

## AVALIAÇÃO ANGIOCARDIOGRÁFICA NUCLEAR DO EFEITO DO DINITRATO DE ISOSORBITOL EM PACIENTES CHAGÁSICOS

JOSÉ ANTONIO MARIN-NETO\*, ANTÔNIO CARLOS SOBRAL SOUSA\*\*, BENEDITO CARLOS MACIEL\*\*\*,  
LOURENÇO GALLO JUNIOR\*, NASSIM IAZIGI\*

*O efeito cardiovascular do dinitrato de isosorbitol (DNIS) foi estudado, mediante angiocardiografia nuclear (AN), em 13 controles normais (N) e em 40 pacientes chagásicos: 13 com a forma indeterminada (FIMC), 14 cardiopatas chagásicos crônicos (CCC) e 13 com a forma digestiva (FDMC). Todos eram do sexo masculino, sendo estudados em decúbito supino, durante período pós-prandial. A frequência cardíaca (FC), a pressão arterial sistêmica (PAS), a fração de ejeção (FE) e a velocidade máxima normalizada de esvaziamento do ventrículo esquerdo (Vmax) foram analisadas em condição controle e decorridos 5 a 10 minutos da administração sublingual de DNIS.*

*Na condição controle, os valores da FC e da PAS foram superponíveis nos 4 grupos experimentais. Quanto à função sistólica do ventrículo esquerdo, apenas os CCC apresentaram valores de FE e de Vmax significativamente ( $p < 0,025$ ) menores que os normais.*

*O vasodilatador induziu decréscimos significantes ( $p < 0,05$ ) e comparáveis de PAS nos 4 grupos.*

*A resposta cronotrópica foi de magnitude reduzida apenas no grupo de CCC.*

*Os 3 grupos de chagásicos exibiram elevações apreciáveis ( $p < 0,05$ ) da FE, após o uso do DNIS, ao contrário dos N, em que não se registrou alteração consistente desta variável. O vasodilatador propiciou, ainda nítida tendência a elevação global, não significativa, da Vmax nos 4 grupos estudados.*

*Tais resultados, compatíveis com a interpretação de nítida melhora do desempenho sistólico do VE também em pacientes com as formas indeterminada e digestiva da moléstia de Chagas, sob efeito do DNIS, sugere vigência de diminuição da reserva cardíaca, mesmo na ausência de outros sinais de cardiopatia.*

*Conseqüentemente, condições relativamente adversas de pré e pós-carga são provavelmente atuantes na situação controle, nesses pacientes, com possível correção parcial mediante ação de fármacos como o DNIS.*

**Arq. Bras. Cardiol. 51/5: 367-371—Novembro 1988**

O emprego de métodos laboratoriais sofisticados permite detectar disfunção ventricular em pacientes chagásicos com as formas digestiva e indeterminada da moléstia, estudados na condição basal<sup>1-3</sup>. Submetidos a estresses fisiológicos como o esforço isométrico, tais indivíduos exibem graus variáveis de redução da reserva cardiovascular, em termos de desempenho sistólico e diastólico<sup>4</sup>. Em cardiopatas chagásicos crônicos a administração de dipiridamol ocasionou incremento significativo no valor da fração de ejeção ventricular esquerda por técnica nuclear<sup>5</sup>.

No presente estudo, testou-se a hipótese do dinitrato de isosorbital induzir melhora da fração de ejeção

ventricular estudada por angiocardiografia nuclear em portadores das formas indeterminada e digestiva da moléstia de Chagas<sup>6,7</sup>.

### CASUÍSTICA E MÉTODOS

Indivíduos estudados—eram todos do sexo masculino, assim distribuídos: 13 indivíduos no grupo de normais, média das idades  $38,8 \pm 2,2$  anos; 13 pacientes no grupo de chagásicos com forma indeterminada, média das idades  $35,9 \pm 2,6$  anos; 13 enfermos no grupo de chagásicos com forma digestiva, média das idades  $41,5 \pm 2,8$  anos; 14 doentes no grupo de chagásicos

Trabalho realizado no Setor de Medicina Nuclear do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, USP. Parcialmente subvencionado por Convênio CNPq/CNR (Proc. 1.10.10.003—83) e FINEP (Proc. 43.84.0718-00).

\* Professor Adjunto, Departamento de Clínica Médica, FMRP, USP.

\*\* Doutor em Medicina, Departamento de Clínica Médica, FMRP, USP.

