

## DIPIRIDAMOL E CARDIOPATIA ISQUÊMICA

MICHEL BATLOUNI\*

O dipiridamol -2,6-bis dietanolamino-4,8-dipiperidino-pirimidio- (5,45-d )-tem sido amplamente empregado em cardiologia, desde 1959, inicialmente por sua propriedade vasodilatadora coronária, posteriormente por seus efeitos antitrombóticos. Inclui-se atualmente entre os cinco medicamentos de ação cardiovascular mais prescritos em nosso meio<sup>1</sup>. Entretanto, sua utilidade terapêutica na cardiopatia isquêmica vem sendo questionada nos últimos anos. As controvérsias relacionam-se basicamente a dois aspectos: a possibilidade de que o dipiridamol, nas doses terapêuticas usuais, possa desencadear manifestações de isquemia miocárdica em pacientes com coronariopatia aterosclerótica e a real eficácia da droga como agente antitrombótico. A análise do problema requer considerações preliminares sobre as propriedades farmacológicas do medicamento e sobre os principais ensaios clínicos em que foi avaliado.

### Propriedades Farmacológicas

O dipiridamol é um potente vasodilatador, que diminui a resistência vascular coronária e aumenta o fluxo coronário e a tensão de oxigênio no sangue do seio venoso coronário<sup>2,3</sup>. Ao contrário dos nitratos e bloqueadores dos canais de cálcio, o dipiridamol atua primariamente nos pequenos vasos de resistência do leito coronário (arteríolas), com efeitos discretos nas artérias coronárias epicárdicas e vasos colaterais<sup>4,7</sup>. O fluxo sanguíneo em outros territórios vasculares é pouco influenciado pelo dipiridamol; a frequência cardíaca, a pressão arterial e o consumo de oxigênio miocárdico não se alteram significativamente com doses terapêuticas<sup>3,5,8</sup>.

A ação vasodilatadora do dipiridamol relaciona-se essencialmente com o transporte e metabolismo de adenosina<sup>9,10</sup>. A droga inibe a captação da adenosina pelas hemácias, plaquetas e células endoteliais, e inibe o seu metabolismo (adenosina deaminase), resultando em aumento local dos níveis extracelulares da adenosina. Os efeitos do dipiridamol na circulação coronária e no metabolismo miocárdico são semelhantes aos da adenosina, o mediador fisiológico que adap-

ta a resistência coronária às demandas miocárdicas.

O reconhecimento da capacidade do dipiridamol modificar a função plaquetária<sup>11</sup> ocorreu a partir de 1965. O medicamento previne a adesão das plaquetas ao colágeno e estruturas subendoteliais<sup>12,13</sup> e prolonga a sobrevivência da plaqueta encurtada no homem<sup>14,15</sup>. Os efeitos sobre a agregação plaquetária "in vitro" e "ex vivo" são fracos em doses terapêuticas, exigindo concentrações elevadas da droga<sup>11,16,17</sup>.

Os complexos mecanismos de ação pelos quais o dipiridamol inibe a função plaquetária não estão ainda completamente elucidados, admitindo-se como principais os seguintes: 1) Inibição da fosfodiesterase plaquetária<sup>17-20</sup>, prevenindo a degradação do monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) em AMP e elevando os níveis plaquetários do AMPc. O aumento da concentração do AMPc nas plaquetas induz à inibição da atividade plaquetária, tanto agregação como reação de liberação. 2) Inibição da captação celular e do metabolismo da adenosina<sup>9,18</sup>, com o conseqüente aumento de sua concentração na interface plaquetavascular; a adenosina é um ativador da adenilciclase, enzima que cataliza a transformação do ATP em AMPc, aumentando os níveis intraplaquetários do AMPc<sup>9,17,18</sup>. 3) estimulação da biossíntese da prostaciclina endógena pelo endotélio vascular e potencialização de seus efeitos<sup>21,22</sup>, além da inibição da biossíntese do tromboxane A<sub>2</sub><sup>19</sup>. 4) Ademais de tais efeitos diretos, o dipiridamol pode aumentar a ação antiplaquetária da aspirina, através de interação farmacocinética e farmacodinâmica<sup>21-24</sup>.

### Uso Clínico como Vasodilatador Coronário

Resultados conflitantes foram relatados sobre os efeitos do dipiridamol no tratamento profilático da angina do peito. Alguns ensaios clínicos duplo-cegos, controlados com placebo, evidenciaram efeitos benéficos da droga em relação à frequência das crises e consumo de nitroglicerina sublingüal<sup>25-27</sup> enquanto outros, sobretudo os estudos cruzados, não demonstraram qualquer benefício<sup>4,28-30</sup>. Em verdade, os estu-

\* Chefe da seção de Cardiologia Clínica do Instituto "Dante Pazzanese" de cardiologia—Docente-livre de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás.

dos clínicos não evidenciaram convincentemente que o dipiridamol, tanto em administração aguda como crônica, seja útil como droga antianginosa.

