 4 a 48 horas após exposição à droga <sup>10</sup>.

## FARMACODINÂMICA

Os efeitos da cocaína podem ser explicados por sua ação em vários receptores. A cocaína bloqueia a recaptação de catecolaminas nos terminais pré-sinápticos de nervos simpáticos, o que resulta em acúmulo de catecolaminas na fenda sináptica e aumenta a estimulação de células receptoras. O efeito psicoestimulante pode ser explicado por sua capacidade de aumentar os níveis de dopamina, norepinefrina e serotonina no encéfalo <sup>11</sup>. A cocaína exerce seu efeito anestésico local bloqueando os canais de sódio nas células neuronais, o que impede a condução de impulsos nervosos. Os efeitos sistêmicos ocorrem como resultado da capacidade de, simultaneamente, aumentar os níveis de catecolaminas bem como bloquear a sua recaptação, o que leva a um agonismo contínuo em ambos os receptores alfa e beta <sup>12</sup>. A exposição à cocaína produz uma miríade de sinais e sintomas. A exposição aguda pode estar associada a hipertermia, hipertensão arterial, taquicardia, midríase, estupor e depressão respiratória e cardíaca, podendo também obscurecer a clássica resposta ao trauma e ao choque hemorrágico. No miócito cardíaco, ela diminui a velocidade de despolarização, a amplitude e a velocidade de condução do potencial de ação, podendo causar disritmias cardíacas e morte súbita <sup>2-13</sup>. O uso de cocaína leva à sensação de poder e infatigabilidade; em altas doses pode promover agitação, insônia, alucinações e convulsões <sup>14</sup>. O uso crônico está associado ao desenvolvimento de psicose e paranóia <sup>15</sup>. Ambas as formas de cocaína, cloridrato e base livre (*crack*), têm alto potencial de desenvolver o vício.

## ANESTESIA

O conhecimento e o reconhecimento precoce das complicações cardiovasculares relacionadas à cocaína são essenciais para seu manuseio adequado. Estudos em animais anestesiados sugerem que a administração parenteral de cocaína induz acúmulo periférico de norepinefrina e hipertensão arterial <sup>16</sup>. No entanto, novos estudos, em humanos não anestesiados, mostraram que o efeito hipertensivo da cocaína inalada é causado por um grande aumento do débito cardíaco coincidindo com vasoconstrição periférica e estimulação cardíaca simpática direta <sup>16</sup>. Assim, a razão pela qual o antagonista beta-adrenérgico pode precipitar crises hipertensivas, com risco de vida, quando usado para tratar toxicidade da cocaína é agora conhecida <sup>12</sup>. O uso isolado de antagonista beta-adrenérgico pode levar a maior agonismo alfa, com resultante piora da hipertensão arterial.

Após administração aguda, o rápido aumento da pressão arterial está associado a casos de morte súbita por hemorragia subaracnóide e a ruptura de aneurisma aórtico <sup>12</sup>. Taquicardia ventricular e morte súbita com fibrilação ventricular também estão bem documentadas. A etiologia mais comum é a isquemia secundária à sobrecarga cardíaca. Na anestesia geral, o problema mais freqüentemente observado

é a hipertensão arterial grave que ocorre durante a indução, a laringoscopia e a intubação traqueal. Fármacos como a cetamina, que aumentam as catecolaminas circulantes, e aqueles que sensibilizam o miocárdio à ação da epinefrina, como o halotano, devem ser evitados ou utilizados com extrema cautela.

Indivíduos que se apresentam em emergências com dor torácica não traumática precisam ser questionados sobre o uso de cocaína. Dissecção e ruptura da aorta, disritmias, miocardite e miocardiopatia dilatada devem ser consideradas em usuários com dor torácica<sup>17,18</sup>. A associação de cocaína, de infarto agudo do miocárdio (IAM) e de isquemia miocárdica foi primeiramente notada em 1982. O ECG desses pacientes pode ser anormal mesmo sem isquemia definitiva (ausência de IAM). Quarenta e três por cento dos usuários de cocaína com dor torácica sem infarto agudo do miocárdio possuem alterações eletrocardiográficas com critério para início de tratamento de reperfusão. A creatinocinase é elevada em 50% dos usuários sem isquemia. Provavelmente o aumento é secundário à rhabdomiólise, não sendo um bom indicador para isquemia. As concentrações de troponina sérica são mais sensíveis e específicas para detectar infarto do miocárdio. A patogênese da isquemia inclui oferta miocárdica de oxigênio fixo ou diminuído, vasoconstricção coronariana tanto em segmentos normais como nos ateroscleróticos, sendo, nestes últimos, mais pronunciada. Como resultado, usuários de cocaína com doença coronariana têm mais probabilidade de infarto do miocárdio, agregação plaquetária e formação de trombos. No entanto, cerca da metade dos pacientes usuários com infarto do miocárdio não apresentaram evidências de doença aterosclerótica coronariana em subseqüente angiografia. A letalidade da cocaína está relacionada ao aumento da captação máxima de oxigênio, com concomitante vasoconstricção coronariana. A demanda miocárdica de oxigênio é aumentada, e pode ocorrer isquemia miocárdica ou infarto. O efeito vasoconstritor coronariano ocorre primeiro por estimulação dos receptores alfa-adrenérgicos e pode ser revertido com antagonistas adrenérgicos, como a fentolamina, e exacerbados por antagonistas beta-adrenérgicos, como o propranolol. A vasodilatação contínua, especialmente no leito arterial coronariano, e a diminuição da atividade cardíaca simpática podem diminuir a morbidade cardíaca relacionada à cocaína<sup>16</sup>. A vasoconstricção arterial coronariana pode ser causada tanto pela cocaína como por seus metabólitos, o que explica por que a isquemia ou o infarto podem ocorrer várias horas após a ingestão da cocaína. Os agentes de primeira linha recomendados para o tratamento incluem oxigênio, aspirina, nitroglicerina e benzodiazepínicos. E, como segunda linha, verapamil, fentolamina, agentes trombolíticos ou angioplastia primária<sup>17</sup>. Os bloqueadores de canais de cálcio, em modelos animais, aumentam a toxicidade da cocaína, e sua utilização é questionável<sup>19</sup>.

