

VASODILATADORES E CIRCULAÇÃO CORONÁRIA COLATERAL. I. DIPIRIDAMOL. ESTUDO EM CORAÇÃO ISOLADO

OTONI MOREIRA GOMES, JOÃO VIEIRA DUARTE, RICARDO GONTIJO, SÉRGIO S. HIGA, ERNESTO L. C. MONTEIRO

Em 8 cães anestesiados, foram estabelecidas preparações coração-pulmão isoladas, mantendo-se a resistência periférica para assegurar pressão arterial média constante (PA) de 80mmHg. A artéria coronária descendente anterior (DA) foi ligada e um cateter introduzido distalmente. Foram controlados fluxo sistêmico (FS), EGG e fluxo colateral (FCCo), medido pelo cateter na DA. Essas variáveis foram estudadas antes e 5, 15 e 30 min depois da injeção de 10mg de dipiridamol.

Os resultados obtidos demonstram que, mantendo-se a PA em 80 mmHg, o fluxo coronário permanece constante ($p < 0,01$) mesmo na vigência de variações do fluxo sistêmico de 30 a 50% do controle.

Na presente investigação, não foi possível constatar o fenômeno "steal effect" descrito para o dipiridamol.

Haft, em 1979¹, concluiu que o uso de coronariodilatador na isquemia coronária, principalmente de dipiridamol, induziria ao fenômeno de roubo de fluxo (steal effect) para área miocárdica normal, agravando a isquemia a jusante da obstrução.

Em investigação recente², observou-se que, durante administração endovenosa do dipiridamol, a variação do fluxo coronário colateral coincidiu com a alteração da pressão arterial sistêmica e coronária colateral, sugerindo outra interpretação farmacodinâmica para o fenômeno.

A presente investigação estuda o efeito do dipiridamol na circulação coronária colateral de corações isquêmicos isolados, em preparação coração-pulmão, com manutenção constante da pressão arterial.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram estudados seis cães mestiços, com pesos variáveis entre 11 e 18 Kg, anestesiados (thionembital + alfatesin), mantidos em ventilação controlada e submetidos à toracotomia mediana ventral.

Aberto o pericárdio, exposto o coração, os vasos da base foram dissecados e isolados, sendo estabelecida preparação coração-pulmão, conforme técnica anteriormente descrita³.

Estabilizada hemodinamicamente a preparação coração-pulmão, com circuito de resistência periférica adaptada para

manter constante a pressão intracoronária de 80 mmHg (fig. 1), a artéria coronária descendente anterior (DA) foi ligada (imediatamente após a emergência do primeiro ramo diagonal) e um cateter introduzido a jusante em extensão de 5mm.

As seguintes variáveis foram controladas: 1) pressão arterial média na aorta ascendente; 2) fluxo arterial sistêmico, medido pelo retorno venoso para o átrio direito, excluindo, assim, a fração correspondente ao fluxo arterial coronário e 3) fluxo coronário colateral (retrógrado), medido com auxílio do cateter introduzido na DA, após a ligadura.

Essas variáveis foram controladas nos seguintes momentos: t (imediatamente após a ligadura da DA), t₁, t₂, t₃, t₄, t₅, t₆ (1, 5, 10, 30 e 45 min após a injeção de 10mg² de dipiridamol no átrio direito).

Em dois animais (4 e 6), terminadas as determinações programadas, procedeu-se ainda ao estudo da correlação entre variações da pressão arterial média na aorta e as dos fluxos sistêmico e coronário colateral. Para baixar a pressão média nesses casos, bastou modificar a resistência no circuito dito sistêmico da preparação coração-pulmão. As modificações do fluxo sistêmico (FS) foram conseguidas modificando-se o volume sanguíneo circulante.

Os resultados obtidos foram submetidos a análise estatística.

Trabalho realizado no Depto. de Cirurgia (Cirurgia Torácica e Cardiovascular) da Faculdade de Medicina da UFMG.

