

## AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DO DIPIRIDAMOL ORAL MACERADO NO TESTE ERGOMÉTRICO

RICA DODO BUCHLER\*, ROMEU SÉRGIO MENEGHELO\*\*, HORÁCIO ARAKAKI\*\*\*, LUIZ EDUARDO MASTROCOLLA\*, MICHEL BATLOUNI\*\*\*\*, JOZEF FEHÉR\*\*\*\*\*

*Dezoito doentes do sexo masculino, com idades de 42 a 72 anos (média 60,6), com aterosclerose coronária confirmada à cinecoronariografia, em programa de reabilitação e que faziam uso regular de dipiridamol, foram submetidos a três testes ergométricos: controle (TE1) e 40 minutos após a administração oral de dipiridamol macerado, nas doses de 150 mg (TE2) e 300 mg (TE3), respectivamente. A comparação dos dados do TE2 e do TE1 mostrou que no TE2 foi maior o infradesnivelamento do segmento ST na menor carga máxima atingida e também no pico do esforço. A comparação dos dados do TE3 com os do TE1 reve-*

*lou que no TE3: 1) o infradesnivelamento do segmento ST foi maior no pico do esforço e na menor carga máxima atingida; 2) a frequência cardíaca atingida e o produto FC x PA no pico do esforço foram menores; 3) o tempo total de angina e o tempo para seu desaparecimento, após esforço, foram maiores. As demais variáveis não sofreram modificações significativas. Estes dados sugerem que a sobrecarga do exercício físico, após a administração de dipiridamol, desencadeou grau mais acentuado de isquemia miocárdica, cuja intensidade foi proporcional a dose utilizada.*

**Arq. Bras. Cardiol. 52/4:193-196-Abril 1989**

A administração endovenosa de dipiridamol ou de suspensão oral da droga macerada<sup>9-12</sup>, antes da injeção de tálcio 201, para realização de cintilografia miocárdica, substituiu o teste ergométrico, em doentes impossibilitados de executar exercício físico. A sensibilidade do método é similar à da cintilografia associada ao teste de esforço<sup>2, 13</sup>. Modificações da contratilidade ventricular esquerda devidas a lesões ateroscleróticas coronárias foram documentadas pela ecocardiografia bidimensional, após a administração de altas doses de dipiridamol. Estas modificações foram também similares às induzidas, exclusivamente, pelo teste de esforço<sup>14, 15</sup>. A maioria das publicações relacionadas ao emprego do dipiridamol associado à cintilografia e ecocardiografia bidimensional tem revelado, em alguns pacientes, o desencadeamento espontâneo de angina de peito e desníveis do segmento ST<sup>2, 14-18</sup>. Já se demonstrou também a possibilidade, em alguns coronariopatas, do infradesnivelamento do segmento ST ocorrer durante o esforço somente após o emprego do dipiridamol em altas doses<sup>19</sup>.

A presente investigação visou confirmar alguns destes achados e observar eventuais modificações induzidas pelo dipiridamol em variáveis do teste de esforço, num grupo de coronariopatas, em programa de reabilitação e na vigência da medicação habitual.

### MATERIAL E MÉTODOS

Foram selecionados 18 pacientes do sexo masculino, com insuficiência coronária crônica, por aterosclerose, confirmada à cinecoronariografia, e em programa de reabilitação cardiovascular, há mais de 6 meses, numa frequência de 2 a 3 sessões semanais de 1 hora. Todos estavam familiarizados com os procedimentos relacionados aos testes de esforço e foram informados dos objetivos da investigação, dos possíveis riscos e efeitos colaterais e deram seu consentimento. As idades variaram de 42 a 72 anos (média 60,6 anos). Oito pacientes já haviam sido submetidos a revascularização miocárdica. Todos faziam uso regular de 150 a 450 mg de dipiridamol, isoladamente

Trabalho realizado no Instituto "Dante Pazzanese" de Cardiologia - SP.

