

UNIVERSIDADE SANTO AMARO
CURSO DE MEDICINA

Declaração de entrega do Trabalho de Conclusão de Curso

Declaro que o trabalho intitulado ANÁLISE DA FISILOGIA DA COCAETILENO realizado pelos alunos Lucas Pazini Pinha e Giovana Andrade Pereira está apto para entrega, apresentação e avaliação das bancas nomeadas.

Prof. Me. Alexandre Raphael Junior

Assinatura do Orientador do Trabalho.



UNIVERSIDADE SANTO AMARO
CURSO DE MEDICINA

Lucas Pazini Pinha
Giovana Andrade Pereira

ANÁLISE DA FISILOGIA DA COCAETILENO

São Paulo
2024

Lucas Pazini Pinha
Giovana Andrade Pereira

ANÁLISE DA FISILOGIA DA COCAETILENO

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) apresentado ao curso de Medicina da Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para obtenção do título Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Me. Alexandre Raphael Junior.

São Paulo

2024

P717a Pinha, Lucas Pazini.
Análise da fisiologia da cocaetileno / Lucas Pazini Pinha, Giovana
Andrade Pereira. – São Paulo, 2024.

24 p. : il., P&B.

Orientador: Alexandre Raphael Junior.

TCC Graduação. (Curso Superior em Medicina) - Universidade
Santo Amaro, 2024.

Bibliografia incluída.

1. Fisiologia. 2. Overdose. 3. Cocaetileno. I. Pereira, Giovana Andrade. II.
Junior, Alexandre Raphael, orient. III. Universidade Santo Amaro. IV. Título.

CDD 615.78

Lucas Pazini Pinha
Giovana Andrade Pereira

ANÁLISE DA FISILOGIA DA COCAETILENO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina da Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para obtenção do título Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Me. Alexandre Raphael Junior.

São Paulo, _____ de _____ de 2024

Banca Examinadora

Prof. Me. Alexandre Raphael Junior
Orientador

Profa. Dra. Débora Driemeyer Wilbert
Avaliadora

Prof. Esp. Décio Gilberto Natrielli Filho
Avaliador

Conceito Final

Lucas Pazini Pinha, Giovana Andrade Pereira e Prof. Me. Alexandre Raphael Junior.
ANÁLISE DA FISILOGIA DA COCAETILENO. [Trabalho de Conclusão de Curso].
São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade Santo Amaro, 2024.

RESUMO

INTRODUÇÃO: A cocaetileno (CE), é um metabólito formado pela interação entre cocaína e etanol, descoberto em 1885, mas cujas propriedades farmacológicas não foram estudadas até recentemente. A CE é sintetizada no fígado quando essas substâncias são consumidas juntas, não sendo uma droga de abuso por si só. Sua presença foi identificada em investigações de mortes relacionadas à cocaína na década de 1990. Pesquisas demonstraram que a CE é equipotente à cocaína na inibição da recaptação de dopamina, mas pode ser mais eufórica e tóxica, especialmente para os sistemas cardiovascular e hepático. A combinação dessas substâncias intensifica os efeitos tóxicos da cocaína, aumentando o risco de complicações graves e morte súbita, considerando que cerca de 90% das overdoses relacionadas a cocaetileno resultam em morte, principalmente devido à falta de conscientização dos usuários sobre os riscos associados a seu consumo. **OBJETIVO:** Analisar os efeitos sobre a fisiologia da cocaetileno em diversos sistemas do corpo humano. **MÉTODOS:** Foi realizada uma revisão narrativa, a partir de uma busca bibliográfica em diversas bases de dados, incluindo *PubMed*, SciELO, LILACS e Google Scholar, utilizando termos de busca relevantes para o tema, como “*cocaethylene physiology*”, “*cocaethylene pharmacokinetics*”, “*cocaethylene pharmacodynamics*”, entre outros. A busca não foi limitada por data devido à escassez de pesquisas na área. **DISCUSSÃO:** A cocaetileno (CE) reduz a contratilidade cardíaca ao diminuir o cálcio intracelular e inibir canais de sódio e hERG, prolongando o potencial de ação e aumentando o risco de arritmias. Os sintomas incluem cefaleia, hipertensão e taquicardia, evidenciando a necessidade de conscientização sobre sua cardiotoxicidade. Além disso, possui efeitos semelhantes à cocaína, bloqueando a recaptação de dopamina e intensificando a euforia, inclusive afeta a transmissão de neurotransmissores, amplificando os efeitos de prazer associados ao uso. A utilização de cocaína também pode provocar rabdomiólise, com risco aumentado em combinação com álcool e está associada a riscos de morbidade psiquiátrica e médica, além de complicações renais, e por ser hepatotóxica, o uso pode causar fibrose hepática, devido a sua combinação com álcool aumentar a toxicidade e o estresse oxidativo no fígado. Por fim, a CE causa um leve aumento na taxa respiratória, mas seus efeitos depressivos sobre a respiração são limitados e temporários. **CONCLUSÃO:** O uso da CE apresenta riscos significativos à saúde, incluindo potencial eufórico elevado e toxicidade aumentada, especialmente para os sistemas cardiovascular e hepático. Sua capacidade de intensificar os efeitos nocivos da cocaína, junto à falta de conscientização dos usuários sobre os perigos associados, torna o consumo dessa combinação extremamente arriscado, com altas taxas de complicações graves e morte súbita. A necessidade urgente de educação e prevenção é evidente, dada a gravidade das consequências do uso conjunto dessas substâncias.

