

Toxicidade Cardiovascular da Cocaína de Natureza Iatrogénica. Caso Clínico [85]

MÁRCIA TORRES, SÉRGIA ROCHA, ADÍLIA REBELO, JORGE MARQUES, SÉRGIO NABAIS, PEDRO AZEVEDO, SÓNIA MAGALHÃES, JOÃO COSTA, ADELINO CORREIA

Serviço de Cardiologia, Hospital de São Marcos, Braga, Portugal

Rev Port Cardiol 2007; 26 (12): 1395-1404

RESUMO

A utilização da cocaína como droga de abuso está associada a diversos eventos cardiovasculares. Nas últimas décadas, devido aos crescentes níveis do seu consumo, tem-se assistido ao aumento da incidência destas complicações. Concomitantemente, a cocaína tem sido amplamente utilizada como anestésico local, particularmente na cirurgia nasal. A sua aplicação neste contexto é controversa devido aos potenciais efeitos secundários. Os autores apresentam o caso clínico de uma doente de 29 anos, sem factores de risco cardiovascular, admitida para realização de cirurgia nasal electiva sob anestesia geral combinada com aplicação tópica de cocaína. No peri-operatório a doente desenvolveu um quadro de instabilidade hemodinâmica no contexto de disritmias ventriculares, apresentando posteriormente alterações electrocardiográficas evolutivas e elevação dos marcadores de necrose miocárdica diagnósticos de Síndrome Coronária Aguda sem supradesnivelamento de ST (SCAsSST). Os autores fazem uma revisão das complicações cardiovasculares associadas ao uso de cocaína, dos mecanismos fisiopatológicos subjacentes e discutem o papel da cocaína como anestésico tópico.

Palavras-Chave

Cocaína; Toxicidade; Enfarte do miocárdio

ABSTRACT

Cardiovascular toxicity of cocaine of iatrogenic origin. Case report.

The use of cocaine as an illicit drug is associated with various cardiovascular events. In recent decades, because of growing levels of consumption, there has been an increasing incidence of these complications. At the same time, cocaine is also widely used as a local anesthetic, mainly in nasal surgery. Its application in this context is controversial due to the potential associated adverse effects. The authors report the case of a 29-year-old patient, with no known cardiovascular risk factors, admitted for elective nasal surgery, under general anesthesia combined with topical application of cocaine. During surgery the patient developed hemodynamic instability in the context of ventricular arrhythmias, after which she presented evolving electrocardiographic changes and increased levels of myocardial necrosis markers, diagnostic of non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. The authors review the cardiovascular complications associated with cocaine use and the underlying pathophysiologic mechanisms and discuss the role of cocaine as a topical anesthetic.

Key words

Cocaine; Toxicity; Myocardial infarction

INTRODUÇÃO

A cocaína é um alcalóide extraído das folhas da *Erythroxylon coca*, planta nativa da região Andina na América do Sul. Os nativos dessa região, há cerca de 1200 anos utilizavam o seu efeito estimulante para fins medicinais e religiosos. O seu consumo como substância ilícita constitui actualmente um problema de saúde pública no mundo ocidental^(1,2). Há mais de um século que a cocaína tem vindo a ser usada farmacologicamente como anestésico local em cirurgia das vias respiratórias superiores. Os riscos decorrentes da sua absorção sistémica são imprevisíveis mas potencialmente graves⁽³⁾.

CASO CLÍNICO

Doente de 29 anos, sexo feminino, raça caucasiana, sem factores de risco cardiovascular *major* conhecidos, seguida em consulta externa de Otorrinolaringologia por sinusite etmoido-maxilar. Não apresentava outros antecedentes patológicos pessoais ou familiares relevantes e estava medicada habitualmente com contraceptivo oral. Admitida no hospital para realização electiva de cirurgia nasal (septoplastia e micro-cirurgia endonasal endoscópica). Na avaliação pré-operatória apresentava electrocardiograma (ECG) e estudo analítico normais. A cirurgia foi efectuada sob anestesia geral balanceada com midazolam, perfusão de propofol, rocurónio e fentanil combinada com aplicação tópica de pasta de cocaína a 20% (1 mg/Kg), seguida de infiltração local com lidocaína e adrenalina. Decorridos 25 minutos do início da cirurgia a doente iniciou quadro de instabilidade eléctrica e hemodinâmica apresentando hipotensão acentuada e múltiplos episódios de taquicardia ventricular monomórfica não sustidos, alternando com períodos de bigeminismo ventricular. Após perfusão de amiodarona, verificou-se supressão dos eventos arritmicos e estabilização hemodinâmica. No pós-operatório

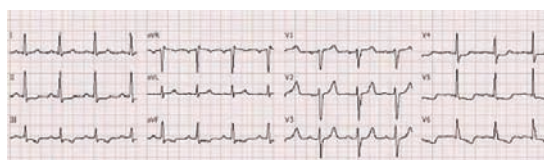


Figura 1
Electrocardiograma no pós-operatório
Figure 1
Postoperative electrocardiogram

INTRODUCTION

Cocaine is an alkaloid extracted from the leaves of the coca plant (*Erythroxylon coca*), native to the Andean region of South America, where for over 1200 years the indigenous inhabitants have used its stimulating properties for medicinal and religious purposes. In the developed world, its use as an illicit drug is a serious public health problem^(1,2). For over a century, cocaine has been used as a local anesthetic, mainly in surgery of the upper airways. The effects of absorption of cocaine into the bloodstream are unpredictable, but can be severe⁽³⁾.

