

## Depressão Cardiovascular induzida pela Cocaína: Efeitos das Soluções Hipertônica de NaCl a 7,5%, Hiperoncótica de NaCl/Dextrana-70 a 6% e Dextrana-70 \*

Maria dos Prazeres Barbalho Simonetti, TSA<sup>1</sup>, Fábio Henrique Kwasniewski<sup>2</sup>,  
Preciosa Eiras Monteiro Gil<sup>2</sup>, Walderez Alvino dos Santos<sup>3</sup>

Simonetti MPB, Kwasniewski FH, Gil PEM, Santos WA - Cardiovascular Toxicity of Cocaine: Effects of Hypertonic 7.5% NaCl, 6% Hyperoncotic NaCl/Dextran- 70 and Dextran 70

The aim of this study was to compare the effects of 7.5% hypertonic NaCl (HNaCl), 6% hyperoncotic NaCl/Dextrane-70 (HNaCl/Dextrane) and Dextrane 70 (D) on the cardiovascular toxicity of cocaine in anesthetised dogs. The animals were divided in 6 groups: group I, received 25 mg.kg<sup>-1</sup> i.v. of cocaine (lethal dose) during 1 min; group II, 4 ml/kg of HNaCl were infused i.v. 5 min prior to cocaine (25 mg.kg<sup>-1</sup>) as in group I; group III, received 17 mg/kg of cocaine (sublethal dose) during 1 min; group IV, V and VI received either HNaCl, HNaCl/Dextrane or D (4 ml.kg<sup>-1</sup>), respectively after the lower dose of cocaine (17 mg.kg<sup>-1</sup>). Cocaine samples were submitted to chromatographic analysis and biological testing. In group I, cocaine induced hemodynamic depression leading to cardiovascular collapse in all animals. The previous HNaCl infusion prevented the cocaine-induced cardiovascular depression (group II). The lower dose of cocaine (group III) produced a decrease in mean arterial pressure (MAP) and increased heart rate (HR). Infusion of HNaCl immediately after cocaine, induced a marked and critical decrease followed by an overwhelming increase in MAP (group IV). In group V and VI, cocaine administration followed by either HNaCl/Dextrane or D facilitated the recovery of MAP to above baseline values. Heart rate however, increased with both HNaCl and HNaCl/Dextrane treatment. The results suggest that HNaCl potentiates the sympathetically mediated stimulation of cocaine while these effects were minor with HNaCl/Dextrane treatment. On the other hand D was effective in counteracting cocaine overdose-induced hemodynamic effects.

KEY WORDS: ANESTHETIC, Local: cocaine, overdose; ANIMAL: dog; COMPLICATIONS, Cardiovascular: toxicity; VOLUME, expander: NaCl 7.5%; dextrane

O ressurgimento da utilização da cocaína com finalidade social e recreativa, tem assumido características epidêmicas o que vem a se constituir num grave problema de saúde pública<sup>1</sup>. O aumento na incidência da morbidade e mortalidade, devido à complicações cardiovasculares, tem sido constata-

do<sup>2-5</sup>, atingindo particularmente as populações mais jovens. Por seus efeitos no sistema dopaminérgico<sup>6</sup>, a cocaína produz euforia, sensação de clarividência e ou poder de pensamento<sup>7</sup>. Bloqueando a recaptura dos neurotransmissores nos terminais adrenérgicos<sup>8</sup>, induz hiperatividade simpática. Esta propriedade combinada à ação anestésica local pela capacidade de interferir na condutância transmembrana ao íon sódio<sup>9</sup>, favorece a ocorrência de morte súbita, ou precedida de convulsão, colapso cardiovascular e arritmias cardíacas.

A preferência do usuário pela via de administração venosa e o grau de pureza relativamente alto da cocaína comercializada ilegalmente, têm contribuído para sua potencial letalidade, uma vez que a dose euforizante está muito próxima da dose letal.

No estado atual, a terapêutica da intoxicação aguda pela cocaína é basicamente sintomática<sup>10-14</sup>. A inexistência de um tratamento específico para a toxicidade da cocaína, motivou este estudo, visando investigar se as soluções hipertônicas de NaCl, 7.5%

\* Trabalho realizado no Departamento de Farmacologia (Laboratório de Anestésicos Locais) do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo

1 Prof Assistente

2 Estagiários do Laboratório

3 Técnico especializado

Correspondência para Maria dos Prazeres Barbalho Simonetti  
Alameda Franca 1436/161  
01422 São Paulo - SP

Recebido em 18 de junho de 1991

Aceito para publicação em 23 de setembro de 1991

© 1992, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

(HNaCl), e hiperoncóticas de NaCl, 7,5% em Dextrana-70, 6% (HNaCl/Dextrana) e Dextrana 70 (D) constituem terapia apropriada na sobredose da cocaína. Os resultados preliminares desta pesquisa foram apresentados previamente em forma de tema-livre<sup>15</sup>

## METODOLOGIA

Foram utilizados 36 cães adultos, de ambos os sexos, pesando de 8 a 11 kg, anestesiados com pentobarbital sódico ( $30\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ). Os animais foram intubados e ventilados artificialmente com ar (Compressor de ar Takaoka, modelo 12301) através do respirador Takaoka 600 para manter a normocarbá. Foram colocados cateteres na artéria femoral esquerda para registro contínuo da pressão arterial média (PAM) através de um transdutor (P-1000-A) conectado a um polígrafo (Narco Bio-System, Inc) e na veia radial direita, para injeção de drogas. A atividade cardíaca foi monitorizada por meio de eletrocardiograma (Fukuda, New Cardiac Century FCC-1), para a determinação da frequência cardíaca. A pressão arterial média e a frequência cardíaca foram expressas em valores absolutos.

