

QUESTIONANDO O DESVIO DO FLUXO CORONÁRIO ATRIBUÍDO AO DIPIRIDAMOL

OTONI MOREIRA GOMES*

Foram estudados dez cães mestiços, com pesos variáveis entre 12 e 21 Kg, submetidos à anestesia geral (pentobarbital sódico - 33mg/Kg de peso corporal), ventilação controlada e toracotomia mediana ventral.

Aberto o pericárdio, um sensor eletromagnético de fluxo (Statham) foi adaptado na aorta ascendente. A artéria coronária descendente anterior foi ligada imediatamente abaixo da emergência do primeiro ramo diagonal e um cateter de calibre adequado introduzido naquela artéria imediatamente abaixo da ligadura.

As seguintes variáveis foram controladas: EGG, fluxo arterial sistêmico, fluxo retrógrado coronário (colateral) e variações tensionais na aorta e na artéria descendente anterior após a ligadura (pressão coronária colateral).

Todos os registros foram realizados imediatamente após a obstrução coronária (t), 5 (t) e 15 (t) minutos após a administração de 10,0 mg de dipiridamol e 5 (t), 15 (t) e 30 (t) minutos após injeção⁰ adicional de 10,0 mg de dipiridamol.

Os resultados obtidos demonstram aumento do débito sistêmico, com variação estatisticamente significativa do fluxo coronário colateral ($p < 0,05$), nos períodos estudados após administração de dipiridamol. A diminuição da pressão coronária colateral, entretanto, em todos os períodos, foi proporcional à redução da pressão arterial sistêmica.

Os resultados obtidos sugerem que as modificações do fluxo coronário colateral se correlacionam com variações agudas da pressão arterial periférica, decorrentes da injeção endovenosa rápida do dipiridamol, não dependendo do fenômeno de desvio circulatório ("steal effect").

As propriedades coronariodilatadoras e antitrombóticas do dipiridamol foram pioneiramente, descritas por Elliot¹ e Emmons e Col.², respectivamente, tendo o medicamento, sistematicamente, integrado grande parte das prescrições cardiológicas para coronariopatas, nos últimos 10 anos.

Nesta mesma década, o dipiridamol também foi administrado a grande número de nossos pacientes, tanto no pré quanto no pós-operatório, sem que fossem constatadas manifestações clínicas ou laboratoriais de insuficiência coronária, atribuíveis ao medicamento.

Recentemente, entretanto, alguns autores enfaticamente^{3,4} tendem a contra-indicar seu uso em doentes com coronariopatia obstrutiva, sob alegação de que a droga induziria fenômeno de derivação do fluxo ("steal effect"), determinando isquemia miocárdica.

A presente investigação analisa, em bases experimentais, a influência do dipiridamol no fluxo coro-

nário colateral, durante isquemia aguda do miocárdio.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram estudados 10 cães mestiços, com pesos variáveis entre 12 e 21 Kg, anestesiados (pentobarbital sódico 33 mg/Kg), mantidos em ventilação controlada e submetidos à toracotomia mediana ventral.

Aberto o pericárdio, um sensor eletromagnético de fluxo (Statham) foi instalado na aorta ascendente.

A artéria coronária descendente anterior (DA) foi ligada imediatamente após a emergência do primeiro ramo diagonal. e um cateter de calibre apropriado introduzido à jussuante (fig. 1).

As seguintes variáveis foram controladas: ECG, fluxo arterial sistêmico, fluxo coronário retrógrado

Trabalho realizado no Serviço de Cardiologia de Cirurgia Torácica e Cardiovascular do Hospital das Clínicas da UF-MG. – Professor-Titular do Departamento de Cirurgia da FM-UFMG - Cirurgia Torácica e Cardiovascular.

