

**UNIVERSIDADE DE MOGI DAS CRUZES**  
**JULIO BATISTA COTA PACHECO**

**EFEITO DE ALTAS DOSES DE COCAÍNA SOBRE OS PARÂMETROS  
ELETROCARDIOGRÁFICOS DE CÃES ANESTESIADOS COM  
PROPOFOL**

**Mogi das Cruzes, SP**

**2006**

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

**UNIVERSIDADE DE MOGI DAS CRUZES**  
**JULIO BATISTA COTA PACHECO**

**EFEITO DE ALTAS DOSES DE COCAÍNA SOBRE OS PARÂMETROS  
ELETROCARDIOGRÁFICOS DE CÃES ANESTESIADOS COM  
PROPOFOL**

Dissertação apresentada à Universidade de Mogi das Cruzes, como exigência parcial para obtenção do título de Mestre em Engenharia Biomédica.

**Orientador: Prof. Dr. Jair Ribeiro Chagas**

**Mogi das Cruzes, SP**

**2006**

**FICHA CATALOGRÁFICA**

Universidade de Mogi das Cruzes - Biblioteca Central

Pacheco, Julio Batista Cota

Efeito de altas doses de cocaína sobre os parâmetros eletrocardiográficos de cães anestesiados com propofol / Julio Batista Cota Pacheco. – 2006.

73 f.

Dissertação (Mestrado em Engenharia Biomédica) - Universidade de Mogi das Cruzes, 2006.

Área de concentração: Bioengenharia

Orientador: Prof. Dr. Jair Ribeiro Chagas

1. Cães – Medicina experimental 2. Cocaína 3. Propofol 4. Parâmetros eletrocardiográficos I. Título II. Chagas, Jair Ribeiro

CDD 619.7

## AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Jair Ribeiro Chagas, orientador deste trabalho, pela dedicação, paciência e pelos ensinamentos imprescindíveis à minha formação e confecção desta tese de mestrado.

Ao Prof. Dr. Carlos Marcelo Gurjão de Godoy, modelo de pesquisador e professor, fundamental em momentos difíceis de elaboração deste trabalho. Exemplo a ser seguido pela sua ética e caráter.

À coordenadora do curso de Mestrado em Engenharia Biomédica da UMC, Prof<sup>a</sup>. Dra. Annie France Frère Slaets pelo seu apoio e dedicação contínua ao curso de pós graduação, e sempre muito atenciosa com todos os graduandos. Acredito que expresse o mesmo sentimento de admiração e carinho dos demais colegas da pós graduação.

Ao Dr. Marcos Batista Reis, grande incentivador dessa tese e responsável pela linha de pesquisa, da qual tive a honra de participar. Um profissional e pesquisador por quem tenho grande admiração, respeito e gratidão. Sem o seu apoio e incentivo, este trabalho não seria realizado. Muito obrigado.

Aos professores e colegas do Mestrado de Engenharia Biomédica da UMC pela oportunidade que tive de desfrutar momentos muito especiais que me enriqueceram bastante.

A Fabiane do NPT, Sonia, Nivea e Mônica da Pró Reitoria de Pesquisa e Pós Graduação da Universidade de Mogi das Cruzes, pela paciência e atenção que tiveram durante todos os momentos.

À minha família. Aos meus pais pela educação que me proporcionaram. À minha esposa, Cristina e meus filhos Fernanda e Pedro, que sempre me estimularam a fazer o melhor e enfrentar novos desafios.

Obrigado a todos!

O autor

## RESUMO

A prevalência de usuários de cocaína nos países ocidentais, assim como as complicações cardiovasculares fatais nesta população não são conhecidas com exatidão. Há autores que postulam a presença de doenças cardíacas assintomáticas em usuários de cocaína com morte súbita. Outros mostraram interação com outras drogas e substâncias vasoativas como a cafeína e etanol. Atualmente há uma maior prevalência de usuários de cocaína que procuram hospitais e atendimento médico, às vezes em caráter de urgência ou emergência. Portanto, para entendermos quais os possíveis efeitos de altas doses de cocaína com uso concomitante do propofol como anestésico, utilizamos o modelo canino para este estudo. Objetivo: Investigar os parâmetros eletrocardiográficos em cães com raça definida, anestesiados com propofol e submetidos a altas doses de cocaína. Método: foram investigados nove cães da raça Beagle com idade entre 12 e 24 meses, pesando entre 9 e 13 kg. Os experimentos foram realizados no laboratório de eletrofisiologia da UNIFESP/EPM. Os cães foram divididos em 2 grupos: Grupo propofol (GP) com n=4 e Grupo propofol + cocaína (GPC) com n=5. Após instrumentação para venóclise, intubação, hidratação e administração de morfina 0,2mg/kg, os cães foram anestesiados com propofol (indução anestésica com propofol 1% 12mg/kg, em bolus EV, administrado a uma velocidade de 1,0ml/s). O experimento teve 5 momentos e, em cada um, foi obtido sangue venoso periférico para análise da concentração plasmática de cocaína no grupo GPC e sangue arterial e venoso dos 2 grupos (GP e GPC) para análise bioquímica e gasometria. Os parâmetros eletrocardiográficos através do ECG: complexo QRS, intervalos PR, QT, QTc. e FC foram obtidos dos 2 grupos em 3 momentos do estudo: MI, MIII e MV. O grupo propofol + cocaína recebeu no momento 1(MI) 12mg/kg de cloridrato de cocaína, e nos momentos seguintes (de MII até MIV), 0,22mg/kg da mesma droga para manter concentração plasmática. De MIV a MV não houve infusão de cocaína. Resultados: Observou-se aumento da duração das variáveis complexo QRS, intervalos PR, QT e QTc nos animais que receberam cocaína em altas doses, com alterações estatisticamente significativas, sem sinais de arritmias durante todo o experimento. Não houve alteração estatisticamente significativa da frequência cardíaca. Conclusão: As alterações das variáveis eletrocardiográficas devem-se ao efeito da cocaína em altas doses, porém, a interação com o propofol não causou surgimento de arritmias.

**Palavras chave:** cães, cocaína, propofol, parâmetros eletrocardiográficos.

## ABSTRACT

The prevalence of cocaine addiction and its cardiovascular complications in western countries has grown up. Although, not based on controlled studies, some authors have postulated the occurrence of asymptomatic cardiovascular diseases in cocaine addicts associated to some cases of sudden death. It is well known the potential toxic effects of cocaine interaction with other drugs, mainly vasoactive compounds. As there is nowadays an increased prevalence of cocaine addicts looking for medical assistance in hospitals, sometimes in emergency rooms, we decided to study, in an animal model, the possible additive effects of high dose cocaine administration and the anesthetic propofol on the cardiovascular system of anesthetized dogs, by measuring the changes on electrocardiographic parameters. Objective: to investigate the electrocardiographic parameters, in dogs anesthetized with propofol, under high cocaine dose. Method: nine beagle dogs have been studied, aged between 12 to 24 months, weighting 9 to 13 kg. The experiment was carried out in the laboratory of electrophysiology of the UNIFESP/EPM. The dogs were divided in 2 groups: Group propofol (GP), with n=4 and Group propofol + cocaine (GPC) with n=5. After instrumentation for venoclysis, intubation, 0,2mg/kg of morphine IM, hydration, the dogs were anesthetized with propofol 1%, 12mg/kg IV *in bolus*. The experiment had 5 moments and, in each one, blood samples were collected from GP and GPC dogs for biochemical analysis. There was an ECG record and the electrocardiographic parameters PR, QRS, QT, QTc and HR on MI, MII and MIII for 2 groups. The group propofol + cocaine received at the moment 1(M1), 12mg/kg of cocaine hydrochloride and at the following moments, until MIV, 0,22mg/kg of the same drug to maintain plasmatic concentration. Results: Statistically significant changes were observed on PR, QRS, QT and QTc duration, on cocaine treated animals, but there was no alterations of heart rate and no indication of arrhythmias. Conclusion: The changes on the electrocardiographic parameters are due to cocaine effect in high doses, however, the interaction with propofol did not cause arrhythmias under the used experimental conditions.

**Keywords:** dogs, cocaine, propofol, electrocardiographic parameters.

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b>	Resultados dos principais estudos em cães com cocaína e com metodologias diferentes	29
<b>Tabela 2</b>	Limites de confiança para análise de cloridrato de cocaína	41
<b>Tabela 3</b>	Peso dos cães, nos grupos Propofol e Propofol/ Cocaína	43
<b>Tabela 4</b>	Concentrações plasmáticas de cocaína, médias e variação entre os animais	44
<b>Tabela 5</b>	QRS nos momentos I, III e V, nos grupos Propofol e Propofol / Cocaína	46
<b>Tabela 6</b>	Variação percentual (VP) do complexo QRS dos momentos III, V, em relação ao momento I, nos grupos Propofol e Propofol / Cocaína.	47
<b>Tabela 7</b>	QT nos momentos I, III e V, nos grupos Propofol e Propofol / Cocaína.	48
<b>Tabela 8</b>	Variação percentual (VP) do intervalo QT dos momentos III e V, em relação ao momento I, nos grupos Propofol e Propofol / Cocaína.	49
<b>Tabela 9</b>	QTc nos momentos I, III e V, nos grupos Propofol e Propofol / Cocaína.	51
<b>Tabela 10</b>	Variação percentual (VP) do intervalo QTc dos momentos III, V, em relação ao momento I, nos grupos Propofol e Propofol / Cocaína.	52
<b>Tabela 11</b>	PR nos momentos I, III e V, nos grupos Propofol e Propofol / Cocaína.	53
<b>Tabela 12</b>	Variação percentual (VP) do intervalo PR dos momentos III e V, em relação ao momento I, nos grupos Propofol e Propofol / Cocaína.	54
<b>Tabela 13</b>	Frequência Cardíaca nos momentos I, II, III, IV e V, nos grupos Propofol e Propofol / Cocaína.	56
<b>Tabela 14</b>	Variação percentual (VP) da Frequência Cardíaca dos momentos	57

II, III, IV e V em relação ao momento I, nos grupos Propofol e Propofol / Cocaína.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b>	Anestésicos locais.....	13
<b>Figura 2</b>	Propofol.....	18
<b>Figura 3</b>	Sala de eletrofisiologia, mesa, material de intubação, monitores, ECG.....	32
<b>Figura 4, 5, 6</b>	Materiais de intubação .....	32
<b>Figura 7</b>	Monitor de ECG e FC. ....	33
<b>Figura 8</b>	Aparelho de Ventilação Controlada.....	33
<b>Figura 9</b>	Parâmetros eletrocardiográficos: ECG, P, QRS, QT e onda T	35
<b>Figura 10</b>	Potencial de ação e ECG .....	37
<b>Figura 11</b>	Vetores de despolarização .....	37
<b>Figura 12</b>	Momentos do protocolo experimental .....	38
<b>Figura 13</b>	Peso dos Cães. Teste de Mann-Whitney. ....	44
<b>Figura 14</b>	Média da concentração de cocaína no plasma dos cães .....	45
<b>Figura 15</b>	Complexo QRS nos momentos I, III e V, das medidas eletrocardiográficas, nos grupos Controle e Cocaína. Teste de Mann-Whitney (Momento I: Propofol versus Propofol e Cocaína).....	47
<b>Figura 16</b>	Mediana da Variação Percentual (VP) da duração do complexo QRS (ms) nos momentos III e V, em relação ao momento I, das medidas eletrocardiográficas, nos GP e GPC.....	47
<b>Figura 17</b>	Duração do Intervalo QT nos momentos I, III e V, das medidas eletrocardiográficas, nos GP e GPC.....	49
<b>Figura 18</b>	Mediana da Variação Percentual (VP ) da duração do intervalo QT (ms) nos momentos III e V, em relação ao momento I, das medidas eletrocardiográficas, nos GP e GPC.	50
<b>Figura 19</b>	Duração do Intervalo QTc (ms) nos momentos I, III e V, das medidas eletrocardiográficas, nos GP e GPC. ....	51
<b>Figura 20</b>	Mediana da VP da duração do intervalo QTc (ms) nos momentos III e V, em relação ao momento I, das medidas eletrocardiográficas, nos GP e GPC.....	52

<b>Figura 21</b>	Duração do Intervalo PR (ms), nos momentos I, III e V, das medidas eletrocardiográficas, dos GP e GPC. ....	54
<b>Figura 22</b>	Mediana da VP da duração do intervalo PR (VP) nos momentos III e V, em relação ao momento I, das medidas eletrocardiográficas, nos GP e GPC.....	55
<b>Figura 23</b>	FC (batimentos por minuto). Teste de Mann-Whitney (Momento I: GP versus GPC).....	56
<b>Figura 24</b>	– Mediana da Variação Percentual ( VP ) da FC.....	58

## LISTA DE ABREVIATURAS

AH	Intervalo AH do estudo eletrofisiológico
AV	Intervalo AV do estudo eletrofisiológico
DC	Débito Cardíaco
EV	Endovenosa
FC	Frequência Cardíaca
g	Grama
HV	Intervalo HV do estudo eletrofisiológico
IM	Intra Muscular
J/kg	Joules por kilograma
ml	Mililitro
ms	Milisegundo
PA	Pressão Arterial
PAM	Pressão Arterial Média
pKa	Logaritmo da constante de ionização
PDF	Pressão Diastólica Final do Ventrículo Esquerdo
PR	Intervalo PR do estudo eletrofisiológico
PS	Pressão Arterial Sistólica
QRS	Complexo QRS do eletrocardiograma
QT	Intervalo QT do eletrocardiograma
QTc	Intervalo QT corrigido do eletrocardiograma
rpm	rotações por minuto
SC	Santa Catarina
SCV	Sistema Cardiovascular
SNA	Sistema Nervoso Autônomo
SNC	Sistema Nervoso Central
ST	Segmento ST do eletrocardiograma
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VE	Ventrículo Esquerdo
µg/ml	micrograma por mililitro

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO .....	12
1.1	Farmacocinética e farmacodinâmica da cocaína.....	14
1.2	Efeitos e complicações da cocaína.....	16
1.3	Interação da cocaína com outros compostos.....	17
1.4	Propofol.....	18
2	OBJETIVO.....	21
3	REVISÃO DA LITERATURA.....	22
3.1	Efeitos hemodinâmicos.....	22
3.1.2	Efeitos hemodinâmicos causados pela cocaína em estado hiperadrenérgico.....	22
3.1.3	Efeito inotrópico da cocaína em cães acordados e sob bloqueio.....	23
3.1.4	Complicações cardiovasculares e letais da cocaína em cães.....	23
3.1.5	Efeito da cocaína sobre os parâmetros dependentes da dose administrada.....	24
3.1.6	Efeito da administração aguda da cocaína na contratilidade esquerda em cães anestesiados.....	24
3.2	Efeitos eletrofisiológicos.....	25
3.2.1	Altas doses de cocaína.....	25
3.2.2	Ação da cocaína por ação direta na condução do nó AV e células His Purkinj.....	25
3.2.3	Período refratário de VD, condução intraventricular e arritmias.....	26
3.2.4	Eletrograma intracavitário em cães anestesiados com propofol, com altas doses de cocaína e indução de fibrilação ventricular.....	27
3.2.5	Efeitos no sistema cardiovascular da interação da cocaína com a cafeína e o etanol.....	27
4	MÉTODOS.....	30
4.1	Amostra.....	30
4.1.1	Protocolo experimental.....	30
4.1.2	Momentos do estudo do GPC com altas doses de cocaína.....	34
4.1.3	Momentos do estudo do GP sem cocaína.....	35
4.2	Determinação do cloridrato de cocaína no plasma.....	40
4.3	Método estatístico.....	41
5	RESULTADOS.....	42
5.1	Peso.....	43
5.2	Concentrações plasmáticas de cocaína.....	44
5.3	Parâmetros eletrocardiográficos.....	45
5.3.1	Complexo QRS.....	45
5.3.2	Intervalo QT.....	48
5.3.3	Intervalo QTc.....	50
5.3.4	Intervalo PR.....	53

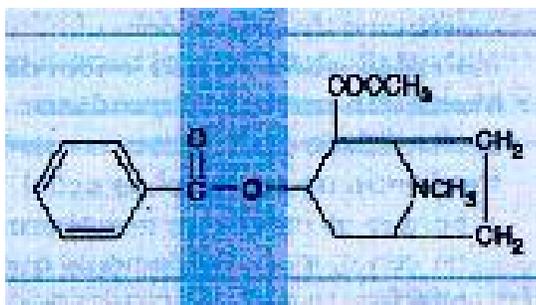
5.3.5	Frequência cardíaca.....	55
6	DISCUSSÃO.....	59
7	CONCLUSÃO.....	68
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	69

## 1 INTRODUÇÃO

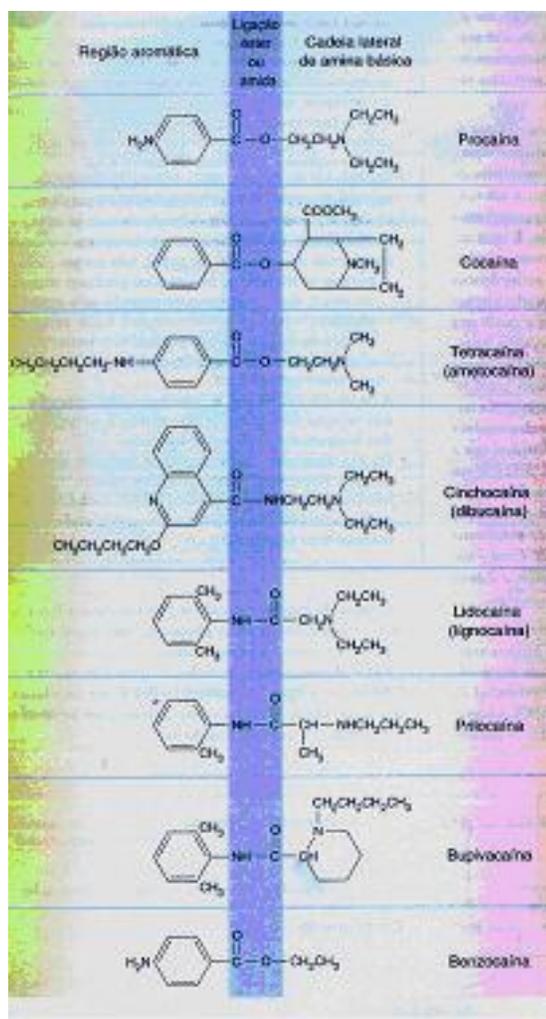
*Erythroxylon coca* é o nome científico da planta da coca pertencente ao gênero *Erythroxylon*, conhecida, na antiguidade, como “Planta Divina dos Incas”, elemento importante do ambiente sócio-cultural de uma das mais pujantes civilizações antigas: os povos do período pré-incaico e, depois, dos “Filhos do Sol” (os Incas), unificados mais tarde sob o Império Inca (América do Sul). A cocaína foi introduzida na clínica médica em 1884, fato que representou um marco para a história da medicina. Obteve-se, a partir deste éster, elementos com propriedades anestésicas que, posteriormente, tornaram-se fundamentais à medicina contemporânea, nas mais diversas áreas (BOLTON, 1997).