Após um período de estabilização de 30 minutos, os animais foram distribuídos ao acaso em 6 grupos. No grupo I, foram administrados  $25\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  de cocaína (dose letal) i.v., durante 1 minuto. No grupo II, previamente à injeção da dose letal, foram infundidos  $4\text{ml}\cdot\text{kg}^{-1}$  da solução de HNaCl, durante 1 minuto. No grupo III, a cocaína foi infundida na dose de  $17\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  (dose subletal) i.v. durante 1 minuto. Nos demais grupos, foram administrados imediatamente após  $17\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  de cocaína,  $4\text{ml}\cdot\text{kg}^{-1}$  da solução de HNaCl (grupo IV), ou da solução de HNaCl/Dextrana (grupo V), ou de Dextrana (grupo VI), durante 1 minuto respectivamente. Os efeitos sobre a frequência cardíaca e sobre a pressão arterial média foram analisados nos grupos I e II, aos 1, 2, 3, 5, 7 e 15 minutos e nos grupos III, IV, V e VI aos 2, 3, 4, 5, 7 e 15 minutos.

A cocaína usada nesta pesquisa foi oriunda do tráfico ilícito e fornecida a esta pesquisa por setores governamentais ligados à repressão de entorpecentes, amparados pelo que dispõe o Artigo 10º da Portaria número 28/86, do Ministério da Saúde, Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária-Dimed, publicada no Diário Oficial da União em 13-11-86.

Amostras de cocaína foram submetidas à análise cromatográfica e a teste biológico. A análise cromatográfica consistiu na identificação da substância, através do método de cromatografia de camada fina e cromatografia gasosa, segundo o método utilizando pelo Serviço Técnico de Toxicologia Forense<sup>5</sup>, do Instituto Médico Legal (Departamento Estadual de Polícia Científica) da Secretaria de Segurança Pública de São Paulo.

No teste biológico, utilizou-se a propriedade da cocaína de bloquear a recaptura de norepinefrina<sup>8</sup> e consistiu na injeção de  $20\text{ }\mu\text{g}$  de norepinefrina i.v. em um animal seguida 5 minutos após pela cocaína infundida i.v. na dose de  $10\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ . Depois de um intervalo de 10 minutos, a norepinefrina ( $20\text{ }\mu\text{g}$ ) foi reinfundida e os efeitos sobre a pressão arterial média foram analisados.

O tratamento estatístico dos dados foi feito pela análise de variância. O nível de probabilidade de  $p < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo. Para testar as diferenças entre as médias foi usado o teste de Scheffé<sup>16</sup>.

## RESULTADOS

Curvas contínuas da frequência cardíaca e da pressão arterial média dos 6 grupos são mostradas nas figuras 1, 2 e 3.

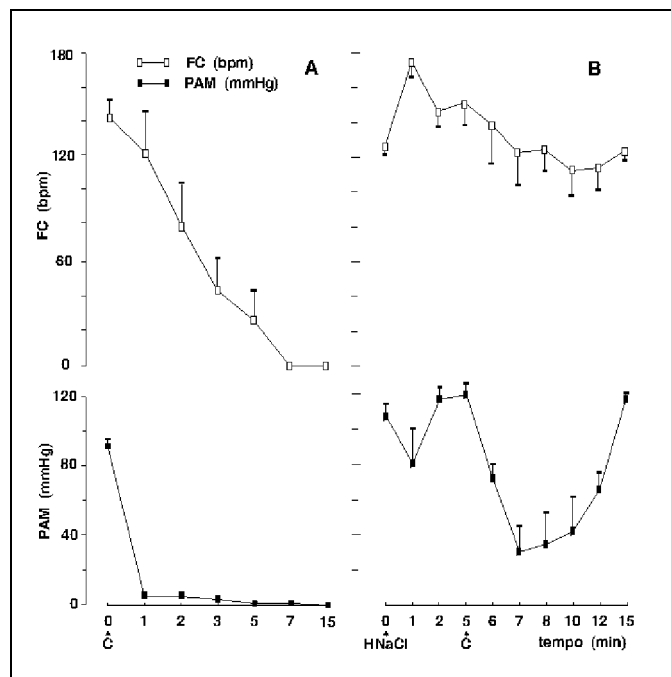


Fig 1 - Variações na frequência cardíaca (FC) e na pressão arterial média (PAM) induzidas por dose única de cocaína (C) na ausência ou presença de solução hipertônica de NaCl 7,5% (HNaCl) em cães anestesiados. A) Cocaína  $25\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ , n=4; B) HNaCl ( $\text{ml}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) + cocaína ( $25\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ), n=4. Cada ponto representa média  $\pm$  epm (erro padrão da média)

Os valores das médias da frequência cardíaca e da pressão arterial média durante os experimentos são mostrados nas Tabelas I e II.