O labetalol, que tem atividade bloqueadora alfa- e beta-adrenérgica, reverte hipertensão arterial causada pela coca-

ína, mas não tem efeito demonstrável no tratamento da vasoconstricção coronariana. O antagonismo de receptores beta-adrenérgicos é maior que seu efeito em receptores alfa-adrenérgicos<sup>20</sup>. O propranolol, por esse motivo, deve ser evitado. A associação de cocaína e de tabaco pode exacerbar os efeitos da cocaína no suprimento e na demanda miocárdica de oxigênio, por aumentar o produto da frequência cardíaca e da pressão arterial sistêmica e por diminuir o diâmetro de artérias coronárias doentes<sup>21</sup>. Outra combinação que freqüentemente leva ao óbito é a associação de álcool e cocaína, que produz um metabólito, o cocaetilenol, que também bloqueia a recaptção de dopamina na fenda sináptica, potencializando os efeitos sistêmicos da cocaína.

O uso crônico de cocaína pode causar hipertrofia de ventrículo esquerdo, disfunção sistólica, miocardiopatia dilatada e depressão miocárdica. Muitas disritmias e defeitos de condução são relatados com o uso de cocaína, mas o potencial disritmogênico da droga não está bem definido. Por ser um agente simpaticomimético, ela aumenta a irritabilidade ventricular e diminui o limiar para fibrilação<sup>17</sup>. A endocardite bacteriana é outro risco associado ao uso da droga (acesso venoso, adulterantes, aumento de frequência cardíaca e hipertensão arterial, que levam à disfunção valvar e vascular, predispondo à invasão bacteriana)<sup>22</sup>. Apesar da hipertensão arterial grave, que pode ocorrer durante indução anestésica e intubação traqueal, muitos anestesiológicos preferem a anestesia geral devido à possibilidade de aumento de toxicidade aos anestésicos locais e a hipovolemia relativa que acompanha o uso crônico de cocaína, bem como a trombocitopenia<sup>23</sup>. Devido à intensa vasoconstricção que se associa ao uso da droga, pacientes com trauma grave associado à hipovolemia podem apresentar pressão arterial média normal. A hipotensão arterial parece ser de maior magnitude na anestesia espinal, somado a isso a resposta à efedrina está diminuída por depleção dos estoques de norepinefrina<sup>11</sup>. Esse efeito é análogo à taquifilaxia que ocorre com repetidas doses de efedrina. Baixas doses de fenilefrina usualmente restauram a pressão arterial a valores normais<sup>24</sup>. A diminuição da contagem de plaquetas com o uso crônico da cocaína está bem descrita; se o usuário utilizar outras drogas como o álcool e opióides, também associadas à trombocitopenia, é necessário realizar contagem de plaquetas<sup>23,25</sup>. Várias teorias têm tentado explicar a trombocitopenia induzida pela cocaína. Elevados níveis de catecolaminas, como norepinefrina, causam vasoconstricção arterial direta; os agonistas alfa-adrenérgicos, ligam-se a receptores plaquetários e a ocupação destes receptores induz ativação plaquetária, sendo que a combinação de espasmo vascular arterial e ativação plaquetária, teoricamente, aumenta o risco de trombocitopenia no usuário de cocaína. Outras possíveis etiologias incluem supressão de medula óssea, resposta auto-imune com indução de anticorpos específicos anti-plaquetários, hiperesplenismo, hepatite crônica, sepse e AIDS<sup>26</sup>.