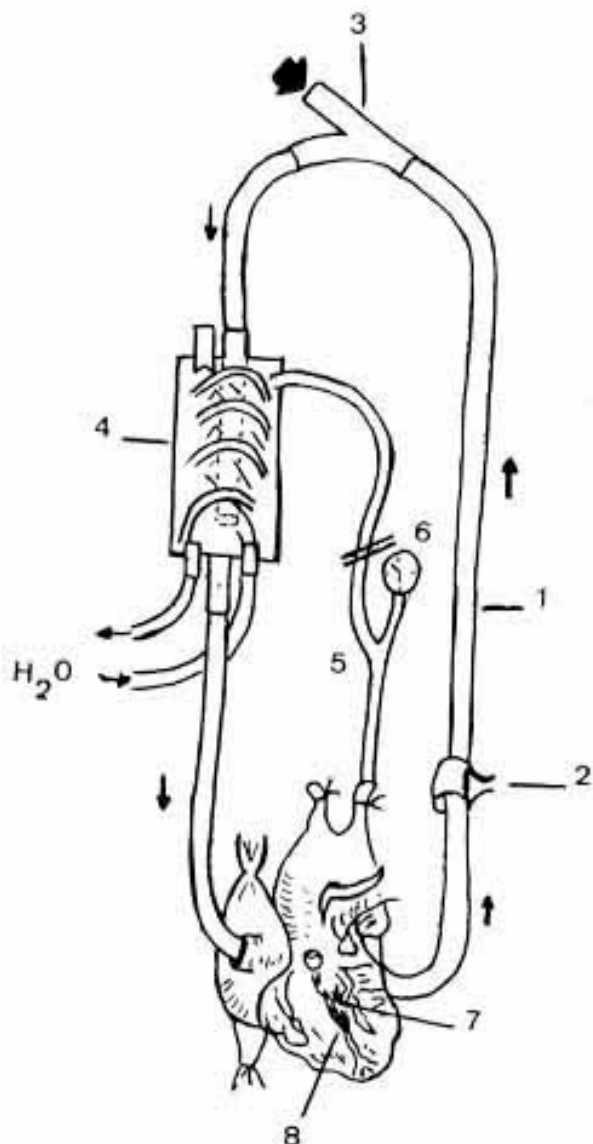


Fig. 1 - 1) Circuito de resistência periférica; 2) suporte de fixação; 3) controle de resistência periférica; 4) reservatório com termopermutador; 5) controle de pressão arterial; 6) manômetro; 7) ligadura da artéria descendente anterior; 8) cânula na parte distal da DA.

RESULTADO

Todos os procedimentos técnicos programados puderam ser realizados, mantendo os corações batimentos espontâneos até o final das experiências. Além do dipiridamol, nenhuma medicação vasoativa ou cardiotônica precisou ser utilizada.

O quadro I apresenta os dados referentes às variações do fluxo dito sistêmico da preparação coração-pulmão. Foi estatisticamente significativa ($p < 0,05$) a diferença entre os valores médios de t_1 e t_6 .

A variação do fluxo coronário colateral é apresentada no quadro II. Nota-se a presença de fluxo médio de 2,0 ml/

QUADRO I - Fluxo sistêmico (ml/min), excluído fluxo arterial coronário, nos diversos momentos da investigação.

Cão N.º	Momentos					
	t_1	t_2	t_3	t_4	t_5	t_6
1	280	280	320	270	380	230
2	410	400	360	420	400	320
3	260	260	260	180	160	190
4	320	300	300	340	310	200
5	300	300	300	200	200	100
6	200	225	225	132	160	130
Média	295	294	294	257	252	195
D.P.	63,7	53,9	42,9	98,68	87,26	70,89

min, com variações entre 2,03 e 2,10 ml/min, nos diferentes períodos, sem significância estatística ($p > 0,5$).

QUADRO II - Fluxo coronário colateral (retrógrado) (ml/min) de acordo com o momento da investigação.

