

NELSON ARNALDO D'ANGELO

CONTRIBUIÇÃO AO ESTUDO DAS AÇÕES  
CARDÍACAS DO HEXACLOROCICLOHEXANO  
E SEUS PROVÁVEIS ANTAGONISTAS

Tese de Mestrado em Ciências  
(Farmacologia) apresentada à  
Faculdade de Odontologia de  
Piracicaba da UNICAMP.

PIRACICABA

1978

UNICAMP  
BIBLIOTECA CENTRAL

Ao Sr. Alberto, meu pai,

com carinho e amor ofereço este trabalho.

À Dna. Semírames, minha mãe ,

com amor e gratidão.

Aos meus irmãos,

pelo apoio demonstrado na realização  
deste trabalho, com fraternidade.

Gracita

pela contribuição decisiva na realização deste trabalho  
agradeço com palavras que só o amor consegue dizer.

Ao Prof. Dr. Igor Vassilieff,

companheiro e amigo que jamais negou atenção e confiança a este trabalho, informando e orientando, através de sua valiosa assistência, deixo aqui os meus sinceros agradecimentos.

A Profa. Dra. Vera Silvia Vassilieff,

pela sua atenção,  
deixo aqui meus agradecimentos.

Ao Prof. Dr. Antonio Carlos Neder,

aquele que me introduziu na vida universitária, proporcionando-me oportunidades deixo consignado meus agradecimentos.

AGRADEÇO,

À Universidade Estadual de Campinas e em especial à Faculdade de Odontologia de Piracicaba pelo Curso de Pós-Graduação.

À Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Campus de Botucatu, pela acolhida e pelas condições proporcionadas para a realização deste trabalho.

Aos professores do Curso de Pós-Graduação pela dedicada colaboração.

À Srta. Ana Maria Alves Sartori; e às Sras. Ana Maria Magro, Cléo Zanotto Salvador Lopes de Souza, Maria Aparecida Garcia Trombaco, Zélia Bertani Molina; e aos Srs. Adail Germano, Antonio Francisco Godinho, Estanislau Simioni, João Aparecido Caldardo, funcionários deste Departamento de Farmacologia do Instituto Básico de Biologia Médica e Agrícola.

À todos que de algum modo colaboraram para a realização deste trabalho.

Aos amigos pela solidariedade.

## CONTÉUDO

INTRODUÇÃO.....	1
MATERIAL E MÉTODO .....	6
1 - Animal utilizado .....	6
2 - Drogas e Soluções utilizadas .....	6
3 - Preparação do Coração Isolado de Coelho .....	8
4 - Montagem do Coração Isolado de Coelho .....	8
5 - Registros Fisiológicos .....	10
6 - Mensuração e Avaliação Estatística .....	11
SISTEMATIZAÇÃO DA PESQUISA .....	12
RESULTADOS .....	15
DISCUSSÃO .....	49
CONCLUSÕES .....	56
RESUMO .....	57
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	58

## I - INTRODUÇÃO

Dentre as muitas substâncias existentes na natureza tem-se os inseticidas que são produtos em sua maioria orgânicos sintéticos de grande importância na agropecuária, no combate e prevenção de moléstias infecto-contagiosas; sendo consideradas substâncias químicas de alto poder tóxico para o homem e animais.

No comércio existe um número enorme de produtos organo-clorados com propriedade de inseticida e do ponto de vista químico pode-se classificá-los em quatro grande grupos:

### 1 - DERIVADOS CLOROBENZENOS:

DDT - dicloro difeniltricloroetano;

DDD - bis (p-clorfenil)-dicloroetano;

DMC - di-(p-clorofenil)-metilcarbinol;

Metoxiclor-tricloro-bis (p-metoxifenicol)etano;

DFDT - difluordifeniltricloreotano;

bis-(p-clorofenoxil)metano.

### 2 - HEXACLOROCICLOHEXANO:

Isômero gama - HCH ou BHC.

### 3 - CANFENOS CLORADOS:

Estrolane; toxofeno.

#### 4 - POLICÍCLICOS CLORADOS:

Clordane;  
Heptacloro;  
Aldrin;  
Endrin;  
Isodrin;  
Mirex;  
Tiodan;  
Kepone.

Após mais de 38 anos de uso destes produtos organo-clorados como inseticida, ainda não foram esclarecidos os seus mecanismos de ações e muito menos antídotos específicos, mas apenas medidas paliativas são tomadas frente a uma intoxicação aguda por estes produtos.

No presente trabalho foi dado ênfase aos inseticidas organo-clorados por causa de sua grande lipossolubilidade e ação acumulativa que induz grave toxicidade ao homem e aos animais, com alterações neurológicas, cardiovasculares e digestivas muito mais importante que outros inseticidas, como organo-fosforados, organo-clorofosforados, carbamatos, os de origem vegetal e outros.

Algumas vezes, a propriedade residual que apresentam os inseticidas organo-clorados na natureza, é de interesse tanto na agricultura como no serviço de saúde pública, para combater as pragas e vetores transmissores de doenças. Porém, devido à lipossolubilidade e uso indiscriminado dos inseticidas organo-clorados, os mesmos torna-se prejudiciais e constituem um problema sério, pois se acumulam nos alimentos, no solo, na

água e no ar, produzindo um desequilíbrio na ecologia e na biosfera, ameaçando os animais domésticos, os silvestres e o próprio homem.

Dentre os trabalhos e revisões existentes na literatura científica neste campo dos inseticidas organoclorados abordados de vários aspectos farmacológicos e toxicológicos (HAYES, 1959 e 1969; SYMPOSIUM, 1969; DEICHMANN e MACDONALD 1971; KALOYANOVA-SIMEONOVA e FOURNIER, 1971; DEICHMANN, 1972; SELL e DAVISON, 1973; VASSILIEFF, 1975) pode-se perceber o interesse por parte dos pesquisadores em esclarecer o mecanismo de ação destes compostos orgânicos.

Desde o começo deste século se conhece a síncope adrenalina-clorofórmica em que a maioria das mortes na anestesia-clorofórmica se observam antes do período cirúrgico, isto é, no de excitação e a morte é súbita, porém, é precedida de extra sístoles e taquicardia ventricular. Já em 1913, LEVY demonstrou, em gatos, que nos primeiros períodos da anestesia-clorofórmica a injeção de pequenas quantidades de adrenalina ou excitação do animal produzia a morte do mesmo por fibrilação-ventricular, e que nem injeção de atropina, nem a secção dos nervos vagos constituíam medidas preventivas.

Em 1946, PHILIPS et alii verificaram em cães que os episódios de convulsões produzidas pelo DDT são acompanhados de descargas simpáticas de origem central que podem desencadear uma fibrilação ventricular que pode ser fatal, como outros compostos orgânicos clorados que sensibilizam o miocárdio à injeção de pequenas quantidades de adrenalina e que provocam arritmias cardíacas.

Por sua vez, SOLLMANN(1957) mostrou que os hidro - carbonetos clorados com estrutura química semelhante ao do clorofórmio são capazes, em especial o clorofenolato (DDT), de provocar fibrilação ventricular frente a uma descarga simpato-adrenal ou pela injeção de adrenalina.

KRASNYUK, em 1964, publicou suas observações sobre o estudo do coração de 400 pessoas expostas profissionalmente - durante os períodos de 1 a 15 anos ao DDT e ao HCH. As doenças cardiovasculares foram mais frequentes entre essas pessoas do que por comparação com o grupo testemunho. Os sintomas e os sinais que mais foram encontrados são: dispnéia, palpitações, - sensação de peso, dores na região do coração, aumento do volume cardíaco, diminuição do barulho cardíaco, sopro sistólico em 14,7 por cento das pessoas e entre os testemunhos só 7,5 por cento, redução da amplitude das contrações cardíacas que foram descobertas pelo exame radiológico. O eletrocardiograma mostrou - alterações do ritmo cardíaco; mudança na duração do ciclo cardíaco e do tempo de sístole; modificação de amplitude do traçado, e relativa bradicardia sinusal em 42 casos. O autor explica estas alterações pela ação direta dos organo-clorados produzindo alterações no miocárdio e nos feixes de condução em razão de alterações metabólicas do miocárdio.

Ainda, em 1967, RAMOS et alii observaram em cães proteção contra as arritmias experimentais produzidas pelo cloreto de bário ou pela adrenalina-clorofórmio quando recebiam metoclopramida, substância esta que exibiu propriedade anti-arrítmica marcada e regular de maneira semelhante a da procainamida.

Por outro lado, VASSILIEFF (1975) observou em coe-

lhos que receberam Aldrin, por via oral, e após os períodos de excitação ou de crises convulsivas que os animais apresentavam uma redução ao redor de 50 por cento da frequência cardíaca e que durante a fase de estimulação uma taquicardia acentuada e em alguns animais arritmias marcantes como salvas de extrasístoles. Por sua vez, nos animais que receberam ciproheptadina, por via intravenosa não foram observadas essas ações arritmizantes com o inseticida Aldrin.

O acúmulo de inseticidas organo-clorados nos organismos humano e animais podem causar intoxicações sérias com alterações de certas funções como: excitação seguida de depressão do sistema nervoso central; discrasia sanguínea; hepatotoxicidade; nefrotoxicidade; alterações gastro-intestinais, cardio-pulmonares, hipereflexia; desequilíbrio ácido-base e hidroeletrolítico; choque hipovolemico; coma e morte.

No presente trabalho propõem-se estudar a hipótese da possível ação protetora da reserpina, da metoclopramida e da ciproheptadina frente a ação arritmizante do isômero-gama do hexaclorociclohexano em preparação de coração isolado de coelho.

## II - MATERIAL E MÉTODO

### 1 - ANIMAL UTILIZADO

Foram utilizados para a realização dos experimentos 50 coelhos albinos da raça *NORFOLK* - 2.000, sadios, de ambos os sexos, com peso entre 1,5 a 3 kg e com idade que vai de 3 a 6 meses. Todos os animais foram fornecidos pelo Biotério Central do Campus de Botucatu da Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho".

### 2 - DROGAS E SOLUÇÕES UTILIZADAS

#### 2.1 - Drogas utilizadas

- 2.1.1 - Álcool etílico - Puro para análise - Laboratório B.Herzog.
- 2.1.2 - Bicarbonato de sódio - Puro para análise - Laboratório Quimbras.
- 2.1.3 - Cloreto de cálcio - Puro para análise - Laboratório Ecibra.
- 2.1.4 - Cloreto de potássio - Puro para análise Laboratório Moura Brasil S/A.
- 2.1.5 - Cloreto de sódio - Puro para análise - Laboratório Carlo Erba.

- 2.1.6 - Ciproheptadina (Peractin<sup>R</sup>) - solução con-  
do 0,1 mg/ml - Laboratório Merk-Sharp &  
Dohne S/A.
- 2.1.7 - Glicose - Puro para análise - Laboratório  
Ecibra.
- 2.1.8 - Heparina (Liquedmine<sup>R</sup>) - solução contendo  
5.000 U.I./ml - Laboratório Roche S/A.
- 2.1.9 - Hexaclorociclohexano - isômero gama a 15%  
(Lindane) (HCH) (BHC) - solução contendo 5  
mg/ml em álcool metílico a 50 por cento  
Laboratório Shell S/A.
- 2.1.10 - Metoclopramida (Plasil<sup>R</sup>) - solução con-  
tendo 5 mg/ml - Laboratório Lepetit.
- 2.1.11 - Reserpina (Serpasol<sup>R</sup>) - solução contendo  
2,5 mg/ml - Laboratório Ciba.
- 2.1.12 - 4-(2-Aminoethyl) Fenol (Tiramina<sup>R</sup>) - so-  
lução contendo 1 mg/ml.