Do extrato daquela planta, obtém-se a cocaína (benzoilmetilecgonine), um fármaco derivado da coca, pertencente à família dos alcalóides naturais tipo tropano, como a atropina e a escopolamina (CHASIN & MÍDIO, 1994), cuja fórmula empírica é  $C_{17}H_{21}NO_4$ .

A cocaína foi isolada pela primeira vez em 1860 por Albert Niemann, que observou uma sensação de formigamento na língua. Sigmund Freud estudou as ações fisiológicas da cocaína e Carl Koller a introduziu na prática clínica em 1884 como anestésico tópico em cirurgia oftalmológica. Devido a sua toxicidade e propriedades de causar vício, iniciou-se em 1892 com Einhorn e colaboradores uma busca de substitutos sintéticos. Como resultado, em 1905 introduziu-se a procaína. Os agentes mais amplamente utilizados atualmente são a procaína, lidocaína, bupivacaína e tetracaína. A estrutura dos anestésicos locais contém metades hidrofílicas e hidrofóbicas separadas por um éster intermediário ou ligação amida (GOODMAN&GILMAN, 2003), conforme figura abaixo (Figura 1).



Cocaína



metade hidrofóbica

metade hidrofílica



éster/amida

**Figura 1** Representação das estruturas químicas de Anestésicos locais (FARMACOLOGIA, RANG *et al.*, 2003)

Os alcalóides da cocaína são hidrolisados para obtenção da ecgonine, a qual é então benzoilada e metilada para a base cocaínica, (CALDWELL & SEVER, 1974). Convertendo-se em sal cloridrato, produz-se um pó branco, cristalino, solúvel em água, com pKa de 8,6 e que se decompõe em altas temperaturas, (GRABOWSKI & DWORKIN, 1985), o que difere da forma base livre, conhecida como *crack*, obtida por simples processo de aquecimento do cloridrato de cocaína, água e um agente de caráter básico (comumente usado o bicarbonato de sódio). Essa apresentação é pouco solúvel em água, solidifica-se em temperatura ambiente, formando “pedras” de formatos irregulares (FLEMING *et al.*, 1990).

### 1.1 Farmacocinética e farmacodinâmica da cocaína

Em estudo clínico, Van Dyke *et al.*(1976) mostraram que a cocaína intranasal, na dose de 1,5 mg/kg, é rapidamente absorvida, atingindo sua concentração plasmática 120 a 474 ng/mL, no decorrer de 30 a 60 minutos.

A cocaína é detectável no plasma por mais de 6 horas após administração nasal. Alguns estudos indicam que a cocaína tem meia vida de eliminação de 30 a 90 minutos, com volume de distribuição de 2 l/kg e seu clearance sistêmico é 2 l/min. A forma livre da cocaína pode ser encontrada na urina após 3 a 6 horas de sua administração, na proporção de 1 a 1,5%. O metabolismo ocorre em grande parte no fígado, onde é hidrolisada pelas enzimas hepáticas e pela colinesterase plasmática. Os principais metabólitos da cocaína são: ecgonine metil ester e benzoilecgonine. Podem ser detectados na urina de 14 a 60 horas, após a administração (STEWART *et al.*, 1977; CONE, 1995; CHENG, 1997).

Cone (1995) delineou estudo experimental em que os parâmetros farmacocinéticos e a biodisponibilidade foram estabelecidos para o mesmo grupo de humanos para as vias endovenosa, respiratória e intranasal. Neste experimento ficou demonstrado que os picos

máximos de concentração plasmática de cocaína, situados entre 98 e 349 ng/mL (média de 230 ng/mL) e 150 e 245 ng/mL (média de 227 ng/mL), ocorreram em 5 minutos após administração de respectivamente, 25 mg de cocaína (EV) e 42 mg de base livre (preparada em laboratório com 99% de pureza) pela via inalatória. As análises estatísticas mostraram não haver diferença entre os picos máximos de concentração plasmática.

A cocaína atua como anestésico local, diminuindo ou abolindo a transmissão nervosa, bloqueando os canais de sódio através da membrana dos neurônios sensoriais, sendo também capaz de bloquear os canais de potássio. Entretanto, a interação da cocaína com os canais de potássio necessita de altas concentrações desse fármaco, sendo assim, o bloqueio da condução não é acompanhado por uma alteração grande ou estável do potencial de repouso da membrana (GOODMAN&GILMAN, 2003). A cocaína apresenta propriedades simpatomiméticas, com as quais se obtêm algumas ações estimulantes do Sistema Nervoso Central (SNC), (CONE, 1995; CHENG, 1997; GATLEY, 1991; VOLKOW *et al.*, 1992). Esse fármaco bloqueia a recaptação dos neurotransmissores noradrenalina, dopamina e serotonina, nas junções sinápticas (de forma mais acentuada a dopamina que a noradrenalina e serotonina), resultando no aumento de suas concentrações sinápticas e no SNC. Portanto, atribui-se o efeito de euforia, sensação de bem estar, excessiva auto confiança à concentração elevada de dopamina no cérebro, (VOLKOW *et al.*, 1992; BENOWITZ, 1993; MADDEN & POWERS, 1990). A noradrenalina é um neurotransmissor primário do Sistema Nervoso Simpático (SNS). Sua ação no sistema cardiovascular (SCV) com o aumento de concentração de noradrenalina traduz-se em taquicardia, vasoconstricção periférica, aumento da pressão arterial (PA), midríase e até hipertemia (JATLOW, 1993; JOHNSON & WICHERN, 1988; MILLER, 1991; CURCURUTO *et al.*, 1992).

## 1.2 Efeitos e complicações da cocaína

O uso indiscriminado da cocaína está relacionado a sérios efeitos adversos, envolvendo, principalmente, o SCV (RUMP *et al.*, 1995; CHENG, 1997).

A cocaína pode provocar coronariopatias, podendo evoluir com espasmos e diminuição da perfusão coronariana (JOHNSON & WICHERN, 1988). Ao exame físico, pode-se observar: agitação, sudorese, taquicardia, hipertensão arterial, arritmia cardíaca e midríase. Nos casos mais graves: isquemia miocárdica, parada cardíaca em fibrilação ventricular e até morte súbita, (JATLOW, 1993; DEAN *et al.*, 1992; JATLOW *et al.*, 1979; MARLEY *et al.*, 1991). Hemorragia alveolar ou edema agudo de pulmão podem resultar da inalação de cocaína. Neurologicamente, indivíduos podem apresentar espasmos nos vasos cerebrais, isquemia, hiperpirexia, rigidez muscular e delírios (MARLEY *et al.*, 1991; SMITH *et al.*, 1993). A disfunção endotelial não parece ser o único fator que predispõe ao vasoespasmo como demonstraram Kuhn *et al.* (1992), podendo haver outros fatores predisponentes.

A cocaína é portanto, conhecida também como uma droga que produz complicações cardiovasculares, algumas vezes graves e letais, porém, não em todos os indivíduos. Tem sido proposto através de estudos com animais (KNUEPFER MM *et al.*, 1999) que esse efeito individualizado da cocaína depende da sensibilidade fisiológica, bioquímica e patológica de cada animal, bem como do nível de stress. Foi constatado um tipo de resposta com substancial aumento da resistência vascular periférica e diminuição do débito cardíaco, em contraste com outro tipo, que apresenta menor aumento da resistência periférica e com discreto aumento do débito cardíaco. Foi proposto, portanto, que essas diferentes respostas são devidas às diferentes formas de ação do sistema nervoso autônomo (SNA) sobre o sistema cardiovascular.

### 1.3 Interação da cocaína com outros compostos

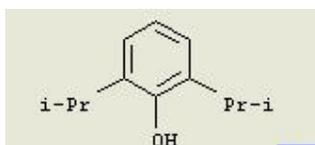
Os usuários de cocaína costumam abusar de bebidas alcoólicas com frequência, e portanto, alguns trabalhos propuseram mostrar a interação do etanol com a cocaína (LAIZURE SC *et al*,2003; MEHTA MC *et al*,2003). As carboxilesterases 1 e 2 são enzimas encontradas no coração, rins, estômago, cólon e principalmente no fígado. Elas catalisam a hidrólise da cocaína para seus metabólitos inativos benzoilecgonine e ecgonine metil ester. Na presença do etanol, uma quantidade de cocaína passa por transesterificação ao invés da hidrólise, e com isso, é produzido o metabólito ativo cocaetileno. Como consequência, pode-se observar efeitos hemodinâmicos mais acentuados nestes pacientes, assim como, uma depuração mais demorada da cocaína e do cocaetileno nos mesmos.

Outro estudo (MEHTA MC *et al*, 2004) mostrou a interação de cafeína + cocaína e cocaína+cafeína, mostrando nesta ordem de administração, as diferentes alterações hemodinâmicas encontradas. No grupo de animais que receberam cafeína+cocaína houve acentuação dos efeitos sobre a PA e frequência cardíaca (FC), enquanto que no grupo cocaína+cafeína houve atenuação dos mesmos.

Pelos mesmos motivos já descritos, alguns trabalhos com cães foram realizados procurando-se observar os efeitos da cocaína com doses variadas, tanto em animais acordados como sob anestesia geral (CLARKSON *et al*, 1993; TISDALE *et al*, 1996; KELLER & TODD, 1994; KLONER *et al*, 1992). Os anestésicos e drogas para indução anestésica mais utilizados em hospitais são os halogenados, óxido nitroso, fentanil, barbitúricos como o tiopental e o propofol. Este último, amplamente empregado como indutor anestésico e sedativo em centros cirúrgicos e UTIs.

## 1.4 Propofol

Introduzido em 1983, o propofol é um hipnótico de ação rápida, também semelhante em suas propriedades ao tiopental porém, com a vantagem de ser rapidamente metabolizado, proporcionando aos pacientes uma recuperação muito rápida, sem efeito acumulativo (H.P.RANG *et al.*, 2003). O mecanismo de ação no sistema nervoso central (SNC) ainda é pouco conhecido, porém, postula-se uma ação agonista desse fármaco em receptores GABA, com abertura dos canais de cloreto e conseqüente hiperpolarização dos neurônios em nível tálamo cortical (GOODMAN&GILMAN,2003 ). A estrutura do propofol está ilustrada abaixo (Figura 2).



propofol – fórmula: C<sub>12</sub> H<sub>18</sub> O

Phenol, 2,6-bis(1-methylethyl)- (9Cl)

Phenol, 2,6-diisopropyl- (6Cl,8Cl); 2,6-Bis(1-methylethyl)phenol;  
2,6-Bis(isopropyl)phenol; 2,6-Diisopropylphenol; Ampofol; Diprifusor; Diprivan;  
Diprivan 10; Diprofol; Disoprivan; ICI 35868; Ivofo; NSC 5105; PD 18215;  
Propofol; Propofol-lipuro; Rapinovet; Recofol

**Figura 2** Estrutura química do propofol e nomes químicos e comerciais

O propofol, quando injetado por via intravenosa, leva cerca de 40 s para atingir o cérebro. Por seu caráter lipofílico, alcança rapidamente equilíbrio entre as concentrações plasmáticas e teciduais. O seu metabolismo é no fígado e a excreção dos metabólitos inativos é feita pelos rins. Como apresenta rápida metabolização, também apresenta rápida recuperação, o que não ocorre habitualmente com os barbitúricos como tiopental, que também é utilizado como hipnótico e indutor de anestesia (GOODMAN&GILMAN, 2003).

Os efeitos cardiovasculares do propofol durante anestesia em pacientes com performance cardíaca normal tem sido atribuídos à combinação de decréscimo da pré e pós carga ventricular esquerda por vasodilatação arterial e venosa, inibição da atividade do SNS e, piora do reflexo mediado por barorreceptor (PAGEL *et al*, 1998). Vários estudos têm demonstrado discreta diminuição da contratilidade miocárdica causada pelo propofol *in vivo* e *in vitro*, porém, outros estudos falharam em demonstrá-la (MOUREN *et al*,1994; GELISSEN *et al*,1996).

Propofol reduz a pré e pós carga, produz discreta diminuição da PA (porém, mais acentuada que os barbitúricos), não altera a FC, ou provoca apenas uma discreta diminuição.

Foi demonstrado que em cães com sistema cardiovascular preservado, sem cardiomiopatias, o propofol diminui a pressão diastólica final de VE (PDF), assim como a PA e a contratilidade miocárdica (PUTTICK *et al*, 1992), enquanto que em outros estudos com cães, com cardiomiopatia (PAGEL *et al*, 1995), os parâmetros de função sistólica e diastólica de VE, assim como a PA e FC, não apresentam alterações estatisticamente significantes.

Dados os claros efeitos do propofol sobre o SCV, sua interação com a cocaína pode ter implicações importantes para serem avaliadas.

As complicações cardiovasculares provocadas pela cocaína não eram conhecidas, desde sua descoberta pelas antigas civilizações como elemento importante na sua rotina de vida, até o conhecimento de suas propriedades anestésicas no século XIX (GOODMAN&GILMAN, 2003). Porém, desde o início do século XX, o uso indiscriminado dessa droga tem aumentado de forma dramática a morbimortalidade cardiovascular (CHENG, 1997). Sabe-se também que, a prevalência dessas complicações pode estar relacionada a subgrupos de usuários como: cardiopatas, dependentes de álcool e interação com outras drogas em pacientes que se submetem a diferentes tipos de tratamentos medicamentosos (KUHN *et al*, 1992, MEHTA MC *et al*, 2003).

Em estudo com cães beagles anestesiados com propofol e altas doses de cocaína, Fenelon *et al.* (2003), avaliaram os efeitos sobre os parâmetros eletrofisiológicos através do eletrograma intracavitário e observaram a inducibilidade de arritmias com extra estímulos. Concluíram que os animais que receberam altas doses de cocaína são mais propensos a fibrilação ventricular que os animais do grupo controle ( propofol sem cocaína). Neste estudo utilizaram 8 animais com altas doses de cocaína e 5 animais do grupo controle, sendo que a dosagem de concentração plasmática de cocaína foi feito em apenas 5 dos 8 animais do grupo que recebeu esta droga.

A prevalência do uso indiscriminado da cocaína e os sérios efeitos adversos tem aumentado nas últimas décadas sensivelmente (RUMP *et al.*, 1995; CHENG, 1997). Isto vem sendo acompanhado conseqüentemente de uma maior prevalência de complicações clínicas, às vezes por overdose de cocaína, como também, uma maior procura por assistência médica em caráter de urgência, emergência ou mesmo para tratamento eletivo e ambulatorial.

Adicionalmente, muitas das cirurgias realizadas em hospitais, sejam de urgência ou eletivas, necessitam do uso de diversos tipos de drogas. Algumas como os anestésicos gerais são conhecidos pelas suas ações no Sistema Nervoso Central e Cardiovascular. Portanto, faz-se necessário uma compreensão da provável interação dessas drogas com a cocaína, principalmente nos casos de overdose.

Tendo em vista que o propofol vem sendo utilizado com muita freqüência em centros cirúrgicos e UTIs como indutor anestésico e para sedação, propõe-se neste estudo a investigação dos efeitos de altas doses de cocaína sobre parâmetros do eletrocardiograma de superfície, em cães de raça definida, anestesiados com propofol e com dosagem da concentração plasmática de todos os cães que receberam altas doses de cocaína. Procura-se assim, mimetizar os mesmos efeitos produzidos em humanos com overdose de cocaína que são submetidos à anestesia.

## 2 OBJETIVO

Investigar o efeito de altas doses de cocaína sobre os parâmetros eletrocardiográficos em cães com raça definida, anestesiados com propofol.

### 3 REVISÃO DA LITERATURA

Vários estudos têm demonstrado alterações hemodinâmicas e eletrofisiológicas em animais devido à administração aguda de cocaína porém, com variações de dosagem e metodologia.

Observa-se também discordância de resultados quanto as alterações hemodinâmicas e eletrofisiológicas nos diversos estudos. Há estudos com animais anestesiados e outros com animais conscientes, assim como, alguns que compararam as variáveis encontradas entre estes dois grupos (anestesiados e conscientes) sob a ação da cocaína. A seguir fazemos uma revisão dos principais trabalhos relacionados a este assunto.

#### 3.1 Efeitos hemodinâmicos:

##### 3.1.1 Altas doses de cocaína administradas repetitivamente

Quanto aos efeitos hemodinâmicos, podemos concluir pelos resultados apresentados pelos autores (PAGEL *et al*,1994), que: os animais acordados apresentaram uma tolerância menor em relação aos animais anestesiados para as mesmas doses administradas quanto às alterações das variáveis hemodinâmicas. Em pequenas doses houve aumento da PA média, FC, pressão sistólica (PS) de VE e PDF, enquanto que, em altas doses, houve diminuição dos mesmos. Houve taquifilaxia para ações hipertensivas e para o consumo de O<sub>2</sub> do miocárdio com altas doses em cães acordados e administradas repetitivamente.

### **3.1.2 Efeitos hemodinâmicos causados pela cocaína em estado hiperadrenérgico**

Keller&Todd (1994) estudaram os efeitos cardiotoxícos em cães anestesiados em estado hiperadrenérgicos (com administração de solução com noradrenalina EV previamente a administração de cocaína). Mesmo em cães anestesiados, a cocaína administrada em baixa dose (doses inferiores a 2mg/kg), torna-se tóxica para o sistema cardiovascular (SCV) em estado hiperadrenérgico.

### **3.1.3 Efeito inotrópico da cocaína em cães acordados e sob bloqueio**

Foi observado em cães acordados, com bloqueio farmacológico beta adrenérgico, colinérgico e de receptores ganglionares (PAGEL *et al*,1992) resultados que sugerem efeito inotrópico negativo causado pela cocaína diretamente no miocárdio, independente das trocas de O<sub>2</sub> no miocárdio e da atividade do sistema nervoso autônomo.