Paralelamente, investigações experimentais demonstraram que o dipiridamol, bem como outros vasodilatadores coronários com ação primária sobre os vasos de resistência, provocam redistribuição não homogênea do fluxo coronário, aumentando o fluxo preferencialmente às áreas miocárdicas supridas por artérias normais, porém, reduzindo o fluxo sanguíneo colateral que supre uma área isquêmica<sup>6, 31, 33</sup>. Em consequência, o dipiridamol deixou de ser utilizado para o tratamento profilático da angina do peito.

### Uso Clínico como Antitrombótico

Desde o início da década de 70, o dipiridamol vem sendo amplamente empregado como droga antitrombótica por seus efeitos sobre a função plaquetária. Na cardiopatia isquêmica, a droga foi avaliada em três condições: prevenção secundária do infarto do miocárdio (IAM), prevenção da oclusão das pontes de safena aorto-coronárias pós-cirurgia de revascularização miocárdica e prevenção da trombose coronária aguda pós-angioplastia coronária.

Dois estudos multicêntricos principais persantine-Aspirin Reinfarction Study” (PARIS) I e II —analisaram a eficácia da droga, em associação com a aspirina, na prevenção secundária do infarto do miocárdio. O PARIS I<sup>34</sup> abrangeu 2.026 pacientes com infarto miocárdico prévio (2 a 60 meses, média 20 meses), distribuídos aleatoriamente em três grupos: a) persantin-aspirina (PR/A) (n = 810), cada paciente recebendo 75mg de dipiridamol e 324mg de aspirina, três vezes; b) aspirina (AAS) (n = 810), recebendo 324mg de aspirina e um comprimido de placebo, três vezes ao dia; c) placebo (PL) (n = 460), dois comprimidos de placebo, três vezes ao dia. Após acompanhamento médio de 41 meses, a mortalidade total foi 16% mais baixa no grupo PR/A e 18% mais baixa no grupo AAS, em comparação com o grupo PL; a mortalidade coronária, 24 e 21% menor; e a incidência coronária (mortalidade coronária + IAM não fatal), 25 e 24% menor, respectivamente. Essas diferenças não foram estatisticamente significantes pelos critérios do estudo ( $p < 0,01$ ;  $Z > 2,60$ ). Contudo, pela análise das tábuas de sobrevida, os índices de incidência coronária foram significativamente menores (cerca de 50%) no grupo PR/A do que no grupo PL, do 8º ao 24º meses de seguimento. Os mesmos índices para o grupo AAS foram cerca de 30% menores em comparação com o grupo PL, com resultados significantes em dois pontos (8 e 24 meses). Outrossim, os pacientes admitidos ao estudo até seis meses após o IAM, e que foram randomizados para tratamento ativo, particularmente no grupo PR/A, mostraram as maiores reduções na mortalidade total e coronária.

No PARIS II<sup>35</sup>, foram incluídos 3.128 pacientes com IAM prévio (4 semanas a 4 meses, média 83 dias), distribuídos em dois grupos iguais, submetidos a tra-

tamento com a associação dipiridamol (75 mg) + aspirina (330mg), três vezes ao dia, ou placebo. A incidência coronária no grupo PR/A foi significativamente menor do que no grupo PL, tanto após um ano de seguimento (redução de 30%), como ao final do estudo (23,4 meses redução de 24%). A mortalidade coronária e a mortalidade total foram menores no grupo PR/A, em comparação com o grupo PL, porém as diferenças não alcançaram significância estatística. Os índices menores de incidência coronária no grupo PR/A refletiram amplamente a redução dos índices de IAM não fatal.

Os primeiros ensaios clínicos objetivando avaliar o efeito da medicação antiplaquetária na prevenção da oclusão das pontes de safena não foram conclusivos, possivelmente pelo tamanho limitado das amostras e pelo início tardio da terapêutica, dias após a cirurgia revascularização miocárdica, quando a oclusão trombótica dos enxertos vulneráveis já teria ocorrido<sup>36</sup>. Entretanto, os estudos mais recentes<sup>37, 38</sup>, incluindo 407 pacientes, nos quais o tratamento foi iniciado precocemente (dipiridamol, 100mg, 4 vezes ao dia, dois dias antes da operação, e dipiridamol, 75mg, mais aspirina, 325mg, desde o primeiro PO), demonstraram convincentemente a eficácia dessa associação em prevenir a oclusão precoce e tardia das pontes de safena aorto-coronária. Após um mês e 12 meses de seguimento, os índices de oclusão das pontes foram 3% e 11%, no grupo tratado, versus 10% e 25% no grupo placebo, respectivamente.

O benefício da administração pré-operatória e/ou peri-operatória do dipiridamol e da subsequente administração de dipiridamol e aspirina, na prevenção da oclusão das pontes de safena, foi também demonstrado em outros ensaios<sup>39-41</sup>, embora envolvendo menor número de pacientes.