A cocaína também pode precipitar o surgimento de convulsões. Estas podem ocorrer por hipertermia aguda, secundá-

ria ao aumento da atividade muscular e a intensa vasoconstrição que impede a dissipação de calor corporal<sup>27</sup>. Estudos em animais mostraram que a cocaína, de maneira dose-dependente, afeta o centro termorregulador no hipotálamo, e pode causar alterações significativas na temperatura corporal<sup>28,29</sup>. Acidente vascular encefálico (AVE) isquêmico ou hemorrágico pode ocorrer secundário à isquemia por vasoespasmos, por trombose de artéria cerebral e vasculite, ou por ruptura de aneurisma e malformações vasculares<sup>30-33</sup>.

A cocaína apresenta efeito aditivo quando associada aos anestésicos locais, podendo desencadear toxicidade. O uso de anestesia regional com altas doses de anestésicos locais deve ser evitado, uma vez que a dose segura é impossível de se prever<sup>11</sup>. As convulsões relacionadas ao uso da cocaína são resistentes às medicações gabaérgicas e aos anticonvulsivantes que atuam nos canais de sódio ou cálcio. Fármacos, tradicionalmente considerados anticonvulsivantes, como os benzodiazepínicos, os barbitúricos, a fenitoína e os anestésicos inalatórios mostraram-se ineficazes em convulsões induzidas pela cocaína. As alterações fisiológicas relacionadas à cocaína podem ser tratadas com agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos como a dexmedetomidina e a clonidina, com antagonistas  $\alpha_1$  periféricos, como a fentolamina, com hidratação e com benzodiazepínicos<sup>18</sup>.

As complicações pulmonares secundárias ao uso da cocaína ocorrem em 25% dos usuários e se estendem desde crises de asma até hemorragias pulmonares fatais<sup>34</sup>. No trato respiratório são comuns, epistaxe, perfuração do septo nasal, úlceras orofaríngeas conseqüentes a vasoconstrição e necrose isquêmica<sup>34</sup>.

Como irritante direto da via aérea, a cocaína causa lesões às células do epitélio brônquico, estimulando e expondo os receptores vagais, causando broncoespasmo grave e exacerbando a asma<sup>35-37</sup>. Nos pulmões, a cocaína prejudica a função dos macrófagos alveolares e a produção de citocinas, que pode resultar em imunossupressão e complicações infecciosas<sup>38</sup>. Ativação de polimorfonucleares, resultando em súbita atividade inflamatória, pode ocorrer<sup>39</sup>. Inalações sustentadas podem provocar pneumotórax e pneumomediastino e estar associadas à diminuição da capacidade de difusão pulmonar, possivelmente pelo efeito vasoconstritor nos capilares pulmonares<sup>12</sup>. O edema pulmonar não cardiogênico, por toxicidade endotelial com aumento da permeabilidade celular, pode ocorrer<sup>34,35,39</sup>, e o aumento da resistência vascular pode causar insuficiência ventricular esquerda aguda, resultando em edema pulmonar cardiogênico<sup>2</sup>.

Dentre as complicações gastrointestinais do usuário de cocaína está a isquemia aguda, secundária à intensa vasoconstrição arterial e à redução no fluxo sanguíneo por estimulação de receptores  $\alpha$ -adrenérgicos que pode resultar em úlcera duodenal e perfuração, usualmente três dias após o uso da cocaína. As ações anticolinérgicas da cocaína produzem hipomotilidade, diminuição do tempo de esvaziamento gástrico e tempo prolongado de exposição ao ácido gástrico, o que contribui para a formação de úlcera<sup>40</sup>.

Em obstetrícia, o abuso de cocaína é particularmente problemático. O seu uso durante a gravidez está associado a emergências obstétricas e anestésicas. A gravidez aumenta a toxicidade cardiovascular da cocaína. Em gestantes, o fluxo sanguíneo uterino diminui durante a exposição. A hidralazina é utilizada para o tratamento da hipertensão arterial materna, mas não está demonstrado que restaure o fluxo sanguíneo uterino<sup>41</sup>. Em gestantes com eclampsia e pré-eclampsia pode ser muito difícil diferenciar as convulsões causadas pela cocaína. A combinação de hipertensão arterial, proteinúria e convulsões resultantes da utilização aguda de cocaína podem ser confundidas com eclampsia, e estudos laboratoriais são necessários para diferenciar as duas desordens<sup>42</sup>. O manuseio destas pacientes inclui o tratamento com sulfato de magnésio. Gestantes submetidas à cesariana freqüentemente referem dor durante a intervenção cirúrgica, mesmo sob adequada anestesia regional, necessitando complementação com opióides<sup>11</sup>. Resposta prolongada à succinilcolina pode ser observada em pacientes usuários crônicos, com baixos níveis de pseudocolinesterase. Em intoxicação aguda, a cocaína compete com a succinilcolina na metabolização pela pseudocolinesterase, resultando em diminuição do metabolismo de ambas<sup>43</sup>. A escolha da técnica anestésica deve ser individualizada levando em consideração as diversas manifestações clínicas do uso agudo ou crônico da cocaína.

A cocaína exerce seus efeitos em diversos receptores e por vários mecanismos, sendo difícil prever como ela irá interagir com fármacos que agem nos sistemas nervoso central e cardiovascular. A compreensão e o reconhecimento precoce das complicações são essenciais para o manuseio adequado. Tanto a anestesia geral quanto a regional têm riscos significativos, e o anestesiológista deve estar preparado para o controle adequado desses pacientes.