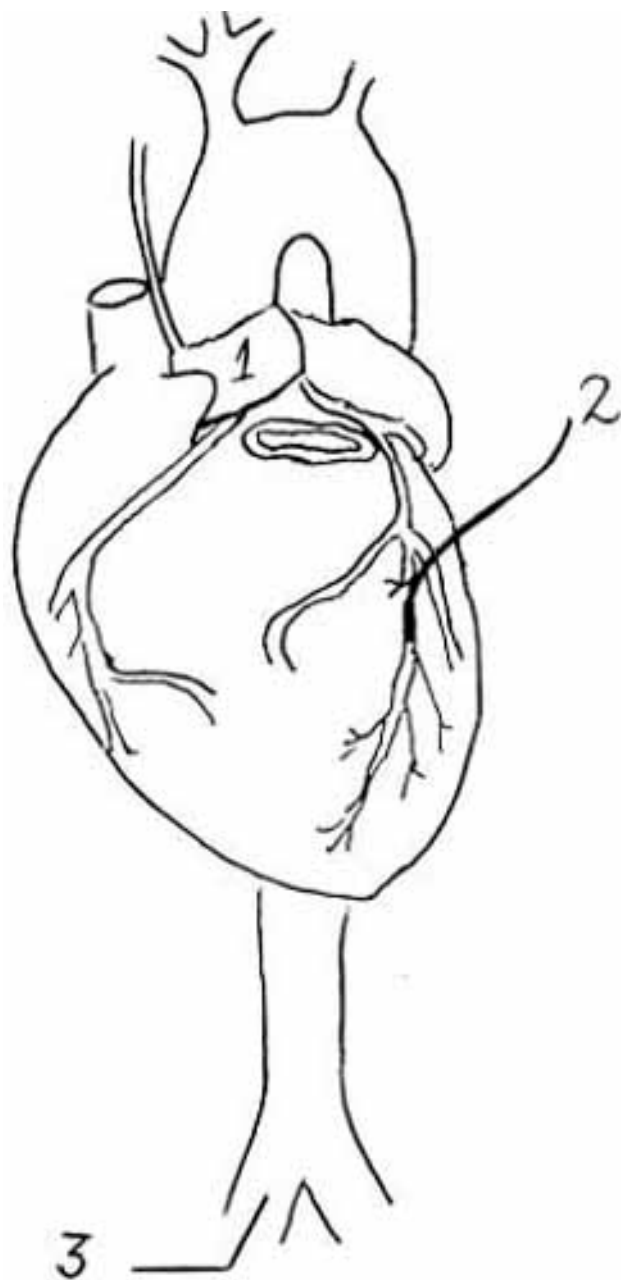


Fig.1 - Esquema da preparação; 1) sensor de fluxômetro; 2) cateter na artéria descendente anterior, abaixo da ligadura; 3) cateter na artéria femoral.

(colateral), variações tensionais sistêmica (femoral) e coronária colateral.

Todas essas medidas foram obtidas nos seguintes períodos: t_0 - imediatamente após ligadura da DA (t_0), 5 (t_1) e 15 (t_2) minutos após injeção endovenosa de 10mg de dipiridamol, 5 (t_3), e 15 (t_4) e 30 (t_5) minutos após nova injeção endovenosa de 10 mg de dipiridamol.

Foram controlados também, a intervalos horários, as variações do pH, pCO₂ e "BE", sendo os desvios eventualmente ocorridos prontamente corrigidos por modificação da ventilação e/ou administração de bicarbonato de sódio.

Os resultados obtidos foram submetidos à análise em computador Hewlett-Packard.

RESULTADOS

Todos os animais suportaram a experiência programada sem ocorrência de choque cardiogênico ou parada cardíaca, no período considerado.

Os quadros I a IV mostram os valores obtidos de cada variável nos períodos considerados.

A análise estatística demonstrou serem, significantes ($p < 0,05$) as variações ocorridas no fluxo coronário colateral, após administração do dipiridamol.

QUADRO I - Fluxo coronário retrógrado (colateral) (ml/min).

Cão n.º	t_0	t_1	t_2	t_3	t_4	t_5
1	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,1
2	1,0	1,1	1,1	1,5	1,0	1,1
3	2,4	1,5	1,6	1,7	1,5	1,6
4	1,4	1,2	1,2	1,0	1,1	1,2
5	0,9	0,9	0,8	0,8	0,6	0,9
6	1,6	1,0	1,1	0,8	1,0	1,4
7	0,6	0,6	0,9	0,6	0,9	1,0
8	1,0	0,9	1,1	0,8	1,1	1,4
9	0,9	0,7	0,8	0,8	0,8	0,9
10	1,2	1,0	1,1	0,9	1,2	1,1
Média	1,30	1,09	1,17	1,09	1,12	1,21
Desvio padrão	0,56	0,41	0,37	0,47	0,39	0,44

QUADRO II - Fluxo sistêmico (l/min).