Em relação à angioplastia transluminal coronária (ATC), os dados de recente estudo<sup>42</sup> evidenciaram que a administração de antiplaquetários previamente à ATC associa-se com menores incidência e significância de trombose coronária aguda complicando o procedimento. A incidência de todos os trombos e de trombos significantes foi, respectivamente: a) 21,5% e 10,7%, no grupo que não recebeu aspirina (n = 121); b) 11,8% e 1,8% no grupo que recebeu aspirina, com ou sem dipiridamol, porém não ambas as drogas, antes da internação e no hospital antes da ATC (n = 110); c) 0%, para ambas as variáveis, no grupo ao qual aspirina e dipiridamol foram administrados nos dois períodos acima (“tratamento máximo”; n = 32). Todas essas diferenças foram estatisticamente significantes. Concluíram os autores que a terapêutica antiplaquetária, administrada antes da ATC, associa-se com menores incidência e significância de trombose coronária aguda no local da ATC.

### Diagnóstico da Cardiopatia Isquêmica

O dipiridamol, potente vasodilatador coronário, pode, em doses apropriadas, induzir a aumentos do

fluxo coronário superiores inclusive aos alcançados com o esforço<sup>43</sup>. A injeção intravenosa (IV) de dipiridamol, durante exercício máximo, provoca aumento do fluxo coronário maior do que o induzido pelo exercício isoladamente<sup>45</sup>. Com base na ação vasodilatadora primária sobre os vasos de resistência, resultando em fluxo preferencial às áreas não isquêmicas, em detrimento das regiões isquêmicas, o fármaco tem sido utilizado, em associação com a cintigrafia miocárdica com o tálio-201 (teste dipiridamol-tálio), para detectar a presença de áreas menos perfundidas (hipocaptantes), irrigadas por artérias com obstrução significativa.

Em alguns estudos, as imagens de perfusão miocárdica foram obtidas após administração IV de dipiridamol<sup>45-51</sup>, nas doses de 0,142 mg/kg/min, durante 4 minutos<sup>45-49</sup>, ou de 0,06 mg/kg/min, durante 4 minutos<sup>50, 51</sup>, correspondendo, respectivamente, a uma dose total de 39,2mg ou 16,8mg, para indivíduo de 70 Kg. Em outros, a droga foi utilizada, também, por via oral<sup>45, 49, 53, 54</sup>, sob a forma de comprimidos pulverizados, em solução, em dose de 200 a 400mg, administrada de uma só vez.

Esses ensaios evidenciaram que o dipiridamol é capaz de induzir isquemia miocárdica em pacientes com lesões ateroscleróticas coronárias obstrutivas, inclusive de grau moderado<sup>47, 54</sup>. E que o teste dipiridamol-tálio é um método não invasivo, seguro, com altas sensibilidade e especificidade, similares às obtidas com o teste ergométrico associado à cintigrafia miocárdica, para o diagnóstico da cardiopatia isquêmica. Walker e col<sup>52</sup> demonstraram que a sensibilidade, o número total de defeitos de perfusão, o grau de redistribuição e a qualidade visual das imagens obtidas com o tálio-201 são maiores após dipiridamol associado ao teste ergométrico (TE) do que após exercício apenas: e que o dipiridamol aumenta a sensibilidade de TE.

O teste dipiridamol-tálio é útil mesmo em presença de bloqueio beta-adrenérgico<sup>54a</sup>.

Recentemente, verificou-se que o dipiridamol oral em dose baixa (comprimido de 100mg pulverizado, em solução), pode provocar imagens compatíveis com defeitos de perfusão, na cintigrafia miocárdica com tálio-201, em alguns pacientes com cardiopatia isquêmica<sup>55</sup>.

Outras investigações documentaram a ocorrência de alterações eletrocardiográficas (depressão do segmento ST), após administração IV de dipiridamol, em pacientes com coronariopatia aterosclerótica, documentada pela cinecoronariografia, em percentual semelhante ao obtido com o TE submáximo, sobretudo quando utilizada a técnica de mapeamento da superfície torácica<sup>56, 57</sup>.

O teste ecocardiográfico associado a altas doses dipiridamol TV (0,84 mg kg 10 minutos), comparado ao teste ecocardiográfico associado ao exercício, mostrou sensibilidade e especificidade semelhantes, para a detecção de novas áreas de assínergia regional ou agravamento das previamente existente<sup>58</sup>.

Em nossa Instituição<sup>59</sup>, verificou-se, em pacientes

com coronariopatia aterosclerótica, que a administração de dipiridamol por via oral nas doses de 150 e 300 mg (comprimidos triturados), 40 minutos antes do início do TE, potencializa a resposta isquêmica do miocárdio ao exercício traduzida por: angina mais precoce, aparecimento da depressão do segmento ST em menor carga, maior infradesnivelamento na frequência pico e menor duplo-produto. A magnitude das respostas foi proporcional às doses.

**O mecanismo da isquemia miocárdica** induzida pelo dipiridamol foi amplamente discutido. Das várias hipóteses aventadas, destacam-se a redução da perfusão do subendocárdio e o fenômeno do “roubo coronário”.