### **3.1.4 Complicações cardiovasculares e letais da cocaína em cães**

Alguns estudos (STEIFEN *et al*, 1989) mostraram que cães anestesiados com altas doses de cocaína morreram por colapso cardiovascular periférico e os cães não anestesiados morreram por problemas respiratórios. Como conclusão deste estudo, observou-se em animais anestesiados que os efeitos cardiovasculares e letais são devidos a ação anestésica local (estabilização de membrana), e que os efeitos simpaticomiméticos são mascarados pelas propriedades da anestesia local ( inibição da velocidade de atividade neuronal).

### **3.1.5 Efeitos da cocaína sobre os parâmetros hemodinâmicos dependentes da dose administrada**

Schwartz *et al* (1989) estudaram os efeitos da cocaína sobre a PA administrada E.V em 18 cães, 6 com anestesia geral e 12 acordados. Com dose baixa, houve aumento da PA, com dose intermediária houve inalteração da PA, e com doses altas houve hipotensão arterial. As alterações estiveram associadas com as doses administradas e velocidades de infusão. Os cães acordados toleraram doses menores de cocaína em relação aos cães anestesiados.

### **3.1.6 Efeito da administração aguda da cocaína na contratilidade esquerda em cães não anestesiados**

Stambler *et al.* (1993) fizeram um estudo com o propósito de estabelecer os mecanismos de ação da cocaína no miocárdio e na performance do ventrículo esquerdo, após administração de dose única intravenosa, em cães não anestesiados e cronicamente monitorados. Os autores concluíram que a administração aguda intravenosa de cocaína (0,1 a 2,0 mg/kg) tem um efeito bifásico no miocárdio e na função ventricular esquerda, com depressão transitória, seguida de aumento significativo e sustentado na contratilidade ventricular esquerda. Os resultados estão em equivalência com efeitos locais precoces, seguidos de simulação adrenérgica significativa, que podem ser obscurecidos pela anestesia.

## **3.2 Efeitos eletrofisiológicos:**

### **3.2.1 Altas doses de cocaína**

Clarkson *et al* (1993) observaram os efeitos eletrofisiológicos com altas concentrações plasmáticas de cocaína (2 a 11 $\mu$ g/ml) em cães anestesiados com morfina e alfa clorose. Observou-se aumento do intervalo QT, sem alterações do ST, semelhante ao que se encontra em overdoses fatais em humanos, quando ocorre condução retardante dose dependente em áreas atriais, junção AV e condução ventricular.

### **3.2.2 Ação da cocaína por ação direta na condução do nó AV e células His Purkinj**

Tracy *et al.* (1991) testaram vários índices de atividade elétrica cardíaca em cães sedados. Foram incluídos como parâmetros nesse estudo, os intervalos PR, AH e HV; o período refratário nodal AV (AVNERP); período refratário efetivo ventricular; a duração do complexo QRS e o intervalo QT. A cocaína induziu mudanças estatisticamente significativas em 6 animais controle com sistema nervoso autônomo intacto, em termos de funcionamento. Após bloqueio autonômico farmacológico com propranolol, a cocaína aumentou o intervalo PR (+11  $\pm$  4,0ms,  $p < 0,05$ ), por diminuir a condução no nível do nodo AV. Os resultados desse estudo indicaram que a cocaína prejudicou a condução cardíaca por ações diretas sobre o nodo AV e as células His-Purkinje.

### 3.2.3 Período refratário de VD, condução intraventricular e arritmias

Schwartz *et al.* (1989) mostraram os efeitos eletrocardiográficos e hemodinâmicos da cocaína intravenosa em dezoito cães; seis dos quais sob anestesia geral e doze acordados. Somente os cães anestesiados puderam tolerar as mais altas doses de cocaína.

Os intervalos eletrocardiográficos aumentaram linearmente com a dose. Somente na dosagem alta ocorreu arritmia ventricular potencialmente letal (taquicardia ventricular ou escape idioventricular), porém, a metodologia utilizada foi com doses administradas sucessivamente, com intervalos de 1 hora, até serem atingidos valores da somatória das doses acima de 30 mg/kg.

A cocaína intravenosa causou efeitos hemodinâmicos e eletrocardiográficos que estão relacionados à dose e a velocidade de administração. Em dosagens altas, ocorreram hipotensão, arritmia e alterações eletrocardiográficas duradouras, com retardamento na condução intraventricular e/ ou infranodal.

Schwartz *et al.* (1989) estudaram 12 cães acordados antes e depois da infusão em *bolus* de cocaína, até a tolerância máxima ou até aumento de 15% da pressão arterial. Infusão de  $2,0 \pm 1,1$  mg/kg, com tempo de infusão superior à 15 minutos e níveis plasmáticos =  $1969 \pm 959$  ng/ml. Os autores concluíram que, em corações caninos normais com doses altas, a cocaína diminui o período refratário efetivo de VD, não altera a condução intraventricular e não resulta em maior vulnerabilidade para arritmias ventriculares.

### **3.2.4 Eletrograma intracavitário em cães anestesiados com propofol, com altas doses de cocaína e indução de fibrilação ventricular**

Fenelon *et al*(2003) realizaram estudo com 12 cães beagles anestesiados com propofol e submetidos ao eletrograma intracavitário. Os cães foram divididos em 2 grupos: grupo controle com 4 animais, e grupo com altas doses de cocaína com 8 animais. No grupo com cocaína houve maior prevalência de fibrilação ventricular pós estimulação com eletrodo intracavitário em relação ao grupo controle. Não houve arritmias espontâneas, sem indução com eletrodo nos 2 grupos. Não foi feito em todos os cães do grupo com cocaína a dosagem de concentração plasmática desta droga.

Observamos portanto, que os estudos anteriormente descritos apresentam resultados distintos dos parâmetros hemodinâmicos e eletrocardiográficos, que são por sua vez, dependentes das metodologias utilizadas pelos autores. Observamos que os autores apresentam diferentes metodologias quanto a dose de cocaína, forma de administração, presença ou não de anestesia nos animais estudados, e adicionalmente, o método utilizado para obtenção dos parâmetros (estudo invasivo, como eletrograma intracavitário e não invasivo como o eletrocardiograma de superfície), assim como, a análise e posterior correlação da dose administrada com a concentração plasmática de cocaína nos animais.

### **3.2.5 - Efeitos no sistema cardiovascular da interação da cocaína com a cafeína e o etanol**

Em razão do crescente número de dependentes de cocaína que utilizam simultaneamente bebidas alcoólicas e cafeína, alguns estudos foram feitos para entender melhor um possível sinergismo, antagonismo ou mesmo uma ausência de efeitos, além daqueles já conhecidos pela utilização separada de cada uma.

Mehta *et al*(2004) realizaram um estudo em cães, administrando cocaína e cafeína, da seguinte forma: cocaína isoladamente, cafeína isoladamente, cocaína + cafeína e cafeína +

cocaína, nessa ordem. Dezoito cães foram submetidos à instrumentação para passagem de cateter em átrio direito e feito a monitorização. As doses estabelecidas de cocaína e cafeína foram respectivamente: 2mg/kg e 5mg/kg. Os resultados observados foram: a cocaína aumentou a frequência cardíaca, pressão arterial e reduziu o débito cardíaco. A cafeína aumentou discretamente as variáveis hemodinâmicas, mas reduziu o débito cardíaco.

A combinação cocaína + cafeína atenuou os efeitos excitatórios da cocaína significativamente. A combinação cafeína + cocaína gerou sinergismo dos efeitos excitatórios no sistema cardiovascular dos cães e acentuada redução do débito cardíaco.

Outro estudo (LAIZURE *et al*, 2003), observou os efeitos hemodinâmicos da cocaína com etanol em cães. Nesse estudo observou-se que, parte da cocaína em presença do etanol não sofre a hidrólise catalisada pela carboxilesterase, entretanto, parte da mesma, sofre uma transesterificação, que resulta na formação de um catabólito ativo chamado cocaetileno, o qual acentua os efeitos no sistema cardiovascular, causados pela cocaína. O cocaetileno, assim como a cocaína, é metabolizado e resulta em um metabólito inativo, a benzoilecgonine. O outro metabólito inativo da cocaína é a metil ecgonine ester. Tanto o cocaetileno como a cocaína, apresentaram depuração diminuída nesse estudo quando administrados simultaneamente.

A tabela 1 apresenta de forma resumida os resultados anteriormente citados.

**Tabela 1** Resultados dos principais estudos em cães com cocaína e com metodologias

diferentes

AUTORES	PARÂMETROS ELETROCARDIOGRÁFICOS (QRS, QT, QTc, PR e FC)
Steifen <i>et al</i> , 1989 Cães anestesiados e acordados Anestesiados (uretano e isoflurano) - colapso vascular periférico cocaína – infusão contínua, altas doses  Cães acordados – morte por problemas respiratórios	Aumentou a duração de QRS, QT, QTc e PR
Schwartz <i>et al</i> , 1989 18 cães, 6 com anestesia e 12 acordados barbiturico e isoflurano infusão contínua de cocaína Altas doses de cocaína em cães anestesiados	Todos os parâmetros alterados na sua duração e com arritmias ventriculares fatais.
Friedrichs <i>et al</i> 1990, alfa clorose, 16 cães Beagles, circulação coronária com altas doses de cocaína ( rápida vasodilatação e seguida de vasoconstrição)	Alerta: vasoconstrição coronária + DC ( ação direta ? ) } Arritmia e Morte
Tracy <i>et al</i> , 1991 Cães sedados, com e sem bloqueio. farmacológico - atividade elétrica PR, AH e HV. QRS e QT.	Sem bloqueio – todos alterados em duração Com bloqueio ganglionar, adrenergico(beta e alfa) e colinérgico – condução AV aumentada ( ação direta direta da cocaína ?)
Clarkson <i>et al</i> , 1993 Cães anestesiados com morfina e alfa clorose, com altas concentrações plasmáticas de cocaína ( 2 a 11µg/ml )	Alterações da duração de QRS, QT, QTC e PR
Pagel <i>et al</i> , 1994 Diferentes doses em animais acordados- tolerância menor Cocaína – 0,8 a 1,6mg/kg	Parâmetros hemodinâmicos com baixas doses de cocaína.  Taquifilaxia para HA e consumo de O <sub>2</sub> com 1,6mg/kg de cocaína.
Fenelon et al, 2003. Estudo invasivo – eletrograma intracavitário com cães beagles anestesiados com propofol e altas doses de cocaína.	Alterações da duração do QRS, QT, QTc, PR e FC Maior inducibilidade de arritmias (Fibrilação ventricular) nos cães com cocaína.

## 4 MÉTODO

### 4.1 Amostra

Após aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo, protocolo de número 568/98, foram investigados nove cães da raça Beagle, com idade entre 12 a 24 meses, pesando entre 9 a 13 kg, oriundos do Biotério Central da Universidade Federal de Santa Catarina (SC). Os cães ficaram 4 dias em um Hotel privado para cães ao chegarem em São Paulo e 2 dias antes do experimento na UNIFESP/EPM.

Os experimentos foram realizados no laboratório de eletrofisiologia da UNIFESP/EPM (Figura 3).

Os cães foram divididos em 2 grupos: Grupo Propofol (GP) com  $n = 4$  e Grupo Propofol/Cocaína (GPC) com  $n = 5$ .

#### 4.1.1 Protocolo Experimental

Para anestesia e manutenção anestésica dos animais com propofol foi realizado o seguinte protocolo de acordo com estudos anteriores (CLAEYS *et al*, 1988; FRIEDRICHS *et al*, 1990; PUTTICK *et al*, 1992; WOUTERS *et al*, 1995; PAGEL *et al*, 1998), sendo que os procedimentos descritos abaixo, foram realizados na sala de eletrofisiologia da UNIFESP/EPM (Figura 3).

1) Após jejum de 12 horas, os animais receberam medicação pré-anestésica com sulfato de morfina 0,2 mg/kg, IM (15 minutos antes da venóclise) e submetidos à venóclise na pata anterior direita, com cateter intravenoso plástico calibre 18, para indução anestésica e hidratação.

2) A indução anestésica foi feita com propofol a 1,0% 12 mg/kg, em *bolus* IV, administrado a uma velocidade de 1,0 ml/s.

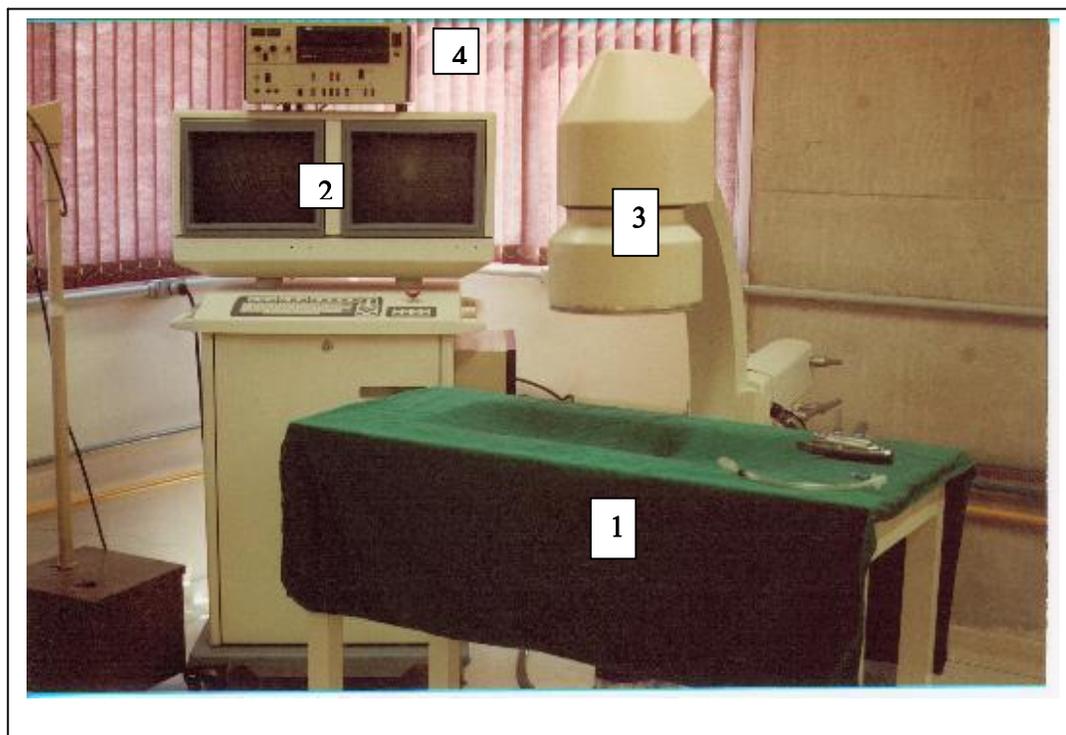
3) A intubação foi realizada com tubo endotraqueal 34 French com balonete inflável, colocados sob ventilação artificial manual e tosados nas regiões a serem operadas ( exemplo de equipamentos utilizados ilustrados nas figuras 4, 5 e 6).

4) Iniciou-se a hidratação: 30 ml/kg, na primeira hora, 20 ml/kg, nas horas subseqüentes, com solução de ringer lactato.

5) Os cães foram colocados em ventilação artificial mecânica controlada, no aparelho de anestesia marca Takaoka, (São Paulo – Brasil), modelo 670, com volume corrente 10 ml/kg, na freqüência ventilatória de 10 ciclos por minuto (sistema de ventilação mecânica ilustrado na figura 8).

6) Para a manutenção anestésica, utilizou-se o Propofol 1% na dose de 350 µg/kg/min, administrado, continuamente, pelo infusor modelo Santronic 680, (São Paulo – Brasil).

7) Os animais foram posicionados em decúbito lateral esquerdo, sendo colocados 4 eletrodos diretamente nos membros dos animais, à fim de se obter as derivações eletrocardiográficas ( DII, DIII e AVF ) para monitorização e posterior análise dos parâmetros eletrocardiográficos (ilustrado em Figura 7).



**Figura 3** – Sala de eletrofisiologia da UNIFESP/EPM. 1) mesa para realização do experimento, materiais de intubação, 2) monitores de curvas de pressão endocavitária 3) Equipamento de radiologia 4) monitor de eletrocardiograma.