---

## **Anesthesia in Cocaine Users**

Ana Luft, M.D.; Florentino Fernandes Mendes, TSA, M.D.

### **INTRODUCTION**

Several factors are responsible for the increase in cocaine use, including the ease of administration, availability, purity of the drug, reduction in costs, and the false perception that its use is safe. Cocaine is the illicit drug most frequently associated with death<sup>1</sup>. Perioperative implications in patients with acute intoxication or chronic users are well known to the anesthesiologist. During the perioperative evaluation, a detailed history on drug abuse should be obtained. This evaluation will help planning the perioperative management and is an opportunity to reduce the anxiety about the surgery. The knowledge of the neurophysiological, pharmacological,

and physiopathological consequences of cocaine use may facilitate the control of these patients during procedures requiring anesthesia.

The objective of this paper was to review the information on cocaine and its interactions with anesthesia.

## HISTORY

The word *crack* has been used for a little over 15 years, but the use of cocaine products is very old. There are reports on the use of the leaves of the bush *Erythoxylon coca* (native to South America, in the Amazon region) on Peruvian tribes 2,000 years before the discovery of this continent. When chewed, the leaf releases low doses of cocaine, the active substance of the plant. In 1862, Schroff and Demarle observed that cocaine produced analgesia in the tongue and began to use it for the relief of laryngeal pain, contributing to popularize its use in England and the United States <sup>2</sup>. During the 1880's, Freud undertook experiments with cocaine, using it in the treatment of opioid addiction. At the same time, Carls Koller, a Viennese ophthalmologist, introduced cocaine as a local anesthetic for ophthalmologic procedures. In 1898, several physicians used cocaine as a local anesthetic in spinal anesthesia <sup>2</sup>.

In Europe, at the end of the 19<sup>th</sup> Century, since the aspiration of the white powder produced a greater effect, its consumption reached the proportion of an epidemic. In 1914, cocaine was prohibited in the Americas and Europe as a consequence of the complications associated with its use. The prohibition had important consequences, and its use only reappeared in the beginning of the 1970s, reaching a peak in 1985 in the United States, and five years later in Brazil <sup>3</sup>. Studies to evaluate the abuse of drugs in Brazil showed that, since 1987, hospital admissions related to cocaine have been increasing. In the last five years it represents the second cause of hospital admission among the illicit drugs, supplanted only by alcohol <sup>4-7</sup>.

## PRESENTATION

Cocaine comes in two forms, hydrochloride (white power) and freebase (crack), made by the combination of the hydrochloride and alkali (sodium bicarbonate or ammonium). The hydrochloride can be dissolved in water and injected intravenously or, more commonly, used by inhalation.

## PHARMACOKINETICS

Cocaine is a benzoylmethylecgonine; ecgonine is a tropine derivative, a component similar to atropine and scopolamine. It is the only naturally occurring local anesthetic <sup>8</sup>. After intravenous administration, its plasma half-life varies from 60 to 90 minutes, but it can be longer after nasal or oral administration <sup>9</sup>. When inhaled, it reaches the brain circulation in 6 to 8 seconds, and intravenously in 12 to 16 seconds. Its

nasal use causes severe vasoconstriction, what limits absorption. The peak plasma concentration is achieved in 60 minutes and persists for up to 6 hours.

Approximately 80 to 90% of cocaine is metabolized. Metabolisms start in the plasma by hydrolysis of the ester radical; ecgonine methyl ester is the first metabolite, being degraded to bezoylecgonine, the main urine metabolite. Norcaide, another metabolite, is produced by demethylation in the liver through the cytochrome P450 system. From 1 to 5% of the active substance remain unchanged, and the metabolites are eliminated in the urine 6 to 14 hours after administration <sup>2</sup>. Tests to detect the use of cocaine can be performed in the blood, urine, and hair. The urine toxicological test is the test of reference. It identifies the metabolite bezoylecgonine, which can be detected 4 to 48 hours after exposure to the drug <sup>10</sup>.

## PHARMACODYNAMICS

The effects of cocaine can be explained by its action on several receptors. Cocaine blocks the reuptake of catecholamines in the sympathetic pre-synaptic receptors, resulting in accumulation of catecholamines in the synaptic cleft, and increased stimulation of receptor cells. The psychostimulating effect can be explained by its capacity to increase the levels of dopamine, norepinephrine, and serotonin in the brain <sup>11</sup>. Cocaine exerts a local anesthetic effect by blocking the sodium channels in neurons, which blocks the transmission of nervous impulses. The systemic effects result from its ability to simultaneously increase the levels of catecholamines and to block its reuptake, leading to a continual antagonism of both alpha and beta receptors <sup>12</sup>. The exposure to cocaine produces a myriad of signs and symptoms. Acute exposure can be associated with hyperthermia, hypertension, tachycardia, mydriasis, stupor, and respiratory and cardiac depression, and it can also inhibit the classical response to trauma and hemorrhagic shock. In the myocardial cell, it decreases the speed of depolarization, the amplitude and speed of conduction of the action potential, causing cardiac arrhythmias and sudden death <sup>2-13</sup>. The use of cocaine brings a feeling of power and infatigability; in high doses, it causes agitation, insomnia, hallucination, and seizures <sup>14</sup>. The chronic use is associated with the development of psychosis and paranoia <sup>15</sup>. Both presentations of cocaine, the hydrochloride and free-base (crack), have a highly addictive potential.