A perfusão do subendocárdio pode ser comprometida quando o fluxo através da estenose da artéria nutriente é importantemente aumentado por vasodilatação, por exemplo<sup>60</sup>. Em animais de experimentação, Becker<sup>61</sup> demonstrou que, em presença de artérias coronárias normais, o dipiridamol aumenta o fluxo sanguíneo tanto para o endocárdio como para o epicárdio da parede ventricular, porém, em presença de obstrução coronária crítica, provoca má redistribuição do fluxo através da parede ventricular esquerda, resultando em isquemia subendocárdica relativa e absoluta. Avaliando os efeitos do dipiridamol no fluxo miocárdico regional em cães, com o emprego da técnica de microesferas radioativas, Beller e col<sup>62</sup> observaram redução do fluxo sanguíneo nas regiões subendocárdicas supridas por artérias estenosadas, enquanto aumentou importantemente no epicárdio e endocárdio das regiões supridas por artérias coronárias normais, e aumentou ligeiramente na região epicárdica da zona estenótica.

A vasodilatação coronária induzida pelo dipiridamol, primária sobre os vasos de resistência, embora aumente o fluxo coronário global, induz a redistribuição não homogênea do fluxo miocárdico regional, com aumento preferencial às áreas supridas por artérias normais, em detrimento do fluxo às áreas irrigadas por artérias estenóticas, sobretudo quando dependentes de circulação colateral<sup>6, 32, 33, 43, 63</sup>. O estímulo vasodilatador aumenta o fluxo às áreas normalmente perfundidas, porque seus vasos de resistência têm grande potencial para sofrer vasodilatação, enquanto exerce pouco ou nenhum efeito sobre a resistência coronária das regiões miocárdicas isquêmicas, na qual a vasodilatação arteriolar já está presente, e por vezes é máxima<sup>64</sup>. O aumento do fluxo às regiões miocárdicas supridas por artérias coronárias normais resulta em queda da pressão de perfusão através do respectivo segmento arterial proximal, reduzindo assim a pressão de perfusão disponível na emergência dos vasos colaterais; o sangue é então desviado do leito vascular que depende de colaterais para seu suprimento, originando o chamado “fenômeno do roubo coronário”. Ao contrário, vasodilatadores coronários com efeitos potentes sobre os vasos epicárdicos e colaterais, como

nitratos e bloqueadores dos canais de cálcio, podem produzir aumento balanceado do fluxo sanguíneo, seletivamente às regiões potencialmente isquêmicas<sup>32, 65</sup>

Em pacientes com cardiopatia isquêmica, a determinação do fluxo coronário regional e do metabolismo do lactato, após administração IV de dipiridamol, evidenciou aumento significativo do fluxo sanguíneo regional nas áreas miocárdicas normais, porém não nas áreas supridas por artérias com lesões obstrutivas. A produção de lactato ocorreu mais frequentemente nas regiões anormalmente perfundidas, confirmando a existência de isquemia nessas regiões<sup>66</sup>.

A avaliação dos efeitos agudos do dipiridamol (0,3 mg/kg/5 min.) sobre o desempenho funcional do ventrículo esquerdo como músculo e como bomba, em pacientes com cardiopatia isquêmica aterosclerótica, evidenciou aumento da velocidade máxima de encurtamento do elemento contrátil (V max), do débito cardíaco e do volume sistólico. A motilidade segmentar do miocárdio ventricular esquerdo não se alterou significativamente<sup>67</sup>.

### Comentários e Conclusões

A polêmica atual sobre o emprego clínico do dipiridamol na coronariopatia aterosclerótica obstrutiva relaciona-se à possibilidade de precipitar isquemia miocárdica, nas doses terapêuticas habituais, bem como à real eficácia do medicamento com o agente antitrombótico. Vários aspectos permanecem por esclarecer.

Na maioria dos estudos nos quais o dipiridamol foi utilizado como teste diagnóstico para cardiopatia isquêmica, a droga foi administrada por via IV, em doses elevadas. A preparação parenteral não se encontra mais disponível para uso terapêutico. Por via oral, as doses variaram de 150 a 400 mg, administradas de uma só vez, sob a forma de suspensão de comprimidos pulverizados. Em apenas um estudo foi empregada dose de 100 mg, também em solução. Embora estudos comparativos não tenham sido realizados, é plausível admitir que a pulverização dos comprimidos propicie absorção mais rápida e completa do fármaco, provendo picos sanguíneos mais precoces e elevados. Investigações com a utilização de comprimidos íntegros são necessárias para elucidar esse aspecto da questão.

Entre 86 pacientes hospitalizados que aguardavam procedimento de revascularização miocárdica, por apresentarem angina instável e lesões coronárias obstrutivas múltiplas, Keltz e col<sup>68</sup> relataram a ocorrência de angina e alterações eletrocardiográficas isquêmicas, cerca de 20 a 35 minutos após a administração oral de 100 mg de dipiridamol, em quatro casos. Nesses casos, havia sido identificada circulação colateral para uma artéria com estenose crítica. Os autores atribuíram as crises de isquemia aguda ao fármaco e postularam como provável mecanismo o fenômeno do roubo coronário.

Relato de caso semelhante foi descrito em outra publicação<sup>55</sup>. Contudo, relação causa efeito não pode ser considerada como demonstrada. Tratam-se de relatos episódicos, não reproduzidos, ou seja, ocorreram apenas uma vez em cada paciente. Ademais, é sabido que pacientes com angina instável e obstruções coronárias críticas podem apresentar crises de angina espontâneas, acompanhadas de alterações eletrocardiográficas isquêmicas, independentemente de qualquer fator precipitante.