## 2.2 - Solução utilizada

### 2.2.1 - Solução de Ringer Locke

A solução de Ringer Locke utilizada para perfundir e nutrir o coração isolado de coelho tinha a seguinte composição:

- 2.2.1.1 - NaCl (Cloroeto de sódio - 9g/l)
- 2.2.1.2 - KCl (Cloroeto de potássio - 0,37g/l)
- 2.2.1.3 - CaCl<sub>2</sub> (Cloroeto de cálcio - 0,111g/l)
- 2.2.1.4 - NaHCO<sub>3</sub> (Bicarbonato de sódio - 0,17g/l)
- 2.2.1.5 - C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O<sub>6</sub> (Glicose - 1g/l)

2.2.1.6 - H<sub>2</sub>O (Água destilada, q.s.p. - 1 l)

### 3 - PREPARAÇÃO DO CORAÇÃO ISOLADO DE COBAIO

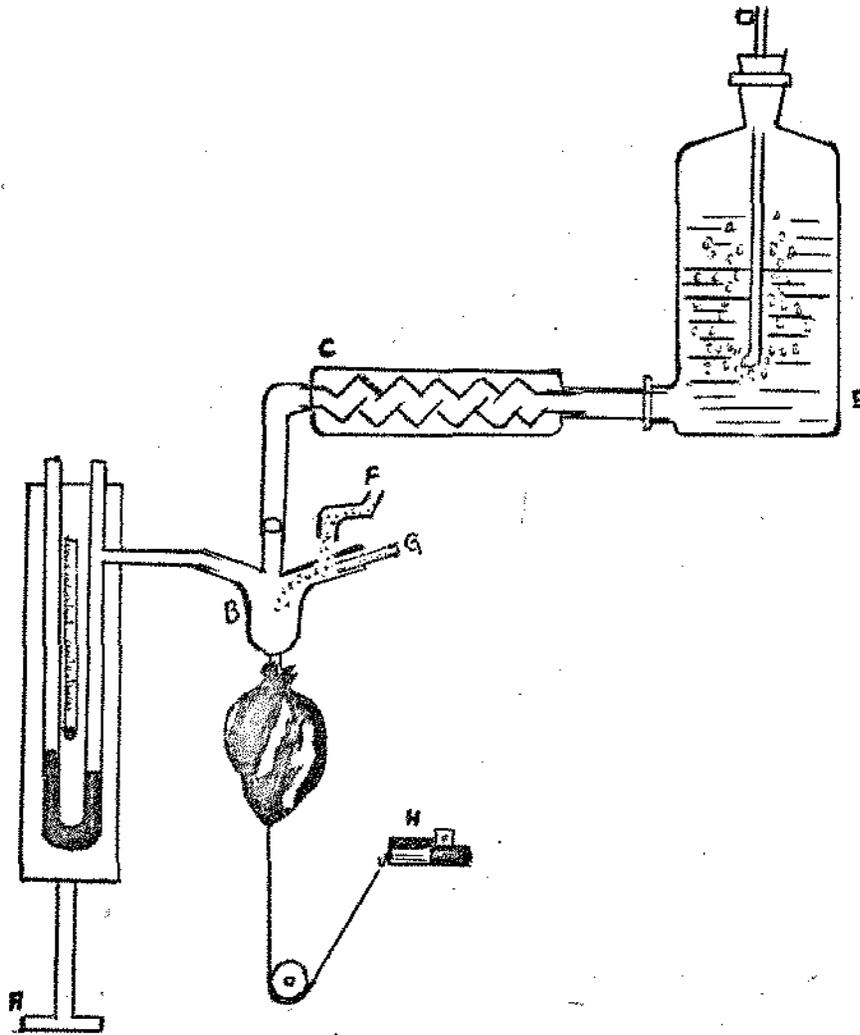
Todos os animais receberam pela veia marginal da orelha, uma dose de 1.000 U.I. de Heparina. Dez minutos após a administração de Heparina, os coelhos foram sacrificados com pancada na nuca (Região occipito-cervical) e logo em seguida os mesmos eram esgorjados através de uma incisão profunda que seccionava os vasos sanguíneos existentes na região média central do pescoço. A seguir, foi feita a abertura da cavidade torácica, o coração era exposto e rapidamente retirado, os vasos sanguíneos seccionados, conservando-se a artéria aorta com aproximadamente 2 centímetros de extensão e o coração era colocado em cápsula de porcelana contendo cerca de 200 ml de solução de Ringer Locke à temperatura de 4°C e arejado com ar, enquanto era preparado para ser levado ao sistema perfusor (aparelho de Langendorff modificado). A fim de se esgotar o sangue existente nas câmaras do coração bem como possíveis coágulos das artérias coronárias, o coração era massageado manualmente. Em seguida retirou-se o pericárdio e excesso de tecido adiposo com a finalidade de facilitar os batimentos cardíacos.

### 4 - MONTAGEM DO CORAÇÃO ISOLADO DE COELHO - (Preparação de LANGENDORFF modificado) - (Figura nº 1)

O coração, após estar devidamente preparado, foi

F I G U R A I

Montagem do coração isolado de coelho



- A - Manômetro de mercúrio tipo Ludwig.
- B - Cânula de François Frank Modificada.
- C - Banho aquecedor.
- D - Arejador de oxigênio.
- E - Reservatório de Ringer-Locke.
- F - Cânula para introdução de drogas.
- G - Termômetro.
- H - Transdutor de força.

fixado a uma cânula de FRANÇOIS-FRANCK modificada através da artéria aorta, que recebia o líquido nutriente perfusor de RINGER-LOCKE mantido a uma temperatura de 37°C, a uma pressão entre 60 a 70 mm de mercúrio e arejado com oxigênio advindo de um torpedo de oxigênio (WHITE MARTINS S/A.)

Ao ápice do coração era ligado um fio de linha que passava obliquamente por uma roldana e que era fixado diretamente a um MIÓGRAFO DE FORÇA.

Na região atrial direita e na região ventricular esquerda, foi fixado agulhas, que presas por fios elétricos, eram ligadas ao eletrocardiógrafo.

## 5 - REGISTROS FISIOLÓGICOS

Para registros contínuos das variações dos batimentos cardíacos e amplitude das contrações cardíacas, utilizou-se transdutor de força (MIÓGRAFO DE FORÇA - modelo A da E. & M.) (conectado a um amplificador do fisiógrafo E. & M. DMP-4A da NARCO BIOSYSTEMS, INC. DE HOUSTON, Texas, U.S.A.).

Para os registros de frequência e alterações eletrocardiográficas foi utilizado o (ELETROCARDIÓGRAFO - SANBORN, modelo 500 - Viso cardiette, U.S.A.).

Para os registros supra discriminados foram utilizados impressos apropriados e aplicados aos respectivos aparelhos mencionados.

Para a medida de fluxo coronário, o líquido de perfusão era coletado em proveta graduada e medido em mililitros por minuto.

## 6 - MENSURAÇÃO E AVALIAÇÃO ESTATÍSTICA

A mensuração das alterações de amplitude das contrações miocárdicas causadas pelos diversos agentes em estudo foi medida em milímetros (mm).

A frequência ventricular cardíaca foi expressa em número de batimentos por minuto (bat/min), assim como o fluxo de perfusão coronariano foi expresso em mililitros por minuto (ml/min).

Foi utilizado o teste "t" de STUDENT com dados emparelhados (GRANER - 1966), para a avaliação das alterações apresentadas pelos valores da amplitude das contrações miocárdicas, frequência cardíaca e fluxo coronariano, nas diversas condições de estudo. O nível de probabilidade aceito para adoção da hipótese nula foi de 5 por cento, sendo representado nas tabelas pelo sinal gráfico asterisco.

Para todos os resultados calculou-se a média (M) e o erro da média (E.M.).

### III - S I S T E M A T I Z A Ç Ã O D A P E S Q U I S A

O intuito do trabalho foi estudar a ação do isôme ro gama do hexaclorociclohexano e o possível antagonismo das drogas Reserpina, Metoclopramida e Ciproheptadina sobre o coração isolado de coelho, relativamente à amplitude de contração-miocárdica, frequência cardíaca ventricular, alterações eletrocardiográficas e fluxo de perfusão coronariano.

Foram realizadas experiências preliminares em 5 preparações de coração isolado de coelho para estabelecer a dose de limite máxima de intoxicação do hexaclorociclohexano que produza alterações cardíacas e que em uma hora de observação não houvesse recuperação do coração nas condições iniciais.

Ainda foi testado em outras preparações de coração isolado de coelho qual a influência do álcool metílico e etílico substâncias essas utilizadas como solventes orgânicos para dissolverem o Hexaclorociclohexano no funcionamento normal do coração. Foi verificado que o álcool metílico era o veículo mais eficiente para a dissolução do Hexaclorociclohexano e o que menos alterou os batimentos normais do coração isolado de coelho, sendo observado uma ligeira diminuição temporária de alguns segundos dos batimentos cardíacos e da amplitude miocárdica e recuperação total em 1 a 2 minutos.

Foi verificado também em 10 preparações de coração isolado de coelho qual a influência da Metoclopramida e em outras 9 preparações qual a influência da Ciproheptadina.

A fim de que pudéssemos estudar o possível antagonismo das drogas: Reserpina, Metoclopramida e Ciproheptadina sobre o coração isolado de coelho, relativamente à amplitude de contração de miocárdio, frequência cardíaca, alterações eletrocardiográficas e fluxo de perfusão coronariano, achou-se por bem distribuir os procedimentos experimentais em estudo em quatro grupos:

*GRUPO I* - A este grupo chamou-se de *CONTROLE* e foi estudada as alterações produzidas pelo Hexaclorociclohexano a 0,5 mg por 0,1 ml em 12 corações isolados de coelho.

*GRUPO II* - Neste grupo foram estudadas as alterações produzidas, pelo Hexaclorociclohexano (0,5 mg) em 14 corações isolados de coelhos reserpinizados previamente com 2,5 mg/kg de Reserpina, por via intra-muscular, na região lombar, 24 horas antes de se utilizar o coração isolado de coelho. Após o início da perfusão do coração isolado de coelho reserpinado era administrado Tiramina (200 mg) como teste para verificar se houve depleção total das catecolaminas e somente 10 minutos após era administrado o Hexaclorociclohexano.

*GRUPO III* - Neste grupo foram estudadas as alterações produzidas pelo Metoclopramida (1 mg) em um lote de 10 corações isolados de coelho durante 30 minutos e em um outro lote de 12 corações isolados de coelhos 10 minutos após a administração do Hexaclorociclohexano.

*GRUPO IV* - Foram estudadas as alterações produzidas pela Ciproheptadina (50 mcg) em um lote de 9 corações isolados de coelho durante 30 minutos e em um outro lote de 10 corações i

solados de coelhos 10 minutos após a administração do Hexaclo-  
rociclohexano (0,5 mg).

#### IV - R E S U L T A D O S

*GRUPO I* - Avaliação das alterações cardíacas após administração de Hexaclorociclohexano.

Após a administração de 0,5 mg de Hexaclorociclohexano no líquido de perfusão observou-se uma diminuição significativa de 52 por cento da amplitude de contração cardíaca e de 30,8 por cento da frequência cardíaca ventricular, permanecendo nestes níveis até os 60 minutos de observação (TABELAS I e II e FIGURA II).

Também verificou-se uma redução significativa de 46 por cento do fluxo coronariano após 10 minutos da administração de 0,5 mg de hexaclorociclohexano no líquido de perfusão (TABELA III).

Pelo registro do eletrocardiograma pode-se notar: bradicardia, diminuição ou aumento da amplitude de T, inversão ou não de T, bloqueio auricular, aumento do intervalo PR, algumas extrasístoles, bloqueio do complexo QRS e outras alterações eletrocardiográficas (FIGURA III).

*GRUPO II* - Alterações produzidas pelo Hexaclorociclohexano em coração isolado de coelhos reserpinizados.

Após a administração de 0,5 mg de Hexaclorociclohexano no líquido de perfusão de coração isolado de coelho reserpinizado (2,5 mg/kg de Reserpina, por via intra-muscular, 24 horas antes) foi observado diminuição não significativa de 9 a

12 por cento da amplitude cardíaca (TABELA IV) e de 13 a 15 por cento da frequência cardíaca ventricular (TABELA V, e FIGURA IV).