CASE REPORT

A 29-year-old patient, female, white, with no known major cardiovascular risk factors, was being treated as an otorhinolaryngology outpatient for ethmoid-maxillary sinusitis. She was taking oral contraceptives and there was no other relevant personal or family history. She was admitted for elective nasal surgery (septoplasty and endoscopic endonasal microsurgery); on preoperative assessment the ECG and laboratory tests were normal. The operation was performed under balanced general anesthesia with midazolam, propofol infusion, rocuronium and fentanyl combined with topical application of 20% cocaine paste (1 mg/kg), followed by local infiltration with lidocaine and adrenaline. Twenty-five minutes into surgery, the patient developed electrical and hemodynamic instability, with marked hypotension and multiple episodes of nonsustained monomorphic ventricular tachycardia alternating with periods of ventricular bigeminy. Infusion of amiodarone resulted in suppression of the arrhythmia and hemodynamic stabilization. In the immediate postoperative period, 12-lead ECG showed sinus rhythm and ST-segment depression of up to 3 mm in DII, DIII, aVF and V4-V6. Myocardial necrosis markers were elevated and a urine test for cocaine was positive. The patient was accordingly admitted to the Cardiology Department with a diagnosis of non-ST-segment elevation acute coronary syndrome (NSTEMACS). She was asymptomatic, with blood pressure of 114/76 mmHg, heart rate of 67 bpm, 99% O2 saturation; there were no abnormalities on pulmonary and cardiac auscultation and other

imediato, o ECG de 12 derivações evidenciava ritmo sinusal e infradesnivelamento de ST em DII, DIII, aVF e V4-V6 máximo de 3 mm. Verificou-se elevação dos marcadores de necrose miocárdica e a pesquisa de cocaína na urina foi positiva. A doente foi então admitida no Serviço de Cardiologia com o diagnóstico de SCAsSST, apresentando-se assintomática, com pressão arterial de 114-76 mmHg, frequência cardíaca de 67 bpm, saturação de O₂ de 99%, auscultação pulmonar, cardíaca e restante exame físico sem alterações. Foi instituída terapêutica com ácido acetilsalicílico, enoxaparina, flurazepam e dinitrato de isossorbido. A evolução durante o internamento foi favorável, mantendo-se a doente sem angor, normotensa, em classe I de Killip e sem recorrência de disritmias. Verificou-se normalização das alterações electrocardiográficas e o doseamento seriado dos marcadores de necrose miocárdica demonstrou uma elevação máxima às 12 horas: CK total 429 U/L, CK-MB 75 U/L e Troponina I 26 ng/ml. O ecocardiograma revelou boa função sistólica global e segmentar biventricular. No cateterismo cardíaco as artérias coronárias eram angiograficamente normais. Realizou-se ainda um estudo complementar para exclusão de outras possíveis causas de SCAsSST com artérias coronárias angiograficamente normais, incluindo: estudo imunológico, determinação de factores trombofílicos, catecolaminas séricas e urinárias e tomografia axial computadorizada das glândulas suprarrenais, não se tendo evidenciado quaisquer alterações. A doente foi seguida em Consulta Externa de Cardiologia durante um ano após o evento, mantendo-se sem queixas. (Fig. 2)

DISCUSSÃO

O consumo de cocaína como droga de abuso tem aumentado significativamente desde a década de 80, atingindo actualmente proporções epidémicas nos Estados Unidos e na Europa. Consequentemente, tem-se assistido a um aumento substancial das complicações cardiovasculares relacionadas com o abuso de cocaína, sendo esta responsável pelo maior número de mortes associadas ao consumo de substâncias ilícitas.⁽¹⁾

Farmacocinética e Mecanismo de acção

A cocaína, cujo nome químico é benzoilmetil-

physical examinations. Therapy was begun with aspirin, enoxaparin, flurazepam and isosorbide dinitrate. Evolution during hospital stay was favorable, the patient remaining normotensive, in Killip class I and with no recurrence of angina or arrhythmias. The electrocardiographic alterations normalized and serial measurement of myocardial necrosis markers showed a peak at 12 hours: total CK 429 U/L, CK-MB 75 U/L and troponin I 26 ng/ml. The echocardiogram showed good biventricular global and segmental systolic function. Her coronary arteries were angiographically normal on cardiac catheterization. Further studies were performed to exclude other possible causes of NSTEMI with angiographically normal coronary arteries, including immunologic study, determination of thrombophilic factors, serum and urinary catecholamines, and a CT scan of the adrenal glands, which showed no abnormalities. The patient was monitored in cardiology outpatient consultations for a year after the event and has remained asymptomatic.