No grupo I (dose letal), a administração da cocaína induziu depressão cardiovascular em todos os cães (n=4). Tanto a frequência cardíaca como a pressão arterial média diminuíram, levando ao colapso cardiovascular todos os animais estudados, como

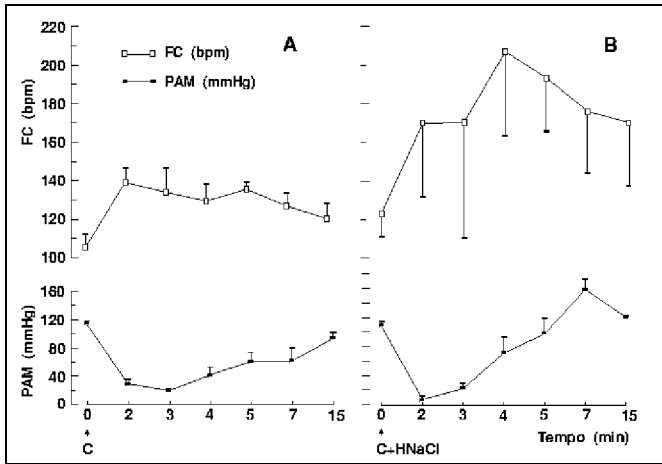


Fig 2 - Variações na frequência cardíaca (FC) e na pressão arterial média (PAM) induzidas por dose única de cocaína (C) na ausência ou na presença de tratamento com solução hipertônica de NaCl 7,5% (HNaCl). A) cocaína 17 mg.kg<sup>-1</sup>, n=7; B) cocaína 17 mg.kg<sup>-1</sup>+HNaCl (4 ml.kg<sup>-1</sup>), n=5. Cada ponto representa a média ± epm

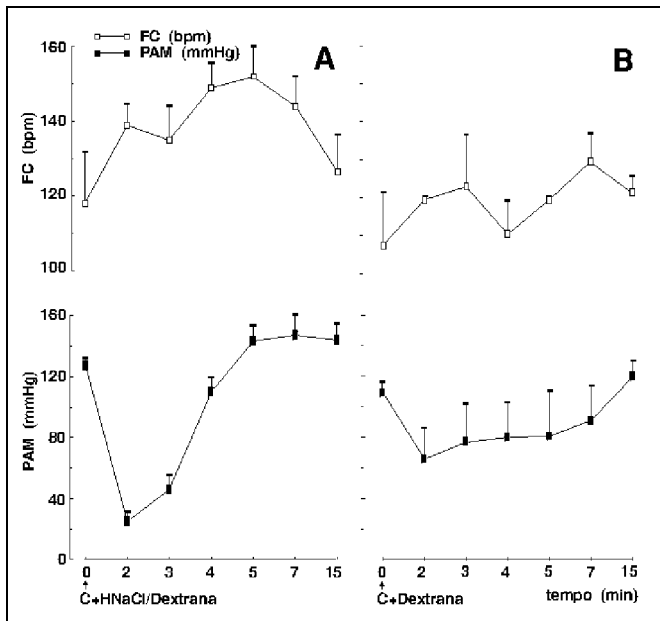


Fig 3 - Variações na frequência cardíaca (FC) e na pressão arterial média (PAM) induzidas por dose única de cocaína (C) na presença de tratamentos com solução hipertônica/dextrana-70, 6% ou dextrana-70. A) Cocaína(17 mg.kg<sup>-1</sup>) + HNaCl+Dextrana, n=5. B) Cocaína(17 mg.kg<sup>-1</sup>) + dextrana. Cada ponto representa a média ± epm.

mostram a Figura 1A e Tabela I.

A infusão de HNaCl antes da cocaína, (25 mg.kg<sup>-1</sup>) determinou alterações em ambos os parâmetros. Ocorreu aumento da frequência cardíaca a partir do primeiro minuto até o final do período observado (5 minutos). A análise estatística demonstrou que a variação da frequência após a infusão da HNaCl foi significativa apenas no primeiro minuto do período de observação de 5 minutos quando comparada com os valores basais. Ocorreu diminuição da pressão arte-

rial média, embora não significativa, quando os valores foram comparados com os basais, coincidindo com o valor mais alto da frequência cardíaca (Figura 1B e Tabela I).

Como mostrado na Figura 1B e Tabela I, a infusão de cocaína após o tratamento com a HNaCl, determinou a diminuição tanto da frequência cardíaca quanto a pressão arterial média, com recuperação gradativa a partir do terceiro minuto. Ambos os valores da frequência cardíaca e pressão arterial média retornaram aos valores basais ao redor do décimo minuto, considerando-se como valores basais os valores após o tratamento com a HNaCl. Nenhum dos animais morreu (Tabela III).