Por sua vez, foi verificado neste grupo de experimentos uma redução significativa de 42 por cento do fluxo coronariano após 10 minutos da administração de 0,5 mg de Hexaclorociclohexano no líquido perfusor (TABELA VI). Por outro lado, não foi notado alterações significantes do eletrocardiograma (FIGURA V).

*GRUPO III* - Alterações produzidas pela Metoclopramida 10 minutos após perfusão de Hexaclorociclohexano em coração isolado de coelho.

a) Após a administração de 1 mg de Metoclopramida no líquido nutriente perfusor do coração isolado de coelho observou-se de imediato diminuição significativa de 56 por cento da amplitude de contração cardíaca e de 23 por cento da frequência cardíaca ventricular, retornando-se em seguida aos valores normais já aos 5 minutos, para finalmente aumentar em 11 por cento a amplitude de contração cardíaca aos 30 minutos (TABELAS V e VI e FIGURA VI), embora a frequência cardíaca ventricular permanecesse diminuída de 9,6 por cento. Por outro lado, não foi observado variação significativa do fluxo coronariano após 10 minutos da administração de 1 mg de Metoclopramida no líquido perfusor (TABELA IX), assim como, não foi registrado alterações significantes do eletrocardiograma (FIGURA VII).

b) Após a administração de 1 mg de Metoclopramida no líquido nutriente perfusor do coração isolado de coelho na vigência dos efeitos do Hexaclorociclohexano observou-se de imedia-

to diminuição significativa de 32 por cento de amplitude de contração cardíaca, recuperando-se após decorridos 10 minutos aos valores anteriores (TABELA X e FIGURA VII).

Por sua vez, as variações da frequência cardíaca ventricular (TABELA XI) e do fluxo coronariano (TABELA XII) não foram significantes, assim como, os registros das alterações do eletrocardiograma (FIGURA IX).

*GRUPO IV* - Alterações produzidas pela Ciproheptadina 10 minutos após perfusão de Hexaclorociclohexano em coração isolado de coelho.

a) Após a administração de 50 mcg de Ciproheptadina no líquido de perfusão observou-se diminuição significativa de 21 a 32 por cento da amplitude de contração cardíaca durante o período de observação (TABELA XIII e FIGURA X), permanecendo-se sem alterações a frequência cardíaca ventricular (TABELA XIV). Por sua vez, neste grupo de experimentos foi verificado um aumento significativo de 22 por cento do fluxo coronariano após 10 minutos da administração de 50 mcg de Ciproheptadina no líquido perfusor (TABELA XV). Por outro lado, não foi registrado alterações significantes do eletrocardiograma (FIGURA XI).

b) Após a administração de 50 mcg de Ciproheptadina no líquido nutriente perfusor do coração isolado de coelho na vigência dos efeitos do Hexaclorociclohexano não observou-se alterações significantes na amplitude de contração cardíaca (TABELA XVI e FIGURA XII). Por outro lado, observou-se neste grupo experimental um aumento de 6 a 13 por cento da frequência cardíaca ven-tricular durante o período de observação (TABELA XVII) e aumento significativo de 35 por cento do fluxo coronariano (TABELA XVIII). Não foi registrado alterações significantes do eletro-

cardiograma (FIGURA XIII).

T A B E L A I

Valores da amplitude (mm) das contrações miocárdicas antes e após a administração de 0,5 mg de Hexaclorociclohexano no líquido nutriente perfusor do coração isolado de coelho.

	ANTES		APÓS				
	0	1	3	5	10	30	60
	30	10	18	15	13	14	12
	38	25	26	26	24	25	23
	45	28	24	19	22	20	18
	42	18	15	17	23	27	25
	65	14	14	17	15	17	19
	37	26	21	19	17	16	15
	33	20	19	17	16	12	10
	27	16	16	16	15	15	14
	25	15	15	14	14	13	12
	36	11	10	10	10	9	9
	27	13	16	16	15	13	14
	29	13	12	12	12	11	11
M	36,2	17,4*	17,2	16,5	16,3	16,0	15,2
E.M.	3,19	1,72	1,36	1,15	1,23	1,58	1,47

\*  $P < 0,05$

T A B E L A II

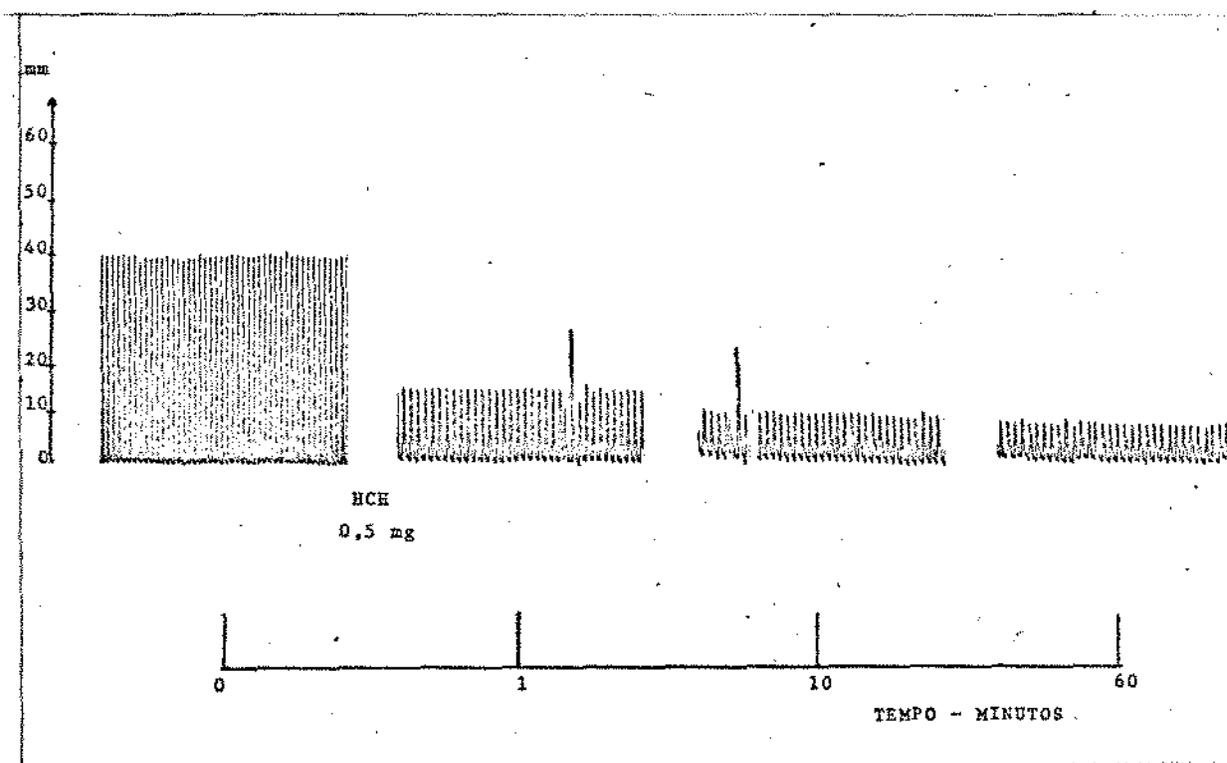
Valores da frequência cardíaca ventricular (bat./min) antes e após administração de 905 mg de Hexaclorociclohexano no líquido nutriente perfusor do coração isolado de coelho.

	ANTES		APÓS				
	Tempo - Minutos						
	0	1	3	5	10	30	60
	79	47	47	47	51	48	50
	105	74	74	73	70	73	70
	85	78	75	75	77	75	75
	104	85	83	81	80	83	80
	79	65	63	64	70	69	67
	146	118	112	118	96	66	86
	143	96	96	96	64	60	55
	114	70	63	60	60	62	60
	90	69	87	60	65	63	58
	108	64	64	59	56	53	51
	132	67	77	66	63	67	63
	108	52	79	79	64	60	58
M	107,7	74,5*	76,7	73,2	68,0	64,9	64,4
E.M.	6,65	5,49	4,86	5,46	3,38	2,76	3,23

\* P < 0,05

F I G U R A   II

Registro da amplitude (mm) das contrações miocárdicas e da frequência cardíaca ventricular (bat/min) antes e após a administração de 0,5 mg de Hexaclorociclohexano no líquido nutriente perfusor do coração isolado de coelho.



T A B E L A    III

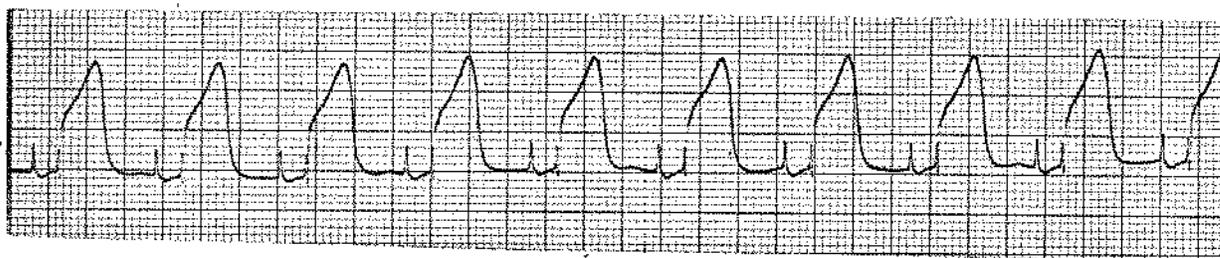
Valores do fluxo de perfusão coronariana (ml/min) antes e após a administração de 0,5 mg de Hexaclorociclohexano no líquido nutriente perfusor do coração isolado de coelho.

	ANTES	APÓS
	0	10 min
	40	20
	30	18
	40	24
	39	22
	44	31
	45	24
	38	18
	52	37
	36	17
	40	27
	38	11
	35	19
M	39,8	22,3 *
E.M.	1,59	3,46

\*  $P < 0,05$

F I G U R A   III

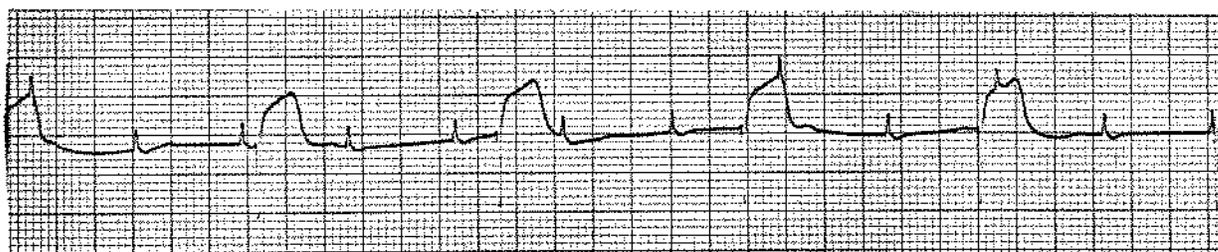
Registro das alterações eletrocardiográfica antes e após a administração de 0,5 mg de Hexaclorociclohexano no líquido nutriente perfusor do coração isolado de coelho.



Antes de 0,5 mg de Hexaclorociclohexano.



10 minutos após 0,5 mg de Hexaclorociclohexano.



60 minutos após 0,5 mg de Hexaclorociclohexano.

T A B E L A    IV

Valores da amplitude (mm) das contrações miocárdi -  
cas antes e após a administração de 0,5 mg de Hexaclorociclohe-  
xano no líquido nutriente perfusor do coração isolado de coelho  
reserpinzado (2,5 mg/kg de Reserpina, por via intramuscular, 24  
horas antes).