Figura 2
Coronariografia
- artéria coronária esquerda
Figure 2
Coronary angiography
- left coronary artery



Figura 3
Coronariografia
- artéria coronária direita
Figure 3
Coronary angiography
- right coronary artery

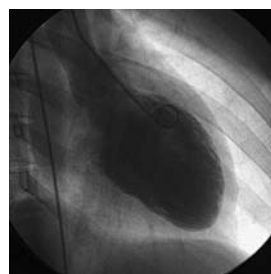


Figura 4
Ventriculografia - diástole
Figure 4
Ventriculography - diastole

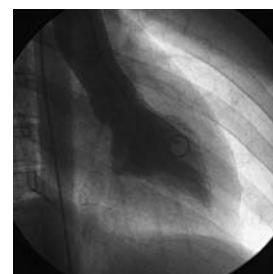


Figura 5
Ventriculografia - sístole
Figure 5
Ventriculography - systole

DISCUSSION

The use of cocaine as an illicit drug has increased significantly since the 1980s and is

ecgonina ($C_{17}H_{21}NO_4$), é habitualmente consumida por via nasal (absorção da mucosa nasal), inalatória (fumada) ou intravenosa. A sua absorção pelas mucosas é rápida, mas quando inalada ou administrada por via intravenosa o seu início de acção e concentração sérica máxima são atingidos ainda mais rapidamente. A semi-vida da cocaína é de 45-90 minutos, sendo metabolizada no plasma e a nível hepático em metabolitos excretados pela urina⁽¹⁾. Os seus principais metabolitos- benzoilecgonina, ecgonina-metil-éster e norcocaína (único metabolito farmacologicamente activo), podem ser detectados no sangue e na urina durante 24 a 36 horas após o consumo⁽²⁾. A análise capilar pode revelar consumos de cocaína por várias semanas ou até meses.

Relativamente ao seu mecanismo de acção, a cocaína tem um efeito simpaticomimético potente, uma vez que aumenta a concentração nos receptores pós-sinápticos da noradrenalina ao inibir a sua recaptação pré-sináptica⁽¹⁻³⁾. O bloqueio da recaptação da dopamina conduz a manifestações ao nível do sistema nervoso central que incluem: euforia, anorexia, estereotipia e hiperactividade⁽³⁾. Em termos locais, a cocaína tem um efeito anestésico devido ao bloqueio dos canais de sódio durante a despolarização, impedindo a transmissão do sinal⁽¹⁾.

Efeitos Cardiovasculares

Têm sido associadas ao consumo de cocaína uma ampla variedade de patologias do foro cardiovascular: isquemia e necrose miocárdicas, fenómenos de aterosclerose acelerada, disritmias, cardiomiopatias (hipertrofica e dilatada), hipertensão arterial, dissecção aórtica, miocardite e endocardite⁽¹⁻⁴⁾.

Patogénese das Síndromes Coronárias Agudas associadas ao consumo de cocaína

A patogénese das Síndromes Coronárias Agudas induzidas pela cocaína é multifactorial: i) aumento do consumo de oxigénio, sem aumento adequado do seu fornecimento, devido à elevação da frequência cardíaca, pressão arterial e contractilidade miocárdica, ii) vasoconstricção das artérias coronárias mediada pela estimulação dos receptores adrenérgicos alfa, pelo aumento da produção de endotelina e redução da produção de óxido nítrico, iii) fenómenos de trombose devido à activação e agregação plaquetar, aumento dos níveis de inibidor do activador do plasminogénio

now of epidemic proportions in the USA and Europe. There has been a parallel increase in cardiovascular complications related to its abuse, and it is responsible for more deaths than any other illegal substance⁽¹⁾.

Pharmacokinetics and mechanism of action

Cocaine, the chemical name of which is benzoylecgonine ($C_{17}H_{21}NO_4$), is usually taken nasally, inhaled by smoking, or injected intravenously. It is rapidly absorbed by the nasal mucosa, but when smoked or injected its action and peak serum concentration occur even faster. Its half-life is 45-90 minutes; it is metabolized in the plasma and the liver into metabolites that are excreted in the urine⁽¹⁾. The main metabolites – benzoylecgonine, ecgonine methyl ester and norcocaïne (the only one that is pharmacologically active) – can be detected in the blood and urine for 24-36 hours after consumption⁽²⁾, while it can be detected by hair analysis after weeks or even months.

In terms of mechanism of action, cocaine has a potent sympathomimetic effect, increasing noradrenaline concentrations in postsynaptic receptors by inhibiting presynaptic reuptake⁽¹⁻³⁾. It blocks dopamine reuptake, leading to central nervous system effects that include euphoria, anorexia, stereotypy and hyperactivity⁽³⁾. It also acts as a local anesthetic by blocking sodium channels during depolarization, thus blocking signaling⁽¹⁾.