Palavras-chave: “Cocaetileno”. “Overdose”. “Fisiologia”. “Cardiotoxicidade”.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Cocaethylene (CE) is a metabolite formed by the interaction between cocaine and ethanol, discovered in 1885, but whose pharmacological properties have only recently been studied. CE is synthesized in the liver when these substances are consumed together and is not a drug of abuse by itself. Its presence was identified in investigations of cocaine-related deaths in the 1990s. Research has demonstrated that CE is as potent as cocaine in inhibiting dopamine reuptake but may be more euphoric and toxic, especially to the cardiovascular and hepatic systems. The combination of these substances intensifies the toxic effects of cocaine, increasing the risk of severe complications and sudden death. Approximately 90% of cocaethylene-related overdoses result in death, primarily due to a lack of user awareness regarding its associated risks. **OBJECTIVE:** To analyze the physiological effects of cocaethylene on various body systems. **METHODS:** A narrative review was conducted using a bibliographic search across several databases, including *PubMed*, SciELO, LILACS, and Google Scholar, with relevant search terms such as “cocaethylene physiology”, “cocaethylene pharmacokinetics”, “cocaethylene pharmacodynamics”, among others. The search was not limited by date due to the scarcity of research in the field. **DISCUSSION:** Cocaethylene (CE) reduces cardiac contractility by decreasing intracellular calcium and inhibiting sodium and hERG channels, prolonging the action potential and increasing the risk of arrhythmias. Symptoms include headache, hypertension, and tachycardia, highlighting the need for awareness of its cardiotoxicity. Additionally, CE has effects similar to cocaine, blocking dopamine reuptake and intensifying euphoria. It also affects neurotransmitter transmission, amplifying the pleasure associated with its use. Cocaine use may also induce rhabdomyolysis, with an increased risk when combined with alcohol, and is associated with psychiatric and medical morbidities, renal complications, and hepatotoxicity. The combination of CE and alcohol exacerbates liver toxicity and oxidative stress, potentially leading to hepatic fibrosis. Lastly, CE causes a mild increase in respiratory rate, but its depressive effects on respiration are limited and temporary. **CONCLUSION:** CE use poses significant health risks, including heightened euphoric potential and increased toxicity, particularly to the cardiovascular and hepatic systems. Its ability to amplify the harmful effects of cocaine, combined with a lack of user awareness about its dangers, makes the consumption of this combination extremely hazardous, with high rates of severe complications and sudden death. The urgent need for education and prevention is evident, given the severity of the consequences associated with the combined use of these substances.

Keywords: “Cocaethylene”. “Overdose”. “Physiology”. “Cardiotoxicity”.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	8
2 METODOLOGIA	10
2.1 Delineamento de Estudo.....	10
2.2 Critérios éticos	10
2.3 Critérios para inclusão e exclusão	10
2.3.1 Critérios de inclusão:.....	10
2.3.2 Critérios de exclusão	10
2.4 Descrição da coleta de dados	11
2.5 Organização do estudo.....	11
2.6 Instrumento de coleta de dados e organização do estudo.....	11
3 Desenvolvimento.....	14
3.1 Sistema cardiovascular	14
3.2 Sistema nervoso.....	16
3.3 Sistema renal	17
3.4 Sistema hepático	18
3.5 Sistema pulmonar	19
4 CONCLUSÃO	20
REFERÊNCIAS.....	20

1 INTRODUÇÃO

O De acordo com a décima terceira edição da enciclopédia “*The MERCK Index*”, a cocaetileno (CE) foi descoberta pela primeira vez em 1885, no entanto, suas propriedades farmacológicas não foram totalmente investigadas na época. Além disso, logo após a extração e purificação da cocaína, descobriu-se suas propriedades estimulantes e de anestesia local, tornando-se uma droga recreativa em todo o mundo.¹

Quando amostras de sangue revelam resultados positivos para cocaína e etanol, é importante considerar uma análise específica da CE. A CE é um metabólito formado quando o etanol e a cocaína são catalisados por enzimas hepáticas através de uma reação de transesterificação, formando a CE no fígado. Ela não é uma droga de abuso, mas sim uma substância que é sintetizada no fígado do indivíduo quando se consome álcool e cocaína concomitantemente.¹

A primeira referência contendo cocaetileno existente na plataforma *PubMed* apareceu em 1990 em uma notícia intitulada “*Miami vice metabolite*”, publicada no jornal *SCIENCE*. A qual, focou na investigação de mortes relacionadas com cocaína, em que o toxicologista Lee Hearn notou sinais específicos de CE na época, que foram eventualmente confirmados.¹

Os mesmos investigadores de Miami mostraram que a CE era rapidamente formada quando as células do fígado, que sofrem morte celular, são incubadas com etanol e cocaína, mas não quando misturadas em sua forma pura. Essa linha de raciocínio foi estendida por Jatlow, que confirmou que a CE não era um artefato produzido durante o processamento das amostras.¹

A farmacologia, farmacodinâmica e a toxicologia da CE foram estudadas extensivamente nas últimas décadas, incluindo os efeitos cardiovasculares e suas propriedades estimulantes. Aparentemente, a CE e a cocaína são equipotentes em bloquear a recaptação de dopamina nas sinapses, que é o principal mecanismo responsável pelos efeitos prazerosos, viciantes e reforçantes das duas drogas.¹ Contudo, outras pesquisas relatam que a CE é menos potente em relação aos efeitos nos sistemas neuronais serotoninérgicos, sugerindo que a substância pode ser ainda mais eufórica do que a cocaína.²

Esse aumento da experiência subjetiva pode explicar o porquê a coadministração de bebidas alcoólicas e cocaína é uma combinação comum entre usuários de múltiplas drogas². Além disso, a CE é considerada mais tóxica para os sistemas cardiovascular e hepático do que a própria cocaína, e tem uma meia vida de eliminação plasmática mais longa, durando aproximadamente duas horas, em comparação à cocaína, que dura aproximadamente uma hora.³ Portanto, a CE possui um efeito mais duradouro.