\* Médico da Seção de Reabilitação

\*\* Chefe do Setor de Reabilitação Funcional

\*\*\* Chefe do Setor de Avaliação Funcional

\*\*\*\* Chefe da Sessão de Cardiologia Clínica

\*\*\*\*\* Chefe da Sessão de Reabilitação

ou associado a uma ou mais das seguintes drogas: nitratos em 12 doentes, bloqueadores dos canais de cálcio em 3, beta-bloqueadores em 3, antiarrítmicos em 6, diuréticos em 1 e digital em 1.

Numa seqüência escolhida ao acaso, foram realizados três testes ergométricos: teste ergométrico 1 (TE1)-na vigência da terapêutica habitual, com exceção do dipiridamol; teste ergométrico 2 (TE2)-na vigência da terapêutica em uso e administrando-se 40 minutos antes, por via oral, 150 mg de dipiridamol macerado, diluídos em 100 ml de água; teste ergométrico 3 (TE3)-executado da mesma forma que o TE2 alterando-se apenas a dose do dipiridamol para 300 mg. Os exames foram coordenados por um só investigador, realizados no mesmo laboratório, horário e cicloergômetro, utilizando um sistema de monitorização eletrocardiográfica modelo 41CN acoplado a eletrocardiógrafo modelo S4, todos de fabricação FUNBEC. Após exame clínico, eletrocardiograma de 12 derivações e monitorização do paciente na derivação MC5, foi iniciado esforço contínuo, se não houvesse infradesnívelamento significativo do segmento ST e/ou angina do peito a carga inicial foi de 25 watts com incrementos de 25 watts a cada 3 minutos. A frequência cardíaca (FC), monitorizada continuamente, e a pressão arterial (PA) foram anotadas ao final de cada estágio. Os registros eletrocardiográficos na derivação MC5 foram efetuados a cada minuto, incluindo pelo menos 10 ciclos cardíacos. Os seguintes critérios foram utilizados para a interrupção da prova: FC máxima preconizada (20); angina do peito de intensidade moderada; extra-sístoles ventriculares (EV) em número superior a 6 por minuto; EV polimórficas; bigeminismo ventricular; fenômeno R/T; EV acopladas; taquicardia ventricular; não elevação da FC; queda da PA sistólica; PA sistólica  $\leq$  240 mmHg; PA diastólica  $\leq$  130 mmHg; infradesnívelamento do segmento ST com gradiente  $\geq$  3 mm quando comparado com os padrões de repouso. Após o esforço, foram anotadas a FC, a PA e efetuados os registros eletrocardiográficos com 1, 3, 5, 7 e 9 minutos ou mais se persistissem anormalidades cardiovasculares.

As seguintes variáveis foram utilizadas para a análise dos testes ergométricos: duração do exercício; FC em repouso, no pico do esforço e três minutos após o término do exercício; período de tempo para início da angina do peito, sua duração total e tempo para desaparecimento; desnível do segmento ST em repouso, na menor carga máxima atingida num dos três testes, no pico do esforço e três minutos após o término do exercício; produto FC x PA em repouso, no pico do esforço e 3 minutos após seu término. O infradesnívelamento do segmento ST foi aferido após 0,08 s do ponto J e o valor considerado foi a média de 10 complexos sucessivos. Os dados obtidos no TE2 e TE3 foram comparados com os dados do TE 1, respectivamente, e a análise estatística foi realizada através do teste "t" de Student para dados pareados, considerando-se significantes valores de "p" menores do que 0,05.