Cardiovascular effects

Cocaine is associated with a wide range of cardiovascular problems, including myocardial ischemia and necrosis, accelerated atherosclerosis, arrhythmias, hypertrophic and dilated cardiomyopathies, hypertension, aortic dissection, myocarditis and endocarditis⁽¹⁻⁴⁾.

Pathogenesis of acute coronary syndromes associated with cocaine use

There are various factors involved in the pathogenesis of acute coronary syndromes associated with cocaine use, including:

i) increased oxygen consumption without a corresponding increase in oxygen supply, due to elevated heart rate, blood pressure and myocardial contractility; ii) vasoconstriction of the coronary arteries mediated by stimulation of alpha-adrenergic receptors, increased endothelin pro-

e do factor de Von Willebrand e iv) aterosclerose acelerada relacionada com o aumento da permeabilidade da barreira endotelial, favorecendo a passagem das LDL e peroxidase, bem como maior expressão de adesinas que participam na migração leucocitária^(1,2,5).

Apresentação clínica e diagnóstico

A dor torácica é o sintoma mais frequentemente referido pelos consumidores de cocaína que recorrem ao Serviço de Urgência. Aproximadamente seis por cento dos doentes com esta sintomatologia apresenta subida enzimática indicadora de necrose miocárdica^(1,3,5). A maioria dos doentes com evidência de isquemia miocárdica relacionada com a cocaína apresenta dor torácica na primeira hora após o seu consumo, período em que a concentração sérica de cocaína é mais elevada. Por vezes o quadro clínico desenvolve-se várias horas após a administração da droga, quando os níveis desta são baixos ou não mensuráveis, o que poderá estar associado ao pico sérico dos seus principais metabolitos^(1,5). Relativamente às características da dor torácica, verifica-se que num número significativo de doentes esta poderá apresentar características atípicas (dor fina ou tipo facada em 26% dos casos e componente pleurítico em 23%)⁽⁶⁾.

Estima-se que a probabilidade de ocorrência de enfarte agudo do miocárdio aumente cerca de 24 vezes nos 60 minutos após consumo de cocaína, mesmo em indivíduos de baixo risco cardiovascular^(1,2,4). Esta probabilidade é independente da via de administração, dose consumida e de tratar-se de um consumo habitual, esporádico ou primeiro consumo^(4,5). O tabagismo, o consumo de álcool e abuso de outras substâncias ilícitas estão muitas vezes associados.

O diagnóstico de Síndrome Coronária Aguda nesta população poderá colocar algumas dificuldades por diversas razões, nomeadamente: i) correcta identificação dos indivíduos em risco por consumo de cocaína, uma vez que cerca de um terço dos doentes com pesquisa positiva de cocaína e seus metabolitos na urina nega o consumo⁽⁶⁾, ii) existência em muitos casos de alterações electrocardiográficas não relacionadas com isquemia (na população jovem há uma elevada incidência de alterações do tipo repolarização precoce) estimando-se que neste contexto a sensibilidade do ECG seja de 36%, a especificidade 90%, o valor preditivo positivo 18% e o valor preditivo negati-

duction, and reduced nitric oxide production; iii) thrombotic phenomena due to platelet activation and aggregation and increased levels of plasminogen activator inhibitor and von Willebrand factor; and iv) accelerated atherosclerosis related to increased endothelial permeability, promoting the passage of LDL cholesterol and peroxidase, as well as greater expression of adhesins involved in leukocyte migration^(1,2,5).

Clinical presentation and diagnosis

Chest pain is the symptom most commonly reported by cocaine users admitted to the emergency room. Six per cent of patients with chest pain have elevated enzyme levels indicative of myocardial necrosis^(1,3,5). Most patients with evidence of cocaine-related myocardial ischemia experience chest pain within an hour of taking the drug, which is when serum concentrations are at their highest. Sometimes the clinical setting develops several hours after consumption, when serum levels are low or undetectable but levels of the main metabolites may be at their highest^(1,5). A significant number of patients have atypical chest pain (sharp or stabbing in 26% of cases, with a pleuritic component in 23%)⁽⁶⁾.

It has been estimated that the risk of myocardial infarction increases 24-fold in the 60 minutes after taking cocaine, even in individuals with low cardiovascular risk^(1,2,4). This estimate is independent of the method of administration or amount taken, and is the same for habitual, occasional or first-time users^(4,5). Smoking, alcohol and other illicit drugs are often associated with cocaine use.

Diagnosis of acute coronary syndrome in this population can be problematic for several reasons: i) it can be difficult to identify individuals at risk due to cocaine abuse, since a third of those with a positive urine test for cocaine or its metabolites deny taking the drug⁽⁶⁾; ii) in many cases electrocardiographic alterations are seen that are not indicative of ischemia, particularly as early repolarization is common among the young; the sensitivity of an ECG in this context is 36%, its specificity 90%, its positive predictive value 18% and its negative predictive value 96% (1); and iii) the frequency of rhabdomyolysis in cocaine users means that elevated CK and CK-MB are found in half of those presenting with chest pain, and so troponin should also be measured^(1,2,4).