Cão n.º	t_0	t_1	t_2	t_3	t_4	t_5
1	1,4	1,5	1,4	1,1	1,0	0,9
2	1,4	1,1	1,1	1,1	1,5	1,4
3	1,2	1,4	1,4	1,5	1,5	1,5
4	1,5	1,7	1,6	1,6	1,7	1,5
5	1,3	1,3	1,3	1,1	0,9	1,0
6	1,7	1,6	1,5	0,6	0,6	0,8
7	0,6	0,6	1,3	1,1	1,0	1,1
8	1,3	2,0	2,1	2,4	2,2	1,5
9	1,9	1,8	1,8	1,9	1,9	2,0
10	1,4	1,5	1,5	1,6	1,4	1,2
Média	1,37	1,45	1,50	1,39	1,37	1,29
Desvio padrão	0,34	0,39	0,28	0,52	0,49	0,36

A relação entre fluxo coronário retrógrado e o fluxo sistêmico manteve-se praticamente mantido: 0,09% (t_0), 0,08% (t_1), 0,08% (t_2), 0,08% (t_3), 0,08% (t_4) e 0,09% (t_5).

O gráfico 1 apresenta o fluxo sistêmico e o coronário nos diversos momentos do estudo.

O gráfico 2 apresenta a pressão arterial média sistêmica, a pressão coronária retrógrada e o fluxo coronário colateral, em diversos momentos da pesquisa.

QUADRO III – Pressão arterial (femoral) média (mmHg)

Cão n.º	t ₀	t ₁	t ₂	t ₃	t ₄	t ₅
1	88	82	83	80	82	79
2	92	67	71	61	66	65
3	95	41	69	54	77	72
4	99	87	88	70	73	80
5	135	110	118	97	102	116
6	63	52	55	60	57	64
7	140	91	102	52	75	82
8	102	88	91	70	95	100
9	109	94	98	92	95	99
10	117	87	109	95	103	108
Média	104	79,9	88,4	73,1	82,5	86,5
Desvio padrão	22,7	20,7	19,5	17,0	15,7	18,2

QUADRO IV – Pressão arterial coronária colateral (retrógrada) média (mmHg)

Cão n.º	t ₀	t ₁	t ₂	t ₃	t ₄	t ₅
1	48	46	47	45	46	46
2	55	32	44	43	43	43
3	38	22	34	27	34	37
4	39	42	40	30	42	47
5	25	23	23	12	34	23
6	29	21	23	20	22	26
7	29	21	23	16	21	21
8	68	45	49	32	47	53
9	20	12	19	18	18	18
10	39	29	34	27	34	40
Média	39,0	29,3	33,6	24,0	34,1	35,4
Desvio padrão	14,7	11,7	11,1	13,3	10,7	12,4

DISCUSSÃO

A primeira demonstração da correlação entre vasodilatadores, aumento do fluxo coronário global e desvio ou diminuição do fluxo da circulação colateral (“steal phenomenon”) coube a Winbury e

col.⁵. Suas observações, confirmadas por Fan e McGregor^{6,7}, em 1964 e 1968, evidenciaram que os dilatadores atuantes em vasos proximais (sistema de condutância, como a nitroglicerina, aumentavam homogeneamente a perfusão miocárdica. Já os vasodilatadores atuantes na circulação terminal (sistema de resistência), como o dipiridamol, predisporiam a fenômenos de desvios (“steal”) da área isquêmica para a normal, posto que a própria isquemia já manteria total vasodilatação coronária, vindo o medicamento a atuar apenas na área normal.

Embora Rees e Redding⁸, em 1967, tenham encontrado em pesquisa com radioisótopos (xenônio 133) melhoria da perfusão coronária colateral, com administração do dipiridamol, os estudos de Watanabe e col.⁹, em 1972, concluíram pela ineficácia da droga em diminuir a extensão da necrose provocada por obstrução coronária experimental.

Becker¹⁰ encontrou aumento do fluxo retrógrado por circulação colateral, após oclusão de apenas uma artéria coronária. Relatou que o dipiridamol

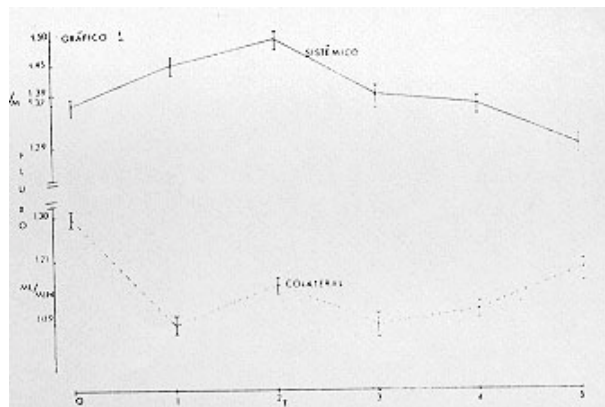


Gráfico 1 – Fluxo sistêmico e fluxo coronário colateral conforme o momento do estudo.