## ANESTHESIA

The knowledge and early recognition of the cardiovascular complications related to cocaine are essential for their proper management. Studies in anesthetized animals suggest that the parenteral administration of cocaine induces the peripheral accumulation of norepinephrine and hypertension <sup>16</sup>. However, recent studies in non-anesthetized humans sho-

wed that the hypertensive effect of inhaled cocaine is caused by a large increase in cardiac output coinciding with the peripheral constriction and direct sympathetic cardiac stimulation<sup>16</sup>. Thus, the reason why beta-adrenergic antagonists may precipitate hypertensive crisis, which may lead to death, when used to treat cocaine toxicity is now known<sup>12</sup>. The isolated use of beta-adrenergic antagonists may increase alpha agonist action, worsening the hypertension.

After acute administration, the rapid increase in blood pressure is associated with sudden death caused by subarachnoid hemorrhage and rupture of aortic aneurism<sup>12</sup>. Ventricular tachycardia and sudden death with ventricular fibrillation have also been documented. The most common etiology is ischemia secondary to cardiac overload. In general anesthesia, the most frequent problem is severe hypertension, which occurs during induction, laryngoscopy, and tracheal intubation. Drugs, such as ketamine, that increase the levels of circulating catecholamines, and those that sensitize the myocardium to the actions of epinephrine, such as halothane, should be avoided or used with extreme caution.

Individuals admitted to emergency rooms with non-traumatic chest pain should be questioned about cocaine use. Aortic dissection and rupture, arrhythmias, myocarditis, and dilated cardiomyopathy should also be considered in patients complaining of thoracic pain<sup>17,18</sup>. The association of cocaine, myocardial infarction (MI), and myocardial ischemia was noticed initially in 1982. The ECG in those patients may be abnormal even without patent ischemia (absence of MI). Forty-three percent of cocaine users with chest pain without myocardial infarction present electrocardiographic changes as criteria to start reperfusion treatment. Creatinophosphokinase is elevated in 50% of cocaine users without ischemia. This increase is probably secondary to rhabdomyolysis, and is not a good indicator of ischemia. The concentrations of serum troponin are more sensitive and specific to detect myocardial infarction. The pathogenesis of ischemia includes fixed or decreased oxygen myocardial delivery, vasoconstriction of the coronary vessels, both in normal and atherosclerotic segments, which is more pronounced in the latter. As a result, cocaine users with coronary heart disease are more prone to myocardial infarction, platelet aggregation, and thrombi formation. However, angiography in approximately half of cocaine users with myocardial infarction does not show evidence of atherosclerotic disease. The lethality of cocaine is related to the increase the maximal uptake of oxygen associated with coronary vasoconstriction. The myocardial demand of oxygen is increased, which may lead to ischemia or infarction. The vasoconstriction of coronary vessels occurs first by stimulation of alpha-adrenergic receptors and can be reversed by adrenergic antagonists, such as phentolamine, and exacerbated by beta-adrenergic antagonists, such as propranolol. Continual vasodilation, especially in the coronary vessels, and reduction in sympathetic cardiac activity may decrease the cardiac morbidity related to

cocaine<sup>16</sup>. Coronary artery vasoconstriction can be caused both by cocaine and its metabolites, explaining why ischemia or infarction may occur several hours after cocaine use. First line agents recommended for the treatment include oxygen, aspirin, nitroglycerine, and benzodiazepines. And, as second line agents, verapamil, phentolamine, thrombolytic agents, or primary angioplasty<sup>17</sup>. In animal models, calcium channel blockers increase cocaine toxicity and its use is questionable<sup>19</sup>. Labetolol, which has alpha and beta-blocking properties, reverts the hypertension caused by cocaine, but has no demonstrable effect on coronary vasoconstriction. The antagonism of beta-adrenergic receptors is greater than its effects on alpha-adrenergic receptors<sup>20</sup>. For this reason, one should avoid using propranolol. The association between cocaine and tobacco can exacerbate the effects of cocaine on myocardial oxygen supply and demand by increasing cardiac frequency and systemic blood pressure and decreasing the caliber of diseased coronary arteries<sup>21</sup>. Alcohol and cocaine, which produce the metabolite cocaethylene that also blocks the reuptake of dopamine in the synaptic cleft, potentiating the systemic effects of cocaine, is another combination that frequently causes death.