Complicações isquêmicas atribuíveis ao uso do dipiridamol não foram relatadas em grandes séries de pacientes<sup>34, 35, 37, 38, 40, 69</sup>. Na conferência de consenso sobre terapêutica antitrombótica, patrocinada pelo Colégio Americano de Cirurgias Torácicas e pelo National Heart, Lung and Blood Institute<sup>2</sup> o principal efeito colateral atribuído ao dipiridamol foi “distúrbios gástricos” dose dependentes<sup>69</sup>. Estranhável, e até mesmo intrigante, que o desencadeamento de manifestações isquêmicas agudas, após doses terapêuticas de dipiridamol, via oral, não houvesse sido registrado, nem suspeitado, na prática clínica cotidiana, pelos inúmeros cardiologistas que empregaram rotineiramente a droga por seus efeitos antiplaquetários, durante longos anos. Tratar-se-ia de uma insensibilidade coletiva de observação e diagnóstico ou de fenômeno muito raro em doses terapêuticas e comprimidos íntegros?

De outra parte, tem sido questionada ultimamente a própria eficácia clínica do dipiridamol como agente antitrombótico<sup>70, 71</sup>. Argumenta-se que a droga é um inibidor fraco da agregação plaquetária “in vitro” e “ex vivo”; que, nos ensaios clínicos prospectivos realizados para avaliar os efeitos da terapêutica antiplaquetária na cardiopatia isquêmica, o dipiridamol foi utilizado sempre em associação com a aspirina; e que, nos poucos ensaios nos quais a associação aspirinadipiridamol foi comparada com a aspirina isoladamente, as diferenças dos resultados entre ambos os grupos não foram importantes.

Contudo, é reconhecida a interação farmacodinâmica entre dipiridamol e aspirina. O dipiridamol estimula a biossíntese da prostaciclina pelo endotélio vascular, o que poderia contrabalançar eventuais efeitos contrários da aspirina. O dipiridamol reduz a adesividade das plaquetas ao subendotélio e prolonga a sobrevivência plaquetária encurtada, tanto isoladamente como em associação com a aspirina. Esta, por si só, não modifica sensivelmente a adesividade nem a sobrevivência das plaquetas, porém bloqueia completamente a produção de tromboxane e a agregação plaquetária induzida por vários estímulos. Aspirina em baixas doses e dipiridamol podem ter uma ação complementar, modificando ao mesmo tempo duas funções plaquetárias, adesividade e agregação, ambas relevantes na patogênese da trombose. Finalmente, quando resultados benéficos são demonstrados com uma associação de duas drogas, em relação ao placebo, sem comparação direta entre ambas, ou entre a associação e uma das duas isoladamente, é impossível ava-

liar com precisão a contribuição de cada droga nos resultados obtidos.

Em conclusão, o estado atual dos conhecimentos não permite definições precisas sobre a questão em foco, embora sugira que o uso terapêutico do dipiridamol deva ser reconsiderado. Até que novas estudos elucidem melhor o problema, é prudente evitar as doses mais elevadas de dipiridamol, optando-se pela posologia de 75mg, três vezes ao dia, empregada na quase totalidade dos ensaios clínicos com esse medicamento.