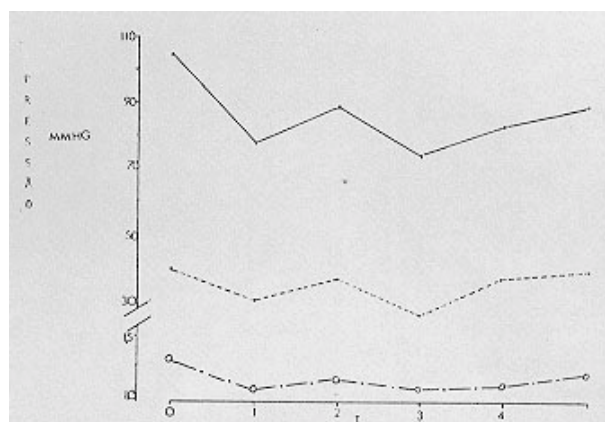


Gráfico 2 – Pressão arterial média sistêmica (-), pressão coronária colateral (—) e fluxo coronário colateral (-.-) conforme o momento do estudo.

restringiria o fluxo colateral apenas quando as outras artérias, responsáveis pela manutenção desse fluxo, também estivessem estenosadas.

Tauchert e col.^{apud 11} verificaram que a injeção endovenosa do dipiridamol desencadeava crise anginosa em coronariopatas, instituindo esse teste do dipiridamol como elemento diagnóstico da doença. Doring e Gunther¹¹ discordam quanto à explicação do achado pelo fenômeno de “steal”, mas não esclarecem completamente o problema.

Roberts e col.¹² reativam a discussão sobre o tema, demonstrando que o dipiridamol efetivamente contribui para a redução da área de infartos experimentais.

Na presente investigação, a interpretação dos resultados parece elucidar grande parte das questões acima estabelecidas.

Verificou-se que o fluxo sistêmico aumentou de 1,37 l/min (t₀) para 1,45 l/min (t₁) (gráfico 1) do fluxo coronário mostrou variação¹ estatisticamente significativa. A relação entre o fluxo coronário e o sistêmico de 0,09% (t₀) declinou para 0,08% (t₁). Entretanto, as pressões⁰ arteriais médias, sistêmica¹ e coronária colateral, declinaram proporcionalmente de 104 e 39 para 77 e 29 mmHg, respectivamente, em t₀

e t Provavelmente, a diminuição da pós-carga pela vasodilatação periférica, induzida pelo dipiridamol, facilite o aumento do fluxo sistêmico. A diminuição da pressão arterial, entretanto, com repercussão direta na circulação coronária, teria impedido o aumento do fluxo colateral.

Fato notável, entretanto, é que, apesar da repetição da dose de dipiridamol, 30 min após (t), o fluxo sistêmico declina para 1,29 l/min e a relação fluxo sistêmico/fluxo coronário retorna ao valor inicial (0,09%). Nesse momento, as pressões arteriais médias, periférica e coronária colateral aumentam seus valores para 87 e 35 mmHg, respectivamente.

Verifica-se, dessa forma, que o efeito do dipiridamol, mesmo administrado rapidamente e em doses excessivas, foi de relativamente curta duração quanto à vasodilatação e aumento do fluxo sistêmico. Por outro lado, foi também manifesta a correlação entre a pressão sistêmica e a coronária retrógrada, notando-se a estreita relação entre o fluxo coronário colateral e tais variações da pressão (gráfico 2).

A julgar por esses resultados, o mecanismo que impede o aumento do fluxo colateral, sob ação do dipiridamol, é a diminuição da pressão arterial, da qual depende, vitalmente a microcirculação anastomótica e não o efeito "steal". Esclarecem-se ainda, nesse raciocínio, os resultados de Becker¹⁰, mostrando diminuição do fluxo colateral, quando existem outras artérias subocluídas, também com vazão "pressão-dependente".