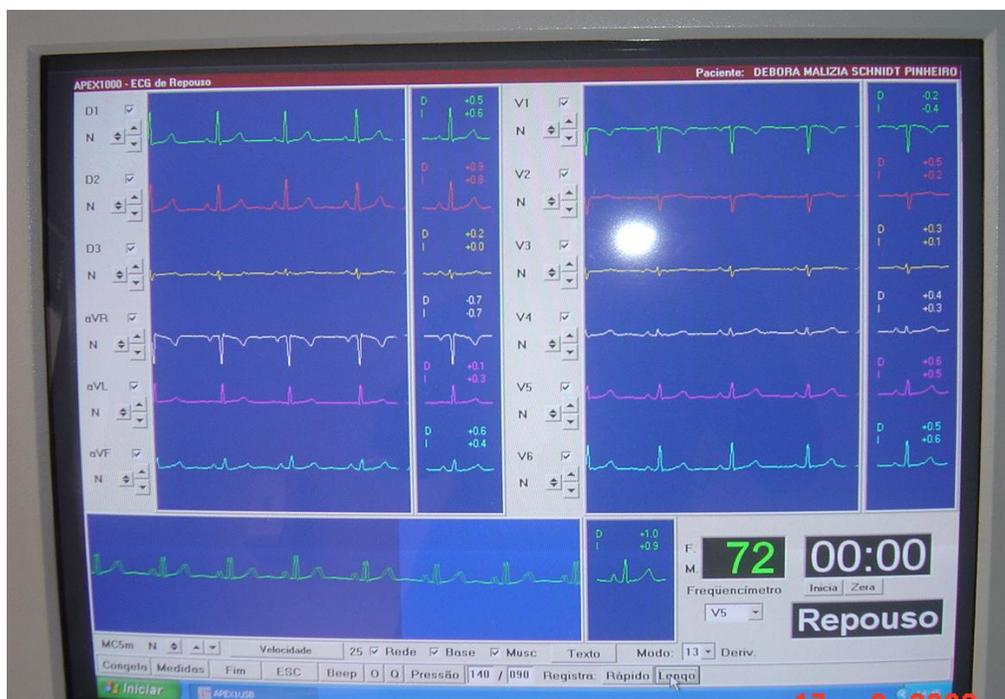
**Figura 4** - laringoscópio



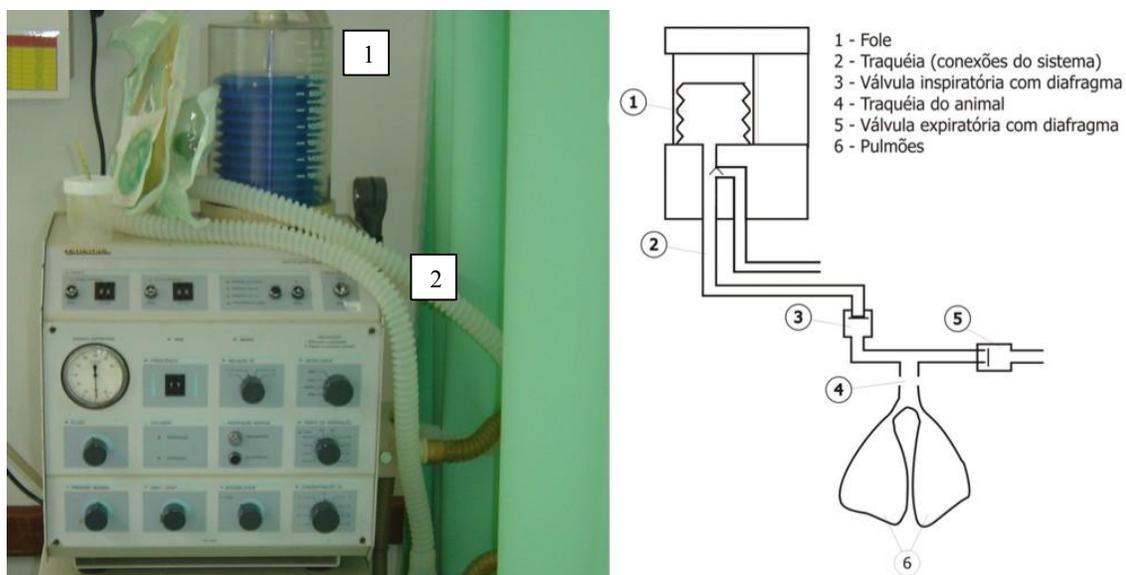
**Figura 5** - ambu



**Figura 6** - tubo endotraqueal



**Figura 7** – Monitor para visualização das derivações do eletrocardiograma (onda P, QRS e onda T) e FC.



**Figura 8** – Aparelho para respiração controlada a volume. Foi utilizado um sistema com circuito sem reinalação de  $\text{CO}_2$ . Calculado o volume corrente conforme descrição anterior, utilizou-se o Fole (1) do sistema para determinar o volume a ser inspirado sob pressão positiva. O Fole conecta-se a uma cânula intermediária através da traquéia do sistema - conexões (2) que por sua vez conecta-se com o tubo endotraqueal (Figura 6). O ar expirado pelo sistema respiratório é feito passivamente, em função de um gradiente de pressão gerado pelo ar inspirado do Fole e o sistema, e pela elasticidade pulmonar.

O sistema de polígrafo TEB SP32 - Tecnologia Eletrônica Brasileira LTDA, (São Paulo), com 32 canais, foi utilizado para registro do eletrocardiograma de superfície, nas derivações DI, DII e DIII, armazenados em disco rígido, para posterior análise. Artéria Femoral direita foi cateterizada (com introdutor 6F) para coletar sangue para gasometria.

Mensuração das pressões intravasculares:

1) Manômetros de mercúrio: O catéter intravascular é preenchido com líquido (em geral solução salina fisiológica heparinizada) e conectado diretamente a uma coluna de mercúrio (PA sistêmica) graduada.

2) Transdutores eletrônicos de pressão: o catéter intravascular é preenchido com líquido (solução salina fisiológica heparinizada) e conectado a um eletromanômetro (Strain-Gauge). A onda de pressão é captada pelo diafragma do transdutor, que transforma o impulso mecânico em elétrico, o qual, por sua vez, é amplificado por um monitor eletrônico, podendo ser registrado em tela ou papel. A pressão é expressa em milímetro de mercúrio (mmHg).

Após os procedimentos anestésicos foram avaliados os parâmetros eletrocardiográficos em duas situações: com animais do grupo propofol (GP) sem cocaína e com animais do grupo propofol + cocaína (GPC), com altas doses de cocaína. O protocolo experimental foi constituído de momentos para os 2 grupos como descritos seguir.

#### **4.1.2 Momentos do Estudo do GPC com altas doses de cocaína**

Momento Ia: Coleta de sangue. Término da instrumentação (medidas eletrocardiográficas). Início da infusão de cocaína na dose de 12 mg/kg, infundida em 5 minutos.

Momento IIa: Coleta de sangue. Imediatamente após o término da infusão de cloridrato de cocaína na dose de 12 mg/kg, realizou-se o início imediato da infusão contínua

de cloridrato de cocaína na dose de 0,22 mg/kg, administrado em 40 minutos.

Momento IIIa: Coleta de sangue. Após 10 minutos do início da infusão de 0,22 mg/kg de cocaína, medidas eletrocardiográficas.

Momento IVa: Coleta de sangue, 30 minutos após o final do momento III, término da infusão de cloridrato de cocaína.

Momento Va: Coleta de sangue, 20 minutos após o final do momento IV, medidas eletrocardiográficas..

Término do experimento (Figura 12).

#### **4.1.3 Momentos do Estudo com animais do GP sem cocaína**

Momento Ib: término da instrumentação (medidas eletrocardiográficas e coleta de sangue dos animais).

Momento IIb: coleta de sangue dos animais

Momento IIIb: medidas eletrocardiográficas e coleta de sangue dos animais.

Momento IVb: coleta de sangue dos animais

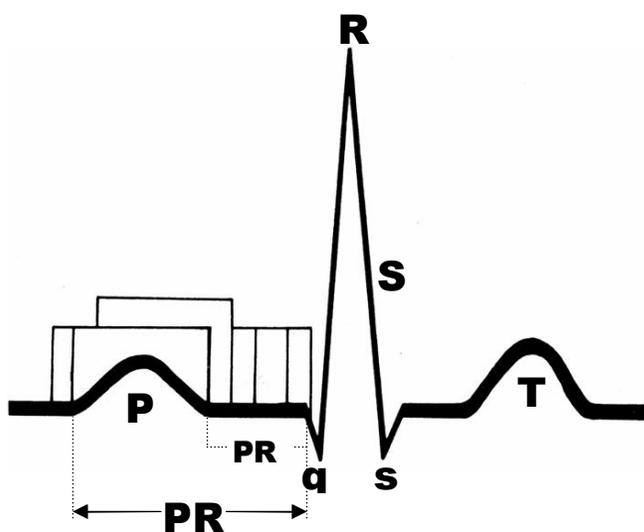
Momento Vb: medidas eletrocardiográficas e coleta de sangue dos animais.

Término do experimento (Figura 12).

#### **Parâmetros eletrocardiográficos :**

- Complexo QRS ( ms )
- Intervalo QT ( ms )
- Intervalo QTc ( ms )
- Intervalo PR ( ms )
- Frequência cardíaca ( bat./min )

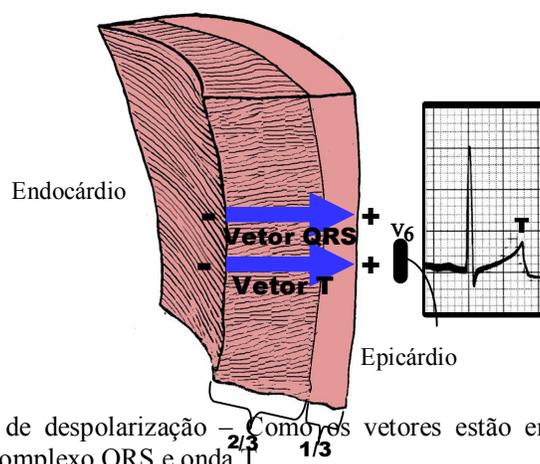
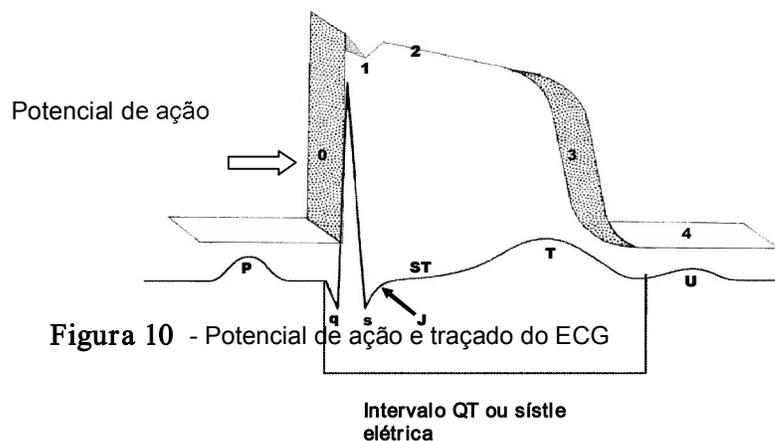
O eletrocardiograma é um registro de atividade elétrica contínuo (Figura 9) que foi utilizado nesse estudo para avaliar as possíveis alterações eletrofisiológicas em corações caninos causadas pela cocaína e propofol. Procura-se demonstrar a relação entre os sinais do ECG e os fenômenos eletrofisiológicos ( GUYTON& HALLECG ) como apresentamos nas figuras 10 e 11.

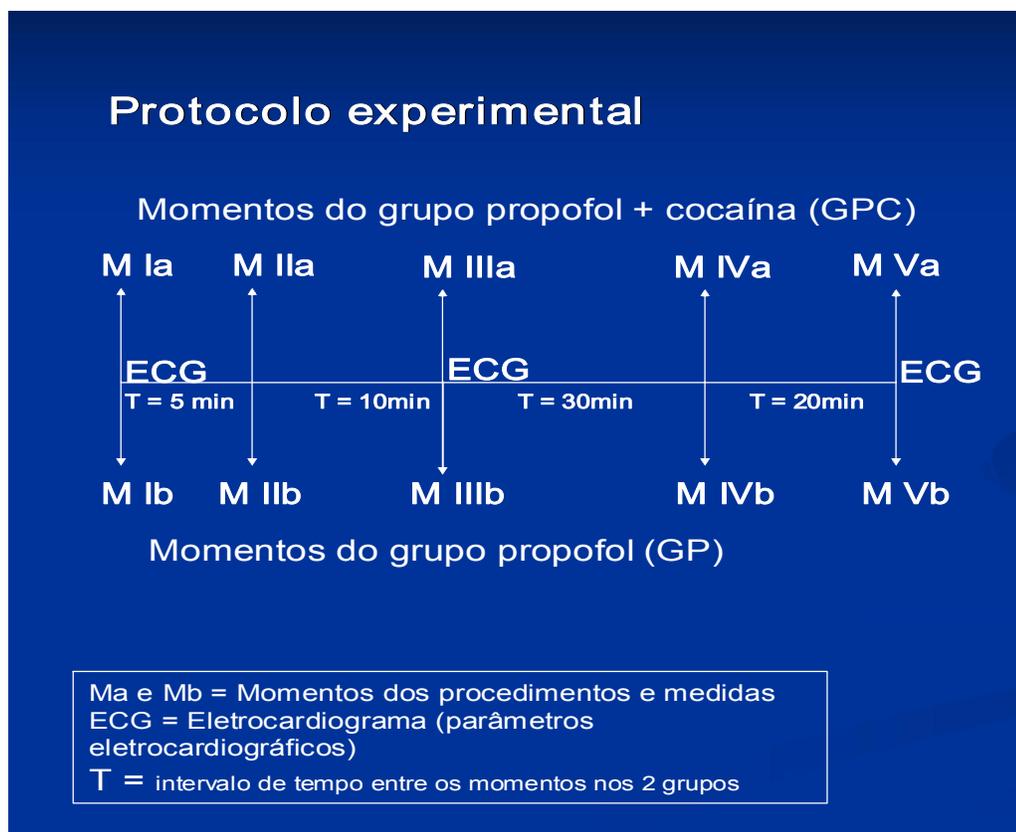


**Figura 9** Significado das deflexões, segmentos e intervalos do eletrocardiograma

**P:** representa a despolarização atrial bi cameral, **PR:** intervalo de tempo desde o início da onda P até o final do segmento PR e o início da deflexão q ( engloba a despolarização bi atrial e o intervalo de tempo ou o retardamento para início da despolarização ventricular ), **QRS:** complexo que compreende as ondas q, R e S. Despolarização ventricular. **Onda T:** representa a repolarização ventricular, quando os ventrículos se recuperam do estado de despolarização, **QT:** conhecido como sístole elétrica. Compreende a despolarização e repolarização ventricular, **QTc:** pode ser definido como QT medido dividido pelo intervalo de tempo RR ( intervalo em ms entre duas ondas R de dois complexos QRS).

O potencial de ação da membrana celular compreende resumidamente as seguintes fases: Fase 0 – entrada rápida de Na<sup>+</sup>, Fase 1 – entrada de Ca<sup>+</sup>. Fase 3 e 4 – saída de K<sup>+</sup> (Figura 10).





**Figura 12** Ilustração dos Momentos do protocolo com os procedimentos realizados no GPC (Ma) e GP (Mb).

M Ia = Término da instrumentação. ECG e coleta de sangue Início da infusão de cocaína 12mg/kg em 5 minutos.  
 M IIa =Término da infusão em 5 min. Coleta de sangue. Início da infusão de 0,22 mg/kg nos 40 minutos seguintes.  
 M IIIa =10 minutos após o início da Infusão de 0,22 mg/kg de cocaína. ECG e coleta de sangue.  
 MIVa = 30 minutos após M III. Término da infusão de 0,22mg/kg de cocaína.  
 MVa = 20 minutos após MIVa. ECG e coleta de sangue

M Ib = Término da instrumentação. ECG e coleta de sangue.  
 M IIb = Coleta de sangue.  
 M IIIb = ECG e coleta de sangue.  
 M IVb = Coleta de sangue.  
 M Vb = ECG e coleta de sangue

Para os casos de parada cardíaca, manteve-se em sala desfibrilador cardíaco nas doses de aproximadamente 4 J/kg (fibrilação ventricular e taquicardia ventricular), porém, não houve necessidade de usá-lo durante o estudo.

Coletou-se sangue arterial nos cinco momentos para gasometria arterial.

As amostras de sangue para dosagem do cloridrato de cocaína foram centrifugadas em tubo seco, durante quinze minutos, em rotação máxima( 5000 rpm ). Após a centrifugação, foi separada a fração plasmática, colocada em tubo com fluoreto de sódio e congelada para posterior análise no Departamento de Toxicologia da Universidade de São Paulo - Unidade Ribeirão Preto.

Os animais foram eutanasiados imediatamente após ao término do experimento, evitando maior sofrimento do animal, utilizando-se cloreto de potássio em dose letal, sob anestesia geral.

O cloridrato de cocaína foi adquirido por importação dos Estados Unidos da América do Norte, pela Empresa Sigma Chemical Company, 3050 Spruce Street – St. Louis – MO. 63103. Foram deferidas autorizações norte-americanas através de pedidos brasileiros do Ministério da Saúde – Secretaria de Vigilância Sanitária – Departamento Técnico Normativo, para a exportação do fármaco da pesquisa.

Para determinação do cloridrato de cocaína no plasma foi adotado o protocolo utilizado pelo Departamento de Toxicologia da USP – Unidade de Ribeirão Preto, conforme descrição a seguir.

## 4.2 Determinação do cloridrato de cocaína no plasma

### 1) Solução padrão

A solução padrão de cocaína foi preparada em metanol (grau resíduo, Mallinckrodt, Kentucky, EUA) na concentração de 1,0 mg/ml. A partir desta solução, foram preparadas as soluções diluídas nas concentrações 200, 120, 80, 40 e 20 µg de cocaína/ml de metanol.

### 2) Procedimentos de extração

Aliquotas de 500µl de plasma, adicionadas de 1,0 ml de fosfato dissódico 0,2 M e 1g de cloreto de sódio, foram extraídas com 10 ml de clorofórmio. Após agitação durante 20 minutos (agitador horizontal,  $220 \pm 10$  ciclos por minuto (1800g), as fases orgânicas foram transferidas para tubos cônicos, adicionadas de 25 µl da solução de padrão interno e evaporadas a secura, sob fluxo de ar à temperatura ambiente. Os resíduos foram reconstituídos com 25 µl de metanol e 2 µl foram analisados no sistema de cromatografia gasosa.

### 3) Curva de calibração

Aliquotas de 500 µl de plasma controle, adicionadas de 500 µl de fluoreto de sódio, foram enriquecidas com 25 µl de cada solução padrão de cocaína (1-10 µg/ml de plasma) e submetidas ao procedimento de extração e análise cromatográfica.

### 4) Análise cromatográfica

Foi utilizado um cromatógrafo a gás GC-17<sup>A</sup> (Shimadzu), equipado com detector termiônico de chama e integrador c-R6A. A cocaína e o padrão interno foram separados na coluna capilar DB1 (J&W Scientific) de 30 metros de comprimento, 0,25 mm de diâmetro interno e espessura do filme de 0,25 µm com fluxo de nitrogênio de 1,0 ml/min. A coluna operou com temperatura inicial de 180<sup>o</sup>C e velocidade de aquecimento de 10<sup>o</sup>C / minuto, até 280<sup>o</sup>C. A temperatura do vaporizador foi mantida em 250<sup>o</sup>C ( razão de split 1:10) e do detetor em 310<sup>o</sup>C.