#### REFERÊNCIAS

1. PMB: O Mercado Farmacêutico do Brasil. IMSAG (Ed), Zug-Suisa, Agosto de 1987.
2. Kadatz, R.—The pharmacology of 2,6-bis(diethanolamino)-4,8-dipiperidino-pyrimido-(5,4-d)-pyrimidine, a new compound with coronary dilatory properties. *Arzneimittelforsch*, 9: 39, 1959.
3. West, J. W.; Bellet, S.; Manzoli, U. C.; Muller, O. F.—Effects of persantin (RA8), a new coronary dilator, on blood flow and cardiac dynamics in the dog. *Circ Res.*, 10: 35, 1962.
4. Kinsella, D.; Troup, W.; McGregor, M.—Studies with a new coronary vasodilator drug: Persantin. *Am. Heart J.* 63: 146, 1962.
5. Wendt, V. E.; Sundermeyer, S. F.; Denbakker, P. B.; Bing R. J. — The relationship between coronary blood flow, myocardial oxygen consumption and cardiac work as influenced by persantin. *Am J Cardiol*, 9: 449, 1962.
6. Fam, W. M.; McGregor, M.—Effect of nitroglycerin and dipyridamole on regional coronary resistance. *Circ res*, 22: 649, 1968.
7. Harder D. R.; Belardinelli L.; Speralakis, N.; Rubio, R.; Berne R. M.—Differential effects of adenosine and nitroglycerin on the action potential of large and small coronary arteries. *Circ Res*, 44: 176, 1979.
8. Bousvaros, G. A.; Campbell, J. E.; McGregor, M.—Haemodynamic effects of dipyridamole (persantin) at rest and during exercise in healthy subjects. *Br Heart J*, 28: 331, 1966.
9. Stafford, A.—Potentiation of adenosine and the adenine nucleotides by dipyridamole. *Br J Pharmacol*, 28: 218, 1966.
10. Klabunde, R. E.—Effects of dipyridamole on postischemic vasodilation and extracellular adenosine. *Am J Physiol*, 244: H 273, 1983.
11. Emmons, P. R.; Harrison, M. J. G.; Honour, A. J.; Mitchell, J. R. A.—Effect of dipyridamole on human platelet behavior. *Lancet* 2: 603, 1965.
12. Kinglough-Rathbone, R. L.; Groves, H. M.; Cazenave, J. P.; Richardson, M.; Mustard, J. F.—Effects of dipyridamole and aspirin on platelet adherence to damaged rabbit aortas in vitro and vivo. *Fed Prod*, 37: 260, 1978.
13. Lauri, D.; Zanetti, A.; Dejana, E.; Gaetano, G.—Effects of dipyridamole and low-dose aspirin therapy on platelet adhesion to vascular subendothelium. *Am J Cardiol*, 58: 1261, 1986.
14. Harker, L. A.; Slichter, S. J.—Platelet and fibrinogen consumption in man. *N Engl J Med*, 287: 999, 1972.
15. Steele, P.; Rainwater, J.; Vogel, R.; Genton, E.—Platelet suppressant therapy in patients with coronary disease. *JAMA*, 240: 228, 1978.
16. Buchanan, M. R.; Hirsh, J.—A comparison of the effects of aspirin and dipyridamole on platelet aggregation in vivo and ex vivo. *Tromb Haemost*, 13: 517, 1978.
17. Vigdahl, R. L.; Mongin, R.; Marquis, N. R.—Platelet aggregation. IV. Platelet phosphodiesterase and its inhibition by vasodilators. *Biochem Biophys Res Commun*, 42: 1088, 1971.
18. Mills, D. C. B.; Smith, J. R.—The influence on platelet aggregation of drugs that affect the accumulation of adenosine 3'5'-cyclic monophosphate in platelets. *Biochem J*, 121: 185, 1971.
19. Best, L. C.; McGuire, M. B.; Jones P. B. B.; Holland, T. K. Martin, T. J.; Preston, D. S.; Segal, D. S.; Russell, R. G. G.—Mode of action of dipyridamole on human platelets. *Thromb Res*, 16: 367 1979.
20. Mehta, J.; Mehta, P.; Pepine, C.J.; Conti, C. R.—Platelet function studies in coronary artery disease. X- Effect of dipyridamole. *Am J Cardiol*. 47Z: 1111, 1981
21. Moncada, S.; Korb, R.—Dipyridamole and other phosphodiesterase inhibitors act as antithrombotic agents by potentiating endogenous prostacyclin. *Lancet*, 1: 1286, 1978
22. Mehta, J.; Mehta, P.; Hay, D.—Effect of dipyridamole on prostaglandin generation by human platelets and vessel walls. *Prostaglandins*, 24: 751, 1982