	ANTES		APÓS				
	0	1	Tempo - Minutos				
			3	5	10	30	60
30		21	21	20	22	24	25
26		22	23	22	16	14	16
22		19	18	17	17	17	17
16		14	14	14	13	13	13
49		35	42	40	38	43	44
34		44	41	48	44	40	37
47		40	50	50	43	40	40
38		35	35	32	30	28	26
33		25	21	16	29	29	30
24		16	19	16	18	20	23
60		75	70	75	75	72	68
75		75	75	70	63	62	59
62		48	75	75	70	67	63
58		55	50	48	50	47	45
M	41,0	37,4	39,5	38,7	37,7	36,5	36,1
E.M.	4,74	5,40	5,81	6,05	5,53	5,23	4,78

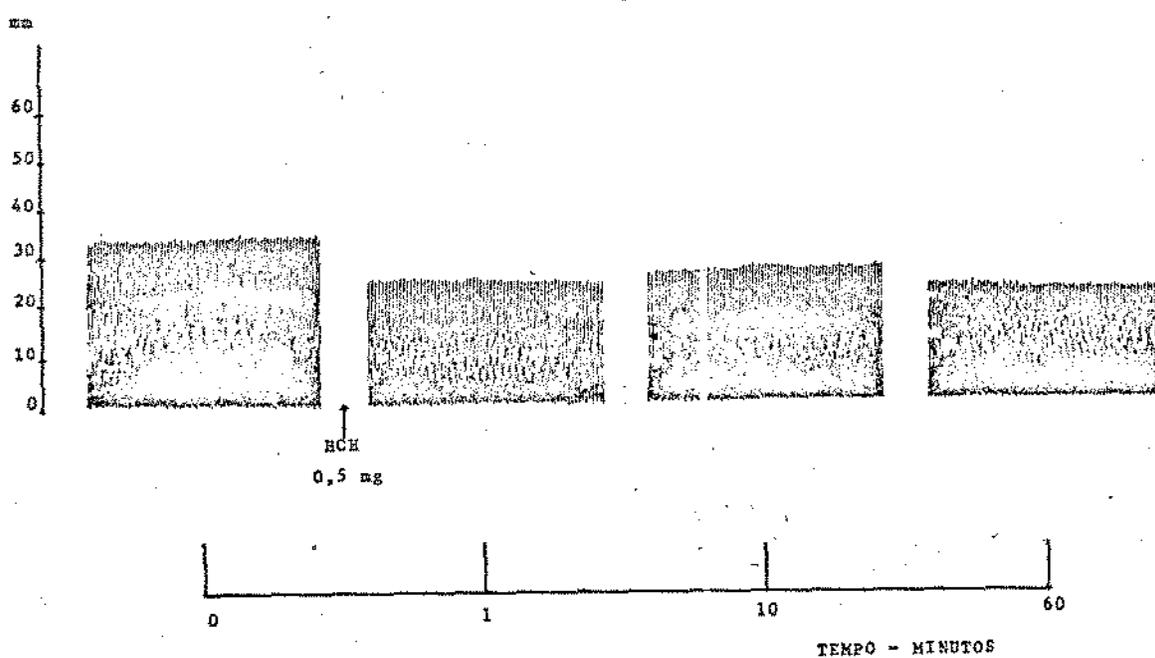
T A B E L A V

Valores da frequência cardíaca ventricular (bat/min) antes e após a administração de 0,25 mg de Hexaclorociclohexano no líquido nutriente perfusor do coração isolado de coelho reserpinizado (2,5 mg/kg de Reserpina, por via intra-muscular, 24 horas antes).

	ANTES		APÓS				
	0	1	3	5	10	30	60
	90	74	79	78	78	80	80
	104	64	69	66	75	72	78
	95	79	86	81	72	70	65
	121	105	98	98	95	90	86
	135	120	110	112	123	110	115
	79	62	61	58	60	65	62
	80	98	79	64	65	68	63
	91	84	90	92	77	72	70
	84	83	84	79	82	96	95
	78	47	55	45	61	70	83
	68	62	62	63	63	60	62
	54	53	52	51	56	52	50
	52	48	51	54	57	53	50
	59	57	59	57	54	55	52
M	85,0	74,0	73,9	71,3	72,7	72,3	72,2
E.M.	6,39	5,92	4,89	5,20	4,93	4,49	4,97

F I G U R A I V

Registro da amplitude (mm) das contrações miocárdicas e da frequência cardíaca ventricular (bat/min) antes e após a administração de 0,5 mg de hexaclorociclohexano no líquido nutriente perfusor do coração isolado de coelho reserpinizado (2,5 mg/kg de Reserpina, por via intramuscular, 24 horas antes).



T A B E L A VI

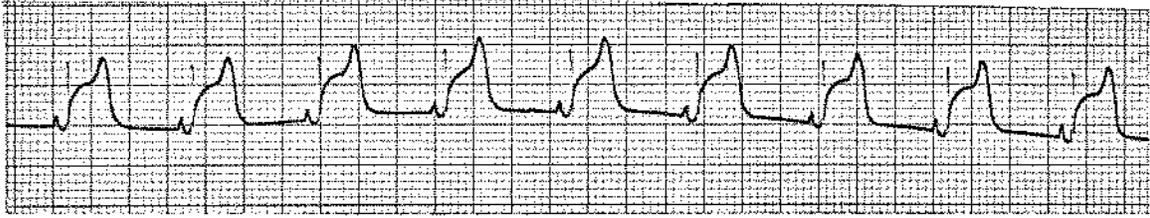
Valores do fluxo de perfusão coronariano (ml/min) antes e após a administração de 0,5 mg de Hexaclorociclohexano no líquido nutriente perfusor do coração isolado de coelho reserpinizado (2,5 mg/kg de Reserpina, por via intra-muscular, 24 horas antes).

	ANTES	APÓS
	0	10 min
	38	22
	32	15
	38	20
	39	15
	53	29
	38	14
	39	19
	43	28
	33	23
	40	26
	37	30
	44	29
	39	26
	42	27
M	39,6	23,0 *
E.M.	1,61	1,79

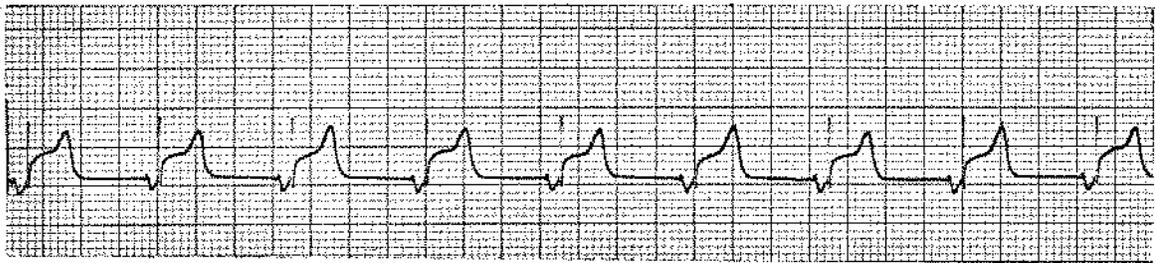
\*  $P < 0,05$

F I G U R A V

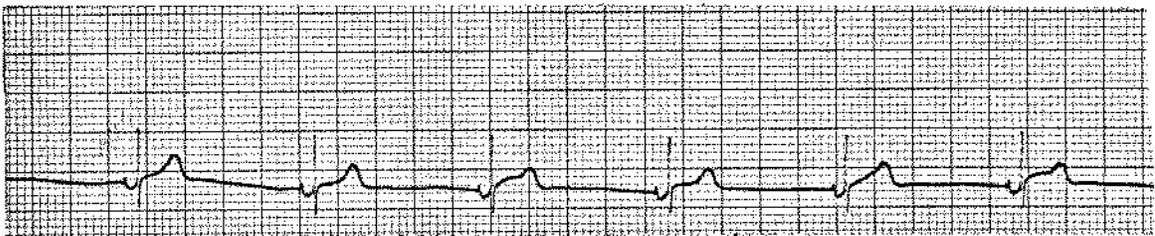
Registro das alterações eletrocardiográficas antes e após a administração de 0,5 mg de Hexaclorociclohexano no líquido nutriente perfusor do coração isolado de coelho reserpinizado (2,5 mg/kg de Reserpina, por via intra-muscular, 24 horas antes).



Antes de 0,5 mg de Hexaclorociclohexano.



10 minutos após 0,5 mg de Hexaclorociclohexano.



60 minutos após 0,5 mg de Hexaclorociclohexano.

T A B E L A    VII

Valores de amplitude (mm) das contrações miocárdicas antes e após a administração de 1 mg de Metoclopramida no líquido nutriente perfusor do coração isolado de coelho.

	ANTES		APÓS			
		Tempo - Minutos				
	0	1	3	5	10	30
	41	12	19	33	37	42
	31	18	24	32	31	30
	49	43	53	48	42	52
	24	15	18	22	29	30
	55	18	40	62	64	65
	22	13	18	21	23	22
	20	10	11	12	19	25
	32	15	26	33	40	40
	40	20	30	34	37	40
14	18	15	23	23	24	24
M	33,2	17,9 *	26,2	32,0	34,6	37,0
E.M.	4,01	2,94	3,88	4,55	4,07	4,33

\*  $P < 0,05$

T A B E L A    V I I I

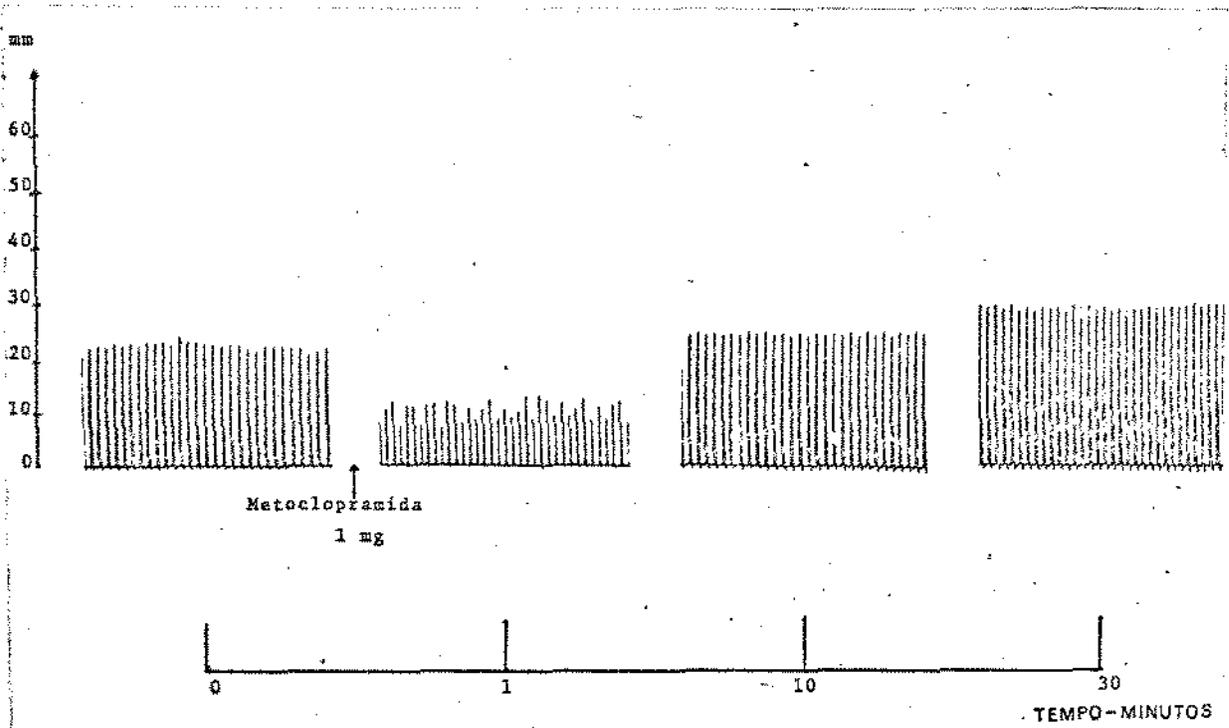
Valores da frequência cardíaca ventricular (bat./min) antes e após a administração de 1 mg de Metoclopramida no líquido nutriente perfusor do coração isolado de coelho.

	A N T E S		A P Ó S			
			Tempo - Minutos			
	0	1	3	5	10	30
	78	71	71	75	72	70
	225	166	186	202	215	220
	105	99	99	101	102	103
	87	68	74	79	83	88
	255	125	206	230	240	263
	100	81	77	84	100	100
	142	114	114	114	114	118
	72	70	68	67	65	65
	85	68	69	68	70	72
	92	94	92	92	91	90
M	124,1	95,6 *	105,6	111,2	115,2	118,9
E.M.	20,38	10,1	15,86	18,18	19,44	22,4

\*  $P < 0,05$

F I G U R A VI

Registro da amplitude (mm) das contrações miocárdicas e da frequência cardíaca ventricular (bat/min) antes e após a administração de 1 mg de Metoclopramida no líquido nutritivo perfusor do coração isolado de coelho.