\*\*\* Professor Livre-Docente, Departamento de Clínica Médica, FMRP, USP.

cardiopatas, sem insuficiência cardíaca, média das idades  $39,9 \pm 2,8$  anos.

**Angiocardiografia Nuclear**—Realizada por injeção periférica de albumina estanhosa<sup>8</sup>, marcada com 10-15 mCi de 99-m Tc de eluição recente, em fase de equilíbrio e sincronização ao ECG (rejeição de ciclos com variação superior a 20% da frequência cardíaca determinada). A detecção da radiação foi feita mediante câmara de Anger dotada de canais paralelos e colimador de alta resolução, em projeção correspondente à oblíqua anterior esquerda, angulada para a melhor definição septal interventricular possível. Tempo de aquisição de imagens fixado em 8 minutos com divisão do ciclo cardíaco em 16 etapas, correspondentes a aproximadamente  $150-200.10^3$  contagens/imagem. Os dados armazenados em matrizes de  $64 \times 64$  foram analisados em processador semi-automático de imagens, permitindo determinar-se a variação temporal da contagem de radioatividade em ventrículo esquerdo, e calcular a fração de ejeção (FE) pela fórmula<sup>9</sup>:  $FE = \text{Contagem telediastólica} - \text{Contagem telessistólica} / \text{Contagem telediastólica}$ , e a velocidade máxima normalizada de esvaziamento ventricular, correspondente ao pico de variação das contagens radioativas (Vmax). Além dessas variáveis mediu-se a pressão arterial sistêmica—método de Riva-Rocci<sup>10</sup>—e a frequência cardíaca em cada período experimental. A figura 1 ilustra os resultados da angiocardiografia nuclear em um indivíduo estudado.

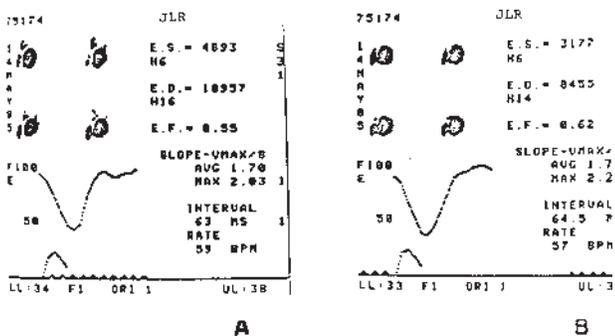


Fig. 1—Imagens ventriculográficas, curvas de variação de contagens radioativas e correspondentes resultados numéricos obtidos em paciente chagásico (JLR), em condição controle (A) e durante efeito do DNIS (B). ES—contagens em final de sístole; ED—contagem em final de diástole; EF—Fração de ejeção.

**Protocolo Experimental**—As determinações basais, 20 minutos após injeção do radionuclídeo; B—administração sublingual de 5 mg de dinitrato de isosorbitol (DNIS = Isordil<sup>®</sup>); C—repetição das determinações, em tempo de 5-10 minutos após absorção do DNIS.

**Análise Estatística**—Os valores das variáveis medidas durante o efeito do DNIS foram comparados com os valores de controle, em cada grupo, através do teste “t” de Student para amostras pareadas<sup>12</sup>. A comparação de médias entre os quatro grupos, nas duas situações experimentais, foi verificada através da análise de variância de uma classificação simples<sup>12</sup>. O contraste entre pares de médias para os 4 grupos foi verificado

mediante o método de Scheffé para comparações múltiplas<sup>12</sup>. Valores de  $p < 0,05$  foram adotados como significantes. A reprodutibilidade intra-observador da determinação da FE foi testada de acordo com o método proposto por Altman e Bland<sup>11</sup>, mostrando-se satisfatório. A mesma técnica estatística foi aplicada à validação, em nosso laboratório, da própria medida da FE pelo método nuclear, por comparação com os valores obtidos através da cineventriculografia por contraste radiológico, em 14 indivíduos com ampla margem de variação do parâmetro (de 0,73 até 0,30,  $r=0,84$ ,  $p < 0,01$ —Marin-Neto, J. A., dados não publicados).