5) **Tabela 2** - *Limites de confiança para análise de cloridrato de cocaína.*

<b>Parâmetro</b>	<b>Valor</b>
Recuperação (%)	86
Limite de quantificação (ng/ml)	0,5
Linearidade (µg/ml)	1 a 50
<i>Precisão intra-ensaio (CV%)</i>	
1 µg/ml (n=10)	7,5
10 µg/ml (n=10)	4,7
<i>Precisão inter-ensaios (CV%)</i>	
1 µg/ml (n=5)	12,5
10 µg/ml (n=5)	10,2

### 4.3 Método Estatístico

Para a avaliação de possíveis diferenças entre os parâmetros nos diferentes momentos dentro de cada grupo, utilizou-se o teste não paramétrico de Friedman para “K” amostras não independentes de Friedman, complementado, quando necessário, pelo teste de comparações múltiplas. Para avaliarmos possíveis diferenças entre os parâmetros dos dois grupos em cada momento, usamos o Teste não paramétrico para duas amostras independentes de Mann-Whitney (SIDIA M. CALLEGARI-JACQUES, 2003). Nesse teste, no Momento I (MI), as variáveis foram utilizadas em valores absolutos. Para os momentos seguintes (MII, MIII, MIV, MV), utilizamos a variável delta percentual ( $\Delta\%$ ), definida da seguinte maneira:

$$\Delta\% = \frac{\text{Valor da variável Momento "X"} - \text{Valor da variável Momento I}}{\text{Valor da variável Momento I}} \times 100$$

Essa variável foi definida para normatizar os grupos no Momento I (MI) que foram considerados como 100%.

Em todos os casos, o nível de rejeição foi fixado sempre em um valor

## 5 RESULTADOS

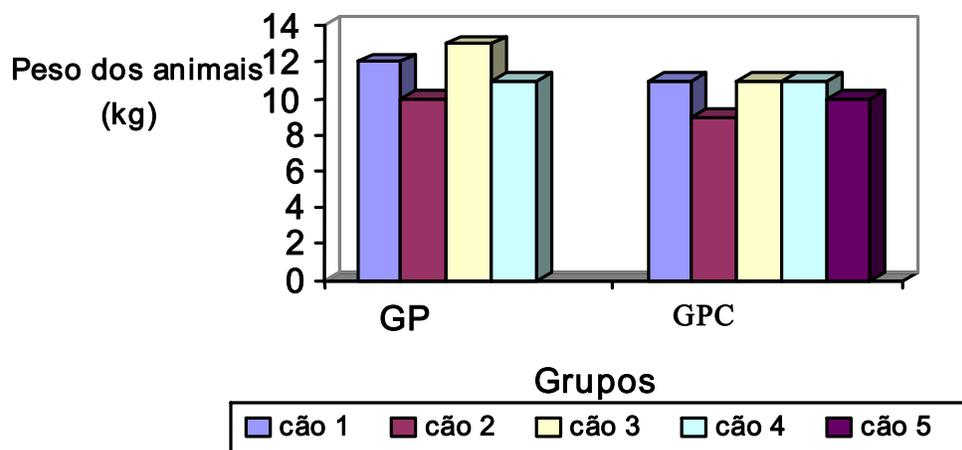
### 5.1 Peso

Observou-se, pela aplicação do Teste de Mann-Whitney, que a amostra foi homogênea em relação ao peso, sem diferenças estatisticamente significativas entre o grupo propofol (**GP**) e grupo propofol/cocaína (**GPC**),  $Z_{\text{calculado}} = 1,285$ ;  $p = 0,199$  (Tabela 3, Figura 13).

**Tabela 3** – Peso (Kg) dos cães, nos GP e GPC.

<b>Cães</b>	<b>GP</b>	<b>Cães</b>	<b>GPC</b>
1	12	5	11
2	10	6	9
3	13	7	11
4	11	8	11
		9	10
<b>Média</b>	11,5		10,4

	<b>GP</b>	<b>GPC</b>
Mediana	11.5000	11.0000
Primeiro Quartil (25%)	10.7500	10.0000
Terceiro Quartil (75%)	12.2500	11.0000
Desvio Interquartilico	1.5000	1.0000
Média Aritmética	11.5000	10.4000
Desvio Padrão	1.2910	0.8944



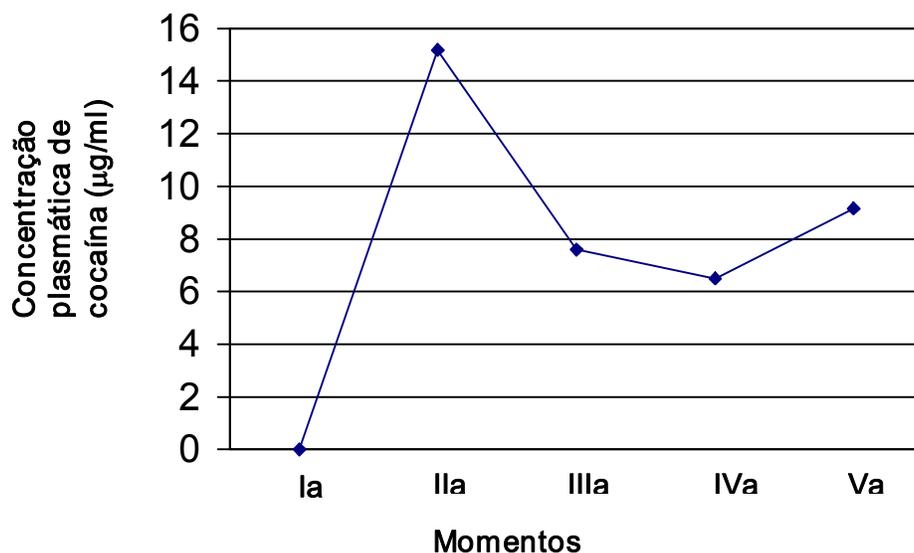
**Figura 13** – Peso dos Cães. Teste de Mann-Whitney:  $Z_{\text{calculado}} = -1,285$ ;  $p = 0,199$

## 5.2 Concentrações plasmáticas de cocaína

No GPC, a administração da cocaína resultou em concentrações plasmáticas mantidas entre 2,72 a 27,66  $\mu\text{g/mL}$ , do momento IIa ao momento Va (Tabela 4; Figura 14).

**Tabela 4** - Concentrações médias plasmáticas de cocaína e variação entre os animais ( $\mu\text{g/ml}$ ) no grupo propofol/cocaína ( GPC ).

	GPC (n = 5)
Momento Ia	0
Momento IIa	15,19 (2,72 a 27,66)
Momento IIIa	7,58 (2,85 a 12,32)
Momento IVa	6,51 (3,42 a 9,60)
Momento Va	9,16 (3,02 a 15,30)



**Figura 14** – Média da concentração de cocaína no plasma dos cães (µg/ml) nos diferentes momentos

### 5.3 Parâmetros Eletrocardiográficos

#### 5.3.1 Complexo QRS

Observou-se pela aplicação do Teste de Friedman no GPC um aumento significativo na duração do complexo QRS, quando se comparou o momento Ia com o momento IIIa, não ocorrendo o mesmo com o momento Va em relação ao momento Ia,  $p = 0,008$ . No GP, não houve diferença significativa da duração do complexo QRS entre os momentos investigados,  $p = 0,651$  (Tabela 5).

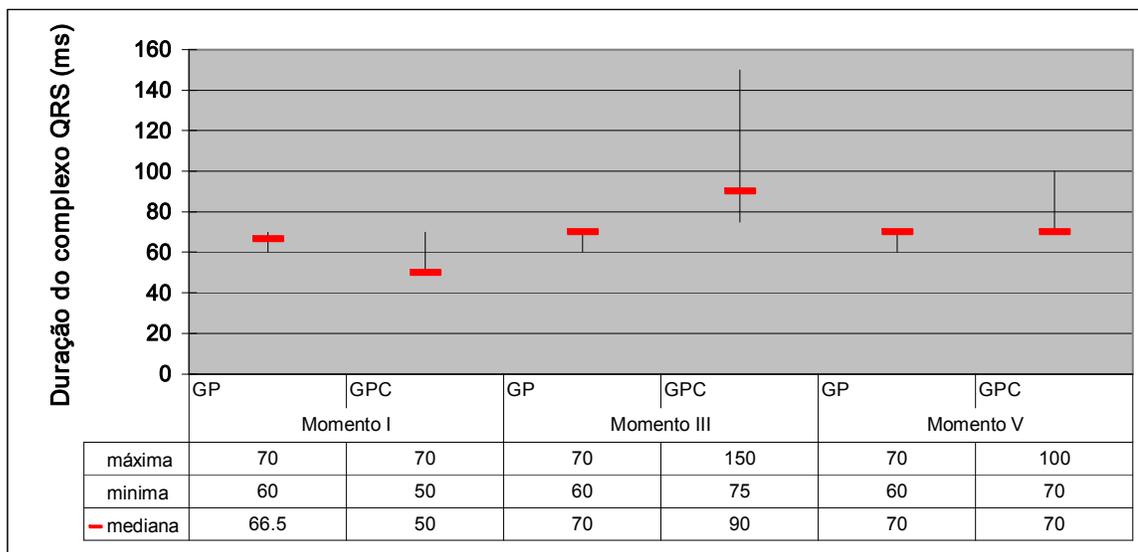
Quando aplicado o Teste de Mann-Whitney, não se observou diferença significativa da duração do complexo QRS ao comparar os grupos GP e GPC no momento Ia e Ib,  $p = 0,607$  (Figura 15).

Utilizou-se a variável Delta Percentual para normalizar os grupos no momento I (tornando-os 100%); as diferenças percentuais estão apresentadas na Tabela 6 ( $p = 0,013^*$ ) e ilustradas na Figura 16.

**Tabela 5** –Duração do complexo QRS (ms) nos momentos I, III e V, nos GP e GPC

<u>GP</u>				<u>GPC*</u>			
Cães	Ib	IIIb	Vb	Cães	Ia	IIIa	Va
1	63,0	70,0	70,0	5	70,0	90,0	90,0
2	70,0	70,0	70,0	6	65,0	75,0	70,0
3	70,0	70,0	70,0	7	50,0	90,0	70,0
4	60,0	60,0	60,0	8	50,0	85,0	70,0
				9	70,0	150,0	100,0
<b>Mediana</b>	66,5	70	70		65,0	90,0 *	70,0

**Teste de Friedman:** GP  $\Rightarrow X^2_{\text{calculado}} = 2,000$ ;  $p = 0,651$ , GPC  $\Rightarrow X^2_{\text{calculado}} = 9,579$ ;  $p = 0,008$ ; Ia < IIIa; \* significante.



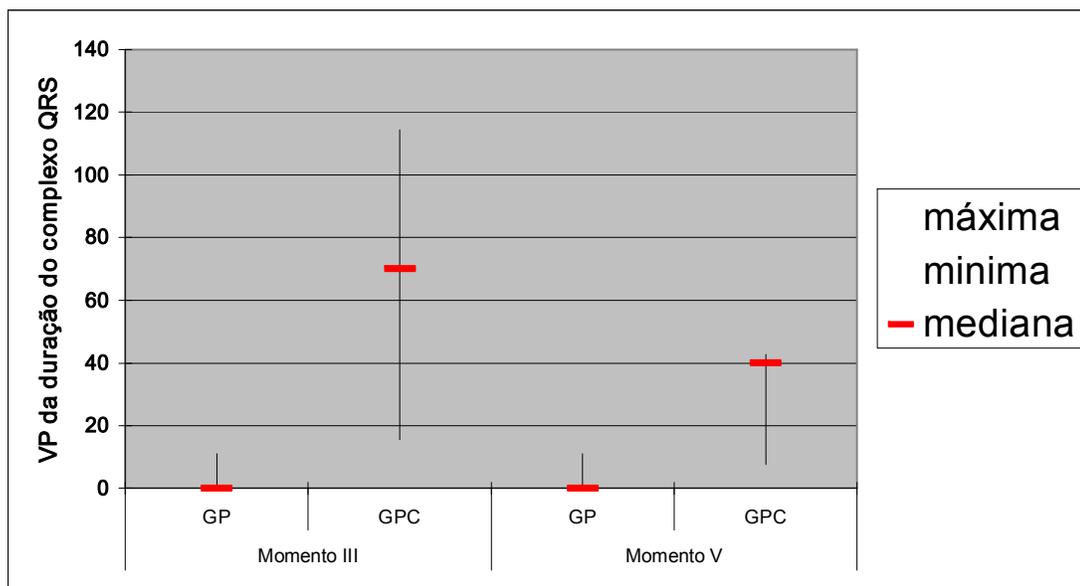
**Figura 15** – Duração do complexo QRS (ms) nos momentos I, III e V, das medidas eletrocardiográficas, nos GP e GPC. **Teste de Mann-Whitney** (Momento Ia e Ib: GP versus GPC)  $Z_{\text{calculado}} = -0,514$ ;  $p = 0,607$ .

**Tabela 6** – Variação Percentual (VP) da duração do complexo QRS (ms) dos momentos III, V, em relação ao momento I, nos grupos GP e GPC

<u>GP</u>			<u>GPC *</u>		
Cães	IIIb	Vb	Cães	IIIa	Va
1	11,11	11,11	5	28,57	28,57
2	0,00	0,00	6	15,38	7,69
3	0,00	0,00	7	80,00	40,00
4	0,00	0,00	8	70,00	40,00
			9	114,29	42,86
<b>Mediana</b>	0,00	0,00		70,00	40,00

**Teste de Mann-Whitney (GP x GPC)**

Variação Percentual (VP) da duração do complexo QRS (ms) nos momentos III e V em relação a duração do mesmo no momento I. **Teste de Mann-Whitney (GP X GPC)**, momento IIIa e IIIb com  $p = 0,013$  \* e momento Va e Vb com  $p = 0,024$  \*.



**Figura 16** – Mediana da Variação Percentual (VP) da duração do complexo QRS (ms) nos momentos III e V, em relação ao momento I, das medidas eletrocardiográficas, nos GP e GPC.

### 5.3.2 Intervalo QT

A administração de altas doses de cocaína produziu um aumento na duração do Intervalo QT observado pela aplicação do Teste de Friedman, com diferença significativa que mostrou a duração deste parâmetro maior nos momentos IIIa e Va em relação a sua duração no momento Ia;  $p = 0,019$ , não ocorrendo o mesmo com o GP,  $p = 0,424$  (Tabela 7).

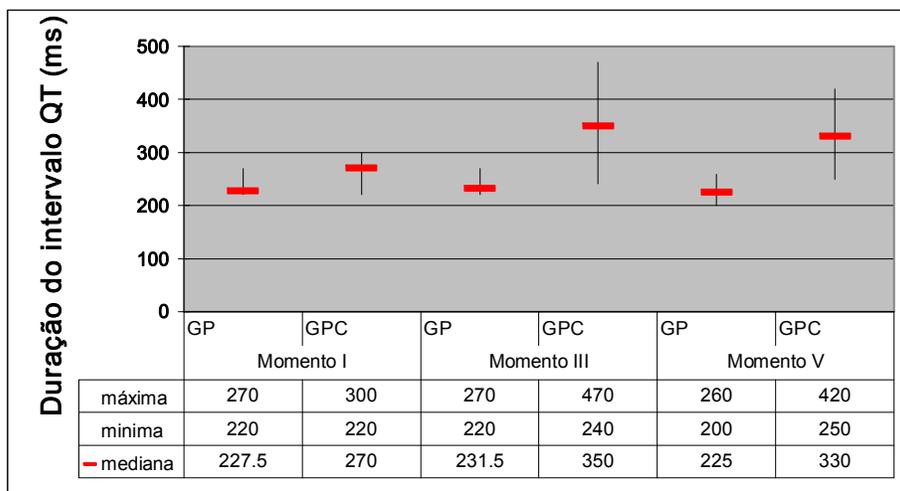
Ao se compararem os GP e GPC pelo Teste de Mann-Whitney, não se observou alteração estatisticamente significativa,  $p = 0,169$  no momento Ia e Ib (Figura 17).

As diferenças percentuais significativas estão apresentadas na Tabela 8 e ilustradas na Figura 18.

**Tabela 7** – Duração do QT (ms) nos momentos I, III e V, nos GP + GPC

<b>(GP)</b>				<b>(GPC)*</b>			
<b>Cães</b>	<b>Ib</b>	<b>IIIb</b>	<b>Vb</b>	<b>Cães</b>	<b>Ia</b>	<b>IIIa</b>	<b>Va</b>
1	235,0	223,0	240,0	5	290,0	330,0	330,0
2	220,0	240,0	210,0	6	220,0	240,0	250,0
3	270,0	270,0	260,0	7	300,0	350,0	370,0
4	220,0	220,0	200,0	8	270,0	320,0	290,0
				9	260,0	470,0	420,0
<b>Mediana</b>	227,5	231,5	225,0		270,0	350,0	330,0

**Teste de Friedman:** GP  $\Rightarrow X^2_{\text{calculado}} = 1,714$ ;  $p = 0,424$ ; GPC  $\Rightarrow X^2_{\text{calculado}} = 7,895^*$ ;  $p = 0,019$ ; Momento Ia < Momento IIIa e Va



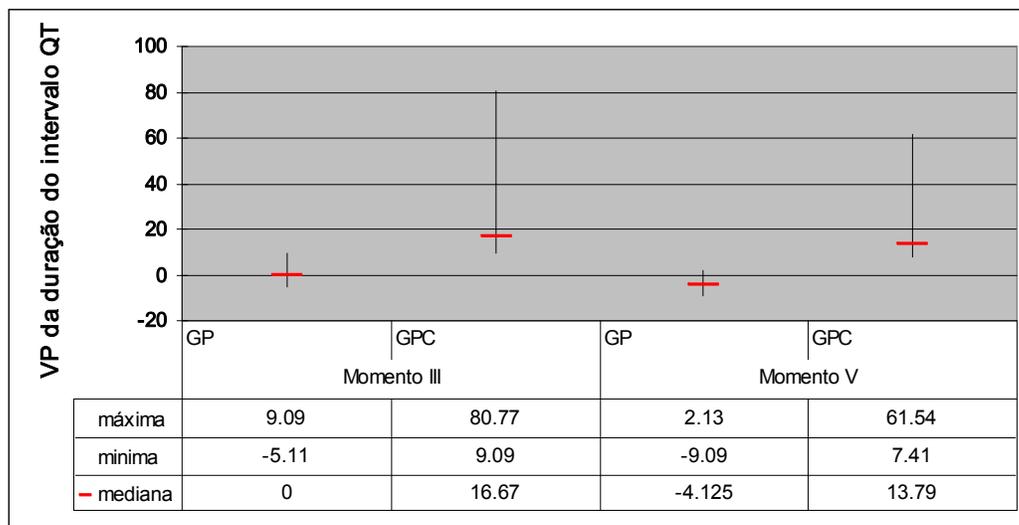
**Figura 17** – Duração do Intervalo QT nos momentos I, III e V, das medidas eletrocardiográficas, nos GP e GPC. **Teste de Mann-Whitney** (Momento Ib e Ia: GP versus GPC):  $Z_{\text{calculado}} = -1,376$ ;  $p = 0,169$ .