**TABELA I - Variáveis do teste ergométrico sem dipiridamol e com a droga macerada.**

	Sem Droga	Após 150 mg	Após 300 mg
Frequência Cardíaca em repouso	M = 70,0 DP = 8,5 (n = 18)	M = 71,5 DP = 9,4 N.S.	M = 72,7 DP = 8,6 N.S.
Frequência Cardíaca atingida	M = 135,3 DP = 21,0 (n = 18)	M = 133,1 DP = 19,2 N.S.	M = 127,8 DP = 19,2 p < 0,02
Duração do exercício	M = 761,6s DP = 183,2 (n = 18)	M = 713,8s DP = 152,5 N.S.	M = 698,8s DP = 177,4 N.S.
Produto F.C.x P. A em repouso	M = 8731,6 DP = 1338,0 (n = 18)	M = 8788,0 DP = 1563,7 N.S.	M = 8400,8 DP = 882,0 N.S.
Produto F.C.x P. A no pico do esforço	M = 25329,4 DP = 4878,8 (n = 18)	M = 24919,7 DP = 4914,9 N.S.	M = 22546,7 DP = 5527,3 p < 0,02
Produto F.C.x P. A após 3 minutos do esforço	M = 12760,2 DP = 1854,1 (n = 18)	M = 12921,6 DP = 2422,0 N.S.	M = 12190,0 DP = 1187,0 N.S.
Tempo para início da dor	M = 570s DP = 142,8 (n = 4)	M = 555s DP = 226,4 N.S.	M = 460s DP = 150,9 N.S.
Duração total da dor	M = 180s DP = 109,5 (n = 4)	M = 225s DP = 123,6 N.S.	M = 460s DP = 24,8 p < 0,05
Tempo para desaparecer a dor	M = 120s DP = 84,8 (n = 4)	M = 277,5s DP = 172,1 N.S.	M = 360s DP = 60 p < 0,01
Desnível do ST antes do esforço	M = 0,05 DP = 0,14 (n = 18)	M = 0,01 DP = 0,04 N.S.	M = 0,05 DP = 0,18 N.S.
Desnível do ST na menor carga atingida (n = 18)	M = 0,39 DP = 0,65 p < 0,05	M = 0,66 DP = 0,68 p < 0,02	M = 0,98 DP = 0,90
Desnível do ST no Pico do esforço (n = 18)	M = 0,56 DP = 0,85 p < 0,01	M = 0,95 DP = 0,96 p < 0,05	M = 1,10 DP = 0,94
Desnível do ST após 3 minutos do esforço (n = 18)	M = 0,45 DP = 0,52 N.S.	M = 0,51 DP = 0,57 N.S.	M = 0,69 DP = 0,59

M = média; DP = desvio padrão; N. S. = não significativo; FC = frequência cardíaca; PA = pressão arterial; N = número de casos; s = segundos.

## RESULTADOS

As médias dos valores encontrados para as diversas variáveis analisadas e os seus respectivos desvios-padrão, nos três testes ergométricos, estão apresentados na tabela I. A comparação dos dados do TE2 (após 150 mg de dipiridamol) e do TE1 mostrou que no TE2 foi maior o infradesnívelamento do segmento ST na menor carga máxima atingida num dos três testes e também no pico do esforço. Por outro lado,

a comparação dos dados do TE3 (após 300 mg de dipiridamol) com os do TE1 revelou que no TE3: 1) foram menores a frequência cardíaca atingida e o produto FC x PA no pico do esforço; 2) foram maiores, o tempo total da angina, o tempo para seu desaparecimento após o esforço, o infradesnívelamento do segmento ST na menor carga atingida e no pico do esforço. As demais variáveis não sofreram modificações significativas. Na figura 1 estão destacados traçados eletrocardiográficos de um dos casos, nos três testes realizados.

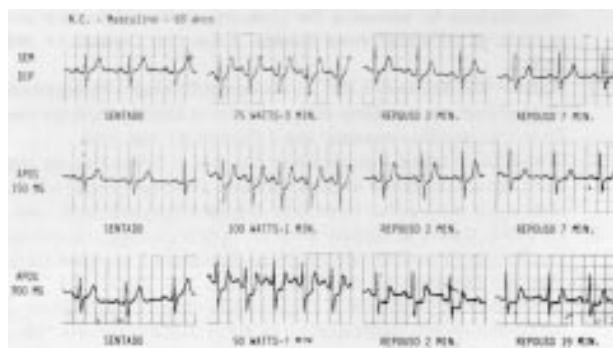


Fig. 1-Registros eletrocardiográficos na derivação MC5 do paciente N. C. no teste controle (traçados superiores), após 150 mg de dipiridamol (traçados do meio) e após 300 mg (traçados inferiores). No pico do esforço e na recuperação não se observou infradesnívelamento significativo do segmento ST no teste controle. No teste após 150 mg houve discreto infradesnívelamento do segmento ST em ambas as fases; no teste após 300 mg detectou-se infradesnívelamento do segmento ST de pelo menos 3 mm, durante o esforço, com persistência da alteração isquêmica até o 19º minuto da recuperação.