Na dose de 17 mg.kg<sup>-1</sup> (dose subletal) a cocaína produziu efeito taquicardizante com padrão característico, representado por 2 picos de elevação aos 2 e 5 minutos. Diminuição máxima da pressão arterial média pode ser observada aos 3 minutos da administração, seguindo-se gradativa recuperação até o final do período de observação (15 minutos), sem que os valores atingissem os valores basais (Figura 2A e Tabela II).

O tratamento instituído imediatamente após a cocaína (dose subletal) com o HNaCl/Dextrana, promoveu alterações marcantes na frequência cardíaca e pressão arterial média. Houve intensa hipotensão inicial seguida de recuperação gradativa, significativa após 7 minutos da infusão sem que, no entanto, retornasse aos níveis basais.

Estas alterações encontradas com HNaCl diferem das encontradas com o tratamento pelo HNaCl/Dextrana. A pressão arterial média, após tratamento com HNaCl/Dextrana, caiu menos no segundo minuto, seguindo-se de uma elevação gradual e significativa a partir dos 4 minutos da infusão.

Tabela I - Efeitos da cocaína e do pré-tratamento com solução hipertônica de NaCl 7,5% (HNaCl) na frequência cardíaca (FC) e pressão arterial média (PAM)

T	Cocaína 25 mg.kg <sup>-1</sup>		T	HNaCl + Cocaína 4ml.kg <sup>-1</sup> 25mg.kg <sup>-1</sup>	
	FC(bpm)	PAM(mmHg)		FC(bpm)	PAM(mmHg)
0	143,0±10,2	92,00±3,7	0	126,2± 4,7	106,2± 7,4
1	122,4±24,1	5,01±2,2	1	175,0± 8,6*	79,5±20,2
2	80,2±25,4	5,02±2,2	2	146,2± 8,5	116,2± 6,8
3	43,6±18,6	3,05±2,0	5	151,2±12,6	118,7± 6,5
5	26,6±16,8	1,06±1,0	6	138,7±22,3	71,2± 8,2
7	0,0	1,07±1,0	7	123,0±18,9	29,7±14,7
15	0,0	0,0	8	124,5±12,2	33,7±18,1
			10	112,5±14,5	41,2±19,5
			12	113,7±12,6	65,0± 9,7
			15	123,7± 5,5	116,2± 3,7

No pré-tratamento com HNaCl, a cocaína foi injetada no tempo 5. Os valores são representados pela média ± epm, T = momentos da observação, em minutos.

Tabela II - Efeitos da cocaína e dos vários tratamentos sobre a frequência cardíaca (FC) e pressão arterial média (PAM)

Tempo min	Cocaína 17 mg.kg <sup>-1</sup> n=7		Cocaína + HNaCl n=5		Cocaína + HNaCl / D n=5		Cocaína + n=5 Dextrana	
	FC	PAM	FC	PAM	FC	PAM	FC	PAM
0	106,4± 7,1	114,2± 4,0	123,0±12,0	111,0± 5, 1	118,0±14,0	127,0± 5,1	107,0± 14,1	109,4± 6,8
2	140,0± 7,3	28,5± 6,7	170,0±38,0	8,0± 5,1	139,0± 5,5	25,0± 6,5	119,0± 1,0	65,8±20,6 <sup>B</sup>
3	134,7±12,6	19,2± 2,7	170,2±59,7	24,0± 6,6	135,0± 9,2	46,0± 9,4	122,6± 13,6	77,0±25,0 <sup>A,B</sup>
4	130,5± 8,7	40,7±11,9	207,0±43,7 <sup>A</sup>	73,0±21,5	149,0± 6,6	110,0± 9,5 <sup>A</sup>	110,0± 8,8 <sup>B</sup>	80,0±23,0
5	136,4± 3,7	60,7±13,3	193,0±27,3	100,0±20,7	152,0± 8,1	143,0±10,9 <sup>A</sup>	119,0± 1,0 <sup>B</sup>	80,8±29,6 <sup>C</sup>
7	127,8± 6,9	61,4±18,8	176,0±31,8	160,0±15,1 <sup>A</sup>	144,0± 7,9	147,0±13,6 <sup>A</sup>	129,0± 7,6	90,8±23,3 <sup>B,C</sup>
15	121,2± 7,9	93,5± 8,3	170,0±32,7	123,0± 1,2	126,4±10,1	144,0±10,9 <sup>A</sup>	121,0± 4,3	119,8±10,5

n = número de experimentos

A p<0,05, quando comparado com o controle (sem tratamento)

B p>0,05, quando comparado com o tratamento com HNaCl

C p<0,05, quando comparado com o tratamento HNaCl / D

Tabela III - Relação entre recuperação e óbito dos animais em cada grupo experimental.

Grupo	n	Recuperação %	Óbitos %
I	4	0	100,00
II	4	100,00	0
III	7	100,00	0
IV	10	50,00	50,00
V	6	83,34	16,66
VI	5	100,00	0

n = número de animais

No grupo tratado com a HNaCl (grupo IV), 5 cães (5/10) não se recuperaram, enquanto no grupo tratado com HNaCl/Dextrana (grupo V), apenas 1 cão não se recuperou (1/6) (Tabelas II e III).