## RESULTADOS

**Pressão Arterial e Frequência Cardíaca** (fig. 2)—O DNIS induziu reduções significativas ( $p < 0,05$ ) e comparáveis da pressão arterial sistólica e diastólica, nos 4 grupos estudados. O vasodilatador determinou, também elevações significantes ( $p < 0,05$ ) e comparáveis da FC nos indivíduos normais (de  $61,8 \pm 2,3$  para  $67,2 \pm 2,8$  bpm), no grupo FIMC (de  $58,2 \pm 3,3$  para  $63,8 \pm 3,9$  bpm) e no grupo de FDMC (de  $59,9 \pm 2,7$  para  $64,8 \pm 3,7$  bpm). Apenas os cardiopatas chagásicos não demonstraram resposta cronotrópica significativa ao DNIS ( $66,3 \pm 3,6$  para  $67,6 \pm 3,4$  bpm).

Variáveis relacionadas com o desempenho ventricular esquerdo (tab. I)—Na situação controle apenas o grupo de CCC apresentou valores da FE e da Vmax substancialmente ( $p < 0,025$ ) menores que os normais e os portadores da forma indeterminada. O vasodilatador induziu incrementos apreciáveis ( $p < 0,05$ ) da FE, nos 3 grupos de chagásicos estudados. No grupo de normais, o DNIS associou-se a elevações pouco pronunciadas da FE, variação esta não significativa. Após a administração do fármaco, apenas os FIMC continuaram a apresentar valores significativamente ( $p < 0,05$ ) maiores do que os exibidos pelos cardiopatas. O DNIS propiciou nítida tendência a elevação global da Vmax nos 4 grupos estudados, em relação aos respectivos valores controles; esta variação contudo, não foi significativa do ponto de vista estatístico. Após o uso do vasodilatador, os CCC continuaram a ser discriminados ( $p < 0,025$ ) dos FIMC e dos normais.

## DISCUSSÃO

A angiocardiografia nuclear é útil na avaliação da função ventricular esquerda por ser não invasiva e destituída de efeitos colaterais apreciáveis<sup>8, 9, 13</sup>.

Na maioria dos estudos publicados sobre a ação dos nitratos na dinâmica ventricular esquerda utiliza-se o cateterismo cardíaco, técnica invasiva, com injeção de contraste no ventrículo esquerdo<sup>14, 15</sup>. Entretanto, o contraste causa alterações circulatórias transitórias<sup>16</sup>, além de necessitar repetição de injeções intraventriculares. Além disso, o cálculo da fração de

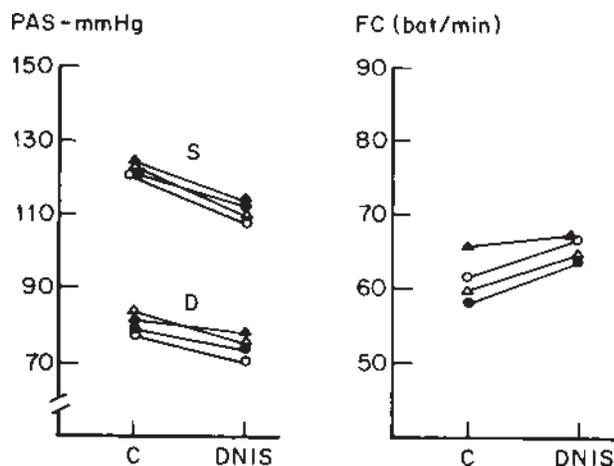


Fig. 2—Valores médios de pressão arterial sistêmica (PAS) sistólica (S) e diastólica (D) e de frequência cardíaca (FC), em condição controle (C) e durante ação do dinitrato de isosorbítol (DNIS), nos grupos de normais (círculos claros) e de chagásicos com as formas indeterminada (círculos cheios), digestiva (triângulos claros) e cardiopática crônica (triângulos cheios).

**TABELA I—Valores médios e desvios padrão dos parâmetros de desempenho sistólico do ventrículo esquerdo obtidos mediante angiocardiografia radioisotópica, na condição controle e após a administração sublingual do dinitrato de isosorbítol.**

Grupos	Fração de Ejeção VE		V. Max. VE (s <sup>-1</sup> )	
	Controle	DNIS	Controle	DNIS
Normais (N = 13)	0,71 ± 0,02	0,73 ± 0,03	3,17 ± 0,23	3,57 ± 0,20
Forma Indeterminada (N = 13)	0,69 ± 0,02	0,75 ± 0,02 (*)	3,59 ± 0,41	3,60 ± 0,26
Cardiopatas (N = 14)	0,59 ± 0,04 (††)	0,65 ± 0,03 (*) (†)	2,35 ± 0,22 (††)	2,64 ± 0,22 (††)
Forma Digestiva (n = 13)	0,66 ± 0,03	0,73 ± 0,02	2,87 ± 0,28	3,23 ± 0,25