T A B E L A IX

Valores do fluxo de perfusão coronariano (ml/min) antes e após a administração de 1 mg de Metoclopramida no líquido nutriente perfusor do coração isolado de coelho.

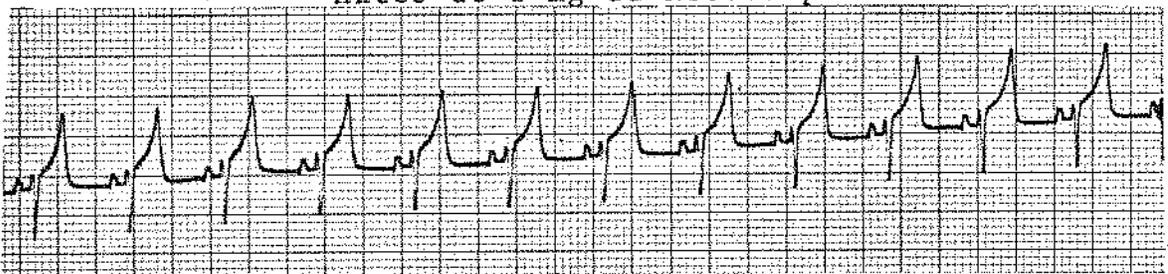
	ANTES	APÓS
	0	10 min
	30	33
	35	32
	40	37
	38	40
	32	36
	28	31
	33	30
	42	35
	46	39
	37	39
M	36,1	35,2
E.M.	1,77	1,13

F I G U R A   V I I

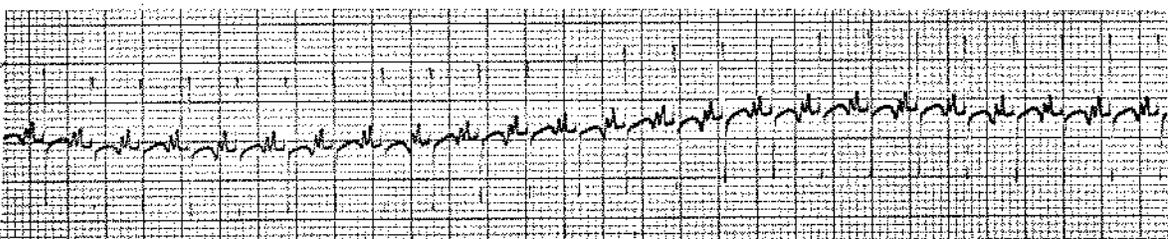
Registro das alterações eletrocardiográficas antes e após a administração de 1 mg de Metoclopramida no líquido nutriente perfusor do coração isolado de coelho.



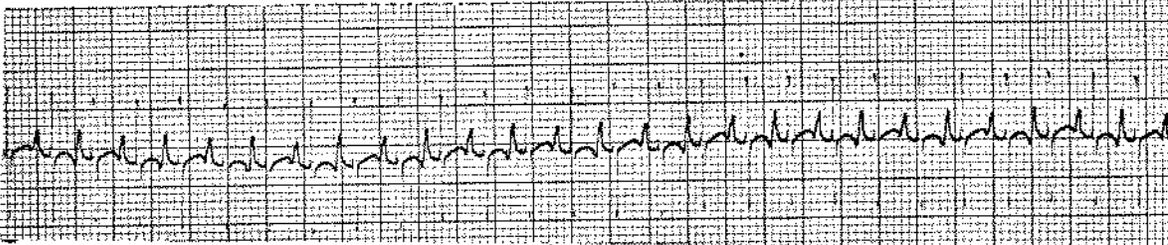
Antes de 1 mg de Metoclopramida.



1 minuto após 1 mg de Metoclopramida.



10 minutos após 1 mg de Metoclopramida.



30 minutos após 1 mg de Metoclopramida.

T A B E L A X

Valores da amplitude (mm) das contrações miocárdicas antes e após a administração de 1mg de Metoclopramida na vigência de 0,5 mg de Hexaclorociclohexano no líquido nutriente perfusor do coração isolado de coelho.

	ANTES	DEPOIS		APÓS METOCLOPRAMIDA			
		10		Tempo - Minutos			
		min					
		HCH	1	3	5	10	30
	18	14	11	11	13	12	12
	27	20	13	16	17	18	18
	22	10	15	18	20	22	23
	49	32	16	22	26	33	33
	23	18	13	14	14	15	16
	22	19	14	16	18	20	22
	23	18	13	15	16	18	20
	33	25	10	11	12	15	18
	48	30	19	24	17	32	40
	34	19	14	19	20	20	23
	38	22	15	18	19	18	20
	27	16	14	14	16	18	20
M	30,3	20,2	13,9*	16,5	17,4	20,1	22,1
E.M.	2,27	1,65	1,55	1,14	1,08	1,67	2,18

\* P < 0,05

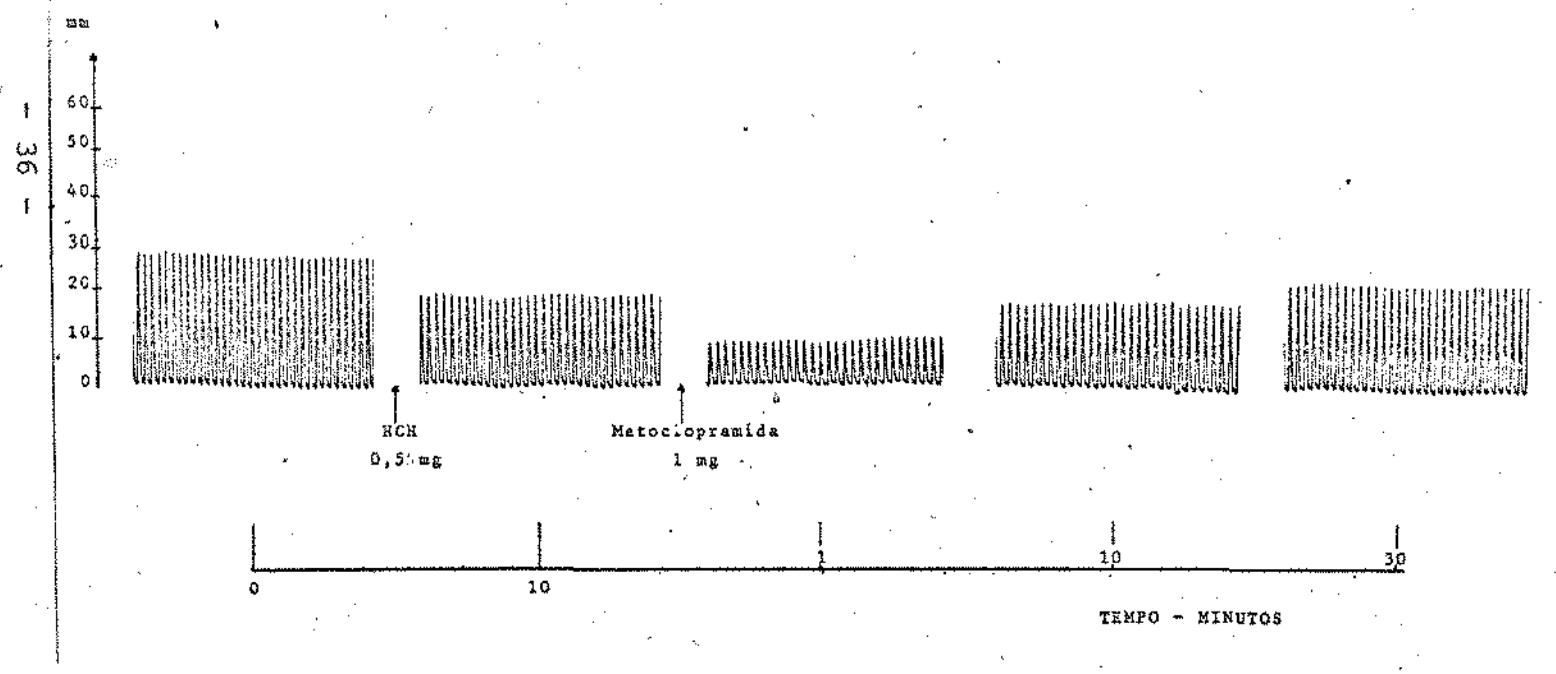
T A B E L A    X I

Valores da frequência cardíaca ventricular (bat/min) antes e após a administração de 1 mg de Metoclopramida na vigência de 0,5 mg de Hexaclorociclohexano no líquido nutriente perfusor do coração isolado de coelho.

	ANTES	DEPOIS					APÓS METOCLOPRAMIDA				
		10 min BHC					Tempo - Minutos				
		1	3	5	10	30	1	3	5	10	30
	164	151	148	140	137	110	151				
	90	63	65	65	60	46	54				
	103	81	81	79	78	77	78				
	105	73	81	72	75	75	75				
	94	82	72	73	75	77	75				
	105	94	89	83	83	89	91				
	100	80	72	75	72	77	80				
	160	130	111	111	111	144	150				
	92	73	73	70	71	72	73				
	114	103	100	105	105	104	114				
	109	89	89	89	91	92	95				
	132	66	63	64	67	86	93				
M	113,9	90,4	87,0	85,5	85,4	87,4	94,1				
E.M.	7,26	7,61	6,89	6,53	6,39	6,99	8,71				

F I G U R A V I I I

Registro da amplitude (mm) das contrações miocárdicas e da frequência cardíaca ventricular (bat/min) antes e após a administração de 1 mg de Metoclopramida na vigência de 0,5 mg de Hexaclorociclohexano no líquido nutriente perfusor do coração isolado de coelho.



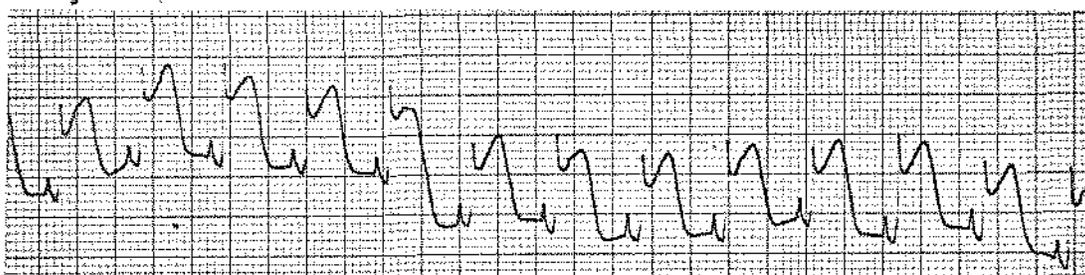
T A B E L A    X I I

Valores do fluxo de perfusão coronariana (ml/min) antes e após a administração de 1 mg de Metoclopramida na vigência de 0,5 mg de Hexaclorociclohexano no líquido nutriente perfusor do coração isolado de coelho.