Dentre os efeitos clínicos do uso de cocaína, existem aqueles psiquiátricos, como: euforia, aumento de vigília, energia, autoconfiança, habilidade de direção deficiente, agitação, convulsão, psicose esquizofrênica, alterações de humor, aumento da libido em doses baixas e disfunção sexual em doses altas e contínuas. Ademais, efeitos tóxicos no sistema respiratório como: hiperemia reativa da mucosa nasal, “pulmões de crack”, bronquiolite obstrutiva, infiltrados e granulomas pulmonares, broncoespasmos, dispneia, tosse, opacidades pulmonares, rinorreia de líquido pleural, sinusite e deposição de compostos nos seios etmoidais. Além disso, efeitos tóxicos no sistema cerebral e vascular: vasoconstrição periférica, aumento da resistência vascular coronária, aumento da agregação plaquetária, fibrilação ventricular, taquicardia, parada cardíaca, hemorragia cerebral, aneurismas cerebrais, cefaleia, disfunção e falência cardíaca. Por fim, efeitos hepatotóxicos como: necrose do parênquima hepático, aumento de bilirrubina e aspartato aminotransferase.⁴

Assim, a interação etanol e cocaína, que resulta o composto CE, adiciona toxicidade à cocaína, intensificando seus efeitos. A CE aumenta a pressão arterial e a frequência cardíaca, assim como a possibilidade de morte súbita. A mudança dos efeitos acontece, pois o etanol inibe a biotransformação da cocaína, aumentando as concentrações plasmáticas do fármaco e conseqüentemente da biodisponibilidade e efeito tóxico da cocaína. Outrossim, foram descobertos certos tipos de efeitos neurológicos induzidos por CE, como neurodegeneração e mudanças patológicas no cérebro.⁴

O objetivo desse trabalho foi analisar os efeitos sobre a fisiologia humana da CE em diversos sistemas, como o cardiovascular, nervoso, renal, hepático e pulmonar. Além disso, tivemos como objetivo específico determinar possíveis causas e fatores que resultam em óbitos por overdose de CE e descrever detalhadamente a fisiologia, farmacodinâmica e farmacocinética da CE nos sistemas do organismo.

2 METODOLOGIA

2.1 Delineamento de Estudo

Foi realizada uma revisão narrativa, a partir de uma busca bibliográfica em diversas bases de dados, incluindo *PubMed*, *SciELO*, *LILACS* e *Google Scholar*, utilizando termos de busca relevantes para o tema, como “*cocaethylene physiology*”, “*cocaethylene pharmacokinetics*”, “*cocaethylene pharmacodynamics*”, entre outros.

2.2 Critérios éticos

Esta pesquisa não envolve a coleta de dados de seres humanos. Portanto, de acordo com a Resolução 466 de 12 de dezembro de 2012 do Conselho Nacional de Saúde, a submissão e aprovação deste projeto em Comitês de Ética e Pesquisa (CEP) e o uso de Termos de Consentimento Livre Esclarecido não são necessários.

2.3 Critérios para inclusão e exclusão

Para seleção de artigos científicos para posterior análise, serão considerados os seguintes critérios de inclusão e exclusão:

2.3.1 Critérios de inclusão:

- Estudos que avaliam a fisiologia da cocaetileno.
- Estudos que fornecem informações sobre a metodologia, amostra e resultados relacionados à fisiologia e efeitos da cocaetileno.
- Estudos que avaliam, em específico, o efeito da cocaetileno em cada sistema do corpo humano.

2.3.2 Critérios de exclusão

- Estudos que não se concentram especificamente na toxicologia, farmacologia ou fisiologia da cocaetileno.
- Estudos que não fornecem informações relevantes para a pesquisa.
- Estudos duplicados ou que não estão disponíveis na íntegra.

2.4 Descrição da coleta de dados

Os dados Coletados foram provenientes de uma extensiva busca nas bases de dados *PubMed*, *SciELO*, *LILACS* e *Google Scholar*, onde utilizou-se os termos de busca “*cocaethylene physiology*”, “*cocaethylene pharmacokinetics*”, “*cocaethylene pharmacodynamics*”, “*brain*”, “*heart*”, “*liver*”, “*hepatic*”, “*lungs*” e “*kidneys*”, juntamente com os operadores booleanos *and* e *or* em diversas combinações. Ao todo foram encontrados 147 artigos únicos que preenchiam os critérios de inclusão, destes, restaram 31 após a aplicação dos critérios de exclusão. Vale também ressaltar que a pesquisa não foi limitada por data devido à escassez de pesquisas na área. Por fim, os artigos selecionados foram organizados em uma tabela com intuito de ajudar os pesquisadores na execução da revisão narrativa do presente trabalho.

2.5 Organização do estudo

Os artigos selecionados foram organizados e analisados, permitindo a preenchimento de uma tabela bibliométrica que contemplou os seguintes dados:

- Autoria dos artigos;
- Título;
- Ano de publicação;
- DOI e/ou URL.

2.6 Instrumento de coleta de dados e organização do estudo

A coleta de dados consistiu na busca e seleção de artigos científicos nas bases de dados online com aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, assim como a confecção da seguinte tabela:

Autores	Titulo	Ano	DOI/URL
Health Services Administration	<i>Drug Abuse Warning Network (DAWN): Findings from Drug-Related Emergency Department Visits, 2022.</i> ⁵	2022	https://www.samhsa.gov/data/
Tseng W., Sutter M.E., Albertson T.E.	<i>Stimulants and the lung: review of literature.</i> ⁶	2014	10.1007/s12016-013-8376-9
Bradberry C.W., Nobiletti J.B., Elsworth J.D., Murphy B., Jatlow P.	<i>Cocaine and cocaethylene: microdialysis comparison of brain drug levels and effects on dopamine and serotonin.</i> ⁷	1993	10.1111/j.1471-4159.1993.tb03305.x
Tokuno H.A., Bradberry C.W., Everill B., Agulian S.K.	<i>Local anesthetic effects of cocaethylene and isopropylcocaine on rat peripheral nerves.</i> ⁸	2004	10.1016/j.brainres.2003.10.024
Farooq M.U., Bhatt A., Patel M.	<i>Neurotoxic and cardiotoxic effects of cocaine and ethanol.</i> ⁹	2009	10.1007/BF03161224
Horowitz J.M., Torres G.	<i>Cocaethylene: effects on brain systems and behavior.</i> ¹⁰	1999	10.1080/13556219971632
Botros M., Salloum I.M.	<i>Acute Kidney Injury Associated With Alcohol and Cocaine Abuse: A Case Report.</i> ¹¹	2016	10.1097/ADT.0000000000000079
Tamargo J.A., Sherman K.E., Bordi R., Schlatzer D.,	<i>Cocaethylene, simultaneous alcohol and cocaine use, and liver fibrosis in people living with and without HIV.</i> ¹²	2022	10.1016/j.drugalcdep.2022.109273
Chasin A.A.M.	<i>Cocaína e cocaetileno - influência do etanol nas concentrações de cocaína em sangue humano post mortem.</i> ⁴	1997	10.11606/T.9.1997.tde-15032023-095051
Shang L., Zheng X., Zhang T., Deng J., Zhan C.G., Zheng F.	<i>Effects of alcohol on metabolism and toxicity of cocaine in rats.</i> ¹³	2022	10.1016/j.toxrep.2022.08.001
Harris D.S., Everhart E.T., Mendelson J., Jones R.T.	<i>The pharmacology of cocaethylene in humans following cocaine and ethanol administration.</i> ¹⁴	2003	10.1016/s0376-8716(03)00200-x
Schechter M.D., Meehan S.M.	<i>The lethal effects of ethanol and cocaine and their combination in mice: implications for cocaethylene formation.</i> ²	1995	10.1016/0091-3057(95)00098-h
Tacker D.H., Okorodudu A.O.	<i>Evidence for injurious effect of cocaethylene in human microvascular endothelial cells.</i> ¹⁵	2004	10.1016/j.cccn.2004.02.031
Moriya F., Hashimoto Y.	<i>The effect of postmortem interval on the concentrations of cocaine and cocaethylene in blood and tissues: an experiment using rats.</i> ¹⁶	1996	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8934711
Jones A.W.	<i>Forensic Drug Profile: Cocaethylene.</i> ¹	2019	10.1093/jat/bkz007
Richards J.R., Le J.K.	<i>Cocaine Toxicity.</i> ¹⁷	2024	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28613695

Cami J., Farré M., González M.L., Segura J., de la Torre R.	<i>Cocaine metabolism in humans after use of alcohol. Clinical and research implications.</i> ¹⁸	1998	10.1007/0-306-47148-5_22
Jatlow P.	<i>Cocaethylene. What is it?</i> ¹⁹	1995	10.1093/ajcp/104.2.120
Pergolizzi J., Breve F., Magnusson P., LeQuang J.A., Varrassi G.	<i>Cocaethylene: When Cocaine and Alcohol Are Taken Together.</i> ³	2022	10.7759/cureus.22498
McCance E.F., Price L.H., Kosten T.R., Jatlow P.I.	<i>Cocaethylene: pharmacology, physiology and behavioral effects in humans.</i> ²⁰	1995	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7616402
Bailey D.N.	<i>Cocaine and cocaethylene binding to human tissues: a preliminary study.</i> ²¹	1996	10.1097/00007691-199606000-00010
Menotti V.S., Scanferla D.T., de Oliveira K.O., Fratucci G.F., de Souza Alves G., Bando E., Nerilo S.B., de Oliveira M.L., Junior M.M.	<i>Validation of a method for simultaneous analysis of cocaine, benzoylecognine and cocaethylene in urine using gas chromatography-mass spectrometry.</i> ²²	2020	10.1590/s2175-97902020000118664
Perez-Reyes M.	<i>Subjective and cardiovascular effects of cocaethylene in humans.</i> ²³	1993	10.1007/BF02244347
Bai H., Otsu K., Islam M.N., Kuroki H., Terada M., Tada M., Wakasugi C.	<i>Direct cardiotoxic effects of cocaine and cocaethylene on isolated cardiomyocytes.</i> ²⁴	1996	10.1016/0167-5273(95)02504-9
Qiu Z., Morgan J.P.	<i>Differential effects of cocaine and cocaethylene on intracellular Ca²⁺ and myocardial contraction in cardiac myocytes.</i> ²⁵	1993	10.1111/j.1476-5381.1993.tb13569.x
O'Leary M.E.	<i>Inhibition of human ether-a-go-go potassium channels by cocaine.</i> ²⁶	2001	10.1124/mol.59.2.269
Wilson L.D., Malik M., Willson H.	<i>Cocaine and ethanol: combined effects on coronary artery blood flow and myocardial function in dogs.</i> ²⁷	2009	10.1111/j.1553-2712.2009.00443.x
Henning R.J., Wilson L.D.	<i>Cocaethylene is as cardiotoxic as cocaine but is less toxic than cocaine plus ethanol.</i> ²⁸	1996	10.1016/0024-3205(96)00227-5
Shastry S., Manoochehri O., Richardson L.D., Manini A.F.	<i>Cocaethylene cardiotoxicity in emergency department patients with acute drug overdose.</i> ²⁹	2023	10.1111/acem.14584
Wilson L.D., Henning R.J., Sutthheimer C., Lavins E., Balraj E., Earl S.	<i>Cocaethylene causes dose-dependent reductions in cardiac function in anesthetized dogs.</i> ³⁰	1995	10.1097/00005344-199512000-00017
O'Leary M.E., Digregorio M., Chahine M.	<i>Closing and inactivation potentiate the cocaethylene inhibition of cardiac sodium channels by distinct mechanisms.</i> ³¹	2003	10.1124/mol.64.6.1575