Como o efeito hipotensor é de curta duração e o antitrombótico é duradouro, justificam-se os dados experimentais de diminuição de área infartada, mesmo quando não se comprove aumento da circulação colateral. Entretanto, cumpre ressaltar que mesmo durante a fase aguda da ação da droga, nos modelos de oclusão arterial única, pequena diminuição do fluxo coronário, eventualmente manifesta, pode estar plenamente compensada pela redução do consumo de oxigênio, devido à diminuição do índice tensão/tempo.

Os resultados desta investigação encontram-se ainda em flagrante consonância com a vasta experiência clínica de administração oral do dipiridamol, condição na qual seu efeito se estabelece: (a) de maneira lenta e gradual (b) sem variação tensional notável e (e) inclusive com débito cardíaco estável, mantendo ação antitrombótica, sem provocar fenômenos isquêmicos e anginosos clínica ou laboratorialmente demonstráveis.

SUMMARY

Dipyridamole, originally presented and still world-wide used as a coronary vasodilator and enhancer

of coronary collateral circulation, has lately been thought to provoke regional worsening of coronary flow in ischemic areas of the myocardium, due to a "flow stealing effect". In ten dogs, after anesthesia and thoracotomy, a Statham flowmeter was placed in the ascending aorta. The left anterior descending coronary artery (LAD) was ligated and a catheter introduced distally to the occlusion. The following parameters were studied: ECG, systemic arterial flow (SAF) and pressure (SP), collateral-retrograde coronary flow (CCF) and pressure (CCP) measured by the catheter placed in the LAD. These data were studied 5 and 15 minutes after I.V. administration of dipyridamole (10 mg) and 5, 15 and 30 minutes after a second equal dose of the drug. The SAF increased ($p < 0.05$), and, the CCF also changed ($p < 0.05$). The CCP decreased in proportion with the decrease of SP. But there were no statistical differences between the first (control) and last results of all the parameters studied. It is concluded that the variations of CCF after the injection of the drug depend on transitory acute changes of SP, and not on the "stealing effect" phenomenon.

REFERÊNCIAS

1. Elliot, E. C. - The effect of persantin on coronary flow and cardiac hemodynamics, *Can. Med. Assoc. J.* 85: 469, 1961.
2. Emmons, P. R.; Harrison, M. J. G.; Honour, A. J.; Mitchell, J. R. A. - Effect of pyrimidopyrimidine derivative on thrombus formation in the rabbit. *Nature*, 208: 255, 1965.
3. Haft, J. I. - Role of blood platelets in coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.* 43: 1197, 1979.
4. Mehta, J. Mehta, P. - Status of antiplatelet drugs in coronary heart disease. *JAMA*, 241: 2646, 1979.
5. Winbury, M. M.; Howe, B. B.; Hefner, M. A. - Effects of nitrates and other coronary dilators on large and small coronary vessels: an hypothesis for the mechanism of nitrates. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 168: 70, 1960.
6. Fam, W. M.; McGregor, M. - Effect of coronary vasodilator drugs on retrograde flow in areas of chronic myocardial ischemia. *Circ. Res.* 15: 449, 1964.
7. Fam, W. M.; McGregor, M. - Effect of nitroglycerin and dipyridamole on regional coronary resistance. *Circ. Res.*, 22: 649, 1968.
8. Rees, J. R.; Redding, V. J. - Effects of dipyridamole on anastomotic blood flow in experimental myocardial infarction. *Cardiovasc. Res.* 1: 179, 1967.
9. Watanabe, T.; Shintani, F.; Fu, W.; Kato, K.; Koyama, S - Failure of dipyridamole (persantin) in reducing the infarct size following experimental coronary occlusion. *Jpn Heart J.* 13: 512, 1972.
10. Becker, L. C. - Conditions for "coronary steal" with dipyridamole. *Am. J. Cardiol.* 37: 120, 1976.
11. Doring, D.; Gunther, B. - Zur theorie und kritik des sog Steal effektes durch koronardilatatoren vom Typ des dipyridamols. *Z. ges. inn. Med. Jahrg.* 33: 768, 1978.
12. Roberts, A. J. Jacobstein, J. G.; Cipriano, P. R.; Alonso, D.; Combes, J. R.; Gay, W. A. - Effectiveness of dipyridamole in reducing the size of experimental myocardial infarction. *Circulation*, 61: 228, 1980.