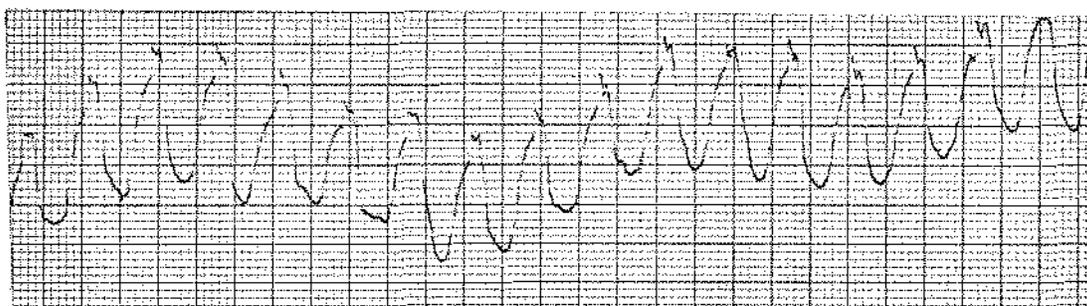
	ANTES	DEPOIS 10 min BHC	APÓS METOCLOPRAMIDA 10 min
	40	20	20
	43	32	32
	30	18	20
	40	24	24
	38	23	24
	39	23	23
	32	18	22
	43	30	33
	37	29	32
	35	26	28
	30	22	19
	36	27	30
M	36,9	24,3	25,5
E.M.	1,29	1,32	1,48

F I G U R A IX

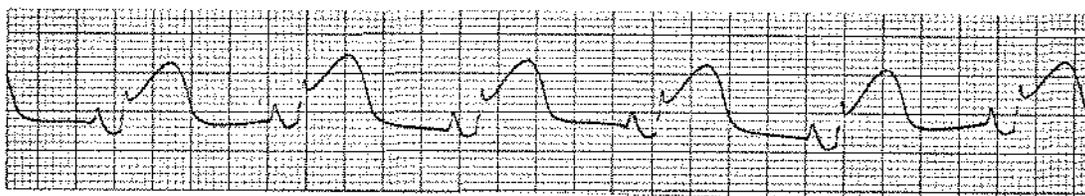
Registro das alterações eletrocardiográficas antes e após a administração de 1 mg de Metoclopramida na vigência de 0,5 mg de Hexaclorociclohexano no líquido nutriente perfusor do coração isolado de coelho.



Antes de 1 mg de Metoclopramida.



1 minuto após 1 mg de Metoclopramida.



10 minutos após 1 mg de Metoclopramida.



30 minutos após 1 mg de Metoclopramida.

T A B E L A    XIII

Valores da amplitude (mm) das contrações miocárdi -  
cas antes e após a administração de 50 mcg de Ciproheptadina no  
líquido nutriente perfusor do coração isolado de coelho.

	ANTES		APÓS			
	0	1	3	Tempo - Minutos		
				5	10	30
	53	50	43	39	37	30
	40	36	32	30	28	25
	43	35	37	37	33	30
	41	49	50	50	50	48
	45	38	34	29	32	30
	38	24	24	25	27	25
	41	29	20	20	23	25
	52	34	35	35	35	32
	56	30	32	35	37	36
M	45,4	36,1	34,1	33,3	33,6	31,2
E.M.	2,18	2,89	3,00	2,90	2,59	2,43

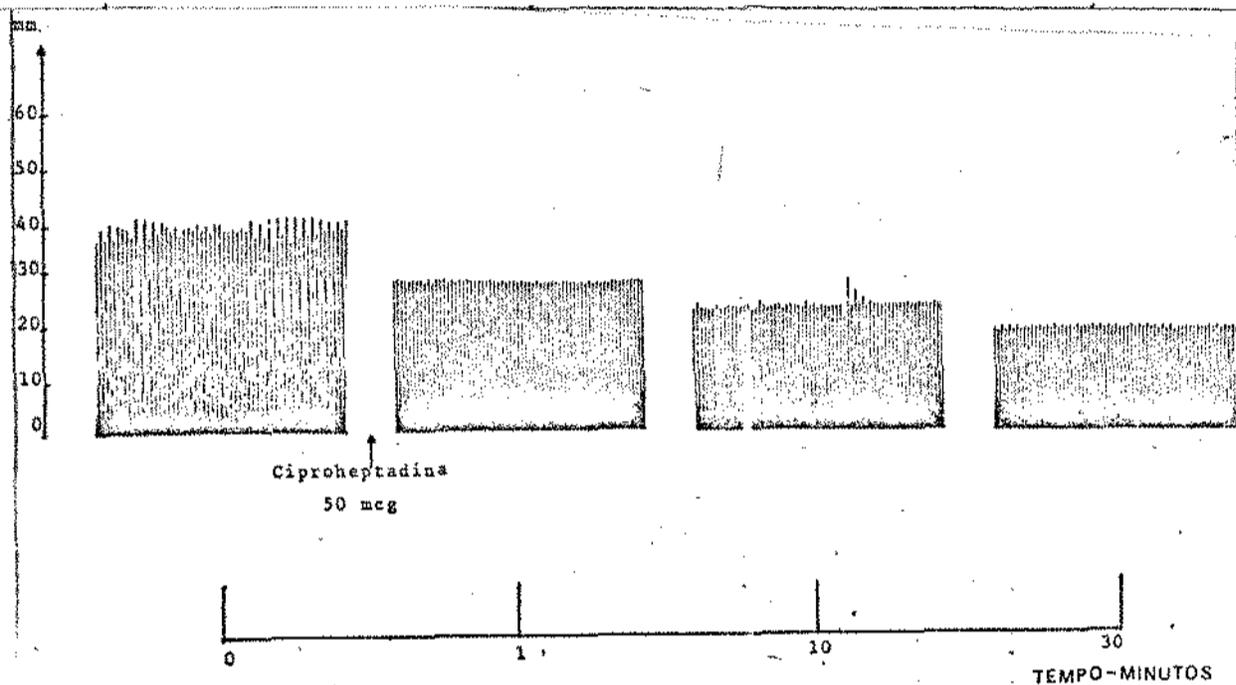
T A B E L A    X I V

Valores da frequência cardíaca ventricular (bat/min)  
antes e após a administração de 50 mcg de Ciproheptadina no lí-  
quido nutriente perfusor do coração isolado de coelho.

	ANTES		APÓS			
	Tempo - Minutos					
	0	1	3	5	10	30
	103	104	104	104	104	104
	112	115	118	115	115	115
	123	125	123	122	122	117
	89	77	81	84	85	84
	85	78	75	75	77	77
	102	105	110	110	109	109
	104	103	105	103	100	94
	147	142	140	135	132	150
	166	160	164	160	161	155
M	114,6	112,1	113,3	112,0	111,7	111,6
E.M.	8,90	9,09	9,18	8,53	8,39	8,92

F I G U R A X

Registro da amplitude (mm) das contrações miocárdicas e da frequência cardíaca ventricular (bat/min) antes e após a administração de 50 mcg de Ciproheptadina no líquido nutriente perfusor do coração isolado de coelho.



T A B E L A    XV

Valores do fluxo de perfusão coronariano (ml/min) antes e após a administração de 50 mcg de Ciproheptadina no líquido nutriente perfusor do coração isolado de coelho.

	ANTES	APÓS
	0	10 min
	38	45
	27	32
	18	24
	25	32
	37	46
	33	40
	30	38
	40	48
	39	46
M	31,9	39,0 *
E.M.	2,49	2,73

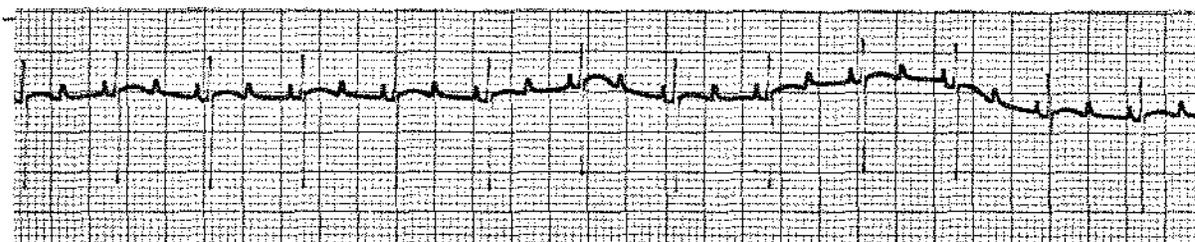
\*  $P < 0,05$

F I G U R A XI

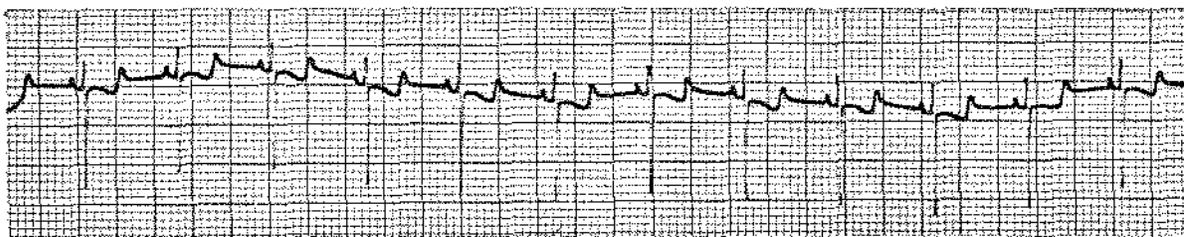
Registro das alterações eletrocardiográficas antes e após a administração de 50 mcg de Ciproheptadina no líquido nutriente perfusor do coração isolado de coelho.



Antes de 50 mcg de Ciproheptadina.



1 minuto após 50 mcg de Ciproheptadina.



10 minutos após 50 mcg de Ciproheptadina.



30 minutos após 50 mcg de Ciproheptadina.

T A B E L A    X V I

Valores da amplitude (mm) das contrações miocárdicas antes e após a administração de 50 mcg de Ciproheptadina na vigência de 0,5 mg de Hexaclorociclohexano no líquido nutriente perfusor do coração isolado de coelho.

	ANTES	DEPOIS					
		10					
		min					
		HCH	Tempo - Minutos				
		1	3	5	10	30	
	40	30	20	20	20	20	20
	39	25	13	14	14	14	15
	55	25	15	14	13	12	12
	43	22	41	46	46	44	43
	45	25	21	25	25	29	30
	59	42	56	67	68	65	65
	47	33	28	29	28	26	20
	33	23	29	26	27	24	22
	58	43	47	44	39	36	34
	51	37	40	39	39	40	35
M	47,0	30,5	31,0	32,4	31,9	31,0	29,6
E.M.	2,73	2,48	4,56	5,26	5,27	5,03	4,99

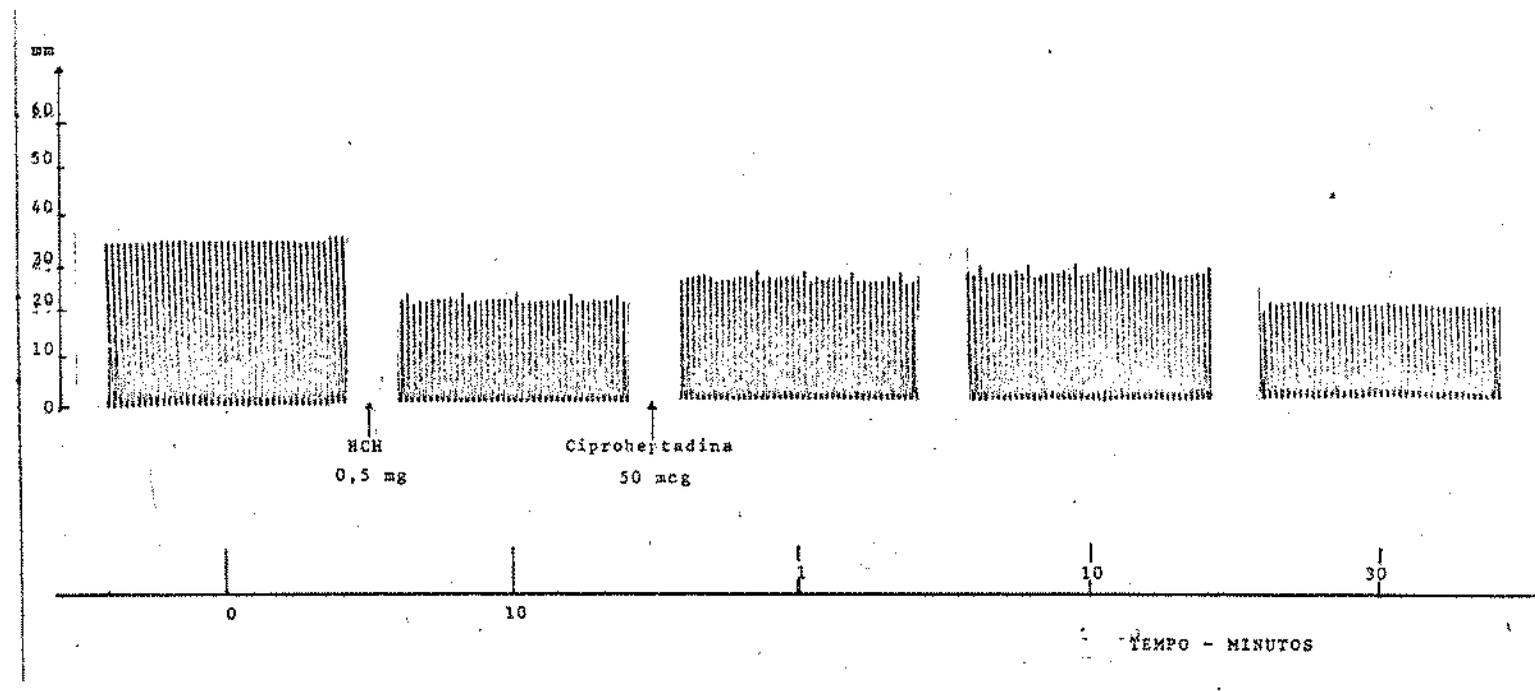
T A B E L A    XVII

Valores da frequência cardíaca ventricular (bat./min) antes e após a administração de 50 mcg de Ciproheptadina na vigência de 0,5 mg de Hexaclorociclohexano no líquido nutriente perfusor do coração isolado de coelho.