3 DESENVOLVIMENTO

3.1 Sistema cardiovascular

Mundialmente, a CE está associada a uma grande questão de saúde pública, ao representar um crescente uso entre a população. Apenas no ano de 2022, foi estimado cerca de 165.731 admissões hospitalares no departamento e emergência nos Estados Unidos as quais foram identificadas concomitantemente álcool e cocaína no paciente, o equivalente a 37% de todas as internações por cocaína.⁵ Tem se associado também ao aumento da incidência de arritmias cardíacas relacionadas a redução da condução cardíaca e retardo da repolarização, devido à cocaína e por conseguinte, ataques súbitos que levam à morte. Nesse contexto, são notórias as vastas e maléficas consequências da CE no corpo humano como um todo. Dessa forma, o sistema cardiovascular é um dos mais afetados por esse metabólito que se apresenta como um forte inibidor do canal de sódio cardíaco, que após sofrer modificação, recupera-se lentamente em voltagens hiperpolarizadas, assim como a resposta gerada por alguns anestésicos locais.³¹ Outrossim, da sua interferência direta sobre o ciclo do cálcio, a partir da ação sobre a responsividade miofilamentar²⁷ e diminuição da disponibilidade intracelular de pico.²⁵ Em virtude disso, o principal desfecho é a modificação na contratilidade cardíaca.²⁷

Segundamente, alguns aspectos relacionados a função cardiovascular sofrem divergências, como a frequência cardíaca³¹ (elevada em até 14%)¹⁷ e a pressão arterial que sofrem aumento, quando em comparação com o uso de álcool ou cocaína isoladamente.³¹ Esses parâmetros, mostraram-se voltar à normalidade em cerca de 2 a 3 horas, conforme a concentração sanguínea da CE diminui,¹⁷ vide seu tempo de meia-vida de 144,3 minutos (tempo maior que a cocaína isolada – 96,7 minutos)²⁶. Além disso, a CE causa hiperlactatemia por estresse metabólico²⁵ e promove inibição dos canais de potássio do *ether-a-go-go* (hERG), responsáveis pela rápida ativação da corrente retificadora cardíaca, a qual retarda-se,^{26,31} principalmente nas correntes dos canais hERG que sofrem redução de amplitude, hiperpolarização na ativação e aumento da inativação.²⁶ A CE também provoca pouco bloqueio tônico cardiovascular quando em repouso, o que vai de acordo com a preferência dessa droga em ligar-se aos estados de ativação e/ou inativação dos canais iônicos. Sendo que a ligação se demonstra mais eficaz em canais abertos, uma vez que o fechamento pode limitar seu

acesso a outras partes do canal e consecutivamente, afetar sobre a atividade elétrica celular.³¹

Um substancial resultado encontrado, diz respeito à ocorrência de parada cardíaca súbita próxima à 76% das mortes do uso concomitante de cocaína e etanol, exigindo reanimação cardiopulmonar, embora a CE cause menos lesão miocárdica que a cocaína sozinha.²⁵ Ademais, é evidente a depressão significativa da função cardíaca que reduz-se em até 80% nas taxas máxima e mínima de variação da pressão ventricular, bem como a diminuição em até 20% da fração de ejeção mediante a contração do coração, redução do volume sistólico por até 360 minutos e pressão atrial esquerda aumentada em até 71%, provocando uma sobrecarga volumétrica. Logo, a adequada capacidade de bombeamento sanguíneo cardíaco e a condução de impulsos elétricos são diretamente atingidos. Em seguida, é de suma importância considerar as alterações eletrocardiográficas: intervalo PR aumentado em até 18%, complexo QRS aumentado em até 60%¹⁷ por desaceleração da repolarização do miocárdio²⁶ e o intervalo QTc com aumento em até 38% que demonstram persistência por até 2 horas, superando o tempo das alterações hemodinâmicas.¹⁷

Sob outro aspecto, é válido ressaltar que ainda existem lacunas de conhecimento a serem preenchidas acerca dos efeitos cardiotóxicos diretos da CE, ainda que esse achado tenha se explicado pelo efeito inibitório da CE sobre as células musculares do coração.²⁴ Todavia, estudos apontam que a CE é dez vezes mais cardiotóxica que a cocaína.³ Nesse sentido, sugere-se que há uma subjetividade dos sintomas produzidos pela CE, assim como relata-se que a CE leva à efeitos taquicárdicos comparáveis aqueles desenvolvidos por uma dose equivalente de cocaína, sendo esse último avaliado como gerador de efeitos mais intensos e menos agradáveis que os da CE. Além disso, a literatura relata alterações patológicas voltadas ao sistema vascular que envolvem a perfusão do endotélio microvascular, vasoconstrição³ e doenças como vasculite e pan-arterite associadas ao acometimento originado pelo uso da CE,¹⁵ bem como espasmo vascular, perda de pulso distal e endocardite por toxicidade da cocaína. Logo, conclui-se que o acometimento em questão se estende por todo sistema cardiovascular do corpo humano.²⁴

Em última análise, salienta-se a importância de uma abordagem correta nos cenários de emergência dos pacientes intoxicados por cocaína, ressaltando o manejo de condições cardiovasculares. Isso inclui, a administração de benzodiazepinas como

tratamento de primeira escolha, controle da hipertensão por bloqueadores não di-hidropiridínicos dos canais de cálcio e outros métodos, como a adesão da Lidocaína e emulsão lipídica intravenosa para arritmias ventriculares de elevada gravidade.²⁴ Não obstante, estudos apontam que o óbito se resulta de diferentes circunstâncias envolvidas somadas a uma sequência de eventos sistêmicos. Dessa maneira, achados de necrópsia, como ruptura de aorta, isquemia e infarto do miocárdio trazem dados importantes sobre a etiologia *post mortem* dessa droga.⁴