The chronic use of cocaine can cause left ventricular hypertrophy, systolic dysfunction, dilated cardiomyopathy, and myocardial depression. Several arrhythmias and conduction defects related to cocaine use have been reported, but the arrhythmogenic potential of the drug has not been defined. Being a sympathicomimetic agent, it increases ventricular irritability and decreases the fibrillation threshold<sup>17</sup>. Bacterial endocarditis is another risk associated with the use of this drug (venous access, contaminants, increased heart rate, and hypertension, which cause valvular and vascular dysfunction, predisposing to bacterial invasion)<sup>22</sup>. Despite the severe hypertension that might follow anesthetic induction and tracheal intubation, several anesthesiologists prefer to use general anesthesia due to the possibility of increased toxicity of local anesthetics and relative hypovolemia related to the chronic use of cocaine, as well as thrombocytopenia<sup>23</sup>. Due to the severe vasoconstriction associated with the use of this drug, patients with severe trauma associated with hypovolemia may have normal mean arterial pressure. Hypotension seems to be more pronounced with spinal anesthesia, and the response to ephedrine is reduced secondary to the depletion of norepinephrine stores<sup>11</sup>. This effect is analogous to the tachyphylaxis that occurs after repeated doses of ephedrine. Low doses of phenylephrine usually restore blood pressure to normal levels<sup>24</sup>. The reduction in platelet count with chronic cocaine use has been described; if the individual uses other drugs, such as alcohol and opioids, which are also associated with thrombocytopenia, one should request a platelet count<sup>23,25</sup>. Several theories have tried to explain the thrombocytopenia induced by cocaine. Elevated catecholamine levels, such as norepinephrine, cause direct arterial vasoconstriction; alpha-adrenergic agonists bind to receptors on the platelets, activating them and, in

theory, the combination of arterial vasospasm and platelet activation increases the risk of thrombocytopenia in cocaine users. Other possible etiologies include bone marrow depression, autoimmune response with antiplatelet antibodies, hypersplenism, chronic hepatitis, sepsis, and AIDS<sup>26</sup>. Cocaine could also precipitate seizures. They might be secondary to acute hyperthermia, to an increase in muscular activity, and to the severe vasoconstriction that hinders dissipation of body heat<sup>27</sup>. Animal studies demonstrated that cocaine a dose-dependent effect on the thermoregulator center in the hypothalamus, causing significant changes in body temperature<sup>28,29</sup>. There might be ischemic or hemorrhagic strokes secondary to vasospasm, thrombosis of the cerebral artery, and vasculitis, or by rupture of an aneurysm or vascular malformations<sup>30-33</sup>.

Cocaine increases the effects of local anesthetics, which might lead to intoxication. Regional anesthesia with high doses of local anesthetics should be avoided, since it is impossible to predict a safe dose<sup>11</sup>. Seizures related to cocaine use are resistant to gabaergic and antiseizure drugs that exert their effects through sodium or calcium channels. Traditional antiseizure drugs, such as benzodiazepines, barbiturates, phenytoin, and inhalational anesthetics, have proved ineffective in the treatment of cocaine-induced seizures. The physiological changes related to cocaine can be treated with  $\alpha_2$ -adrenergic agonists, such as dexmedetomidine and clonidine, with peripheral  $\alpha_1$ -antagonists, such as phentolamine, with hydration, and with benzodiazepines<sup>18</sup>. Pulmonary complications secondary to cocaine use affect approximately 25% of the individuals, varying from asthma exacerbations to fatal pulmonary hemorrhage<sup>34</sup>. Epistaxis, perforation of the nasal septum, oropharyngeal ulcers secondary to vasoconstriction and ischemic necrosis, are frequent in the respiratory tract<sup>34</sup>.

As a direct irritant of the airways, cocaine damages bronchial epithelial cells, stimulating and exposing vagal receptors, causing severe bronchospasm, and exacerbating asthma<sup>35-37</sup>. In the lungs, cocaine impairs the function of alveolar macrophages and the production of cytokines, which might result in immunosuppression and infectious complications<sup>38</sup>. The activation of polymorphonuclear cells, resulting in sudden inflammation, might also occur<sup>39</sup>. Sustained inhalation might cause pneumothorax and pneumomediastinum, and could be associated with a reduction in pulmonary diffusion, possibly due to the vasoconstriction of pulmonary capillaries<sup>12</sup>. Non-cardiogenic pulmonary edema due to endothelial toxicity, with increased cellular permeability, might occur<sup>34,35,39</sup> and the increase in vascular resistance might cause acute left ventricular failure, resulting in cardiogenic pulmonary edema<sup>2</sup>. Among the gastrointestinal complications in cocaine users are acute ischemia secondary to severe arterial vasoconstriction and reduction in blood flow secondary to the stimulation of  $\alpha$ -adrenergic receptors, which could lead to duodenal ulcer and perforation, usually three days after the exposure to the drug. Its anticholinergic action causes hypomotility, an

increase in gastric emptying, and prolonged exposure to gastric acid, which contributes to ulcer formation<sup>40</sup>.