In a prospective study of 344 cocaine users with chest pain observed in the emergency room,

vo de 96%⁽¹⁾ e iii) sendo a rabdomiólise um fenómeno frequente nos consumidores de cocaína, a CK e CK-MB apresentam-se elevadas em cerca de metade destes doentes, pelo que deverá preferencialmente ser valorizada a Troponina^(1,2,4).

Weber e colaboradores⁽⁶⁾, num estudo prospectivo que incluiu 344 consumidores de cocaína observados no Serviço de Urgência por dor torácica, demonstraram que um período de observação de nove a doze horas, numa unidade de dor torácica, com vigilância electrocardiográfica e doseamento seriado de marcadores de necrose miocárdica, é eficaz para discriminar os doentes que necessitam admissão hospitalar para investigação e terapêutica adicional. Nos doentes sem evidência de isquemia ou complicações cardiovasculares após esse período de observação, a mortalidade e o risco de enfarte não fatal aos 30 dias foram muito baixos.

Terapêutica e evolução

A abordagem terapêutica das Síndromes Coronárias Agudas no contexto de consumo de cocaína é controversa por não existirem estudos prospectivos aleatorizados dirigidos a esta população. No entanto, são geralmente aceites como opções de primeira linha o ácido acetilsalicílico, as benzodiazepinas, o oxigénio e os nitratos^(1,2). Os antagonistas dos canais de cálcio não dihidropiridínicos, apesar dos seus efeitos benéficos cronotrópicos negativos e vasodilatadores coronários, poderão ter efeitos adversos do foro neurológico, pelo que deverão ser preferencialmente administrados conjuntamente com benzodiazepinas. Os bloqueadores beta são habitualmente desaconselhados pelo risco de exacerbação da estimulação dos receptores alfa, embora existam defensores da utilização de agentes de muito curta duração de acção como o esmolol, ou agentes com efeito bloqueador alfa e beta como o labetalol⁽²⁾. Como agente de segunda linha é recomendada a fentolamina, sobretudo nos casos resistentes à terapêutica de primeira linha, uma vez que é um antagonista dos receptores alfa adrenérgicos e como tal reverte a vasoconstrição induzida pela cocaína^(1,2,4,5).

A utilização de agentes fibrinolíticos também tem sido controversa não se encontrando a sua eficácia inequivocamente estabelecida^(1,2). A angioplastia coronária percutânea primária poderá ser uma alternativa mais segura nestes doentes, atendendo ao maior risco de compli-

Weber et al⁽⁶⁾, showed that a 9-to-12-hour observation period in a chest pain unit, with electrocardiographic monitoring and serial measurement of myocardial necrosis markers, is effective in identifying patients who require hospitalization for further investigation and treatment. In patients with no evidence of ischemia or cardiovascular complications at the end of this period, mortality and risk for nonfatal infarction at 30 days were very low.

Treatment and evolution

There is disagreement concerning the correct therapeutic approach for acute coronary syndromes associated with cocaine use, since no randomized prospective studies have been performed on this population. However, it is generally accepted that first-line options should include aspirin, benzodiazepines, oxygen and nitrates^(1,2). Despite their beneficial negative chronotropic and coronary vasodilatory effects, non-dihydropyridine calcium channel blockers can have adverse neurologic effects, and so should be administered together with benzodiazepines. Beta-blockers are usually contraindicated because of the risk of exacerbating alpha receptor stimulation, although some recommend the use of very short-acting agents such as esmolol or alpha-beta blockers such as labetalol⁽²⁾. Phentolamine is recommended as a second-line agent, especially in cases that do not respond to first-line drugs, since as an alpha-adrenergic blocker it reverses cocaine-induced vasoconstriction^(1,2,4,5).

The use of fibrinolytics is also controversial and their efficacy has not been unequivocally established^(1, 2). Primary percutaneous coronary angioplasty is a possible safer alternative for these patients given the attendant risk of complications, particularly cerebral hemorrhage⁽²⁾. In the case presented here, there was no indication for reperfusion therapy since there was no ST-segment elevation. In accordance with the guidelines, the patient was treated with nitrates, benzodiazepines and aspirin.

Evolution is generally favorable, with a low rate of complications (ventricular arrhythmias in 4-17%, heart failure in 5-7% and death in 2% of cases). If complications do occur, it is usually in the first 12 hours following admission. The low rate of complications may be due to the young age, low incidence of comorbidities and absence of angiographic coronary artery disease in 50% of

cações, nomeadamente hemorragia cerebral⁽²⁾. No caso apresentado, não havia indicação para terapêutica de reperfusão, uma vez que se tratava de uma SCAsSST. Em concordância com o que está preconizado, foi instituída terapêutica com nitratos, benzodiazepinas e ácido acetilsalicílico.