23. Rajah, S. M.; Penny, A. F.; Grow, M. J.; Pepper, M. D.; Watson, D. A.—The interaction of varying doses of dipyridamole and acetyl salicylic acid on the inhibition of platelet function and their effect on bleeding time- *Br J Clin Pharma*, November: 483, 1979
24. Mehta, J.; Mehta, P.—Dipyridamole and aspirin in relation to platelet aggregation and vessel wall prostaglandin generation. *J Cardiovasc Pharmacol*, 4: 688, 1982.
25. Leiberman, A.; Guglielmelli, S.—Persantine—a double-blind study. *Angiology*, 15: 290, 1964.
26. Wirecki, M.—Treatment of angina pectoris with dipyridamole: a long-term double-blind study. *J Chronic Dis*, 20: 139, 1967.
27. Igloe, M. G.—Treatment of angina pectoris with dipyridamole: a double-blind study. *J Am Geriatr Soc*, 18: 233, 1970.
28. Foulds, T.; Mackinnon, J.—Controlled double-blind trial of "persantin" in treatment of angina pectoris. *Br Med J*, 2: 835, 1960.
29. De Graff, A. C.; Lyon, A.—Evaluation of dipyridamole (persantin). *Am Heart J*, 65: 423, 1963.
30. Sbar, S.; Schlant, R. C.—Dipyridamole in the treatment of angina pectoris. A double-blind evaluation. *JAMA*, 201: 865, 1967.
31. Wilcken, D. E. L.; Paoloni, H. J.; Eikens, E.—Evidence for intravenous dipyridamole (Persantin) producing a "coronary steal" effect in the ischaemic myocardium. *Aust NZ J Med*, 1: 8, 1971.
32. Becker, L. C.—Effect of nitroglycerin and dipyridamole on regional left ventricular blood flow during coronary artery occlusion. *J Clin Invest*, 58: 1287, 1976.
33. Schaper, W.; Levi, P.; Flameng, W.; Gipjen, L.—Myocardial steal produced by coronary vasodilation in chronic coronary artery occlusion. *Basic Res Cardiol*, 68: 3, 1973.
34. Persantine-Aspirin Reinfarction Study Research Group—Persantine and aspirin in coronary heart disease. *Circulation*, 62: 449, 1980.
35. Klimt, C. R.; Knatterud, G. L.; Stamler, G.; Meier, P.—Persantine-Aspirin Reinfarction Study. Part II. Secondary coronary prevention with persantine and aspirin. *J Am Coll Cardiol*, 7: 251, 1986
36. Harker, L. A.—Clinical trials evaluating platelet-modifying drugs in patients with atherosclerotic cardiovascular disease and thrombosis. *Circulation*, 73: 206, 1986.
37. Chesebro, J. H.; Clements, I. P.; Fuster, V.; Elveback, L. R.; Smith, H. C.; Bardsley, W. T. et al—A platelet-inhibitor drug trial in coronary artery bypass operations. Benefit of perioperative dipyridamole and aspirin therapy on early postoperative vein-graft patency. *N Engl J Med*, 307: 73, 1982.
38. Chesebro, J. H.; Fuster, V.; Elveback, L. R.; Clements, I. P.; Smith, H. C.; Holmes, Jr D. R. et al—Effect of dipyridamole and aspirin on late vein-graft patency after coronary bypass operations. *N Engl J Med*, 319: 209, 1984.
39. Mayer, J. E.; Lindsay, W. G.; Castaneda, W. et al—Influence of aspirin and dipyridamole on patency of coronary artery bypass grafts. *Ann Thorac Surg*, 31: 204, 1981.
40. Brown, B. G.; Cukingnan, R. A.; DeRouen, T.; Goede, L. V.; Wong, M.; Fee, H. J.; Carey, J. S.—Improved graft patency in patients treated with platelet-inhibiting therapy after coronary bypass surgery. *Circulation*, 72: 138, 1985.
41. Rajah, S. M.; Salter, M. C.; Donaldson, D. R.; Subba, R.; Boyle, R. M.; Partridge, J. B.; Watson, D. A.—Acetylsalicylic and dipyridamole improve the early patency of aorta-coronary bypass grafts. *J Thor Cardiovasc Surg*, 90: 373, 1985.
42. Barnathan, E. S.; Schwartz, J. S.; Taylor, L.; Laskey, W. K.; Leaveland, J. P.; Kussmaul, W. G.; Hirshfeld, J. W.—Aspirin and dipyridamole in the prevention of acute coronary thrombosis complicating coronary angioplasty. *Circulation*, 76: 12, 1987.
43. Gould, K. L.—Non invasive assessment of coronary stenosis by myocardial perfusion imaging during pharmacologic coronary vasodilatation. I. Physiologic basis and experimental validation. *Am J Cardiol*, 41: 267, 1978.