Cocaine abuse is particularly problematic in obstetrics. Its use during pregnancy is associated with obstetric and anesthetic emergencies. Pregnancy increases the cardiovascular toxicity of cocaine. In pregnant women, uterine blood flow is decreased during the exposure to cocaine. Hydralazine is used for the treatment of maternal hypertension, but it has not been demonstrated that it restores uterine blood flow<sup>41</sup>. It can be very difficult to differentiate convulsions caused by cocaine in pregnant women with eclampsia and preeclampsia. The combination of hypertension, proteinuria, and seizures secondary to the acute use of cocaine can be mistaken by eclampsia, and laboratory exams are necessary to make the differential diagnosis<sup>42</sup>. The management of these patients includes treatment with magnesium sulfate. Parturients undergoing cesarean sections frequently complain of pain during the surgery, even under adequate regional anesthesia, and need complementary analgesia with opioids<sup>11</sup>. Prolonged response to succinylcholine can also be observed in chronic cocaine users, with low levels of pseudocholinesterase. In the acute intoxication, cocaine competes with succinylcholine for metabolism by pseudocholinesterase, decreasing the metabolism of both<sup>43</sup>. The choice of anesthetic technique should be individualized, taking into consideration the several clinical manifestations of acute and chronic cocaine abuse.

Cocaine exerts its effects in several receptors and by several mechanisms, and it is difficult to predict how it will interact with drugs that act on the central nervous system and cardiovascular system. The understanding and early recognition of complications are essential for the adequate management. Both general and regional anesthesia have significant risks, and the anesthesiologist should be prepared to adequately manage these patients.

## REFERÊNCIAS — REFERENCES

1. Lange RA, Hillis LD — Cardiovascular complications of cocaine use. *N Engl J Med*, 2001;345:351-358.
2. Gay GR, Inaba DS, Sheppard CW, et al. — Cocaine: history, epidemiology, human pharmacology, and treatment. *Clin Toxicol*, 1975;8:149-178.
3. Calatayud J, Gonzalez A — History of the development and evolution of local anesthesia since the coca leaf. *Anesthesiology*, 2003;98:1503-1508.
4. Secretaria Nacional Antidrogas — Conversando sobre cocaína e crack. Disponível em: [www.clickvida.org.br/conversandosobre.htm](http://www.clickvida.org.br/conversandosobre.htm). Acessado em: abril de 2006.
5. Galduróz JCF — Uso e abuso de drogas psicotrópicas no Brasil. *Rev IMESC*, 2001;3:37-42.
6. Carlini EA, Nappo AS, Galduróz JCF — A cocaína no Brasil ao longo dos últimos anos. *Rev ABP-APAL*, 1993;15:121-127.
7. Noto AR, Carlini EA — Internações hospitalares provocadas por drogas: análise de sete anos consecutivos (1987-1993). *Rev ABP-APAL*, 1995;17:107-114.
8. Shanti CM, Lucas CE — Cocaine and the critical care challenge. *Crit Care Med*, 2003;31:1851-1859.