**Tabela 8** – Variação Percentual ( VP ) da duração do intervalo QT (ms) nos momentos III e V, em relação ao momento I, nos GP e GPC.

<u>(GP)</u>			<u>(GPC) *</u>		
Cães	IIIb	Vb	Cães	IIIa	Va
1	-5,11	2,13	5	13,79	13,79
2	9,09	-4,55	6	9,09	13,64
3	0,00	-3,70	7	16,67	23,33
4	0,00	-9,09	8	18,52	7,41
			9	80,77	61,54
<b>Mediana</b>	0	-4,125		16,67	13,79

**Teste de Mann-Whitney (GP x GPC)**

Variação Percentual (VP) da duração do intervalo QT (ms) nos momentos III e V em relação a duração do mesmo no momento I. **Teste de Mann-Whitney** (GP XGPC), momento IIIa e IIIb com  $p = 0,019$  \* e momento Va e Vb com  $p = 0,014$  \*.



**Figura 18**– Mediana da Variação Percentual (VP ) da duração do intervalo QT (ms) nos momentos III e V, em relação ao momento I, das medidas eletrocardiográficas, nos GP e GPC.

### 5.3.3 Intervalo QTc

A administração de alta dose de cocaína no GPC produziu um aumento na duração do Intervalo QTc observado pelo Teste de Friedman, com uma diferença significativa de sua duração entre os momentos Ia e Va,  $p = 0,015$ , não ocorrendo o mesmo para o GP,  $p = 0,424$  (Tabela 9).

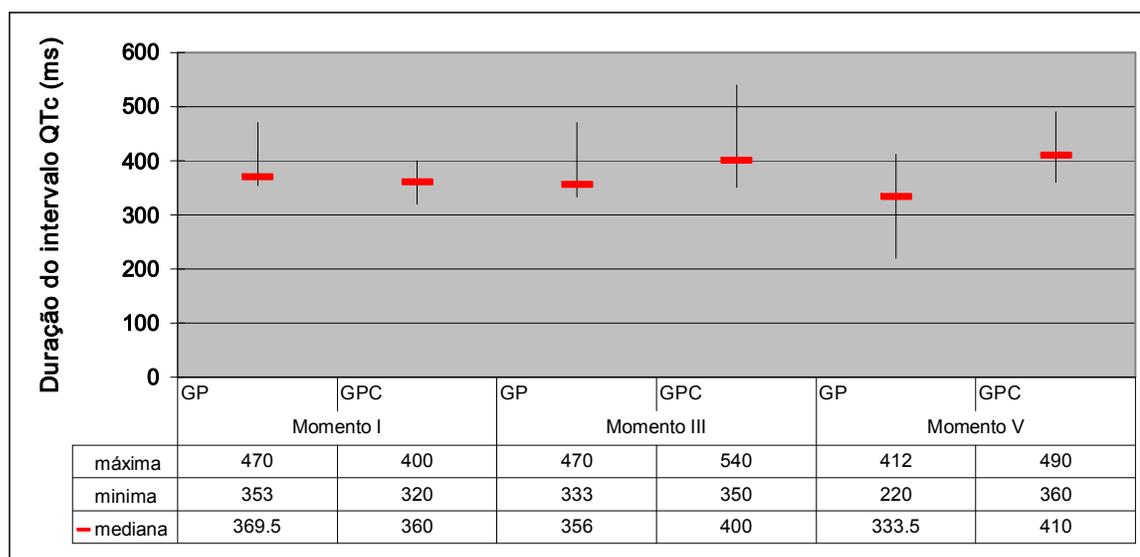
Pelo Teste de Mann-Whitney, não houve diferença estatisticamente significativa da duração do intervalo QTc ao se compararem os GP e GPC no momento Ia e Ib,  $p = 0,319$  (Figura 19).

Pela variável Delta Percentual, notou-se no GPC diferença estatisticamente significativa no momento IIIa, com seus valores apresentados na Tabela 10 e ilustrados na Figura 20.

**Tabela 9** – Duração do QTc (ms) nos momentos I, III e V, nos GP e GPC.

<u>(GP)</u>				<u>(GPC) *</u>			
Cães	Ib	IIIb	Vb	Cães	Ia	IIIa	Va *
1	353,0	333,0	347,0	5	360,0	380,0	400,0
2	379,0	352,0	220,0	6	320,0	350,0	360,0
3	360,0	360,0	412,0	7	400,0	443,0	460,0
4	470,0	470,0	320,0	8	360,0	400,0	410,0
				9	337,0	540,0	490,0
<b>Mediana</b>	369,5	356,0	333,5		360,0	400,0	410,0

**Teste de Friedman:** GP  $\Rightarrow X^2_{\text{calculado}} = 1,714$ ;  $p = 0,424$ ; GPC  $\Rightarrow X^2_{\text{calculado}} = 8,400^*$ ;  $p = 0,015$ ;  
Momento Ia < Momento Va.



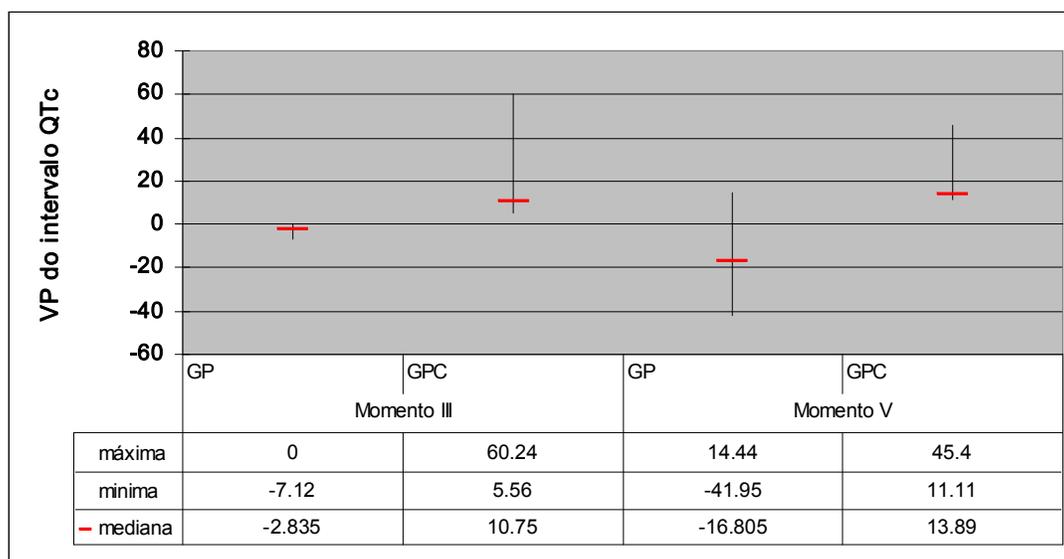
**Figura 19** – Duração do Intervalo QTc (ms) nos momentos I, III e V, das medidas eletrocardiográficas, nos GP e GPC. **Teste de Mann-Whitney:** Momento Ib e Ia: GP versus GPC,  $Z_{\text{calculado}} = -0,997$ ;  $p = 0,319$ .

**Tabela 10** – Variação Percentual ( VP ) da duração do intervalo QTc (ms) nos momentos III, V, em relação ao momento I, nos GP e GPC.

<u>( GP )</u>			<u>( GPC )</u>		
Cães	IIIb	Vb	Cães	IIIa *	Va
1	-5,67	-1,70	5	5,56	11,11
2	-7,12	-41,95	6	9,38	12,50
3	0,00	14,44	7	10,75	15,00
4	0,00	-31,91	8	11,11	13,89
			9	60,24	45,40
<b>Mediana</b>	<b>-2,835</b>	<b>-16,805</b>		<b>10,75</b>	<b>13,89</b>

**Teste de Mann-Whitney (GP x GPC)**

Variação Percentual (VP) da duração do intervalo QTc (ms) nos momentos III e V em relação a duração no mesmo do momento I. **Teste de Mann-Whitney (GP X GPC)**, momento IIIa e IIIb com  $p = 0,014$  \* e momento Va e Vb com  $p = 0,086$ .



**Figura 20** – Mediana da VP da duração do intervalo QTc (ms) nos momentos III e V, em relação ao momento I, das medidas eletrocardiográficas, nos GP e GPC.

### 5.3.4 Intervalo PR

A administração de alta dose de cocaína produziu um aumento significativo na duração do intervalo PR entre os momentos Ia e IIIa,  $p = 0,021$ , não ocorrendo o mesmo para o momento Va, observado pelo Teste de Friedman. Não se observou alterações significativas no GP,  $p = 0,156$  (Tabela 11).

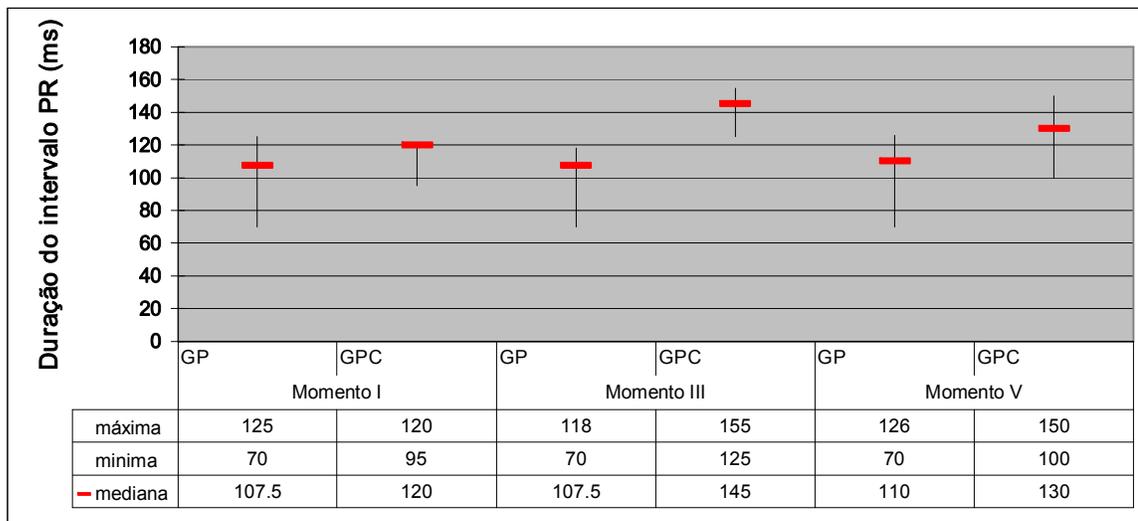
Ao se compararem os GP e GPC pelo Teste de Mann-Whitney, observou-se que não houve diferença estatisticamente significativa entre o momento Ia e Ib,  $p = 0,169$  (Figura 21).

Quando calculada a variável Delta Percentual, observou-se no GPC diferença estatisticamente significativa no momento IIIa em relação ao momento Ia, apresentadas na Tabela 12 e ilustradas na Figura 22.

**Tabela 11** – Duração do intervalo PR (ms) nos momentos I, III e V, nos GP e GPC.

<u>( GP )</u>				<u>( GPC )*</u>			
Cães	Ib	IIIb	Vb	Cães	Ia	IIIa *	Va
1	125,0	118,0	126,0	5	120,0	130,0	130,0
2	100,0	100,0	100,0	6	105,0	125,0	120,0
3	115,0	115,0	120,0	7	120,0	155,0	150,0
4	70,0	70,0	70,0	8	120,0	145,0	100,0
				9	95,0	145,0	130,0
<b>Mediana</b>	107,5	107,5	110,0		120,0	145,0	130,0

**Teste de Friedman:** GP  $\Rightarrow X^2_{\text{calculado}} = 3,714$ ;  $p = 0,156$ ; GPC  $\Rightarrow X^2_{\text{calculado}} = 7,684$ ;  $p = 0,021$ ;  
Momento Ia < Momento IIIa



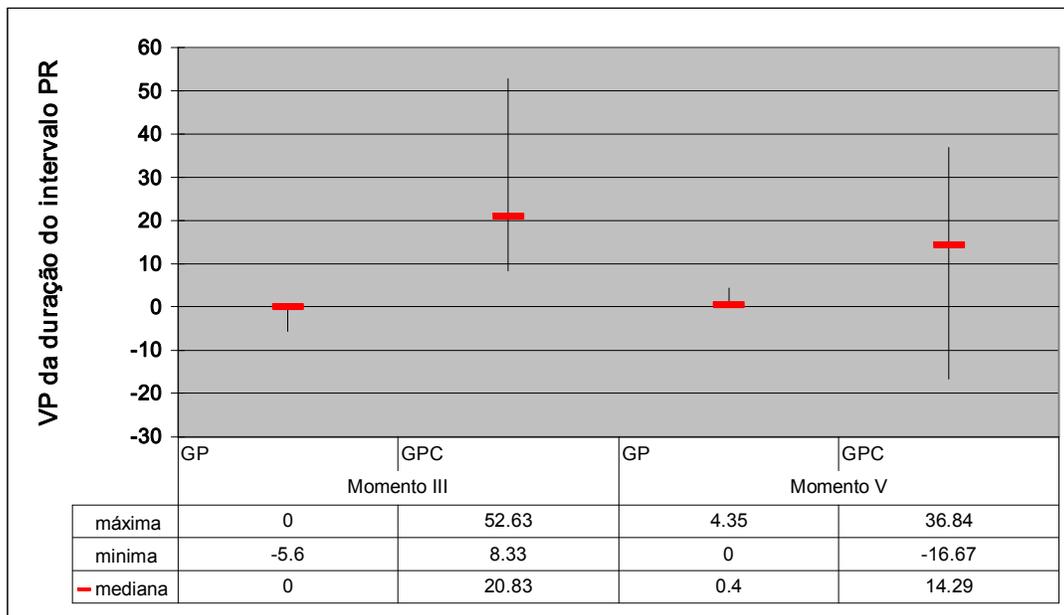
**Figura 21** – Duração do Intervalo PR (ms), nos momentos I, III e V, das medidas eletrocardiográficas, dos GP e GPC. **Teste de Mann-Whitney** (Momento Ia e Ib: GP versus GPC):  $Z_{\text{calculado}}=1,37$ ;  $p = 0,169$ .

**Tabela 12** – Variação Percentual ( VP ) da duração do intervalo PR (ms) nos momentos III e V, em relação ao momento I, nos GP e GPC.

( GP )			( GPC )		
Cães	IIIb	Vb	Cães	IIIa *	Va
1	-5,60	0,80	5	8,33	8,33
2	0,00	0,00	6	19,05	14,29
3	0,00	4,35	7	29,17	25,00
4	0,00	0,00	8	20,83	-16,67
			9	52,63	36,84
<b>Mediana</b>	0	0,4		20,83	14,29

**Teste de Mann-Whitney (GP X GPC)**

Variação Percentual (VP) da duração do intervalo PR (ms) nos momentos III e V em relação a do momento I. **Teste de Mann-Whitney** (GP X GPC), momento IIIa e IIIb com  $p = 0,013$  \* e no momento Va e Vb com  $p = 0,140$ .



**Figura 22** – Mediana da VP da duração do intervalo PR (VP) nos momentos III e V, em relação ao momento I, das medidas eletrocardiográficas, nos GP e GPC.

### 5.3.5 Frequência Cardíaca (FC)

Observou-se uma diminuição estatisticamente não significativa da FC em cada grupo, nos GP,  $p = 0,685$  e GPC,  $p = 0,151$ , observado pela aplicação do Teste de Friedman (Tabela 13).

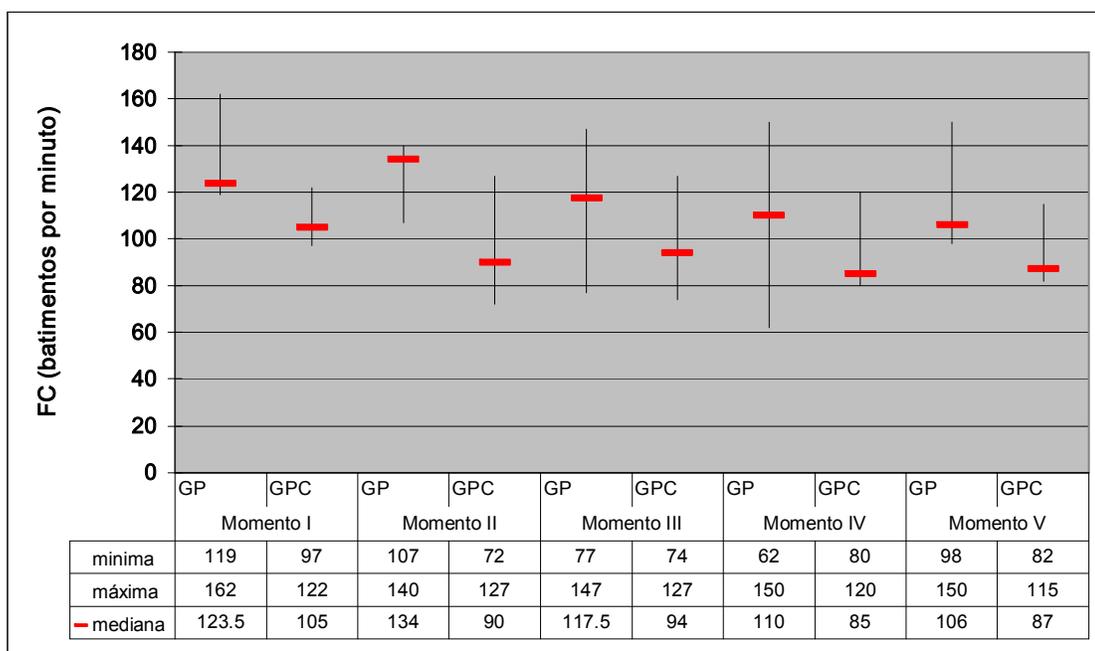
Também não se observou diferença estatisticamente significativa, quando aplicado o Teste de Mann-Whitney para comparação dos dois grupos no momento Ia e Ib,  $p = 0,081$  (Figura 23).

Aplicou-se a variável Delta Percentual para homogeneizar os momentos I de cada grupo, não observando diferença significativa deste parâmetro entre os dois grupos em todos os momentos (Tabela 14; Figura 24).