Cão N.º	Momentos					
	t_1	t_2	t_3	t_4	t_5	t_6
1	2,2	2,2	2,0	2,2	2,2	2,2
2	1,8	2,0	1,8	1,8	1,8	1,8
3	2,2	2,2	2,3	2,0	2,2	2,2
4	1,8	1,8	1,8	1,8	1,5	1,8
5	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	3,0
6	2,0	2,0	2,0	2,2	2,3	2,0
Média	2,0	2,03	2,0	2,0	2,0	2,1
D.P.	0,16	0,14	0,17	0,16	0,20	0,41

A pressão arterial média na aorta ascendente manteve-se continuamente em 80 mmHg.

O quadro III apresenta dados relativos ao FS e ao fluxo coronário colateral (FCCo) e à pressão arterial média (pAm) na aorta. Nota-se que o FCCo variou no mesmo sentido que a pAm, não se alterando, entretanto, quando o FS passou de 200 para 140 ml/min, mantida a pAm em 80 mmHg.

O mesmo fenômeno ocorreu no cão 6 (quadro IV).

QUADRO III - Fluxo sistêmico (FS), fluxo coronário colateral (FCCo) e pressão arterial média (PAm) na aorta (cão n.º 4).

PAm mmHg	PS ml/min	FCCo ml/min
80	200	2,0
40	210	0,6
80	140	2,1

QUADRO IV - Fluxo sistêmico (FS), fluxo coronário colateral (FCCo) e pressão arterial média (PAm) na aorta (cão n.º 6).

PAm mmHg	PS ml/min	FCCo ml/min
80	130	2,0
50	190	1,1
80	80	2,0

DISCUSSÃO

Elliot ⁴ em 1961, e Emmons e col. ⁵, em 1965, descreveram as propriedades coronariodilatadoras e an-

titrombóticas do dipiridamol. Nas últimas duas décadas, o medicamento tem sido usado amplamente em todo o mundo.

Recentemente, entretanto, algumas investigações têm sido divulgadas, cujos resultados são conflitantes.

Fam e McGregor ⁶, em 1968, concluíram que drogas vasodilatadoras atuantes em circulação terminal, como o dipiridamol, induziam a desvio de fluxo sanguíneo da área isquêmica, já completamente dilatada pela hipoxia, para a zona normal, cuja capacitância seria aumentada pela droga.

Tauchert e col. ^{apud 7}, em 1976, demonstraram que a injeção endovenosa do dipiridamol provocava a crise anginosa em coronariopatas, instituindo o teste com a droga para diagnóstico dessa doença. Haft ¹, em 1979, desaconselhou o uso do dipiridamol em coronariopatas, pelo risco de acentuação da isquemia miocárdica.

Essas conclusões não se coadunam com a melhora dos sintomas dos pacientes em tratamento com administração oral do dipiridamol em nossa instituição, bem como na grande maioria dos centros cardiológicos nacionais e estrangeiros.

Rees e Redding ⁸ em 1967, por outro lado, em pesquisa com radioisótopos (xenônio 133) constataram melhora da perfusão coronária colateral com uso do dipiridamol. Roberts e col. ⁹, em 1980, constataram redução das áreas de infartos experimentais nos animais tratados com a droga.

Estudo realizado em 1982 ² demonstrou que as variações do fluxo coronário colateral correlacionam linearmente com as variações da pressão sistêmica e coronária, sugerindo outra explicação para o aparecimento da angina em coronariopatas tratados com dipiridamol por via venosa.

Romeo e col. ¹⁰ em 1984, estudando pacientes com doença coronária, angiograficamente confirmada, analisaram cintilografias cardíacas repetidas e concluíram que, de 13 pacientes recebendo dipiridamol oral ou endovenoso, apenas 1 mostrou resposta isquêmica durante a injeção endovenosa. Em todos os casos de administração oral e em 12 de venosa, comprovou-se melhora da perfusão miocárdica.