A evolução é habitualmente favorável, com baixa taxa de complicações, ocorrendo arritmias ventriculares em quatro a dezassete por cento dos casos, insuficiência cardíaca em cinco a sete por cento e morte em dois por cento. As complicações ocorrem habitualmente nas primeiras 12 horas após a admissão hospitalar. O reduzido número de complicações poderá estar relacionado com a idade jovem, baixa taxa de comorbilidades e ausência de doença coronária angiográfica em 50% dos doentes^(1,2,5). No caso relatado, apesar de inicialmente se apresentar com um quadro de taquidisritmias ventriculares, condicionando instabilidade hemodinâmica, este respondeu rapidamente à terapêutica anti-arrítmica instituída. Não se verificaram complicações durante o internamento, nem recorrência de eventos cardíacos no seguimento aos 12 meses.

Disritmias

Diversas disritmias estão associadas ao uso de cocaína: bradicardia sinusal, bloqueio aurículo ventricular, assistolia, taquicardia supraventricular, ritmo idioventricular acelerado, taquicardia ventricular, torsade de pointes, padrão de Brugada e fibrilhação ventricular^(1,5). Os mecanismos subjacentes não estão completamente estabelecidos mas pelo menos duas das propriedades da cocaína parecem contribuir para o seu potencial proarrítmico: i) o efeito bloqueador dos canais de sódio, que conduz ao aumento da duração dos intervalos QRS e QT (mimetizando o mecanismo de acção dos antiarrítmicos de classe I) e ii) a estimulação simpática (aumentando a irritabilidade miocárdica e reduzindo o limiar de fibrilhação)^(1,2,7). A ocorrência de arritmias é mais frequente no contexto de isquemia miocárdica, enfarte ou alterações hemodinâmicas e metabólicas importantes como no contexto de hipotensão, convulsões ou hipotermia.

Relativamente à terapêutica, devem ser instituídas as medidas gerais de correcção de eventuais factores agravantes como isquemia ou distúrbios metabólicos, e pacing temporário ou fármacos antiarrítmicos conforme indicado. O bicarbonato de sódio e a lidocaína têm sido usados eficazmente no tratamento de taquicardias ventriculares nesta

the patients^(1, 2, 5). In our case, although the initial presentation was of ventricular tachyarrhythmia causing hemodynamic instability, the patient responded rapidly to antiarrhythmic treatment. There were no complications during hospital stay and no recurrence of cardiac events during 12-month follow-up.

Arrhythmias

Various types of arrhythmia are associated with cocaine use, including sinus bradycardia, atrioventricular block, asystole, supraventricular tachycardia, accelerated idioventricular rhythm, ventricular tachycardia, torsade de pointes, Brugada syndrome, and ventricular fibrillation^(1,5). The underlying mechanisms are not fully understood, but at least two of cocaine's properties appear to contribute to its proarrhythmic action: i) by blocking sodium channels, it lengthens the QRS and QT intervals, mimicking the action of class I antiarrhythmics; and ii) its stimulation of the sympathetic system increases myocardial irritability and lowers the fibrillation threshold^(1,2,7). Arrhythmias are more frequent in the context of myocardial ischemia, infarction, or significant hemodynamic and metabolic changes such as in hypotension, convulsions or hypothermia.

Arrhythmias should be treated with standard measures to correct possible aggravating factors such as ischemia or metabolic disturbances, together with temporary pacing or antiarrhythmic agents as indicated. Sodium bicarbonate and lidocaine have been used successfully to treat ventricular tachycardia in this population, although there are no clinical trials that validate them unequivocally. Class IA agents such as quinidine are not recommended, since they can exacerbate QRS and QT lengthening, and also slow the metabolism of cocaine, thereby prolonging its effects^(1,5).

Cocaine as an anesthetic

Cocaine began to be used as a local anesthetic in nasal, laryngeal and eye surgery in 1884. Nowadays its use is restricted to otorhinolaryngology, for which it is ideal because of its anesthetic properties and its potent vasoconstrictor effect, which limits local bleeding^(3,7). The usual recommended dose is 1 to 3 mg/kg in solution, in concentrations ranging from 2 to 10%. Cocaine paste, with a concentration of up to 25%, is still widely used as it is considered to be faster-acting

população, embora não existam ensaios que os validem inequivocamente. Recomenda-se a não utilização de agentes da classe IA como a quinidina, uma vez que podem exacerbar o prolongamento do QRS e QT, reduzindo ainda o metabolismo da cocaína e prolongando os seus efeitos^(1,5).