V. max = velocidade máxima normalizada de esvaziamento do ventrículo esquerdo; significância estatística \*p < 0,05—DNIS x controle basal e † = p < 0,05 ou †† = p < 0,025—cardiopatas x normais e forma indeterminada. DNIS—dinitrato de isosorbítol.

ejeção por este método se baseia em determinações “geométricas” dos volumes ventriculares, nem sempre se encontrando condições ideais para sua aplicação, face a importantes deformações morfológicas das câmaras, como na própria cardiopatia chagásica. Em contraposição, a angiocardiografia nuclear provê determinações precisas dos volumes ventriculares, não dependentes de premissas geométricas, representando, talvez, o método ideal, entre os atualmente disponíveis, para cálculo da fração de ejeção, em termos absolutos, e em condições de observações iterativas para avaliação de efeitos fisiológicos e farmacológicos intervencionais<sup>8, 17</sup>.

O DNIS produz vasodilatação, provavelmente, por ativação indireta da guanosina-monofosfato cíclico, provocando subsequente relaxamento da musculatura lisa do vaso<sup>18</sup>. Este efeito é verificado predominantemente no território venoso, aumentando sua capacitância, além de ocorrer no setor arteriolar, onde diminui moderadamente a resistência<sup>19, 20</sup>. Dessa forma, as

ações periféricas do fármaco ocasionam reduções dos níveis de pré e pós-carga ventricular<sup>21, 22</sup>. Por outro lado, não existem evidências de possíveis efeitos diretos sobre a contratilidade miocárdica ou sobre as propriedades eletrofisiológicas do coração, atribuíveis ao dinitrato de isosorbítol<sup>20, 23</sup>.

Neste estudo, os quatro grupos de indivíduos apresentaram reduções apreciáveis e comparáveis das pressões sistólica e diastólica, após a administração do vasodilatador. Isto é análogo à tendência relatada na literatura, tanto em normais como em cardiopatas de outras etiologias, podendo atingir-se ou não significância estatística para este efeito<sup>24</sup>. Não foi possível, portanto, discriminar os quatro grupos quanto ao padrão de resposta da pressão arterial desencadeada pelo vasodilatador. O DNIS induziu sempre discreto grau de taquicardia, tanto em normais, como nos chagásicos, embora no grupo de cardiopatas a elevação cronotrópica não tenha sido suficiente para ser estatisticamente significativa. É provável que este déficit cronotrópico observado nos cardiopatas dependa, ao menos parcialmente, de depressão do controle reflexo do coração<sup>25-27</sup>.

Na situação de controle, apenas os cardiopatas chagásicos apresentaram valores da fração de ejeção discrimináveis daqueles exibidos pelos normais. Isto demonstra que os índices gerais de desempenho global do VE, como a fração de ejeção, são capazes de identificar apenas graus mais avançados de comprometimento cardíaco. Estudos anteriores, usando métodos semelhantes, também discriminaram portadores da forma indeterminada de controles normais, quanto à FE do ventrículo esquerdo na condição de repouso<sup>28, 29</sup>.

Já com o uso do vasodilatador sistêmico, apenas o grupo de normais não exibiu praticamente variação da fração de ejeção com o DNIS, em concordância com o observado anteriormente com o grupo dos nitratos em geral<sup>30</sup>. Em contraste, os três grupos de chagásicos tiveram incrementos significativos deste parâmetro, após a administração do fármaco.

Este comportamento da FE, nos chagásicos, parece traduzir melhor rendimento ventricular nestes pacientes provocado pelo vasodilatador. Este efeito é provavelmente relacionado com redução da impedância ejetiva do ventrículo esquerdo. Mediante as considerações acima, torna-se plausível concluir que essa reação hemodinâmica discrepante ao vasodilatador sistêmico seja independente das variações concomitantes de pressão arterial e frequência cardíaca. Da mesma forma, pode-se afastar a possibilidade de isso resultar de efeito direto do fármaco sobre a contratilidade ventricular.

Deve ser ressaltado que os pacientes com FIMC e FDMC apresentaram magnitudes de incrementos desta variável comparáveis aos exibidos pelos cardiopatas. Isto faz supor que uma fração considerável de pacientes chagásicos sem cardiopatia clinicamente

aparente, apresente reduções apreciáveis de sua reserva miocárdica, tornada manifesta pela evidente melhora de seu desempenho durante as mais favoráveis condições de pré-carga e pós-carga propiciadas pelo vasodilatador. Todavia, como, neste trabalho, não são conhecidos dados referentes à resistência vascular e aos volumes ventriculares propriamente ditos, torna-se impossível excluir a participação de condições adversas de pré e pós-carga ventricular, como fatores determinantes parciais das diferenças observadas entre normais e chagásicos.