Em ambos os grupos (IV e V), ocorreu taquicardia, com 2 picos de elevação máxima, reproduzindo o padrão encontrado com a cocaína (dose subletal). No tratamento com HNaCl (grupo IV), a frequência cardíaca elevou-se significativamente com marcante heterogeneidade na resposta, a julgar pelos altos desvios-padrão (Figura 2B e Tabela II).

Com o tratamento com HNaCl/Dextrana, houve discreta taquicardia e homogeneidade nas respostas, observando-se o mesmo padrão característico na curva de frequência cardíaca, encontrado no controle (cocaína na dose subletal).

No grupo no qual a Dextrana 70 foi administrada após a cocaína (dose subletal), a pressão arterial média apresentou queda menor que no controle (Tabela II). Quando comparado aos outros tratamentos houve diferença significativa nos tempos 2, 3 e 7m em relação ao tratamento com HNaCl (Tabela II). Enquanto que nos tempos 5 e 7, houve uma diferença significativa em relação ao tratamento com HNaCl/Dextrana (Tabela II). A frequência cardíaca reproduziu o padrão característico, com 2 picos de

elevação, apresentando diferenças significativas no 4<sup>o</sup> e 5<sup>o</sup> minutos da infusão, quando comparados com o tratamento com HNaCl (Figura 3B e Tabela II). Todos os animais se recuperaram neste grupo (Tabela III).

A análise química das amostras de cocaína detectou a presença de cloridrato de cocaína e material inerte na proporção de 73 e 27%, respectivamente. O teste biológico se mostrou positivo quanto ao bloqueio da recaptura de norepinefrina. Na dose de 20 µg, a norepinefrina i.v. induziu, no animal, um aumento de 83.33% na pressão arterial média. Após 10 minutos da infusão da cocaína i.v. e reinfusão de outra dose de norepinefrina, produziu um aumento de 126, 00% na pressão arterial média (Figura 4).

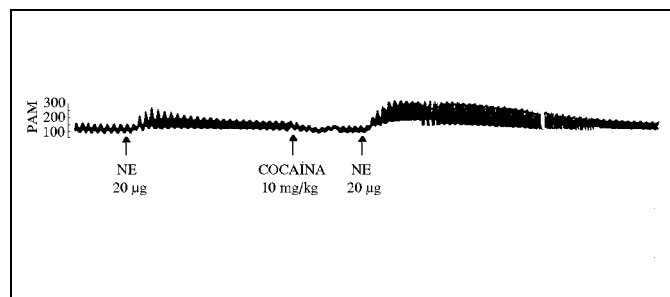


Fig 4 - Variação na pressão arterial média (PAM), em mmHg, induzida por norepinefrina na ausência e presença de cocaína.

## DISCUSSÃO

Por suas propriedades farmacológicas peculiares, a cocaína exibe um efeito bifásico sobre o sistema cardiovascular<sup>17</sup>. Atua no sistema nervoso simpático bloqueando a recaptura neuronal de neurotransmissores (norepinefrina, dopamina) do que resulta no excesso destes neurotransmissores nos receptores pós-sinápticos, com elevação da pressão arterial e da frequência cardíaca. A fase depressora se deve à

cocaína predomina com doses menores, e que nas doses altas se manifesta a ação anestésica local, responsável pela diminuição da pressão arterial, da atividade marca-passo e depressão miocárdica.

Neste estudo, a cocaína, na dose de 25 mg/kg (dose letal), induziu resposta cardiodepressora, com diminuição da frequência cardíaca e pressão arterial, levando à morte todos os animais deste grupo.

Pesquisa anterior em cão<sup>19</sup>, demonstrou a eficácia da solução hipertônica de NaCl a 7.5% na prevenção e reversão da cardiodepressão induzida pela bupivacaína. Neste sentido, não seria surpreendente se a cocaína, que compartilha do mesmo mecanismo de ação com os anestésicos sintéticos, respondesse ao mesmo tratamento. O NaCl a 7.5% a par do aumento do sódio plasmático que promove<sup>19</sup>, aumenta o desempenho cardíaco, pelo efeito inotrópico positivo, expansão plasmática e dilatação arteriolar, efeitos estes, que foram encontrados por Kien e cols.<sup>20</sup> em cães normovolêmicos.

A infusão de NaCl a 7.5% (HNaCl), promoveu um padrão de resposta característico com hipotensão arterial e taquicardia possivelmente de origem reflexa, seguidas da estimulação da função cardiovascular<sup>20</sup>. Com este pré-tratamento pela HNaCl, os efeitos letais da cocaína (25 mg/kg) foram prevenidos em todos os animais deste grupo. É possível que a HNaCl tenha interferido na farmacodinâmica da cocaína às custas do aumento específico do íon sódio e na sua farmacocinética, pela expansão plasmática. Há fortes evidências experimentais que apoiam esta hipótese<sup>19,21,22</sup>.