**Tabela 13** – FC (bat./min) nos momentos I, II, III, IV e V, nos GP e GPC

Cães	(GP)					(GPC)					
	Ib	IIb	IIIb	IVb	Vb	Cães	Ia	Iia	IIIa	IVa	Va
1	122,0	140,0	134,0	117,0	112,0	5	97,0	74,0	74,0	82,0	87,0
2	162,0	130,0	77,0	62,0	98,0	6	122,0	127,0	127,0	113,0	113,0
3	119,0	107,0	101,0	103,0	100,0	7	105,0	90,0	94,0	80,0	85,0
4	125,0	138,0	147,0	150,0	150,0	8	122,0	98,0	94,0	120,0	115,0
						9	99,0	72,0	75,0	85,0	82,0
<b>Mediana</b>	123,5	134,0	117,5	110,0	106,0		105,0	90,0	94,0	85,0	87,0

Teste de Friedman: GP  $\Rightarrow X^2_{\text{calculado}} = 2,278$ ;  $p = 0,6$ ; GPC  $\Rightarrow X^2_{\text{calculado}} = 6,722$ ;  $p = 0,151$



**Figura 23** – FC (batimentos por minuto). **Teste de Mann-Whitney** (Momento Ia e Ib: GP versus GPC):  $Z_{\text{calculado}} = -1,744$ ;  $p = 0,081$

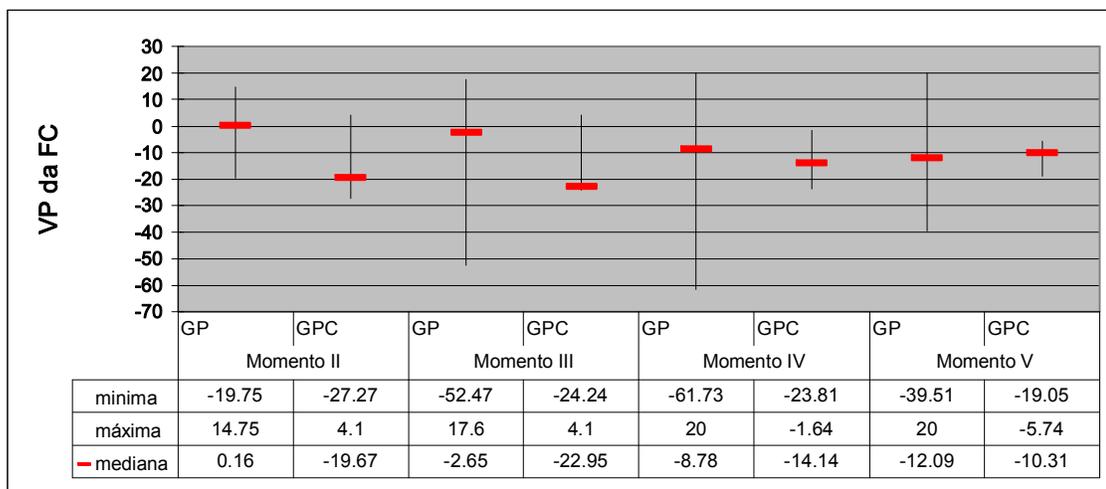
**Tabela 14** – Variação Percentual ( VP ) da FC (bat/min) nos momentos II, III, IV e V em relação ao momento I, nos GP e GPC.

<b>(GP)</b>					<b>(GPC)</b>				
<b>Cães</b>	<b>IIb</b>	<b>IIIb</b>	<b>IVb</b>	<b>Vb</b>	<b>Cães</b>	<b>IIa</b>	<b>IIIa</b>	<b>Iva</b>	<b>Va</b>
1	14,75	9,84	-4,10	-8,20	5	-23,71	-23,71	-15,46	-10,31
2	-19,75	-52,47	-61,73	-39,51	6	4,10	4,10	-7,38	-7,38
3	-10,08	-15,13	-13,45	-15,97	7	-14,29	-10,48	-23,81	-19,05
4	10,40	17,60	20,00	20,00	8	-19,67	-22,95	-1,64	-5,74
					9	-27,27	-24,24	-14,14	-17,17
<b>Mediana</b>	0,16	-2,65	-8,78	-12,09		-19,67	-22,95	-14,14	-10,31

**Teste de Mann-Whitney (GP x GPC)**

Variação Percentual (VP) da FC (bat./min) nos momentos II, III, IV e V em relação ao momento I.

**Teste de Mann-Whitney (GP X GPC)**, momento IIa e IIb  $p = 0,142$ , momento IIIa e IIIb  $p = 0,462$ , momento IVa e IVb  $p = 0,730$  e momento Va e Vb  $p = 1,00$ .



**Figura 24** – Mediana da Variação Percentual ( VP ) da FC.

menor que 0,05 (5%).

Quando a estatística calculada apresentou significância ( $p < 0,05$ ), usou-se um asterisco

(\*) para caracterizá-la. Quando não significante ( $p > 0,05$ ), usamos NS.

As medianas foram calculadas e apresentadas a título de informação.

## 6 DISCUSSÃO

O abuso da cocaína tem alcançado proporções alarmantes, contudo, o número de relatos referentes às complicações cardiovasculares em humanos permanece baixo (CHAKKO *et al.* 1995). Os efeitos cardiotóxicos da cocaína têm sido investigados clínica e experimentalmente. Observa-se que esses efeitos são muito variáveis, o que dificulta prever a ação da cocaína em um determinado indivíduo. A complicação mais temida associada ao uso da cocaína é a morte súbita, ao sugerir que a droga desencadeie arritmias ventriculares graves (CHAKKO *et al.*, 1995; CLARKSON *et al.*, 1993). Tal evolução pode ocorrer mesmo em pacientes que não apresentam evidências de doença cardíaca (NANJI & FILIPENKO, 1983; BENCHIMOL *et al.*, 1978; WELTI & FISHBAIN, 1985).

Além disto, existem muitos usuários da cocaína que na vigência de uma overdose podem estar sob o efeito de diferentes drogas e substâncias vasoativas, assim como daquelas (Mehta *et al.*, 2004; LAIZURE *et al.*, 2003) com ação no sistema cardiovascular (SCV). Outra situação preocupante também, é a possibilidade de usuários da cocaína, após administração de overdoses, serem atendidos em hospitais em caráter de urgência ou emergência, e terem que submeter-se ao tratamento com diferentes tipos de drogas e anestésicos. A possibilidade de sinergismo ou antagonismo desses medicamentos com a cocaína são motivos de novos estudos. Neste estudo optou-se em fazê-lo com altas doses de cocaína e o propofol, para tentar mimetizar em cães os possíveis resultados com humanos em overdoses quando submetidos à sedação ou anestesia geral.

No presente estudo, optou-se pelo cão como modelo experimental por apresentar padrões eletrofisiológicos e hemodinâmicos semelhantes aos do homem, assim como outros autores o fizeram (FRIEDRICHS *et al.*, 1990; CLARKSON *et al.*, 1992; CRAIG *et al.*, 1992). Friedrichs *et al.* (1990) homogeneizaram as amostras utilizando animais da mesma raça, peso e

sexo, para melhor fidedignidade nos resultados, entretanto, com objetivo de avaliar apenas parâmetros hemodinâmicos. Com este raciocínio, no presente estudo, fez-se uso de cães machos da raça *Beagle*, com peso sem diferenças significativas. A média do peso dos cães investigados neste estudo foi de 11,5Kg, para o GP, e 10,4Kg, para o GPC (Tabela 2).

Alguns estudos quantificaram a concentração plasmática da cocaína com o objetivo de correlacioná-la com os efeitos investigados (CRAIG *et al.*, 1992; FRIEDRICHS *et al.*, 1990). Entretanto, neste estudo, a quantificação da cocaína foi para garantir a manutenção da concentração plasmática da droga em níveis superiores a 2,0 µg/mL (Tabela 3; Figura 7), durante todo o período de investigação, considerada como *overdose*, em humanos 2 - 11 µg/mL (CLARKSON *et al.* 1992).

Neste estudo foi utilizada bomba de infusão, a fim de garantir a mesma velocidade de infusão para todos os cães. Apesar do rigoroso tempo da coleta de sangue nos momentos da pesquisa e a padronização com validação adequada do método de análise, observou-se uma variabilidade individual das concentrações plasmática de cocaína dos cães ( Tabela 3 ), comparáveis aos relatados por Craig *et al.* (1992) em estudo similar em cães sem raça definida. Quando comparamos os resultados da concentração plasmática de cocaína do presente estudo com as dos demais autores citados (FRIEDRICHS *et al.*, 1990; CLARKSON *et al.*, 1992; CRAIG *et al.*, 1992) observamos que vão ao encontro, por termos utilizado metodologias semelhantes quanto às doses e velocidades de infusão.

A hidratação dos animais foi realizada de maneira uniforme nos dois grupos por meio de ringer lactato 30 ml/kg na primeira hora e 20 ml/kg nas horas subseqüentes. Estas doses são compatíveis com o trauma anestésico-cirúrgico (PUTTICK *et al.*, 1992; WOUTERS *et al.*, 1995).

Em relação à escolha da técnica anestésica, optou-se pela endovenosa como descrita em outros estudos (KELLER & TODD, 1993; WOUTERS *et al.*, 1993; CRAIG *et al.*, 1992;

PUTTICK *et al.*, 1992; TRACY *et al.*, 1991; FRIEDRICHS *et al.*, 1990) diferenciando, entretanto, na escolha dos fármacos empregados. Em alguns estudos, utilizou-se o pentobarbital, o tiopental; em outros, a alfa –clorose, halotano e no presente estudo, o propofol 1%.

O propofol, quando administrado em cães, determinou redução de 30% a 35% da pressão arterial e da resistência vascular sistêmica, com pouca alteração da frequência cardíaca (PUTTICK *et al.*, 1992).

Wouters *et al.* (1993) estudaram a ação do propofol na dose de 7,5 a 15 mg/kg no sistema cardiovascular de cães, verificando que, em comparação ao período-controle do efeito da anestesia com o animal acordado, a droga aumentou transitoriamente a frequência cardíaca. A pressão arterial média, a resistência vascular sistêmica e a contratilidade miocárdica diminuíram com a maior dose estudada, enquanto o débito cardíaco mostrou-se inalterado. Não obstante, no Homem, estudos relatam resultados semelhantes, com alguns casos de bradicardia por predominar o tônus vagal com doses de 2,0 a 7,0 mg/kg (SEBEL & LOWDON, 1989; CLAEYS *et al.*, 1988).

Em nosso estudo com propofol 1%, tanto no GP quanto no GPC, os parâmetros eletrocardiográficos apresentaram-se estáveis no decorrer do procedimento, até o momento da infusão da cocaína. Após o início da infusão da cocaína, foram observadas alterações desses parâmetros atribuídas à infusão deste fármaco. Portanto, o efeito do propofol sobre os parâmetros eletrocardiográficos estão de acordo com os dos autores descritos anteriormente (PUTTICK *et al.*, 1992; WOUTERS *et al.*, 1993).

Estudos clínicos em humanos indicam que a cocaína pode produzir arritmias ventriculares graves, podendo resultar em morte súbita, em pacientes que não apresentam evidências de doença cardíaca (NANJI & FILIPENKO, 1983; WELTI & FISHBAIN, 1985; CHAKKO *et al.*, 1995).

A cocaína atua nos canais rápidos de sódio responsáveis pela despolarização rápida do potencial de ação e, conseqüentemente, reduz a velocidade de condução do tecido cardíaco que é dependente da velocidade de despolarização (PRZYWARA & DAMBACH, 1989; VAN DYKE & BYCK, 1982). Sabe-se também que, alta concentração plasmática de cocaína atua nos canais de potássio, dificultando o fluxo desse íon e uma possível atuação nos canais de cálcio. Portanto, a cocaína atua na despolarização e repolarização miocárdica e tem um mecanismo de ação muito semelhante aos antiarrítmicos do grupo I, conhecidos pelo risco de complicações como QT longo e maior vulnerabilidade para arritmias ventriculares fatais (GOODMAN&GILMAN, 2003). Esse efeito, alargamento do complexo QRS e do QT, já foi observado no eletrocardiograma de animais manipulados com cocaína (KABAS *et al.*, 1990; TISDALE *et al.*, 1996).

Em um estudo realizado em 20 cães sem alterações cardíacas, foi possível observar a vulnerabilidade de fibrilação ventricular, bem como alargamento do complexo QRS e aumento na duração dos intervalos QT, QTc e PR (TISDALE *et al.*, 1996). Em acordo com a literatura, o presente estudo também verificou alargamento (aumento significativo na duração do complexo QRS) no momento III (10 minutos após o início da infusão contínua da cocaína), no momento V (20 minutos após o término da infusão de cocaína (Tabela 4)).

Clarkson *et al.* (1993) sugerem que os níveis plasmáticos de cocaína (2 a 11 µg/mL) aumentam o intervalo QT e alargam o complexo QRS. Nessa situação, observa-se alteração da repolarização miocárdica e retardamento da condução do impulso elétrico no coração. No presente estudo, observou-se aumento no intervalo QT (momentos III e V, Tabelas 6 e 7; Figuras 10 e 11), provavelmente relacionados aos níveis plasmáticos da cocaína (7,58 µg/ml e 6,61 µg/ml, respectivamente, Tabela 3). Tracy *et al.* (1991) e Beckman *et al.* (1991) também observaram aumento do complexo QRS e QT, porém, não quantificaram a concentração plasmática da cocaína.

Schwartz *et al.* (1989) obtiveram concentração plasmática de cocaína de 1,969 µg/mL, no início do estudo, e 0,508 µg/mL, ao término em cães não anestesiados. Com tais concentrações, não observaram diferenças do complexo QRS e QTc, concluindo que, em cães saudáveis, essa dose de cocaína diminui o período refratário do ventrículo direito, mas não altera a condução intraventricular. Porém, com altas doses de cocaína administradas repetidas vezes, com intervalos superiores a 30 minutos até atingir dose total acima de 30mg/kg, estes autores observaram alterações de todos os parâmetros eletrocardiográficos e morte dos animais por arritmias ventriculares graves. Portanto, as alterações dos parâmetros eletrocardiográficos dependem da dose administrada e mais especificamente, de sua concentração plasmática pois, dependendo da metodologia empregada, estas alterações podem ou não serem observadas. Utilizamos uma metodologia que garantiu altas concentrações plasmáticas em todos os momentos, com alterações dos parâmetros, sem arritmias ou complicações fatais.

Tisdale *et al.* (1996) observaram prolongamento do intervalo QTc, após administração de 20mg/kg de cocaína. No presente estudo, 10 minutos após a administração da cocaína na dose de 0,22mg/kg.minuto (momento IV), observou-se aumento significativo na duração do QTc (Tabela 8). Ao analisar a variação percentual (considerando o momento I), notou-se que o aumento significativo, ocorreu no momento III, ou seja, 10 minutos após o início da administração contínua da cocaína. Assim, conseguimos neste trabalho manter altas concentrações plasmáticas da cocaína com a metodologia já descrita e observamos resultados dos parâmetros eletrocardiográficos semelhantes aos de alguns autores (SCHWARTZ *et al.* 1989; CLARKSON *et al.* 1992; CRAIG *et al.*, 1992), que também empregaram altas doses e com metodologia também semelhante.

No presente estudo, a condução átrio-ventricular apresentou o mesmo comportamento do QTc, isto é, com aumento do intervalo PR (112 ms momento I; 140 ms momento III e 126 ms momento V) considerado significativo no momento III, Tabela 10. O mesmo resultado foi

observado quando se calculou a variável delta percentual (momento I < III; tabela 11). Essas alterações assemelham-se aos resultados apresentados por Tracy *et al.* (1991) e Tisdale *et al.* (1996). Schwartz *et al.* (1989) não obtiveram aumento do intervalo PR em animais não anestesiados, provavelmente devido a dose usada ( $2,0 \pm 1,1$  mg/kg).

Fenelon *et al.* (2003) fizeram estudo invasivo com cães beagles com altas doses de cocaína e anestesiados com propofol. Observaram alterações dos parâmetros eletrocardiográficos e maior inducibilidade de arritmia ventricular como a fibrilação ventricular, porém, não correlacionaram em todos os cães os achados do eletrograma intracavitário e eletrocardiográfico com as concentrações plasmáticas de cocaína de todos os animais. No presente estudo utilizamos uma metodologia diferente com a proposta de observarmos os parâmetros do eletrocardiograma de superfície dos animais, com um grupo que recebeu altas doses de cocaína e com a dosagem de concentração plasmática desta droga de todos os cães, sem induzi-los a arritmias, para obtermos uma situação semelhante a dos pacientes em overdose submetidos à anestesia com o propofol. Consideramos a dosagem de concentração plasmática da cocaína administrada, um diferencial importante quando comparamos com os resultados, pois, embora os nossos resultados sejam semelhantes aos de Fenelon *et al.*, podemos afirmar que apesar da grande variação da concentração plasmática de cocaína entre os animais do GPC, todos os animais apresentaram concentrações elevadas que correspondem a overdose. Portanto, com a metodologia utilizada no presente trabalho, podemos correlacionar as alterações na duração de todos os parâmetros eletrocardiográficos com altas concentrações plasmáticas de cocaína e não somente com a sua administração em altas doses.

De maneira que ao compararmos a metodologia e os resultados deste estudo com as diferentes metodologias e resultados dos demais autores citados anteriormente, acreditamos que as alterações dos parâmetros eletrocardiográficos ocorrem em função da dose administrada

de cocaína, de sua velocidade de infusão, da sua concentração plasmática, e também da variação individual dos animais.

Dependendo da concentração plasmática, a cocaína pode causar um efeito bifásico sobre o sistema cardiovascular. O efeito cardíaco inicial manifesta-se com bradicardia que, rapidamente, evolui para taquicardia. Nesse caso, a taquicardia resulta tanto de efeitos periféricos, por aumento da estimulação dos receptores beta adrenérgicos no coração, como por estimulação central no hipotálamo. O estímulo se dá por excesso de epinefrina no hipotálamo posterior, explicando-se, assim, as baixas doses de cocaína que produzem taquicardia e não produzem aumento na pressão arterial (JATLOW *et al.*, 1979).

A cocaína atua no sistema nervoso autônomo (simpático), bloqueando a recaptção neuronal da noradrenalina, dopamina e serotonina, resultando em excesso destes neurotransmissores nos receptores pós-sinápticos. Este fato é evidenciado pela elevação da pressão arterial e da frequência cardíaca (PITTS *et al.*, 1987).