## DISCUSSÃO

O emprego do dipiridamol, por via endovenosa<sup>1-8</sup> ou em suspensão oral<sup>9-12</sup>, já é prática rotineira e útil, em nossa Instituição, para a realização de cintilografia miocárdica com tálio 201, em indivíduos que não podem exercitar-se. Com menor frequência, a técnica é utilizada para potencializar os achados da ecocardiografia bidimensional, na cardiopatia isquêmica<sup>14-17</sup>. Recentemente, Walker e col<sup>19</sup> combinaram o uso oral do dipiridamol e teste de esforço para a realização da cintilografia com tálio 201 e obtiveram maior sensibilidade para a detecção de doença coronária com a associação, do que com o exercício isoladamente. Com relação ao teste de esforço, os autores relataram apenas o comportamento de duas variáveis: o infradesnívelamento do segmento ST no pico do esforço e a FC máxima atingida. No teste após dipiridamol, a FC foi menor do que no teste sem a droga, mas a média do infradesnívelamento foi igual em ambos, embora 7,8% dos pacientes houvessem apresentado infradesnívelamento > 1 mm somente no teste ergométrico combinado com dipiridamol. Pareceu-nos oportuno verificar os achados de Walker e col<sup>19</sup> ampliando as observações para outras variáveis do teste de esforço, visando eventual utilização da técnica nos testes ergométricos não associados a outros métodos.

A análise do comportamento do segmento ST e das variáveis relacionadas à angina de peito permite supor que, após a administração de dipiridamol, o exercício físico dinâmico desencadeie isquemia miocárdica de maior magnitude, cuja intensidade guarda relação com a dose administrada. Com efeito, na dose de 150 mg, observou-se maior desnível do segmento ST no pico do esforço e na menor carga máxima atingida, em comparação com o teste controle. Já com a dose de 300 mg, além de terem sido maiores os desnívelamentos do segmento ST nas mesmas situações, observou-se, adicionalmente, aumento da duração total da angina de peito nos 4 pacientes que a apresentaram nos 3 testes e do tempo para seu desaparecimento, após cessado o esforço. Os resultados dos testes após a dosagem de 300 mg corroboram a constatação de que a droga é capaz de reduzir o limiar da isquemia miocárdica induzida pelo esforço<sup>19</sup>, por terem sido menores os valores da FC atingida no pico do esforço e do produto FC x PA. Esses dados depõem a favor da possibilidade do dipiridamol, em altas doses, precipitar isquemia miocárdica, que pode ser exacerbada pelo exercício físico dinâmico, em coronariopatas. Entre as hipóteses aventadas para explicar tal ocorrência destacam-se a redução da perfusão do subendocárdio e o fenômeno do “roubo coronário”. O grande aumento do fluxo a regiões miocárdicas supridas por artérias coronárias normais determinaria queda da pressão de perfusão reduzindo o fluxo pela circulação colateral, quando existente<sup>21-28</sup>.

Ao contrário de outros estudos<sup>2, 14-18</sup>, no presente trabalho não houve ocorrência de modificações do segmento ST e de angina do peito, em repouso, induzidas pelo dipiridamol. É possível que o tempo estabelecido (40 min.) para início do esforço, após a administração oral da droga, neste trabalho, ao invés dos 60 minutos admitidos como tempo de pico máximo<sup>19</sup>, possa justificar estes resultados. A escolha do tempo de 40 minutos visou atingir um nível de exercícios com potência de 75 watts ou mais, cerca de 45 a 50 minutos após a ingestão da droga. Este tempo foi eficaz para induzir defeitos de perfusão na cintilografia com tálio 201, em outras investigações<sup>10-12</sup>.