Os efeitos sobre a pressão arterial, obtidos com a dose subletal da cocaína, pressupõe a participação do componente anestésico local, que é dose dependente<sup>18</sup>. A cocaína sofre metabolização rápida às custas das esterases plasmáticas<sup>23,24</sup>, o que deve ter contribuído para a recuperação gradativa e espontânea da pressão arterial. O efeito taquicardizante porém, sugere uma resposta inicial, mediada via barorreceptores, seguida de uma resposta simpatomimética dose dependente<sup>18</sup>.

O tratamento com a HNaCl imediatamente após a cocaína induziu intensa diminuição da pressão arterial. A consequência desta hipotensão se deve à vasodilatação generalizada, com redução da pós-carga<sup>20</sup>. Por outro lado a cocaína induz efeito inotrópico negativo<sup>25</sup>. Estes efeitos contribuíram para a morte de 50% (5/10) dos animais deste grupo (Tabela III). Os animais que sobreviveram, tiveram uma recuperação acelerada da pressão arterial com marcante taquicardia.

Há controvérsia quanto à estimulação adrenérgica, induzida pela HNaCl. Kramer e cols.<sup>26</sup> obtiveram diminuição dos níveis de norepinefrina com a combinação de NaCl a 7.5% e Dextrana 70 a 6% no tratamento do choque hipovolêmico, enquanto Carrol e cols.<sup>27</sup> demonstraram, em ratos conscientes, aumento passageiro de catecolaminas plasmáticas com es-

ta mesma solução. A ativação do sistema adrenérgico foi demonstrada também na recuperação do choque hipovolêmico com o NaCl a 7.5%<sup>28</sup>. Todavia este efeito não foi estudado ainda em condições normovolêmicas. Nossos resultados, porém, revelam que a HNaCl promove uma estimulação simpática, potencializando o componente simpatomimético da cocaína.

Atualmente tem havido uma tendência para a utilização da combinação de soluções hipertônicas e hiperosmóticas no tratamento do choque circulatório<sup>29,30</sup>. A adição de 6% de Dextrana 70 à solução hipertônica de NaCl a 7.5%, tem se mostrado mais eficaz devido a expansão do volume ser rápida e mantida<sup>31</sup>.

A investigação desta associação, nas mesmas condições experimentais, demonstrou que a hipotensão arterial inicial foi menos intensa do que a observada com a HNaCl, sugerindo uma resposta rápida no aumento do volume plasmático. Também este efeito deve ter contribuído para a recuperação da pressão arterial com valores menores, porém mantidos, enquanto que a taquicardia observada pressupõe uma estimulação adrenérgica de menor intensidade, em relação ao tratamento com a HNaCl. A expansão de volume e a maior redistribuição no compartimento vascular, características do efeito hiperoncótico, deve ter contribuído de forma importante para a reversão do efeito cardiodepressor da cocaína, por interferência na farmacodinâmica e na farmacocinética da droga. Neste grupo ocorreu a morte de 1 animal (1/6).

No grupo em que foi investigado a Dextrana 70 no tratamento da superdose da cocaína, ocorreu hipotensão inicial discreta. A inexistência da vasodilatação pré-capilar generalizada, característica do efeito hipertônico do cloreto de sódio, somada à expansão plasmática, devida ao efeito hiperoncótico, protegeram a cardiodepressão induzida pela cocaína, cujos valores da pressão arterial foram significativamente mais altos no 3º minuto, em relação ao controle. A análise destes parâmetros permite deduzir que a expansão plasmática minimizou o componente depressor da cocaína, pela interferência em sua farmacocinética.

Em contrapartida, a estimulação adrenérgica observada com HNaCl e HNaCl/Dextrana, não ocorreu com a Dextrana 70, como demonstram as curvas de pressão arterial com os 3 tratamentos. Entretanto a persistência do efeito taquicardizante, embora atenuado, sugere a presença do componente simpatomimético dose dependente da cocaína.

Nossos resultados permitem concluir que as soluções de HNaCl/Dextrana se mostraram inadequadas para o tratamento da intoxicação pela cocaína, enquanto que a Dextrana 70 protegeu os animais dos efeitos cardiodepressores, podendo se constituir numa terapia auxiliar para a superdose de cocaína. Todavia, impõe-se precaução em transferir estes re-

sultados obtidos da experimentação animal para humanos.