Kumor *et al.* (1988) detectaram tolerância à infusão contínua intravenosa da cocaína, expressa por hipertensão arterial e aumento na frequência cardíaca. Smith *et al.* (1993) relataram taquifilaxia para aumento na frequência cardíaca, pressão arterial e alterações eletrofisiológicas em ratos, quando a cocaína foi administrada repetitivamente em intervalos de 5 minutos, porém em baixas doses.

Schwartz *et al.* 1989 constatou em cães que, a cocaína em baixas doses aumenta a FC e que, em doses intermediárias ou altas não apresenta alterações significativas desse parâmetro.

O efeito de baixas doses de cocaína é associado ao aumento da frequência cardíaca, da pressão arterial média, bem como da sobrecarga cardíaca, pelo aumento da resistência vascular sistêmica, resultando em um aumento no consumo de oxigênio pelo miocárdio (BILLMAN, 1990; CONE, 1995; RUMP *et al.*, 1995). Porém, na presente pesquisa, apesar das oscilações

da FC (Tabela 12), não houve alteração estatisticamente significativa. Os valores 120 - 130 bpm são comparáveis aos obtidos por Friedrichs *et al.* (1990), que utilizou também altas doses de cocaína, sugerindo assim como em nosso trabalho, o predomínio do efeito de anestésico local sobre o simpaticomimético da cocaína em altas doses. Além disto, ressaltamos o efeito vagotônico do agente anestésico (propofol) utilizado neste estudo.

Utilizamos altas doses de cocaína, com infusão rápida e com alta concentração plasmática. Como a ação anestésica com o propofol induz a discretas alterações da FC, não foram observadas alterações significativas desse parâmetro ou surgimento de bradiarritmias por interação destas drogas.

Observou-se nesse estudo um retardo na condução do estímulo elétrico cardíaco, com aumento na duração do PR, QRS, QT e QTc e alteração da despolarização miocárdica. Uma possível alteração da repolarização ventricular pode ter ocorrido, porém, o aumento do QT pode ter sido em consequência somente do aumento da duração do QRS. Sabe-se também que a cocaína tem um mecanismo de ação nos canais iônicos muito semelhante ao anti arrítmicos do grupo I (FENELON *et al*, 2003), como a procaína e quinidina, que levam ao aumento do QT, alterações da onda T e alterações da repolarização miocárdica, podendo gerar arritmias ventriculares graves.

Sugere-se portanto, com os resultados descritos deste estudo, que o propofol seja um anestésico seguro em usuários de cocaína, mesmo em altas doses, quanto ao risco para causar arritmias. Acreditamos portanto, que este estudo possa ser utilizado como uma ferramenta para futuros estudos e pesquisas em nível 2 ou 3, para compreendermos qual ou quais os agentes anestésicos mais seguros e indicados para usuários de cocaína em altas doses.

Ressaltamos que em estudos com animais e mesmo com humanos, não podemos reproduzir a mesma situação e condições para explicar as complicações encontradas na prática clínica. A cocaína utilizada pelos usuários não é pura, contendo diversas substâncias que

podem aumentar a prevalência destas complicações. As comorbidades, o stress, o uso indiscriminado de substâncias que tenham ação no SCV são exemplos que devem ser sempre lembrados.

Ressaltamos também que neste estudo fez-se primeiro a administração do propofol seguido da cocaína. Em usuários observa-se o contrário, ou seja, primeiro ocorre a administração da cocaína, em pequenas ou altas doses, associado ou não a todos os fatores anteriormente descritos, seguido da administração do agente anestésico. Portanto, podemos ter resultados distintos.

## 7 CONCLUSÃO

A análise dos resultados da presente pesquisa permite afirmar que:

- A alta dose de cocaína utilizada proporcionou um retardamento na velocidade de condução do impulso elétrico cardíaco, com aumentos na duração do complexo QRS, intervalos QT, QTc e PR.
- A interação das drogas cocaína e propofol não induziu arritmias cardíacas.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BENCHIMOL, A.; BARTALL, H.; DESSER, K. B. Accelerated ventricular rhythm and cocaine abuse. **Annals of Internal Medicine**, Philadelphia, v. 88, n. 4, p. 519-520, Apr. 1978.
- BENOWITZ, N. L. Clinical pharmacology and toxicology of cocaine. **Pharmacology & Toxicology**, Copenhagen, v. 72, n. 1, p. 3-12, Jan. 1993.
- BILLMAN, G. E. Mechanisms responsible for the cardiotoxic effects of cocaine. **The FASEB Journal**, Bethesda, v. 4, n. 8, p. 2469-2475, May, 1990.
- BOLTON, C. The history of local anesthesia and cocaine. **Bulletin of Anesthesia History**, Pittsburgh, PA, v. 15, n. 3, 1997.
- CALDWELL, J.; SEVER, P. S. The biochemical pharmacology of abused drugs. I. Amphetamines, cocaine and LSD. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, St. Louis, v. 16, n. 4, p. 625-638, Oct. 1974.
- CALLEGARI-JACQUES, S. M. Testes não paramétricos. In: **Bioestatística: princípios e aplicações**. Porto Alegre: Artmed, 2003. cap. 18, p. 165-172.
- CATTERALL, W.; MACKIE, K. Anestésicos locais. In: GILMAN, A. G.; HARDMAN, J. G.; LIMBIRD, L. E. **Goodman & Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica**. 10. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2003. cap. 15, p. 279-291.
- CHAKKO, S; MYERBURG, R. J. Cardiac complications of cocaine abuse. **Clinical Cardiology**, New York, v. 18, n. 2, p. 67-72, Feb. 1995.
- CHASIN, A. A. M.; MIDIO, A. F. Aspecto toxicológico da overdose de cocaína. **Revista de Farmácia e Bioquímica da Universidade de São Paulo**, São Paulo, v. 27, n. 1, p. 1-27, jan./jun. 1994.
- CHENG, D. C. The drug addicted patient. **Canadian Journal of Anaesthesia**, Ontario, v. 44, n. 5 pt 2, p. r101-r111, May, 1997.
- CLAEYS, M. A.; GEPTS, E.; CAMU, F. Haemodynamic changes during anaesthesia induced and maintained with propofol. **British Journal of Anaesthesia**, Altrincham, v. 60, n. 1, p. 3-9, Jan. 1988.
- CLARKSON, C. W. et al. Electrophysiological effects of high cocaine concentrations on intact canine heart. Evidence for modulation by both heart rate and autonomic nervous system. **Circulation**, Dallas, v. 87, n. 3, p. 950-962, Mar. 1993.
- CONE, E. J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cocaine. **Journal of Analytical Toxicology**, Niles, IL, v. 19, n. 6, p. 459-478, Oct. 1995.
- CRAIG, R. J.; OLSON, R. MMPI subtypes for cocaine abusers. **American Journal of Drug and Alcohol Abuse**, New York, v. 18, n. 2, p. 197-205, 1992.

- CURCURUTO, O. et al. Ion-trap mass spectrometry applications in forensic sciences. I. Identification of morphine and cocaine in hair extracts of drug addicts. **Rapid Communications in Mass Spectrometry**, Chichester, v. 6, n. 7, p. 434-437, July, 1992.
- DEAN, R. A. et al. Effects of ethanol on cocaine metabolism: formation of cocaethylene and norcocaethylene. **Toxicology and Applied Pharmacology**, New York, v. 117, n. 1, p. 1-8, Nov. 1992.
- FENELON, G. et al. Caracterização dos Efeitos Eletrofisiológicos Cardíacos in vivo de Altas Doses de Cocaína em Cães Anestesiados com Tórax Fechado e Coração Normal. **Arq Bras Cardiol**, São Paulo, v. 81, n. 1, 23-8, 2003
- FLEMING, J. A.; BYCK, R.; BARASH, P. G. Pharmacology and therapeutic applications of cocaine. **Anesthesiology**, Philadelphia, v. 73, n. 3, p. 518-531, Sept. 1990.
- FRIEDRICHS, G. S.; WEI, H. M.; MERRILL, G. F. Coronary vasodilation caused by intravenous cocaine in the anesthetized beagle. **Canadian Journal of Physiology and Pharmacology**, Ottawa, v. 68, n. 7, p. 893-897, July, 1990.
- GATLEY, S. J. Activities of the enantiomers of cocaine and some related compounds as substrates and inhibitors of plasma butyrylcholinesterase. **Biochemical Pharmacology**, Oxford, v. 41, n. 8, p. 1249-1254, Apr. 1991.
- GELISSEN, H. P. et al. Inotropic effects of propofol, thiopental, midazolam, etomidate, and ketamine on isolated human atrial muscle. **Anesthesiology**, Philadelphia, v. 84, n. 2, p. 397-403, Feb. 1996.
- GRABOWSKI, J.; DWORKIN, S. I. Cocaine: an overview of current issues. **International Journal of the Addictions**, Washington, v. 20, n. 6-7, p. 1065-1088, June/July, 1985.
- JATLOW, P. et al. Cocaine and succinylcholine sensitivity: a new caution. **Anesthesia and Analgesia**, Cleveland, v. 58, n. 3, p. 235-238, May/June, 1979.
- JATLOW, P. Cocaethylene: pharmacologic activity and clinical significance. **Therapeutic Drug Monitoring**, New York, v. 15, n. 6, p. 533-536, Dec. 1993.
- JOHNSON, R. A.; WICHERN, D. W. **Applied multivariate statistical analysis**. Englewood Cliffs: Prentice Hall, 1988. 607 p.
- KABAS, J. S. et al. Cocaine-mediated impairment of cardiac conduction in the dog: a potential mechanism for sudden death after cocaine. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, Baltimore, v. 252, n. 1, p. 185-191, Jan. 1990.
- KELLER, D. J.; TODD, G. L. Acute cardiotoxic effects of cocaine and a hyperadrenergic state in anesthetized dogs. **International Journal of Cardiology**, Amsterdam, v. 44, n. 1, p. 19-28, 15 Mar. 1994.
- KLONER, R. A. et al. The effects of acute and chronic cocaine use on the heart. **Circulation**, Dallas, v. 85, n. 2, p. 407-419, Feb. 1992.

KNUEPFER, M. M.; MUELLER, P. J. Review of evidence for a novel model of cocaine-induced cardiovascular toxicity. **Pharmacology, Biochemistry and Behavior**, Phoenix, v. 63, n. 3, p. 489-500, July, 1999.

KUHN, F. E. et al. Cocaine produces coronary artery vasoconstriction independent of an intact endothelium. **Chest**, Park Ridge, v. 102, n. 2, p. 581-585, Aug. 1992.

KUMOR, K. et al. Lack of cardiovascular tolerance during intravenous cocaine infusions in human volunteers. **Life Sciences**, v. 42, n. 21, p. 2063-2071, 1988.

LAIZURE, S. C. et al. Cocaethylene metabolism and interaction with cocaine and ethanol: role of carboxylesterases. **Drug Metabolism and Disposition**, Switzerland, v. 31, n. 1, p. 16-20, Jan. 2003.

MADDEN, J. A.; POWERS, R. H. Effect of cocaine and cocaine metabolites on cerebral arteries in vitro. **Life Sciences**, Oxford, v. 47, n.13, p. 1109-1114, 1990.

MARLEY, R. J.; WITKIN, J. .M.; GOLDBERG, S. R. Genetic factors influence changes in sensitivity to the convulsant properties of cocaine following chronic treatment. **Brain Research**, Amsterdam, v. 542, n. 1, p. 1-7, Feb. 1991.

MEHTA, A.; JAIN, A. C.; MAEHTA, M. C. Electrocardiographic effects of intravenous cocaine: an experimental study in a canine model. **Journal of Cardiovascular Pharmacology**, New York, v. 41, n. 1, p. 25-30, Jan. 2003.

MEHTA, M. C.; JAIN, A. C.; BILLIE, M. Effects of cocaine and caffeine alone and in combination on cardiovascular performance: an experimental hemodynamic and coronary flow reserve study in a canine model. **International Journal of Cardiology**, Amsterdam, v. 97, n. 2, p. 225-232, Nov. 2004.

MILLER, N. S. **The pharmacology of alcohol and drug of abuse and addiction**. New York: Spring-Verlag, 1991.

MOODIE, D. S. Measurement of cardiac output by thermodilution in pediatric patients. **Pediatric Clinics of North America**, Philadelphia, v. 27, n. 3, p. 513-523, Aug. 1980.

MOUREN, S. et al. Effects of propofol and thiopental on coronary blood flow and myocardial performance in isolated rabbit heart. **Anesthesiology**, Philadelphia, v. 80, n. 3, p. 634-641, Mar. 1994.

NANJI, A. A.; FILIPENKO, J. D. Asystole and ventricular fibrillation associated with cocaine intoxication. **Chest**, Park Ridge, v. 85, n. 1, p. 132-133, Jan. 1984.

PAGEL, P. S. et al. Cocaine depresses myocardial contractility and prolongs isovolumetric relaxation in conscious dogs with partial autonomic nervous system blockade. **Journal of Cardiovascular Pharmacology**, New York, v. 20, n. 1, p. 25-34, July, 1992.

PAGEL, P. S.; TESSMER, J. P.; WARLTIER, D. C. Systemic and coronary hemodynamic effects of repetitive cocaine administration in conscious dogs. **Journal of Cardiovascular Pharmacology**, New York, v. 24, n. 3, p. 443-453, Sept. 1994.

PAGEL, P. S. et al. Cardiovascular effects of propofol in dogs with dilated cardiomyopathy. **Anesthesiology**, Philadelphia, v. 88, n. 1, p. 180-189, Jan. 1998.

PITTS, D. K.; MARWA, H. J. Autonomic actions of cocaine. **Canadian Journal of Physiology and Pharmacology**, Ottawa, v. 67, n. 9, p. 1168-1176, Sept. 1989.

PUTTICK, R. M. et al. Effect of graded infusion rates of propofol on regional and global left ventricular function in the dog. **British Journal of Anaesthesia**, Altrincham, v. 69, n. 4, p. 375-381, Oct. 1992.

RANG, H. P. et al. Agentes anestésicos. In: **Farmacologia**. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004. p. 584-585.

RUMP, A. F. E.; THEISOHN, M.; KLAUS, W. The pathophysiology of cocaine cardiotoxicity. **Forensic Science International**, Lausanne, v. 71, n. 2, p. 103-115, Jan. 1995.

SCHWARTZ, A. B. et al. Acute effects of cocaine on catecholamines and cardiac electrophysiology in the conscious dog. **Canadian Journal of Cardiology**, Oakville, v. 4, n. 4, p. 188-192, May, 1988.

SCHWARTZ, A. B. et al. Electrocardiographic and hemodynamic effects of intravenous cocaine in awake and anesthetized dogs. **Journal of Electrocardiology**, South Burlington, v. 22, n. 2, p. 159-166, Apr. 1989.

SCHWARTZ, A. B.; JANZEN, D.; JONES, R. T. Electrophysiologic effects of cocaine on the canine ventricle. **Journal of Cardiovascular Pharmacology**, New York, v. 13, n. 2, p. 253-257, Feb. 1989.

SEBEL, P. S.; LOWDON, J. D. Propofol: a new intravenous anesthetic. **Anesthesiology**, Philadelphia, v. 72, n. 2, p. 393-396, Feb. 1990.

SHANNON, R. P. et al. Cholinergic modulation of the coronary vasoconstriction induced by cocaine in conscious dogs. **Circulation**, Dallas, v. 87, n. 3, p. 939-949, Mar. 1993.

SMITH, T. L. et al. Tachyphylaxis in cardiovascular responses to cocaine in conscious rats. **Journal of Cardiovascular Pharmacology**, New York, v. 21, n. 2, p. 272-278, Feb. 1993.

STAMBLER, B. S. et al. Acute intravenous cocaine causes transient depression followed by enhanced left ventricular function in conscious dogs. **Circulation**, Dallas, v. 87, n. 5, p. 1687-1697, May, 1993.

STEWART, D. J. et al. Hydrolysis of cocaine in human plasma by cholinesterase. **Life Sciences**, Oxford, v. 20, n. 9, p. 1557-1564, May, 1977.

SU, J. et al. Cocaine induces apoptosis in primary cultured rat aortic vascular smooth muscle cells: possible relationship to aortic dissection, atherosclerosis, and hypertension. **International Journal of Toxicology**, Monroe, LA, v. 23, n. 4, p. 233-237, July/Aug. 2004.

TISDALE, J. E. et al. The effect of cocaine on Ventricular fibrillation threshold in the normal canine heart. **Pharmacotherapy**, Carlisle, MA, v. 16, n. 3, p. 429-437, May/June, 1996.

TRACY, C. M. et al. Evidence that cocaine slows cardiac conduction by an action on both AV nodal and His-Purkinje tissue in the dog. **Journal of Electrocardiology**, South Burlington, v. 24, n. 3, p. 257-262, July, 1991.

VAN DYKE, C. et al. Cocaine: plasma concentrations after intranasal application in man. **Science**, Washington, v. 191, n. 4229, p. 859-861, Feb. 1976.

VAN DYKE, C.; BYCK, R. Cocaine. **Scientific American**, New York, v. 246, n. 3, p. 128-141, Mar. 1982.

VOLKOW, N.D. et al. Distribution and kinetics of carbon-11-cocaine in the human body measured with PET. **Journal of Nuclear Medicine**, New York, v. 33, n. 4, p. 521-525, Apr. 1992.

VONGPATANASIN, W. et al. Cocaine stimulates the human cardiovascular system via a central mechanism of action. **Circulation**, Dallas, v. 100, n. 5, p. 497-502, Aug. 1999.

WETLI, C. V.; FISHBAIN, D. A. Cocaine-induced psychosis and sudden death in recreational cocaine users. **Journal of Forensic Sciences**, Philadelphia, v. 30, n. 3, p. 873-880, July, 1985.

WILSON, L. D.; FRENCH, S. Cocaine's effects on coronary artery blood flow and cardiac function in a canine model. **Journal of Toxicology. Clinical Toxicology**, New York, v. 40, n. 5, p. 535-546, 2002.

WILSON, L. D.; SHELAT, C. Electrophysiologic and hemodynamic effects of sodium bicarbonate in a canine model of severe cocaine intoxication. **Journal of Toxicology. Clinical Toxicology**, New York, v. 41, n. 6, p. 777-788, 2003.

WOUTERS, P. F. et al. Hemodynamic changes induction of anesthesia with etomidate and propofol in dogs. **Anesthesia and Analgesia**, Cleveland, v. 81, n. 1, p. 125-131, July, 1995.

# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)