Os resultados da presente investigação parecem esclarecer os resultados contrastantes dos estudos acima referidos.

De fato, pode-se notar que a manutenção da pressão de perfusão coronária constante possibilitou injeção endovenosa do dipiridamol, sem alteração do FCCo. Por outro lado, os resultados obtidos nos cães 4 e 6 (quadros III e IV) comprovam que a circulação colateral é dependente da pressão. Dessa forma, o dipiridamol, quando administrado por via venosa, induz à hipotensão arterial por vasodilatação que, diminuindo a pós-carga, aumenta o débito cardíaco. A redução da pressão de perfusão coronária, entretanto, reduz o FCCo que precisa atingir a zona isquêmica por circuito vascular de pequeno calibre e

relativamente mais longo que o normal. Como na administração oral do dipiridamol o efeito hipotensor praticamente não existe, a circulação coronária colateral não é prejudicada e inclusive melhora ⁸.

Os resultados da presente investigação, analisados em contraste com os de pesquisas anteriores, sugerem que o dipiridamol não provoca fenômeno de desvio circulatório coronário ("steal effect").

SUMMARY

Eight mongrel dogs, weighing between 11 and 18 kg, were anesthetized and submitted to a ventral thoracotomy.

An "in vivo" heart-lung preparation was established with peripheral resistance controlled to maintain the aortic root pressure at 80 mmHg.

The left descending coronary artery was ligated after the origin of first diagonal branch and a canula inserted distally to this occlusion. The systemic and the coronary flows were recorded before and after intra-atrial injection of dipyridamole (10 mg).

The coronary collateral flow was not modified ($p < 0.01$) in any phase of the experience, up to 30 minutes after dipyridamole injection, despite significant changes of the systemic flow during this period.

Thus, it is concluded that the flow steal effect can not occur after dipyridamole injections if the arterial perfusion pressure is maintained at normal levels.

REFERÊNCIAS

- Haft, J. I. - Role of blood platelets in coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.* 43: 1197, 1979.
- Gomes, O. M.; Armelin, E.; Macruz, R.; Pillegi, F.; Bittencourt, D.; Zerbini, E. J. - Steal effect: a questionable action of dipyridamole in the ischemic myocardium. IX World Congress of Cardiology, Moscou, 1982.
- Gomes, O. M.; Encarnação, G. J.; Ensinas, J. R.; Filgueiras, T. E.; Ayoub, A. E.; Kwank, W. T.; Medina, H.; Freitas Neto, A. G.; Zerbini, E. J. - Técnicas para preservação da preparação coração pulmão e do coração isolado. *Ciência e Culture*, 24: 835, 1972.
- Elliot, E. C. - The effect of persantin on coronary flow and cardiac hemodynamics. *Can. Med. Assoc. J.* 85: 469, 1961.
- Emmons, P. R.; Harrison, M. J. G.; Honour, A. J.; Mitchell, J. R. A. - Effect of pyrimidopyrimidine derivate on thrombus formation in the rabbit. *Nature*, 208: 211, 1965.
- Fam, W. M.; McGregor, M. - Effect of nitroglycerin and dipyridamole on regional coronary resistance. *Circ. Res.* 22: 649, 1968.
- Doring, D.; Gunther, B. - Zur theorie und Kritic des dog. Stealeffektes durch koronar dilatatoren vom typ des Dipyridamols. *Z. ges. inn. Med. Jahrg.* 33: 768, 1978.
- Rees, J. R.; Redding, V. J. - Effects of dipyridamole on anatomical blood flow in experimental myocardial infarction. *Cardiovasc. Res.* 1: 179, 1967.
- 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.
- Romeo, F.; Scopinaro, F.; Schiaritt, M.; Romeo, D.; Centicolella, A.; Reale, A. - Dipyridamole induced reduction of regional myocardial perfusion: fact or fiction? *Eur. Heart J.* 5: 275, 1984.