Aplicação da cocaína como Anestésico

Em 1884 a cocaína começou a ser aplicada como anestésico local na cirurgia nasal, laríngea e ocular. Actualmente a sua utilização restringe-se à otorrinolaringologia. As suas propriedades anestésicas aliadas ao efeito vasoconstritor potente, limitando localmente a hemorragia, permitem a realização destes procedimentos em condições ideais^(3,7). A posologia habitualmente recomendada é de 1 a 3 mg/kg de cocaína, sob a forma de soluções com concentrações de dois a 10%. Contudo as pastas de cocaína com concentrações até 25%, ainda são amplamente usadas por supostas vantagens em termos de maior rapidez, duração de acção e melhor hemostase⁽⁷⁾. No caso apresentado, embora fosse usada uma pasta, logo uma forma mais concentrada, a dose utilizada foi de cerca de 1 mg/Kg.

A extensa irrigação da mucosa nasal poderá facilitar uma absorção rápida e massiva de cocaína, com os riscos de complicações cardiovasculares e do sistema nervoso central inerentes⁽³⁾. Níveis de vasoconstricção flutuantes, poderão explicar a variabilidade interindividual que se observa nas taxas de absorção^(3,7). Para minimizar a absorção sistémica de cocaína e otimizar a hemostase, é por vezes associada a aplicação local de adrenalina. Os benefícios desta associação são também controversos, pois, se por um lado há estudos que parecem demonstrar uma redução efectiva da absorção de cocaína, globalmente os resultados são inconsistentes⁽³⁾. Existe também o risco da adrenalina potenciar os efeitos simpaticomiméticos da cocaína, o que poderá ter ocorrido no caso descrito.

A generalidade da informação relativa à toxicidade da cocaína provém do seu consumo como droga de abuso e não da sua aplicação farmacológica. No entanto, alguns estudos observacionais e casos publicados sugerem que neste âmbito os casos fatais são raros, embora efeitos adversos menos graves sejam mais frequentes. Num registo de 94000 rinoplastias, verificaram-se 0,3% reacções adversas ligeiras, 0,04% reacções severas e 0,005% de mortalidade.

and longer-lasting, as well as better for hemostasis⁽⁷⁾. In the case presented, the form used was a paste, which is usually more concentrated, but the dose was around 1 mg/kg.

Thorough irrigation of the nasal mucosa facilitates rapid and massive absorption of cocaine, but this is associated with risk of cardiovascular and central nervous system complications⁽³⁾. Absorption rates vary considerably between individuals, which may be explained by different levels of vasoconstriction^(3,7). Adrenaline is sometimes applied locally in order to reduce systemic absorption of cocaine and to promote hemostasis, but the benefits of this association are controversial; some studies appear to show reduced cocaine absorption, but overall the results are inconsistent⁽³⁾. There is also the risk that adrenaline could strengthen cocaine's sympathomimetic effects; this could have occurred in the case described.

Most information on the toxicity of cocaine comes from its use as an illicit drug, rather than from pharmacologic applications. However, there are some observational studies and case reports which suggest that fatalities are rare in medical applications, although less serious side-effects are more common. In a registry of 94 000 rhinoplasties, the rate of mild adverse reactions was 0.3%, severe reactions 0.04%, and mortality 0.005%. In a series of 36 000 local anesthetics, Moore and Bridenbaugh⁽⁷⁾ reported 1.2% minor adverse systemic reactions and 0.3% severe reactions, including convulsions, respiratory arrest and cardiovascular collapse. A search of the literature revealed only seven cases of acute coronary syndrome following local anesthesia with cocaine⁽⁸⁻¹⁴⁾ and one of reversible acute myocardial dysfunction⁽¹⁵⁾; there was one case of cardiogenic shock and one death^(8,15). In a series of patients⁽¹⁶⁾ undergoing cardiac catheterization with endonasal cocaine application (2 mg/kg), there were significant rises in heart rate and blood pressure and reductions of 8-12% in left coronary diameter compared to the control group in whom saline was administered.

Although for some authors cocaine is still unmatched, alternative preparations have been proposed as equally efficacious and less risky. Most synthetic topical anesthetics can be used in endonasal surgery; combinations of tetracaine (2%) and adrenaline (1/1000), or tetracaine and lidocaine spray with naphazoline, are recommended in the literature⁽³⁾.

The use of cocaine also poses an ethical ques-

Moore e Bridenbaugh⁽⁷⁾ descreveram em 36000 anestésias locais, 1,2% reacções adversas sistémicas minor e 0,3% reacções severas, incluindo convulsões, paragem respiratória ou colapso cardiovascular. Foram encontrados na literatura apenas sete casos descritos de Síndrome Coronária Aguda na sequência de anestesia local com cocaína⁽⁸⁻¹⁴⁾ e um caso de disfunção miocárdica aguda reversível⁽¹⁵⁾. Nesta casuística ocorreu um choque cardiogénico e uma morte⁽⁸⁻¹⁵⁾. Numa série de doentes submetidos a cateterismo cardíaco⁽¹⁶⁾, aos quais foi aplicada cocaína intra-nasal (2 mg/kg), verificaram-se aumentos significativos na frequência cardíaca, pressão arterial e reduções de oito a doze por cento no diâmetro da coronária esquerda, relativamente ao grupo de controlo (soro fisiológico).