3.2 Sistema nervoso

Estudos laboratoriais mostram que o cocaetileno compartilha um perfil farmacológico similar ao da cocaína, afetando os transportadores de monoaminas e receptores de dopamina no cérebro. Como a cocaína, ele bloqueia a recaptação de dopamina na fenda sináptica, possivelmente intensificando a euforia quando álcool e cocaína são consumidos juntos. Dados epidemiológicos indicam que 85% dos usuários regulares de cocaína também consomem álcool, o que pode estar ligado a essa sensação aumentada de euforia proporcionada pela combinação dessas drogas.^{1-3,9,10}

O mecanismo exato dos efeitos tóxicos da cocaína é complexo e envolve fatores como vaso espasmo, vasculite, aumento da agregação plaquetária e desregulação cerebral. A cocaína causa vasoconstrição por suas fortes propriedades simpatomiméticas, inibindo a recaptação de noradrenalina, serotonina e dopamina, e aumentando a liberação de cálcio nos vasos cerebrais. A endotelina-1 é um mediador importante do vasoespasmo induzido pela cocaína. Além disso, ao bloquear os canais de potássio, a cocaína prolonga o potencial de ação e o intervalo QT, podendo causar arritmias cardíacas, como *Torsades de Pointes*, sendo que a combinação com álcool aumenta ainda mais o risco de arritmias.^{9,10,13}

A CE modifica a transmissão de neurotransmissores, prolongando a ação sináptica e eleva os níveis extracelulares de dopamina, o que afeta a cognição, emoção e movimento. Esse aumento ocorre em áreas cerebrais relacionadas a recompensa, como o mesencéfalo e regiões telencefálicas. Ambos, cocaína e CE, bloqueiam transportadores de sódio e cloro nas membranas, interrompendo a recaptação de dopamina e modificando os circuitos mesolímbicos e mesocorticais,

associados a ativação e prazer. Dessa forma, o cocaetilenos pode amplificar os efeitos agradáveis da cocaína e do álcool devido à sua afinidade pelos transportadores de dopamina e ao seu lento efluxo dos neurônios.^{9,10}

3.3 Sistema renal

O paciente analisado num estudo de caso¹¹ por Botros et al. em 2016, foi admitido na unidade médica de emergência com o diagnóstico de insuficiência renal aguda devido a rhabdomiólise. A cocaína pode desencadear rhabdomiólise por diversos mecanismos patológicos, incluindo danos diretos às fibras musculares, isquemia e/ou hipertermia, e um aumento na demanda de energia muscular. Estudos indicam que cerca de 24% dos usuários de cocaína desenvolvem rhabdomiólise.²² Embora muitas fatalidades associadas ao uso de cocaína sejam atribuídas aos efeitos farmacológicos da droga, como isquemia e complicações cardíacas, como arritmias e infarto agudo do miocárdio, agora se reconhece um risco significativo de mortalidade relacionado a outras complicações médicas.^{11,22}

O consumo de álcool também pode induzir rhabdomiólise, dependendo da duração do uso. A intoxicação aguda por álcool pode resultar em coma e imobilização devido à depressão do sistema nervoso central, levando à compressão muscular e isquemia, que podem culminar também em rhabdomiólise. Por outro lado, o consumo prolongado de álcool, especialmente quando associado à desnutrição, pode levar a distúrbios eletrolíticos (como hipocalcemia, hipofosfatemia e hipomagnesemia), que podem gradualmente levar à necrose muscular. O abuso simultâneo de cocaína e álcool está ligado a uma maior morbidade.¹¹

Outro fator de risco para rhabdomiólise, bem como para lesão renal, são os medicamentos psicotrópicos relatados como sendo usados pelo paciente.¹¹ Embora os níveis sanguíneos de lítio estivessem abaixo do terapêutico na admissão hospitalar, não se pode descartar a possibilidade de contribuição do lítio e outros psicotrópicos (como aripiprazol e gabapentina), os quais foram relatados como sendo consumidos pelo paciente nos dias anteriores à internação, uma vez que há relatos de rhabdomiólise associada a esses medicamentos. A duração do tratamento com lítio não foi claramente estabelecida, mas é importante considerar que o uso prolongado desse medicamento também pode ter afetado a função renal.¹¹

3.4 Sistema hepático

Embora estudos em modelos *in vitro* e animais tenham indicado a hepatotoxicidade causada pela cocaína, levando à fibrose hepática, pesquisas observacionais anteriores em humanos apresentaram resultados divergentes.^{1,12,13} A fibrose hepática é uma condição patológica resultante de danos crônicos ao fígado, como o estresse oxidativo, que pode progredir para cirrose e câncer hepático.^{1,12}

Após a ingestão, a cocaína é rapidamente metabolizada principalmente pela esterase hepática, tornando o fígado o principal alvo da toxicidade da droga (e possivelmente mais suscetível do que o coração). A maior parte da cocaína no corpo é convertida em benzoilecgonina, que permanece no organismo por mais tempo que a cocaína e é considerada o principal indicador do uso da droga.^{1,3,12}

A hepatotoxicidade induzida pela cocaína é amplamente atribuída ao estresse oxidativo, uma vez que apenas uma pequena parte da cocaína (<5%) é metabolizada em norcocaína NC e outros metabólitos menores, mas ativos.¹ Quando combinada com etanol, a cocaína é transesterificada pela carboxilesterase hepática em CE, que tem uma meia-vida plasmática 3 a 5 vezes mais longa que a da cocaína e uma toxicidade aproximadamente 30% maior do que a da cocaína ou álcool isoladamente. Assim, a CE é usada como um importante marcador do consumo simultâneo de álcool e cocaína.^{1,13}

A presença de etanol também aumenta a hepatotoxicidade da cocaína, esgotando as defesas antioxidantes e tornando os hepatócitos mais vulneráveis à cocaína. Para os usuários de cocaína, a combinação com álcool é comum e desejável, já que potencializa os efeitos eufóricos da cocaína e alivia alguns sintomas negativos de abstinência. Estudos sugerem que a grande maioria dos usuários de cocaína também consome álcool, seja de forma simultânea (74%) ou concomitante (77%).^{1,2}