Em estudo recense, demonstrou-se que nos chagásicos com “megas” e sem doença cardíaca aparente, pode existir importante depressão da modulação parassimpática da frequência cardíaca, à semelhança do que ocorre na forma cardíaca crônica<sup>27</sup>. Os resultados da presente investigação são análogos, na demonstração indireta de que também quanto ao desempenho miocárdico os chagásicos com forma digestiva clinicamente diagnosticada exibem grau evidenciável de redução da reserva ventricular. De fato, já na condição controle, 2 pacientes deste grupo apresentaram valores sub-normais da fração de ejeção. Portanto, a demonstração de lesão chagásica do tubo digestivo (“megas”) é bastante preditiva de comprometimento cardíaco concomitante.

#### SUMMARY

*The cardiovascular effects of a systemic vasodilator therapy (isosorbide dinitrate—ID) were studied in 13 normal individuals and in 40 chronic Chagas' patients, grouped as follows: 13 in the indeterminate phase of the disease; 14 with the chronic cardiac form and 13 presenting only clinical and laboratory findings of megaesophagus and/or megacolon (digestive form). The LV pump function was studied by means of radionuclide angiography in baseline condition and after 5-10 min of sublingual administration of 5 mg of ID. Ejection fraction (EF), peak velocity of LV emptying (Vmax), heart rate (HR) and blood pressure (BP) were determined under each condition.*

*All groups showed comparable mean HR and BP values. Only the cardiac group exhibited lower values of EF and Vmax, as compared to normal controls.*

*The vasodilator drug elicited significant comparable ( $p < 0.05$ ) changes in HR (increase) and BP (decrease) in the four groups. In contrast to normal subjects, who had no significant changes in EF after ID, all the Chagas' groups showed statistically significant ( $p < 0.05$ ) increases in EF after the vasodilator drug. A small insignificant increase in Vmax was observed in the four groups.*

*These findings suggest that even in patients with Chagas' disease and clinically undetectable heart involvement there is some degree of reduction in ventricular performance, partially corrected by the unloading effects of vasodilator medication.*