\*\*\*

Simonetti MPB, Kwasniewski FH, Gil PEM, Santos WA - Depressão Cardiovascular induzida pela Cocaína: Efeitos das Soluções Hipertônica de NaCl a 7,5%, Hiperoncótica de NaCl/Dextrana-70 a 6% e Dextrana-70

O objetivo deste estudo foi comparar os efeitos de soluções hipertônica - NaCl 7,5% (HNaCl) - e hiperoncóticas - Dextrana-70 (D) ou associação NaCl 7,5% + Dextrana-70, 6% (HNaCl/Dextrana), sobre a toxicidade cardiovascular da cocaína em cães anestesiados. Os animais foram divididos em 6 grupos: I - receberam 25 mg.kg<sup>-1</sup> de cocaína (dose letal) durante 1 min; II - receberam infusão venosa de 4 ml.kg<sup>-1</sup> de HNaCl 5 min antes da cocaína (25 mg.kg<sup>-1</sup>); III - receberam 17 mg.kg<sup>-1</sup> de cocaína (dose sub-letal) durante 1 min; IV, V e VI - receberam HNaCl, HNaCl/Dextrana ou D (4 ml.kg<sup>-1</sup>), respectivamente, após a dose sub-letal de cocaína (17 mg.kg<sup>-1</sup>). As amostras de cocaína haviam sido submetidas à análise cromatográfica e testes biológicos. No grupo I, a cocaína induziu depressão hemodinâmica levando todos os animais ao colapso cardiovascular. A administração prévia de HNaCl previniu a depressão cardiovascular induzida pela cocaína (G II). A dose sub-letal de cocaína (G III) desencadeou diminuição da pressão arterial média (PAM) e aumento da frequência cardíaca (FC). Infusão de HNaCl imediatamente após a cocaína, induziu redução marcada e crítica da PAM seguida de recuperação parcial (G IV). Nos grupos V e VI, a administração de cocaína seguida por infusão de HNaCl/Dextrana ou D permitiu recuperação da PAM aos valores basais. A frequência cardíaca, contudo, aumentou tanto com o tratamento através de HNaCl como através de HNaCl/Dextrana. Os resultados sugerem que HNaCl potencializa a estimulação simpática pela cocaína enquanto tais efeitos são menores com a associação HNaCl/Dextrana. De outro lado, a Dextrana isoladamente foi efetiva em melhorar os efeitos hemodinâmicos da sobredose de cocaína.

UNITERMOS: ANESTÉSICO, Local: cocaína, sobredose; ANIMAL: cão; COMPLICAÇÕES, Cardiovascular: toxicidade; VOLEMIA, expansor: cloreto de sódio 7,5%, dextrana

Simonetti MPB, Kwasniewski FH, Gil PEM, Santos WA - Depresión Cardiovascular Inducida por la Co-

caína. Efectos de las Soluciones Hipertónicas de NaCl al 7,5%, Hiperoncótica de NaCl/Dextrana-70 al 6% y Dextrana-70

El objetivo de este estudio fue comparar los efectos de soluciones hipertónicas - NaCl 7,5% (HNaCl) - e hiperoncóticas - Dextrana-70 (D) o asociación de NaCl 7,5% más Dextrana-70 al 6% (HNaCl/Dextrana) - sobre la toxicidad cardiovascular de la cocaína en perros anestesiados. Los animales fueron divididos en 6 grupos: I- recibieron 25 mg.kg<sup>-1</sup> (dosis letal) durante 1 minuto; II- recibieron infusión venosa de 4 ml.kg<sup>-1</sup> de HNaCl 5 minutos antes de la cocaína (25 mg.kg<sup>-1</sup>); III- recibieron 17 mg.kg<sup>-1</sup> de cocaína (dosis sub-letal) durante 1 minuto; IV, V, y VI - recibieron HNaCl, HNaCl/Dextrana o Dextrana (4 ml.kg<sup>-1</sup>) respectivamente, después de la dosis sub-letal de cocaína (17 mg.kg<sup>-1</sup>). Las muestras de cocaína habían sido sometidas a análisis cromatográficas y pruebas biológicas. En el grupo I, la cocaína indujo depresión hemodinámica llevando todos los animales al colapso cardiovascular. La administración previa de HNaCl previnó la depresión cardiovascular inducida por la cocaína (G II). La dosis sub-letal de cocaína (G III) desencadenó una disminución de la presión arterial promedio (PAM) y un aumento de la frecuencia cardíaca (FC). La infusión de HNaCl inmediatamente después de la cocaína, indujo una pronunciada y crítica reducción de la PAM seguida de recuperación parcial (G IV). En los grupos V y VI, la administración de la cocaína seguida por infusión de HNaCl/Dextrana o Dextrana permitió la recuperación de la PAM a los valores basales. La frecuencia cardíaca, sin embargo, aumentó tanto con las soluciones de HNaCl como con las de HNaCl/Dextrana. Los resultados sugieren que el HNaCl potencializa la estimulación simpática por la cocaína, mientras que tales efectos son menores con la asociación HNaCl/Dextrana. Por otra parte, la Dextrana aisladamente fue efectiva en mejorar dos efectos hemodinámicos por sobredosis de cocaína.

#### AGRADECIMENTOS:

Apresentamos nossos agradecimentos póstumos ao Professor Benjamin G Covino. PhD,MD, do Brigham and Women's Hospital - Harvard Medical School-Boston, pelas sugestões e críticas construtivas na execução da parte experimental deste trabalho.

Agradecemos, também, aos Laboratórios B Braun S/A, São Gonçalo, Rio de Janeiro, a doação das soluções utilizadas neste estudo.