	ANTES	DEPOIS		APÓS CIPROHEPTADINA			
		10		Tempo - Minutos			
		min	HCH	1	3	5	10
	99	85	85	87	87	85	87
	101	79	89	90	90	95	94
	99	80	90	94	96	94	96
	147	93	106	106	106	106	95
	95	85	89	92	91	90	94
	125	91	102	102	102	107	110
	129	126	125	135	141	148	157
	104	91	83	84	84	86	90
	95	72	83	83	85	85	89
	91	68	72	73	67	74	76
M	108,5	87,0	92,4	94,6	94,9	97,0	98,8
E.M.	5,87	5,05	3,16	5,39	6,14	6,48	7,00

F I G U R A X I I

Registro da amplitude (mm) das contrações miocárdicas e da frequência cardíaca ventricular (bat/min) antes e após a administração de 50 mcg de Ciproheptadina na vigência de 0,5 mg de Hexaclorociclohexano no líquido nutriente perfusor do coração isolado de coelho.



T A B E L A    XVIII

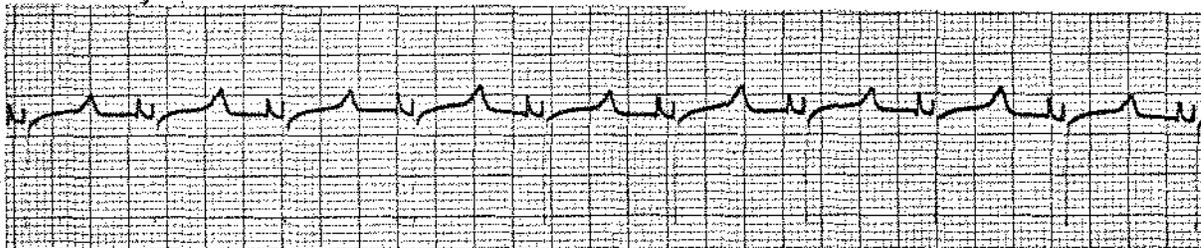
Valores do fluxo de perfusão coronariana (ml/min) antes e após a administração de 50 mcg de Ciproheptadina na vigência de 0,5 mg de Hexaclorociclohexano no líquido nutriente perfusor de coração isolado de coelho.

	ANTES	DEPOIS	APÓS CIPROHEPTADINA
		10	10
		min	min
		HCH	
	45	24	34
	50	38	45
	35	18	24
	39	28	36
	40	27	35
	52	38	46
	34	18	24
	30	12	19
	44	24	33
	36	18	33
M	40,5	24,5	32,9*
E.M.	2,26	2,72	2,75

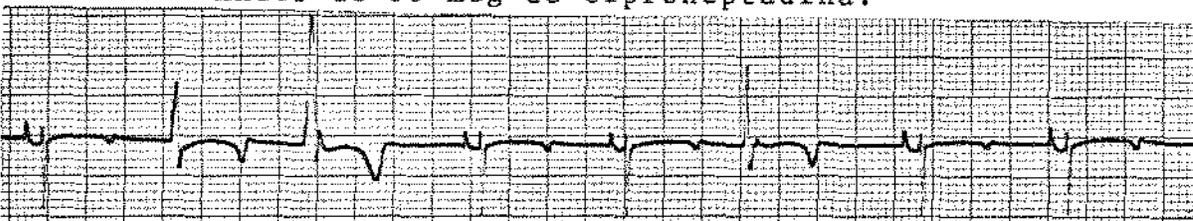
\* P < 0,05

F I G U R A   X I I I

Registro das alterações eletrocardiográficas antes e após a administração de 50 mcg de Ciproheptadina na vigência de 0,5 mg de Hexaclorociclohexano no líquido nutriente perfusor do coração isolado de coelho.



Antes de 50 mcg de Ciproheptadina.



10 minutos após HCH e antes de 50 mcg de Ciproheptadina



1 minuto após 50 mcg de Ciproheptadina.



10 minutos após 50 mcg de Ciproheptadina.



30 minutos após 50 mcg de Ciproheptadina.

## V - D I S C U S S Ã O

Com a dose de 0,5 mg de Hexaclorociclohexano no líquido de perfusão foi possível observar em todas preparações em que se utilizou de início unicamente o HCH uma diminuição significativa tanto do inotropismo como do cronotropismo cardíaco, fato este persistiu durante o período de observação. Como consequência da diminuição da força de contração miocárdica e da frequência cardíaca ventricular verificou-se diminuição significativa do fluxo de perfusão coronariano. Ainda, foi possível observar alterações diversas no registro eletrocardiográfico das arritmias cardíacas devidas à perfusão do HCH como: bradicardia sinusal, diminuição ou aumento da amplitude da onda, inversão ou não da onda T, bloqueio auricular, aumento do intervalo PR, algumas extrasístoles, bloqueio do complexo QRS, e outras alterações do eletrocardiograma.

Por outro lado, pode-se observar em preparação de coração isolado de coelho que este tipo de inseticida organo-clorado (HCH) por suas propriedades de lipossolubilidade, e de ação residual, com preferência de tecido nervoso, provavelmente age sobre as células impulsoras e estímulos cardíacos como sejam os nódulos sinusal e átrio ventricular, o feixe de Hiss e a rede de Purkinge, provocando alterações na condução da atividade elétrica do miocárdio como se pode notar através do eletrocardiograma, assim como, também pode agir nas próprias células cardíacas, sensibilizando-as e alterando o seu metabolismo.

VASSILIEFF, (1975) observou em coelhos quando u

utilizou dose letal de Aldrin (100 mg/kg por via oral) alterações neurológicas que apareciam algumas horas após o começo da intoxicação que se caracterizavam por tremores, aumento da atividade motora como: ataxia, mioclonias, convulsão tônico-clônicas, hipertonia e hipotonia após a crise; parecendo ter esta substância uma atividade imediata estimulante e em seguida uma depressão das atividades do sistema nervoso central. Durante a fase de estimulação observou alterações cardíacas, principalmente taquicardia e algumas extrasístoles, não observando fibrilação ventricular, mesmo na fase final em que ocorria parada respiratória seguida de parada cardíaca, porém sem fibrilação.

Por sua vez, PHILIPS et alii, em 1946, descreveram em cães que a injeção de pequenas quantidades de adrenalina frente ao uso de DDT e de episódios de convulsões produzidas pelo DDT acompanhados de descargas simpáticas de origem central eram capazes de desencadear fibrilação ventricular quase sempre fatal, na dependência de maior ou menor sensibilidade do miocárdio.

Neste trabalho não foi verificada fibrilação ventricular em nenhuma preparação em que se usam o HCH, na dose de 0,5 mg no líquido nutriente perfusor. Entretanto, (dados não descritos) quando foi feito em algumas preparações de coração isolado de coelho a perfusão contínua de adrenalina na dose de 10 mcg/ml/10min e a aplicação de 0,5 mg de HCH verificou-se apenas taquicardia sinusal intensa, mas não fibrilação ventricular. Essa diferença de ação dos inseticidas organo-clorados pode ser devido a sua fórmula estrutural química serem diferentes, sendo a do DDT a que mais se aproxima do clorofórmio, pois o HCH e o Aldrin são moléculas estruturais bastante diferentes, embora to-

das contêm cloro em sua constituição.

PLESTER et alii (1955) demonstrou que a Reserpina reduz os níveis de serotonina (5-HT) endógeno; HOLYBAUER e VOGT (1956), PAASONEN e VOGT (1956) e CARLSSON et alii (1957), demonstraram que os alcalóides da rauwolfia são capazes de liberar nora-drenalina e outras aminas a partir de seus reservatórios. Então, um grande número de pesquisadores mostraram que doses isoladas - de alcalóides de rauwolfia podem causar, durante dias ou semanas depleção de catecolaminas e de 5-HT do cérebro e de pontos periféricos, em animais. A excreção urinária de ácido 5-hidroxiindolacético, que era o principal metabólito da serotonina, aumenta no homem durante o primeiro dia de tratamento com Reserpina, por possível liberação de 5-HT. Dentre os diversos efeitos desagradáveis do uso clínico de Reserpina, está o predomínio de sua ação parassimpatomimética (ou depressão do simpático) como bradicardia.

CHIDSEY et alii em 1962, demonstrou que a Reserpina reduz o conteúdo de catecolamina do miocárdio humano, assim como, numerosas experiências mostraram que a Reserpina e alcalóides relacionadas esgotam os reservatórios de catecolaminas (nora-drenalina e dopamina) e 5-HT em muitos órgãos, inclusive no coração.

No presente trabalho, após a administração de 0,5 mg de HCH no líquido de perfusão do coração isolado de coelho reserpinizado não foi observado diminuição significativa nem de amplitude de contração cardíaca e de frequência cardíaca ventricular, como também, não foi notado alterações de eletrocardiograma, mas apenas uma diminuição significativa do fluxo coronariano. Co-

mo pode-se observar a frequência cardíaca inicial do coração previamente reserpinizado apresentavam-se já uma bradicardia - significativa em relação aos demais não reserpinizados. Portanto, na ausência das catecolaminas e da serotonina o HCH nesta dose usada não produziram alterações esperadas mostrando a existência de certo antagonismo.

Por outro lado, o estudo da administração de 1 mg de Metoclopramida no líquido perfusor do coração isolado de coelho mostrou uma diminuição significativa imediata de 56 por cento da contração cardíaca e de 23 por cento da frequência cardíaca ventricular retornando-se em seguida aos valores normais já aos 5 minutos, para finalmente aumentar em 12 por cento de amplitude, de contração cardíaca aos 30 minutos, embora a frequência cardíaca permanecesse diminuída de 9,6 por cento, não apresentando variações significantes do fluxo coronariano e do eletrocardiograma, a não ser uma ligeira bradicardia inicial. Porém, a administração de 1 mg de Metoclopramida na vigência dos efeitos de HCH não mostrou-se tão eficiente como descrito por RAMOS et alii (1967) que demonstraram os efeitos anti-arritmizantes da Metoclopramida frente as arritmias induzidas pelo Cloreto de bário e pela sícope adrenalina-clorofórmio, pois no presente caso observou-se diminuição significativa da amplitude de contração cardíaca por maior tempo que uma relação ao controle, não retornando aos valores normais de amplitude de contração, de frequência cardíaca e do fluxo coronariano, antes da perfusão do HCH, mostrando que não existe um perfeito antagonismo ante essas drogas.