09. Karan LD, Benowitz NL — Substance Abuse: Dependence and Treatment, em: Carruthers SG, Hoffman BB, Melmon KL et al. — Melmon and Morrelli's Clinical Pharmacology, 4<sup>th</sup> Ed. New York, McGraw-Hill, 2000;1053-1086.
10. Schindler CW, Tella SR, Erzouki HK et al. — Pharmacological mechanisms in cocaine's cardiovascular effects. Drug Alcohol Depend, 1995;37:183-191.
11. Bloomstone JA — The drug-abusing parturient. Int Anesthesiol Clin, 2002;40:137-150.
12. Steadman JL, Birnbach DJ — Patients on party drugs undergoing anesthesia. Curr Opin Anaesthesiol, 2003;16:147-152.
13. Boghdadi MS, Henning RJ — Cocaine: pathophysiology and clinical toxicology. Heart Lung, 1997;26:466-483.
14. Hollister LE — Drugs of Abuse, em: Katzung BG — Basic and Clinical Pharmacology. Norwalk, CT, Appleton & Lange, 1992; 437-449.
15. O'Brien CPO — Drug Addiction and Abuse, em: Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG — Goodman's and Gilman's: the Pharmacologic Basis of Therapeutics, 10<sup>th</sup> Ed. New York, McGraw-Hill, 2000;621-642.
16. Tuncel M, Wang Z, Arbiqúe D et al. — Mechanism of the blood pressure-raising effect of cocaine in humans. Circulation, 2002; 105:1054-1059.
17. Vasica G, Tennant CC — Cocaine use and cardiovascular complications. MJA 2002;177:260-262.
18. Whittington R, Virag L, Vulliemoz Y et al. — Dexmedetomidine increases the cocaine seizure threshold in rats. Anesthesiology, 2002;97:693-700.
19. Derlet RW, Albertson TE — Potentiation of cocaine toxicity with calcium channel blockers. Am J Emerg Med, 1989;7:464-468.
20. Hollander JE — The management of cocaine-associated myocardial ischemia. N Engl J Med 1995;333:1267-1271.
21. McGoldrick KE — Cardiovascular complications of cocaine use. Surv Anesthesiol, 2002;46:239-240.
22. Chambers HF, Morris DL, Tauber MG et al. — Cocaine use and the risk for endocarditis in intravenous drug users. Ann Intern Med 1987;106:833-6.
23. Burday MJ, Martin SE — Cocaine-associated thrombocytopenia. Am J Med, 1991;91:656-660.
24. Kuczkowski KM — The cocaine abusing parturient: a review of anesthetic considerations. Can J Anaesth, 2004;51:145-154.
25. Orser B — Thrombocytopenia and cocaine abuse. Anesthesiology, 1991;74:195-196.
26. Gershon RY, Fisher AJ, Graves WL — The cocaine-abusing parturient is not at an increased risk for thrombocytopenia. Anesth Analg, 1996;82:865-866.
27. Dhuna A, Pascual-Leone A, Langendorf F et al. — Epileptogenic properties of cocaine in humans. Neurotoxicology, 1991;12: 621-626.
28. Fahim I, Ismail M, Osman OH — Hypothermic effect of cocaine in rats. West Afr J Pharmacol Drug Res, 1975;2:48-56.
29. Long SF, Davis WM, Waters IW — Additive hypothermic effects of cocaine and nicardipine in guinea-pigs. Gen Pharmacol, 1994;25:1585-1590.
30. Qureshi AI, Akbar MS, Czander E et al. — Crack cocaine use and stroke in young patients. Neurology 1997;48:341-345.
31. Merkel PA, Koroshetz WJ, Irizarry MC et al. — Cocaine-associated cerebral vasculitis. Semin Arthritis Rheum, 1995; 25:172-183.
32. Aggrawal SK, Williams V, Levine SR et al. — Cocaine-associated intracranial hemorrhage: absence of vasculitis in 14 cases. Neurology, 1996;46:1741-1743.
33. Nolte KB, Brass LM, Fletterick CF — Intracranial hemorrhage associated with cocaine abuse: a prospective autopsy study. Neurology, 1996;46:1291-1296.
34. Cruz R, Davis M, O'Neil H, et al. — Pulmonary manifestations of inhaled street drugs. Heart Lung, 1998;27:297-305.
35. Albertson TE, Walby WF, Derlet RW — Stimulant-induced pulmonary toxicity. Chest, 1995;108:1140-1149.
36. Haim DY, Lippmann ML, Goldberg SK et al. — The pulmonary complications of crack cocaine: a comprehensive review. Chest, 1996;107:233-240.
37. Tashkin DP, Kleerup EC, Koyal SN et al. — Acute effects of inhaled and i.v. cocaine on airway dynamics. Chest, 1996;110:904-910.
38. Baldwin GC, Tashkin DP, Buckley DM et al. — Marijuana and cocaine impair alveolar macrophage function and cytokine production. Am J Respir Crit Care Med, 1997;156:1606-1613.
39. Baldwin GC, Buckley DM, Roth MD et al. — Acute activation of circulating polymorphonuclear neutrophils following in vivo administration cocaine. A potential etiology for pulmonary injury. Chest, 1997;111:698-705.
40. Herrine SK, Park PK, Wechsler RJ — Acute mesenteric ischemia following intranasal cocaine use. Dig Dis Sci, 1998;43:586-589.
41. Vertommen JD, Hughes SC, Rosen MA et al. — Hydralazine does not restore uterine blood flow during cocaine-induced hypertension in the pregnant ewe. Anesthesiology 1992;76:580-587.
42. Kuczkowski KM — Caesarean section in a cocaine-intoxicated parturient: regional vs. general anaesthesia? Anaesthesia, 2003;58:1042-1043.
43. Fleming JA, Byck R, Barash PG — Pharmacology and therapeutic applications of cocaine. Anesthesiology, 1990;73:518-531.

## RESUMEN

Luft A, Mendes FF — Anestesia en el Paciente Usuario de Cocaína.

**JUSTIFICATIVA Y OBJETIVOS:** La cocaína es la droga ilícita más frecuentemente asociada a decesos, y sus implicaciones perioperatorias en los pacientes agudamente intoxicados o con historial de uso crónico necesitan ser muy bien conocidas por los anestesiólogos. El conocimiento de la neurofisiología, de la farmacología y de las consecuencias fisiopatológicas provenientes del uso de la cocaína podrá facilitar el cuidado de esos pacientes. El objetivo de este trabajo fue revisar las informaciones sobre la cocaína y sus interacciones con la anestesia.

**CONTENIDO:** El artículo discute la farmacología de la cocaína, las consecuencias fisiopatológicas provenientes de su uso y las interacciones con la anestesia.

**CONCLUSIONES:** La comprensión y el reconocimiento precoz de las complicaciones asociadas al uso de la cocaína son esenciales para el manejo adecuado de pacientes usuarios de esa droga. El anestesiólogo debe estar preparado, pues tanto las anestias regionales como la general presentan riesgos significativos en esos pacientes.