44. Barnard, R. J.; Duncan, H. W.; Livesay, J. J.; Buckerg, G. D. — Coronary vasodilatation reserve and flow distribution during near-maxima exercise in dogs. *J Appl Physiol*, 43: 988, 1977.
45. Albro, P. C.; Gould, K. L.; Westcott, R. J.; Hamilton, G. W.; Ritchie, J. L.; Williams, D. L.—Noninvasive assessment of coronary stenosis by myocardial imaging during pharmacologic coronary vasodilatation. III. Clinical trial. *Am J Cardiol*, 42: 751, 1978.
46. Leppo, J.; Boucher, C. H. A.; Okada, R. D.; Newell, J. B.; Strauss, H. W.; Pohost, G. M.—Serial thallium-201 myocardial imaging after dipyridamole infusion: Diagnostic utility in detecting coronary stenosis and relationship to regional wall motion. *Circulation*, 66: 649, 1982.
47. Josephson, M. A.; Brown, B. G.; Hecht, H. S.; Hopkins, J.; Pierce, C. D.; Petersen, R. B.—Noninvasive detection and localization of coronary stenosis in patients: comparison of resting dipyridamole and exercise thallium-201 myocardial perfusion imaging. *Am Heart J*, 103:1008, 1982.
48. Francisco, D. A.; Collins, S. M.; Go, R. T.; Erhardt, J. C.; Van Kirk, O. C.; Marcus, M. L.—Thomography thallium-201 myocardial perfusion scintigrams after maximal coronary artery vasodilation intravenous dipyridamole. Comparison of qualitative and quantitative approaches. *Circulation*, 66: 370, 1982.
49. Taillefer, R.; Lette, J.; Phaneuf, D. C.; Léveillé, J.; Lemire, F.; Essiembre, R.—Thallium myocardial imaging during pharmacologic coronary vasodilation: comparison of oral and intravenous administration of dipyridamole. *J Am Coll Cardiol*, 8: 76, 1986.
50. Del Rio, A.; Castro, J. M.; Asin Cardiel, E. A.; González Alenda, F. J. Marin, E.; Ruiz I et al—Tálio-201-dipiridamol. Valor diagnóstico en la enfermedad coronária. *Rev. Esp Cardiol*, 37: 90, 1984.
51. Martínez Martínez A.; Vazquez, R.; Sanches, A.; Ramos, A.; Latre, J. M.; Fournier, J. A. et al—Estudio prospectivo com talio-201 y dipyridamol a dosis bajas como test diagnóstico incruento predictor de lesiones coronarias. *Rev Esp Cardiol*, 37: 418, 1984.
52. Homma, S.; Gallahan, R. J.; Van Crimpin, C.; McKusiek, K. A.; Strauss, H. J.; Okada, R. D. et al—Oral dipyridamol suspension with thallium imaging for detection of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*, 5: 475, 1985.
53. Walker, P. R.; James, M. A.; Wilde, R. P. H.; Wood, C. H.; Russell Rees, J.—Dipyridamol combined with exercise for thallium-201 myocardial imaging. *Br Heart J*, 55: 321, 1986.
54. Borges Neto, S.; Blomer, E.; Moraes, A. G.; Pimentel F°, W. A.; Thom, A. F.; Mastrocolla, L. E.; Sousa, J. E. M. R.—Tomografia computadorizada com tálio-201 e dipiridamol oral no diagnóstico da doença arterial coronária. *Arq Bras Cardiol*, 50: 19, 1988.
- 54a. Bonaduce, D.; Muto, P.; Morgano, G.; Pace, L.; Ferrara, N.; Salvatore, M. et al—Effect of beta-blockade on thallium-201 dipyridamole myocardial scintigraphy. *Acta Cardiologica*, 39: 399, 1984.
55. Jakubowski, A. T.; Huckell, V. F.; Cooper, J. A.; Lyster, D. M.; Maybee, T. R.; Fry, P. D. et al—Low dose dipyridamole produces coronary blood flow redistribution on thallium-201 myocardial imaging in patients with coronary artery disease (abstract). *J Am Coll Cardiol*, 7: 215A, 1986.
56. Tavazzi, L.; Previtali, M.; Salerno, J. A.; Chimenti, M.; Ray, M.; Medici, A. et al—Dipyridamole test in angina pectoris: diagnostic value and pathophysiological implications. *Cardiology*, 69: 34, 1982.
57. Ikeda, K.; Kawashima, S.; Kubota, I.; Igarashi, A.; Yamaki, M.; Yasumura, S. et al—Noninvasive detection of coronary artery disease by body surface electrocardiographic mapping, after di pyridamole infusion. *J Electrocardiology*, 19: 213, 1986.
58. Picano, E.; Lattanzi, F.; Masini, M.; Distante, A.; L'Abbate, A. — Comparison of the high-dose dipyridamole-echocardiography for diagnosis of coronary artery disease. *Am J Cardiol*, 59: 539, 1987.
59. Büchler, R. D.; Arakaki, H.; Meneghelo, R.; Mastrocolla, L. E.; Cruz C. A. S.; Muller, R. K.—Potencialização da resposta isquêmica pelo dipiridamol, durante teste ergométrico em coronariopatas crônicos. *Arq Bras Cardiol* (no prelo).
60. Gould, K. L.; Lipscomb, K.; Calvert, C.—Compensatory changes of the distal coronary vascular bed during progressive coronary constriction. *Circulation*, 51: 1085, 1975.
61. Becker, L. C.—Conditions for vasodilator-induced coronary steal in experimental myocardial ischemia. *Circulation*, 67: 1103, 1978.
62. Beller, G. A. Holzgreffe, H. H.; Watson, D. D.—Effects of dipyridamole-induced vasodilation on myocardial uptake and clearance kinetics of thallium-201. *Circulation*, 68: 1328, 1983.
63. Rowe, G. G.—Inequalities of myocardial perfusion in coronary artery disease (“coronary steal”). *Circulation*, 42: 193, 1970.
64. Bache, R. J.; Dymek, D. J.—Local and regional regulation of coronary vascular tone. *Progr Cardiovasc Dis*, 24: 191, 1981.
65. Cohen, M. V.; Downey, J. M.; Sonnenblick, E. H.—The effects of nitroglycerin on coronary collateral and myocardial contractility. *J Clin Invest*, 52: 2836, 1973.
66. Feldman, R. L.; Hichols, W. W.; Pepine, C. J.; Conti, C. R.— Acute effects of intravenous dipyridamole on regional coronary hemodynamics and metabolism. *Circulation*, 64: 333, 1981.
67. Vieira, S. R. R.; Manfro, W. C.—Efeitos agudos do dipiridamol sobre o desempenho funcional e sobre as alterações da sinergia de contração do ventrículo esquerdo em pacientes portadores de cardiopatia isquêmica. *Arq Bras Cardiol*, 45: 163, 1985.
68. Keltz, T. N.; Innerfield, M.; Gitler, B.; Cooper, J.—Dipyridamole induced ischemia. *JAMA*, 257: 1515, 1981.
69. Chesebro, J. H.; Fuster, V.; Elveback, L. R.—Reply to letter to the editor. *N Engl J Med*, 310: 1534, 1984.
70. Hirsh, J.; Fuster, V.; Salzman, E.—Dose antiplatelet agents: The relationship among side effects and antithrombotic effectiveness. *Chest*, 89 (suppl): 4-S, 1986.
71. Rivey, M. P.; Alexander, M. R.; Taylor, J. W.—Dipyridamole: a critical evaluation. *Drug Intell Clin Pharm*, 18: 869, 1984.
72. Fitzgerald, G. A.—Dipyridamole. *N Engl J Med*, 316: 1247, 1987.