Estudos prévios indicam que o uso de cocaína pode acelerar a progressão da doença hepática em pessoas com HIV, e sua combinação com álcool pode aumentar sua hepatotoxicidade. No entanto, até a publicação de Tamargo et al. em 2022, nenhum estudo havia utilizado a CE como marcador do uso simultâneo de álcool e cocaína para investigar sua associação com fibrose hepática em humanos. Portanto, esperasse que cada vez mais a CE seja utilizada como um biomarcador para examinar as conexões entre o uso de cocaína e álcool com a fibrose hepática.¹²

3.5 Sistema pulmonar

O pulmão também é um sítio de vasto acometimento pela CE. Estudos mostram esse metabólito como fator de alta associação com questões respiratórias, bem como complicações específicas sistêmicas. Nesse sentido, um estudo em coelhos, mostrou que a injeção da cocaetilenol na artéria vertebral provocou parada respiratória mais rápida do que após a injeção de cocaína isolada.⁶ A esse título, um estudo similar em coelhos, exibiu resultados hemodinâmicos parecidos com os da cocaína, ainda que esses efeitos tenham sido menores.

Assim sendo, a pressão arterial diminuiu-se com a administração da CE via artéria vertebral associada a uma redução da frequência cardíaca e conseguinte parada respiratória. E, de mesmo modo que a cocaína, a administração intravenosa da CE apresentou baixo efeito, com exceção a um discreto aumento sobre a taxa respiratória. Em última instância, Roczkowski et al., apontou efeitos depressivos respiratórios com a administração intra-arterial de cocaína e, curiosamente, houveram efeitos sobre o volume corrente, mas não na frequência respiratória.³² Em suma, os distúrbios respiratórios estão diretamente ligados ao local de administração: aspiração promovendo hiperemia de mucosa nasal e rinite por vasoconstrição. Ademais, bronquiolite obstrutiva, infiltração/opacidade pulmonar, broncoespasmo, dispneia, tosse e rinorreia de líquido pleural no caso do hábito de fumar crack, além de fibrose pulmonar.⁴

Tanto a cocaína como a CE agem sobre o tronco cerebral e reduzem a pressão arterial e a respiração, sendo que o efeito da CE se mostra como o mais prolongado, embora não ocorra sinais de tolerância aguda aos efeitos de ambas substâncias na porção do sistema nervoso central em questão. Comparativamente, a administração de 1mg de norcocaína pela mesma via de administração, não mostrou efeito respiratório, apesar da nítida redução de pressão arterial. Além disso, esse composto não gerou depressão respiratória e o motivo disso é parcialmente compreendido. Inclusive, de forma semelhante a cocaína, a norcocaína, demonstrou efeitos divergentes de acordo com a via de administração (intra-arterial e intravenosa), o que sugeriu mediação das ações no rombencéfalo.³²

Portanto, a CE se revela como criador de efeitos mais potentes e mais duradouros que as demais substâncias mencionadas, ou seja, exacerbação de resultados semelhantemente causados. Logo, a CE é responsável por maiores taxas

de letalidade e demais consequências em saúde sistemicamente quando comparadas aos outros compostos.^{4,6,32}

4 CONCLUSÃO

Em síntese, a CE se apresenta como um metabólito de elevada toxicidade, formado pela interação entre cocaína e etanol, substâncias que agem em diferentes sistemas do corpo humano e que produzem vastos efeitos indesejáveis. Nesse sentido, considerando a sua farmacodinâmica potente e duradoura, as principais complicações incluem arritmias, insuficiência renal, fibrose hepática, bem como questões neurodegenerativas e pulmonares importantes.^{4,9–12,26,29,31} Portanto, esses fatores, aliados a falta de conhecimento por parte, tanto de profissionais da saúde, quanto de usuários de cocaína e álcool, evidencia a necessidade de estudos mais aprofundados sobre o assunto, juntamente com o desenvolvimento de ações de prevenção e intervenções eficazes que possam contribuir para conscientização e minimização dos danos atrelados ao seu consumo, com impacto direto sobre a qualidade de vida e morbidade desses pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Jones AW. Forensic Drug Profile: Cocaethylene. *J Anal Toxicol* [Internet]. 1º de abril de 2019;43(3):155–60. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30796807>
2. Schechter MD, Meehan SM. The lethal effects of ethanol and cocaine and their combination in mice: implications for cocaethylene formation. *Pharmacol Biochem Behav* [Internet]. setembro de 1995;52(1):245–8. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7501674>
3. Pergolizzi J, Breve F, Magnusson P, LeQuang JAK, Varrassi G. Cocaethylene: When Cocaine and Alcohol Are Taken Together. *Cureus* [Internet]. 22 de fevereiro de 2022;14(2):e22498. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35345678>
4. Chasin AA da M. Cocaína e cocaetilenó - influência do etanol nas concentrações de cocaína em sangue humano post mortem [Internet]. [São