Embora para alguns autores a cocaína continue a ser inigualável, outras alternativas são apontadas como igualmente eficazes e com menores riscos. A generalidade dos anestésicos tópicos sintéticos pode ser equacionada para utilização na cirurgia endonasal. As combinações de tetracaína (dois por cento) com adrenalina (1/1000) ou tetracaína e spray de lidocaína com nafazolina são recomendadas na literatura⁽³⁾.

A utilização de cocaína coloca também uma questão ética: deverão os doentes ser expostos a uma droga que desejam evitar, mesmo tendo em conta que uma aplicação única não apresenta risco de dependência⁽⁷⁾?

CONCLUSÃO

A cocaína continua a ser amplamente aplicada como anestésico local, apesar de fármacos com um perfil de segurança mais favorável estarem disponíveis. O caso que apresentamos refere-se a uma doente jovem, com baixo risco cardiovascular, submetida a uma cirurgia de baixo risco, que desenvolveu uma complicação grave, potencialmente fatal, em consequência do uso de cocaína como anestésico local, apesar da dose utilizada se situar no limite inferior do habitualmente recomendado. Têm sido realçados na literatura os efeitos nocivos da cocaína como droga de abuso, nomeadamente ao nível do aparelho cardiovascular, no entanto são negligenciados os riscos inerentes à sua aplicação farmacológica que ocorre no dia-a-dia do nosso ambiente hospitalar.

tion: should patients be exposed to a drug that they would not wish to use, even though a single application presents no risk of dependency?⁽⁷⁾

CONCLUSION

Cocaine is still widely used as a local anesthetic, even though safer drugs are available. The case presented here is of a young patient with low cardiovascular risk, undergoing a low-risk operation, who developed a serious and potentially fatal complication as a consequence of the use of cocaine as a local anesthetic, even though the dose used was at the lower limit of that usually recommended. The harmful effects of cocaine used as an illicit drug, especially on the cardiovascular system, are frequently emphasized in the literature, but the risks arising from its routine pharmacologic application in hospitals are often ignored.

BIBLIOGRAFIA / REFERENCES

- 1- Lange RA, Hillis DL. Cardiovascular complications of cocaine use. *N Engl J Med* 2001;345:351-8.
- 2- Pozner CN, Levine M, Zane R. The cardiovascular effects of cocaine. *J Emerg Med* 2005;29:173-8.
- 3- Latorre F, Klimek L. Does cocaine still have a role in nasal surgery? *Drug Saf* 1999;20(1):9-13.
- 4- Kloner R, Rezkalla SH. Cocaine and the heart. *N Engl J Med* 2003;348:487-8.
- 5- Lange RA, Hillis DL. Toxins and the heart (Chapter 62). In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E, eds. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. Philadelphia, WB Saunders Company, 2005:1731-40.
- 6- Weber JE, Shofer FS, Larkin L, et al. Validation of a brief observation period for patients with cocaine-associated chest pain. *N Engl J Med* 2003; 348:510-7.
- 7- Fleming J, Blyck R, Barash P. Pharmacology and therapeutic applications of cocaine. *Anesthesiology* 1999; 73:518-31.
- 8- Makaryus JN, Makaryus NA, Johnson M. Acute myocardial infarction following the use of intranasal anesthetic cocaine. *South Med J* 2006; 38:759-61.
- 9- Young D, Glauber JJ. Electrocardiographic changes resulting from acute cocaine intoxication. *Am Heart J* 1946;34:272-279.
- 10- Laffey JG, Neligan P, Ormonde G. Prolonged perioperative myocardial ischemia in a young male: due to topical intranasal cocaine? *J Clin Anesth* 1999;11:419-424.
- 11- Minor RL Jr, Scott BD, Brown DD, et al. Cocaine-induced myocardial infarction in patients with normal coronary arteries. *Ann Intern Med* 1991;115:797-806.
- 12- Chiu YC, Brecht K, DasGupta DS, et al. Myocardial infarction with topical cocaine anesthesia for nasal surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1986;112:988-990.
- 13- Ashchi M, Wiedemann HP, James KB. Cardiac complication from use of cocaine and phenylephrine in nasal septoplasty. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;121:681-684.
- 14- Littlewood SC, Tabb HD. Myocardial ischemia with epinephrine and cocaine during septoplasty. *J La State Med Soc* 1987;139:15-18.
- 15- Datino T, Martinez-Sellés M, Quilles J et al. Disfunción miocárdica aguda reversible tras anestesia intranasal con cocaína. *Rev Esp Cardiol* 2003; 56:629-30.
- 16- Lange RA, Cigarroa RG, Yancy CW et al. Cocaine-induced coronary-artery vasoconstriction. *N Engl J Med* 1989; 321:1557-6

4th Annual Congress of the European Cardiac Arrhythmia Society "ECAS"

Marseille, France, April 13-15.2008

<http://www.ecas-congress.org>

Abstract Submission:

From October 15, 2007 to November 15, 2007