PETERS et alii verificaram, em 1972, que a administração de dose única de p,p'-DDT (600 mg/kg, por via oral) em ratos provocam um aumento de 44 por cento da concentração do

ácido 5-hidroxiindolacético no sistema nervoso central, sem variação significativa da concentração de serotonina. Por outro lado, quando o p,p'-DDT era dado em ratos pré-tratados pela pargilina (50 mg/kg, por via intra-peritoneal, 30 min antes do inseticida) um aumento de serotonina era observado. Este aumento é significativo como aquele observado no decurso da inibição pela monoaminoxidase. A administração simultânea de p,p'-DDT e de DL-paraclorofenilalamina (300 mg/kg, i.p.) não só facilitou o aumento da quantidade de ácido 5-hidroxiindolacético no cérebro mas também os sintomas neurotóxicos (hiperpirexia, tremores e convulsões). Ao contrário, o DL-6-fluorotriptofano (100 mg/kg por via intra-peritoneal) específico inibindo a síntese de serotonina facilitou o aumento de temperatura dos animais que receberam DDT, assim como, o aumento do ácido 5-hidroxiindolacético urinário mas não foi observado nem tremores e nem convulsões. Os autores sugerem que o p,p'-DDT aumenta o metabolismo da serotonina cerebral, e que a serotonina é ativa na hiperpirexia provocada pelo p,p'-DDT.

Já, em 1972, KAKOVA et alii observaram entre pacientes esquisofrênicos tratados e bem equilibrados que o contacto com inseticidas organo-clorados provocavam reagudização do quadro esquisofrênico, assim como, um aumento significativo de ácido 5-hidroxiindolacético nas urinas destes pacientes.

Em 1973, HRDINA et alii verificaram em ratos que as alterações de efeitos centrais de DDT eram acompanhados por mudança nas concentrações de noradrenalina, 5-hidroxitriptamina e acetilcolina no cérebro, e que tais efeitos são provavelmente secundários à mudança na atividade da descarga neuronal. Ainda, verificaram significativa proteção contra os efeitos da estimulação central pelos depressores centrais especial

mente o fenobarbital.

VASSILIEFF et alii, em 1973, observaram em preparação isolada de íleo de cobaia que o isômero gama do HCH ( 0,5 mg dissolvidas em álcool metílico à 50 por cento) produzia uma contração do íleo em torno de 10 cm, correspondente à contração produzida por 10 mcg de Histamina ou à 1 mcg de Acetilcolina, e que esta contração era completamente bloqueada quando se utilizava 50 mcg de Ciproheptadina ou de Metisergida; entretanto; 50 mcg de Pirilamina e 1 mcg de Sulfato de atropina, não bloqueavam o espasmo produzido pelo inseticida.

Em 1977, LARINI et alii investigou em ratos a influência do inseticida Lindane no metabolismo de 5-hidroxitriptamina e a ação do antagonista Ciproheptadina observando aumento metabólito da 5-hidroxitriptamina na urina, assim como, uma diminuição da toxicidade aguda oral do Lindane nos ratos que receberam Ciproheptadina.

Por outro lado, como a Histamina e a serotonina produzem aumento da contração miocárdica e da frequência cardíaca, pensou-se que o uso de anti-serotonínicos como a Ciproheptadina que antagoniza tanto os efeitos da Histamina como da serotonina pudesse reverter as alterações produzidas pelo HCH no coração.

Verificou-se que após a administração de 50 mcg de Ciproheptadina no líquido de perfusão uma significativa diminuição da amplitude de contração cardíaca durante o período de observação, permanecendo sem alterações a frequência cardíaca ventricular e o registro eletrocardiográfico, embora o fluxo co

ronariano tenha aumentado de modo significativo. Porém, a administração da Ciproheptadina na vigência dos efeitos do HCH não foi observado alterações significantes na amplitude de contração cardíaca mas também não retornou aos níveis anteriores ao uso do HCH. Entretanto, neste grupo experimental foi observado um ligeiro aumento da frequência cardíaca, porém não atingindo a frequência cardíaca primitiva. Também foi notado aumento de fluxo coronariano com o uso da Ciproheptadina, efeito este oposto quando do uso só do HCH que diminuía de maneira significativa o fluxo coronariano, provavelmente por impedir a ação vasodilatadora que os inseticidas organo-clorados possam exercer sobre a parede vascular. Não foi verificadas alterações do eletrocardiograma.

Frente a estes resultados obtidos com o uso de Ciproheptadina na vigência do HCH parece não existir um antagonismo perfeito em coração isolado de coelho da mesma maneira que no estudo de íleo isolado de cobaia. Portanto, continua em aberto a questão para futuros trabalhos a fim de esclarecer qual o mecanismo de ação dos inseticidas organo-clorados sobre o coração, mais especificamente o HCH.

## VI - CONCLUSÕES

1 - O Hexaclorociclohexano administrado na dose de 0,5 mg no líquido perfusor de coração isolado de coelho, produziu diminuição da amplitude de contração cardíaca da frequência cardíaca ventricular, do fluxo coronariano e arritmias cardíacas.

2 - O Hexaclorociclohexano administrado na dose de 0,5 mg, no líquido perfusor de coração isolado de coelho previamente reserpinizado, não alterou de modo significativo a amplitude de contração cardíaca, a frequência cardíaca ventricular e o traçado eletrocardiográfico, mostrando existir certo antagonismo.

3 - A Metoclopramida administrada na dose de 1 mg, no líquido perfusor de coração isolado de coelho, na vigência dos efeitos do Hexaclorociclohexano, não reverteu os efeitos tóxicos do inseticida sobre o coração.

4 - A Ciproheptadina administrada na dose de 50 mcg, no líquido perfusor de coração isolado de coelho, na vigência dos efeitos do Hexaclorociclohexano, foi observado parcial antagonismo dos efeitos tóxicos do inseticida sobre o coração.

## VII - R E S U M O

No presente trabalho, pretendeu-se elucidar o provável antagonismo dos efeitos tóxicos do Hexaclorociclohexano pela Reserpina, Metoclopramida e Ciproheptadina, sobre o coração isolado de coelho. Para esta finalidade utilizou-se 67 preparações de corações isolados de coelhos, em perfusão de Ringer-Locke, arejado com oxigênio e a temperatura de 37°C.

O Hexaclorociclohexano adicionado na dose de 0,5 mg ao líquido nutriente de perfusão produziu diminuição da amplitude de contração cardíaca, da frequência cardíaca ventricular, do fluxo coronariano e arritmias cardíacas mas não fibrilação ventricular. Estas alterações foram parcialmente bloqueadas quando se fazia a reserpinização prévia 24 horas antes dos animais em estudo a serem utilizados. O uso da Metoclopramida (dose de 1 mg) como antiarrítmico eficaz na síncope adrenalina clorofórmio não se mostrou eficiente em reverter os efeitos tóxicos sobre o coração do Hexaclorociclohexano. Com a Ciproheptadina (dose 50 mcg) utilizada na vigência dos efeitos tóxicos do Hexaclorociclohexano foi observado a existência de um antagonismo parcial das ações tóxicas do inseticida em questão sobre o coração. Frente a estes resultados de alterações cardíacas produzidas pelo Hexaclorociclohexano e pelo fato de serem bloqueadas pela reserpinização prévia e pela Ciproheptadina pressupõe-se que esteja envolvido mecanismo de hipersensibilizações dos receptores adrenérgicos e serotoninínicos.

## VIII - REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- CARLSSON, A.; ROSENGREN, E.; BERTLER, A. and NILSSON, J. - Effect of reserpine on the metabolism of catecholamines. In, Psychotropic drugs. (GARATTINI, S. and GHETTI, V., Editors) Elsevier, Amsterdam, 1957.
- CHIDSEY, C.A.; BRAUNWALD, E. and MORROW, A.G. - Reserpine and noradrenaline stores. Lancet, 2: 458-459, 1962.
- DEICHMANN, W.B. and MACDONALD, W.E. - Organo chlorine pesticides and human health. Id Cosmet Toxicol., 9: 91-103, 1971.
- DEICHMANN, W.B. - Toxicology of DDT and related chlorinated hydrocarbon pesticides. J. Occup. Med., 14: 285-292, 1972.
- HAYES, W.J. - Pharmacology and toxicology of DDT. In, the insecticide dichlorodiphenyl trichloroethane and its significance - Vol.2, pp. 11-247, (MILLER, P., ed.) Birkhauser Basel, 1959 - (685 references).
- HAYES, W.J. - Pesticides and human toxicity. - Ann. N. Y. Acad. Sci., 160: 40-54, 1969 - (81 references).
- HRDINA, P.D.; SINGHAL, R.L.; PETERS, D.A.V., and LING, G. M. - Some neurochemical alterations during acute DDT poisoning. - Toxicol. appl. Pharmac., 25: 276-288, 1973.

- HOLYBAUER, M. and VOGT, M. - Depression by reserpine of the noradrenaline contraction in the hypothalamus of the cat. - J. Neurochem., 1: 8-11, 1956.
- KALOYANOVA-SIMEONOVA, F. e FOURNIER, E.- Les pesticides et l'homme (Etude générale de la toxicologie humaine des pesticides modernes) - Colletions de Médecine Légale et de Toxicologie Médicale - nº 59 - 1971, MASSON & CIA., Ed., 163 pag.
- KRASNYUK, E.P. - Modification électrocardiographiques chez des personnes travaillant avec des insecticides organochlorés. - Sovetsk. Med., 28 (9): 134-137, 1964.
- LARINI, L.; SALGADO, E.E.T.; CAMARGO, R.T.; CAMARGO, L.A.A. and VASSILIEFF, I. - Efeito da Ciproheptadina, antagonista da 5-hidroxitriptamina, sobre a ação tóxica do Lindane. - Anais de Farmácia e Química de São Paulo, 17 (Supl.):66, 1977.
- LEVY, A.G. - The exciting causes of ventricular fibrillation in animals under chloroform anesthesia. Heart, 4: 319-323, 1913.
- PAASONEN, M.K. and VOGT, M. - The effects drugs on the amounts of substance P and 5-hydroxytryptamine in mammalian. - J. Physiol., 131: 617-626, 1956.
- PETERS, D.A.V.; HRDINA, P.D.; LINGHAL, R.L. and LING, G.M.- The role of brain serotonin in DDT - induced hyperpyrexia. - J. Neurochem., 19: 1131-1136, 1972.

- PHILIPS, F.S.; GILMAN, A. and CRESCITELLI, F.M. - Studies on the pharmacology of DDT (2,2 bis-para-chlorophenyl-1,1,1 trichloroethane). II - The sensibilization of the myocardium to sympathetic stimulation during acute DDT intoxication. - J. Pharmac. Exp. Ther., 86: 222-228, 1946.
- PLESTSCHER, A.; SHORE, P.A. and BRODIE, B.B. - Serotonin release as a possible mechanism of reserpine action. Science, 122: 374-375, 1955.
- RAMOS, A.O.; BASTOS, W.P. and SAKATE, M. - Influence of metoclopramide in experimental arrhythmias induced by barium or by chloroform and adrenaline. - Med. Pharmacol. Exp., 17, (5): 385-390, 1967.
- SELL, J.L. and DAVISON, K.L. - Changes in the activities hepatic microsomal enzymes caused by DDT and dieldrin. - Fedn. Proc. Fedn. Am. Socs. Exp. Biol., 32: 2003-2009, 1973.
- SOLLMANN, T.A. - A Manual of Pharmacology - 8 th Ed.; W.B. SAUNDERS, Co., Philadelphia, 1966, In: Farmacologia - Manual Litter, 4<sup>a</sup> Ed. Buenos Aires, El Ateneo, 1971 - Cap. 45, p. 1419-1426.
- SYMPOSIUM (various authors) Biological effects of pesticides in mammalian systems. - Ann. N.Y. Acad. Sci., 160: 1-946, 1969.
- VASSILIEFF, I.; LARINI, L. and VASSILIEFF, V.S. - Action of isomer gama of the BHC and antagonism by drugs antitriptaminias in ileum isolated of guinea-pig. - III Jornada Científica da Faculdade de Ciências Médicas e Biológicas de Botucatu, 3:214-215, 1973.

VASSILIEFF, I. - Contribution à l'étude du mécanisme antagoniste des antiserotonines dans l'intoxication par l'aldrine sur le plan électroencéphalographique et le magnésium plasmatique chez le lapin. "Memoire" para obtenção do título de Assistente Estrangeiro da Faculdade de Medicina Lariboisière-Saint-Louis da Universidade de Paris VII - 1975.