## REFERÊNCIAS

01. Adams ER, Durell J - Cocaine: a growing public health problem. Nida Research Monograph. 1984, 50:9-14.
02. Alfred RJ, Ewer S - Fatal pulmonary edema following intravenous free base cocaine use. AMM Emerg Med, 1981, 10:441-442.
03. Schachne JS, Roberts BH, Thompson PD - Coronary artery spasm and myocardial infarctation associated with cocaine use. N Engl J Med 1984, 310 (25):1665-1666.
04. Simpson RW - Pathogenesis of cocaine-induced ischemic heart disease. JAMA, 1986:256:1800-1801.
05. Matta-Chasin AA, Midio AF - Cocaine related problems in the city of the São Paulo, 1982-1986. Bulletin on Narcotics, 1989: Vol. XLI (1,2) 99-100.
06. Dachis CA, Gold MS - New concept in cocaine addiction: the dopamine depletion hypothesis. Neurosci Biobehav Rev, 1985,9:469-477.
07. Van Dyke C, Byck R - Cocaine. Sci Am, 1982, 246 (3):128-141.
08. Whitby LG, Hertting G, Axelrod J - Effect of cocaine on the disposition of noradrenaline labelled with tritium. Nature (Lond), 1960,187:604-605.
09. Przywara DA, Dambach GE - Direct actions of cocaine on cellular electrical activity. Circ Res 1989, 65:184-193.
10. Rapport RT, Gay GR, Inaba DS - Propranolol: a specific antagonist to cocaine. Clin Toxicol, 1977:10:275-271.
11. Ramoska E, Sacchetti AD - Propranolol-induced hypertension in treatment of cocaine intoxication: Ann. Emerg. Med., 1985:14:112-113.
12. Gay GR, Loper KA - Control of cocaine-induced hypertension with labetalol. Anesth Analg. 1988:67:91-94.
13. Polland S, Tadjiecky M - Esmolol in management of epinephrine- and cocaine-induced cardiovascular toxicity. Anesth Analg, 1989:60:663-664.
14. Nahas GG, Trouve R, Demus JF, Sitbon M - A calcium channel blocker as an antidote to cardiac effects of cocaine intoxication. N Eng J Med, 1985:313:519-520.
15. Simonetti MPB, Rossite A - Use of hypertonic and hyperoncotic solutions in the treatment of cocaine overdosage. Eur J Pharmacol 1990:183(2):555-556.
16. Snedcor GW, Cochran WG - Statistical methods, Ames State University, 1974, Press Iowa.
17. Pitts DK, Udon E, Marwah J - Cardiovascular effects of cocaine in anesthetized and conscious rats. Life Science, 1987:40:1099-1111.
18. Johanson CE, Fishman MW - The pharmacology of cocaine related to its abuse. Pharmacol Rev 1989:41(1):32-52.
19. Simonetti MPB, Cremonesi E, Rodrigues IJR, Santos VA - Efeitos do cloreto de sódio hipertônico sobre a cardiotoxicidade cardiovascular da bupivacaína. Rev Bras Anest, 1990:40(6):421-428.
20. Kien ND, Kramer GC - Cardiac performance following hypertonic saline. Brazilian J Med Res 1989,22(2):245-248.
21. Simonetti MPB, Moller RA, Covino BG - Hypertonic saline reverses bupivacaine-induced depression of rabbit Purkinje fiber depolarization Vmax. Brazilian J Med Res, 1989:22:1393-1396.
22. Vale NB, Menezes AAL, Campiglione MJ - Toxicidade da bupivacaína in vivo: aumento com a gentamicina e diminuição com NaCl a 7.5%. Rev Bras Anest. 1990:40,supl 12, 155.
23. Matta-Clasin AA - Diagnóstico laboratorial da intoxicação aguda por cocaína: aspecto forense. São Paulo, 1990. (Tese de mestrado) Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP.
24. Iversen LL - Uptake process for biogenic amines. In Handbook of Psicopharmacology. V 3. (Iversen LL, Iversen SD, Snyder SH: Eds). Plenum Press, New York, 1975,pp 381-442.
25. Stewart DM, Rogers WP, Mahaffey JE - Effects of local anesthetics on the cardiovascular system of the dogs. Anesthesiology, 1963:24:620-630.
26. Kramer GC, Perron RP, Lindsey et al. Small-volume resuscitation with hypertonic saline dextran solution. Surgery, 1986.100(2):239-245.
27. Carrol GR, Clark GT, Whithurst ME. Transient increase in plasma catecholamines following hypertonic fluid administration in conscious rats. Brazilian J Med Res 1989:22:241-244.
28. Rocha e Silva M, Negraes GA, Soares AM, Pontieri V, Loppnow L - Hypertonic resuscitation from severe hemorrhagic shock: Patterns of regional circulation. Circulatory Shock, 1986:19:165-175.
29. Smith GJ, Kramer GC, Perron P et al - A comparison of several hypertonic solutions for resuscitation of bled sheep. J Surg Res 1985:39:517-528.
30. Velasco IT, Rocha e Silva M, Oliveira MA, Oliveira MA, Sila RIN - Hypertonic and hyperoncotic resuscitation from severe hemorrhage shock in dogs: a comparative study. Crit Care Med, 1989:17:261-264.