- Paulo]: Universidade de São Paulo; 1997. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/9/9140/tde-15032023-095051/>
5. Health Services Administration. Drug Abuse Warning Network (DAWN): Findings from Drug-Related Emergency Department Visits, 2022 [Internet]. 2022. Disponível em: <https://www.samhsa.gov/data/>.
 6. Tseng W, Sutter ME, Albertson TE. Stimulants and the lung : review of literature. *Clin Rev Allergy Immunol* [Internet]. fevereiro de 2014;46(1):82–100. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23760760>
 7. Bradberry CW, Nobiletti JB, Elsworth JD, Murphy B, Jatlow P, Roth RH. Cocaine and cocaethylene: microdialysis comparison of brain drug levels and effects on dopamine and serotonin. *J Neurochem* [Internet]. abril de 1993;60(4):1429–35. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8455033>
 8. Tokuno HA, Bradberry CW, Everill B, Agulian SK, Wilkes S, Baldwin RM, et al. Local anesthetic effects of cocaethylene and isopropylcocaine on rat peripheral nerves. *Brain Res* [Internet]. 23 de janeiro de 2004;996(2):159–67. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14697493>
 9. Farooq MU, Bhatt A, Patel M. Neurotoxic and cardiotoxic effects of cocaine and ethanol. *J Med Toxicol* [Internet]. setembro de 2009;5(3):134–8. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19655286>
 10. Horowitz JM, Torres G. Cocaethylene: effects on brain systems and behavior. *Addiction biology* [Internet]. abril de 1999;4(2):127–40. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20575779>
 11. Botros M, Salloum IM. Acute Kidney Injury Associated With Alcohol and Cocaine Abuse: A Case Report. *Addict Disord Their Treat* [Internet]. 1º de junho de 2016;15(2):49–51. Disponível em: <https://journals.lww.com/00132576-201606000-00001>
 12. Tamargo JA, Sherman KE, Sékaly RP, Bordi R, Schlatzer D, Lai S, et al. Cocaethylene, simultaneous alcohol and cocaine use, and liver fibrosis in people living with and without HIV. *Drug Alcohol Depend* [Internet]. 1º de março de 2022;232:109273. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35033954>
 13. Shang L, Zheng X, Zhang T, Deng J, Zhan CG, Zheng F. Effects of alcohol on metabolism and toxicity of cocaine in rats. *Toxicol Rep* [Internet]. 1º de janeiro de 2022;9:1586–94. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36518391>
 14. Harris DS, Everhart ET, Mendelson J, Jones RT. The pharmacology of cocaethylene in humans following cocaine and ethanol administration. *Drug*

- Alcohol Depend [Internet]. 24 de novembro de 2003;72(2):169–82. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14636972>
15. Tacker DH, Okorodudu AO. Evidence for injurious effect of cocaethylene in human microvascular endothelial cells. Clin Chim Acta [Internet]. julho de 2004;345(1–2):69–77. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15193979>
 16. Moriya F, Hashimoto Y. The effect of postmortem interval on the concentrations of cocaine and cocaethylene in blood and tissues: an experiment using rats. J Forensic Sci [Internet]. janeiro de 1996;41(1):129–33. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8934711>
 17. Richards JR, Le JK. Cocaine Toxicity [Internet]. StatPearls. 2024. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30260248>
 18. Cami J, Farré M, González ML, Segura J, de la Torre R. Cocaine metabolism in humans after use of alcohol. Clinical and research implications. Recent Dev Alcohol [Internet]. 1998;14:437–55. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9751958>
 19. Jatlow P. Cocaethylene. What is it? Am J Clin Pathol [Internet]. agosto de 1995;104(2):120–1. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7639183>
 20. McCance EF, Price LH, Kosten TR, Jatlow PI. Cocaethylene: pharmacology, physiology and behavioral effects in humans. J Pharmacol Exp Ther [Internet]. julho de 1995;274(1):215–23. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7616402>
 21. Bailey DN. Cocaine and cocaethylene binding to human tissues: a preliminary study. Ther Drug Monit [Internet]. junho de 1996;18(3):280–3. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8738768>
 22. Menotti VS, Scanferla DTP, Oliveira KO de, Fratucci GF, Alves G de S, Bando E, et al. Validation of a method for simultaneous analysis of cocaine, benzoylecognine and cocaethylene in urine using gas chromatography-mass spectrometry. Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences [Internet]. 2020;56. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1984-82502020000100627&tIng=en
 23. Perez-Reyes M. Subjective and cardiovascular effects of cocaethylene in humans. Psychopharmacology (Berl) [Internet]. 1993;113(1):144–7. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7862821>
 24. Bai H, Otsu K, Islam MN, Kuroki H, Terada M, Tada M, et al. Direct cardiotoxic effects of cocaine and cocaethylene on isolated cardiomyocytes. Int J Cardiol

- [Internet]. janeiro de 1996;53(1):15–23. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8776273>
25. Qiu Z, Morgan JP. Differential effects of cocaine and cocaethylene on intracellular Ca²⁺ and myocardial contraction in cardiac myocytes. *Br J Pharmacol* [Internet]. junho de 1993;109(2):293–8. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8358533>
 26. O’Leary ME. Inhibition of human ether-a-go-go potassium channels by cocaine. *Mol Pharmacol* [Internet]. fevereiro de 2001;59(2):269–77. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11160863>
 27. Wilson LD, Malik M, Willson H. Cocaine and ethanol: combined effects on coronary artery blood flow and myocardial function in dogs. *Acad Emerg Med* [Internet]. julho de 2009;16(7):646–55. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19549017>
 28. Henning RJ, Wilson LD. Cocaethylene is as cardiotoxic as cocaine but is less toxic than cocaine plus ethanol. *Life Sci* [Internet]. 1996;59(8):615–27. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8761012>
 29. Shastry S, Manoochehri O, Richardson LD, Manini AF. Cocaethylene cardiotoxicity in emergency department patients with acute drug overdose. *Acad Emerg Med* [Internet]. 1º de fevereiro de 2023;30(2):82–8. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36000306>
 30. Wilson LD, Henning RJ, Sutthamer C, Lavins E, Balraj E, Earl S. Cocaethylene causes dose-dependent reductions in cardiac function in anesthetized dogs. *J Cardiovasc Pharmacol* [Internet]. dezembro de 1995;26(6):965–73. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8606535>
 31. O’Leary ME, Digregorio M, Chahine M. Closing and inactivation potentiate the cocaethylene inhibition of cardiac sodium channels by distinct mechanisms. *Mol Pharmacol* [Internet]. dezembro de 2003;64(6):1575–85. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14645689>
 32. Erzouki HK, Allen AC, Newman AH, Goldberg SR, Schindler CW. Effects of cocaine, cocaine metabolites and cocaine pyrolysis products on the hindbrain cardiac and respiratory centers of the rabbit. *Life Sci*. 1995;57(20):1861–8.