#### REFERÊNCIAS

1. Lorga AM, Garzon SAC, Moreira L e col—Cardiopatia chagásica sem sinais clínicos de cardiopatia. Estudo cineangiocardiográfico e hemodinâmico. *Arq Bras Cardiol*, 26 (supl. 1): 54, 1973.
2. Saad EA—Estudos sobre a doença de Chagas. Rio de Janeiro, 1978. (Tese professor, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro).
3. Marins N, Silva CT, Motta UP, Scianni CCP, Arcaldi N, Matos JV—Estudo hemodinâmico em indivíduos chagásicos sem cardiopatia aparente. *Arq Bras Cardiol*, 37: 463, 1981.
4. Sousa ACS, Marin-Neto JA, Maciel BC, Gallo Junior L, Amorim DS, Barreto-Martins LE—Disfunção sistólica e diastólica nas formas indeterminada, digestiva e cardíaca crônica da moléstia de Chagas. *Arq Bras Cardiol*, (no prelo).
5. Kuschner E, Sgammini H, Castro R, Evequoz C, Ledesma R—Miocardiopatia chagásica crônica: efectos del dipiridamol sobre la dinámica ventricular. *Arq Bras Cardiol*, 41: 373, 1983.
6. Mady C, Décourt LV—A forma indeterminada da doença de Chagas. *Arq Bras Cardiol*, 37: 143, 1981.
7. Pereira-Barreto AC, Ianni BM, Mady C, Bellotti G, Pileggi F—Forma indeterminada da doença de Chagas: uma forma crônica—Nova conceituação com base em métodos não invasivos. *Arq Bras Cardiol*, 47 (supl. 1):143, 1986.
8. Bellina CR, Biggi A, Bisi G et al—Standardization of nuclear medicine methods in cardiology. *J Nucl Med*. 30: 73: 1986.
9. Schelbert HR, Berba JW, Johnson AD et al—Non traumatic determination of left ventricular ejection fraction by radionuclide angiography. *Circulation*, 51: 902, 1975.
10. Kirkendall WM, Burton AC, Epstein FH, Freis ED—Recommendation for human blood pressure determination by sphygmomanometers. Report of a subcommittee of the postgraduate education committee, American Heart Association. *Circulation*, 34: 980, 1967.
11. Altam DG, Bland JM—Measurement in medicine: the analysis of method comparison studies. *Statistician*, 32: 307, 1983.
12. Snedecor GW, Cochran WG—Statistical Methods. Iowa, Iowa State University Press, 1967.
13. Steele PP, Van Dyke D, Trow RS, Anger HO, Davies H—Simple and safe bedside method for serial measurement of left ventricular ejection fraction, cardiac output and pulmonary blood volume. *Br Heart J*, 36: 122, 1974.
14. McNulty JH, Hattenhauer MT, Rosch J, Kloster FE, Rahimtoola SH—Improvement in left ventricular wall motion following nitroglycerin. *Circulation*, 51:140, 1975.
15. Conti CR, Feldman RL, Pepine CJ, Hill JA, Conti JB—Effect of glyceryl trinitrate on coronary and systemic hemodynamics in man. *Am J Med*, 74 (suppl. 6 B): 28, 1983.
16. Zelis R, Mason DT, Spann JF Jr, Amsterdam EA—The effects of angiographic dye on cardiac contractility and peripheral circulation in man. *Am J Cardiol*, 25: 137, 1970.
17. Salel AF, Berman DS, DeNardo GL, Mason DT—Radionuclide assessment of nitroglycerin influence on abnormal left ventricular segmental contraction in patients with coronary heart disease. *Circulation*, 53: 975, 1976.
18. Ignarro LJ, Lipton H, Edwards JC, Baricos WH, Hyman AL, Kodowitz PJ, Gruetter CA—Mechanism of vascular smooth muscle relaxation by organic nitrates, nitrites, nitroprusside and nitric oxide. Evidence for the involvement of S-nitrosothiols as active intermediates. *J Pharmacol Exp Ther*, 218: 739, 1981.
19. Imhof PR, Ott B, Frakhauser P, Chu LC, Hodler J—Difference in nitroglycerin dose-response in the venous and arterial beds. *Eur J Clin Pharmacol*, 18: 455, 1980.
20. Abrams J, Albuquerque NM—Hemodynamic effects of nitroglycerin and long acting nitrates. *Am Heart J*, 110: 216, 1985.
21. Rankin L, Moos S, Grossman W—Alterations in preload and ejection phase indices of left ventricular performance. *Circulation*, 51: 910, 1975.
22. Milnor WR—Arterial impedance as ventricular afterload. *Circ Res*, 36: 565, 1975.
23. Zelis R, Amsterdam EA, Mason DT—Alteration in ventricular contractility produced by nitroglycerin in man. *Am J Cardiol*, 26: 667, 1970.

24. Mason DT, Braunwald E—The effects of nitroglycerin and amyl nitrate on arteriolar and venous tone in the human forearm. *Circulation*, 32: 755, 1965.
25. Amorim DS, Manço JC, Gallo Jr L, Marin-Neto JA—Chagas' disease as an experimental model for studies of cardiac autonomic function in man. *Mayo Clin Proc*, 57 (suppl): 48, 1982.
26. Marin-Neto JA, Maciel BC, Gallo Jr L, Junqueira Jr LF, Amorim DS—Effect of parasympathetic impairment on the hemodynamic response to handgrip in Chagas' heart disease. *Br Heart J*, 55: 204, 1986.
27. Sousa ACS, Marin-Neto JA, Maciel BC, Gallo Jr L, Amorim DS — Cardiac parasympathetic impairment in gastrointestinal Chagas' disease. *Lancet*, I: 985, 1987.
28. Kuschner E, Sgammini H, Castro R, Evequoz C, Ledesma R, Brunetto J—Valoracion de la función cardíaca por angiografía radioisotópica, en pacientes con cardiopatía chagásica crónica. *Arq Bras Cardiol*, 45: 249, 1985.
29. Marin-Neto JA, Marzullo P, Sousa ACS, Marcassa C, Maciel BC, Iazigi N, L'Abbate A—Radionuclide angiography in patients with Chagas' disease: evidence for early predominant right ventricular involvement. *Can J Cardiol*, (in press).
30. Nestico PF, Hakki AH, Iskandrian AS—Effects of cardiac medications of ventricular performance: emphasis on evaluation with radionuclide angiography. *Am Heart J*, 109: 1070, 1985.