Em conclusão, os resultados deste estudo sugerem que a utilização de dipiridamol macerado na dose de até 300 mg, 40 minutos antes do início do exercício físico, pode potencializar a resposta isquêmica em coronariopatas, mesmo na vigência de medicação antianginosa. Estes achados, entretanto, não permitem supor que doses terapêuticas habituais do dipiridamol, provoquem efeitos similares. Além das doses serem menores do que as aqui utilizadas, os comprimidos são ingeridos íntegros, o que resulta, provavelmente, em menor concentração plasmática. Por outro lado, diante da possibilidade de ocorrência de manifestações isquêmicas transitórias nos pacientes submetidos a cintilografia com tálio ou ecocardiografia, após administração de dipiridamol em altas doses, é prudente que tais pacientes evitem esforços físicos

intensos imediatamente após o procedimento, ou lhes seja administrado aminofilina por via endovenosa para antagonizar os efeitos do dipiridamol.

### SUMMARY

*Eighteen male patients with ages varying from 42 to 72 years (average 60.6), with coronary heart disease confirmed by angiography, on regular rehabilitation program and on regular use of dipyridamole were submitted to three exercise stress tests: a control test (TE1) and forty minutes after oral administration of macerated dipyridamole in doses of 150 mg (TE2) and 300 mg (TE3), respectively. The comparison between the data of TE2 and TE1 demonstrated that in TE2 the ST depression was more accentuated in the smallest maximal load attained and in the effort peak as well. The comparison between the data of TE3 and TE1 showed that in TE3: 1) the ST depression was more evident in the effort peak and in the smallest attained load; 2) the heart rate and the product heart rate x blood pressure were smaller in the effort peak; 3) the total time of angina and the time for its relief after effort, were longer. The other exercise stress test parameters did not show any significant changes. These data suggest that the physical effort overload, after dipyridamole administration, produced a more marked myocardial ischemia, whose degree was proportional to the dose.*

### REFERÊNCIAS

- Gould KL, Westcott RJ, Albro PC, et al-Noninvasive assessment of coronary stenoses by myocardial imaging during pharmacologic coronary vasodilatation. II. Clinical methodology and feasibility. *Am J Cardiol*, 41: 279, 1978.
- Albro PC, Gould KL, Westcott RJ et al-Noninvasive assessment of coronary stenoses by myocardial imaging during pharmacologic coronary vasodilatation. III. Clinical trial. *Am J Cardiol*, 42: 751, 1978.
- Francisco DA, Collins SM, Go RT et al-Tomographic thallium-201 myocardial perfusion scintigrams after maximal coronary artery vasodilation with intravenous dipyridamole: comparison of qualitative and quantitative approaches. *Circulation*, 66: 370, 1982.
- Leppo J, Boucher CA, Okaa RD et al-Serial thallium-201 myocardial imaging after dipyridamole infusion: diagnostic utility in detecting coronary stenoses and relationship to regional wall motion. *Circulation*, 66: 649, 1982.
- Boucher CA, Okada RD-Thallium-201 myocardial perfusion imaging without exercise: rest and dipyridamole studies. *Chest*, 86: 159, 1984.
- Reisman S-Dipyridamole thallium testing: an alternative form of stress testing in patients unable to exercise. *Chest*, 86: 321, 1984.
- Boucher CA, Brewster DC, Darling RC et al-Determination of cardiac risk by dipyridamole-thallium imaging before peripheral vascular surgery. *N Engl J Med*. 310: 1014, 1984.
- Homma S, Gilliland Y, Guiney TE, et al-Safety of intravenous dipyridamole for stress testing with thallium imaging. *Am J Cardiol*, 59: 152, 1987.
- Gould KL, Sorenson SG, Albro P et al-Thallium-201 myocardial imaging during coronary vasodilation induced by oral dipyridamole. *J Nucl Med*. 27: 31, 1986.
- Homma S, Callahan JR, Ameer B et al-Usefulness of oral dipyridamole suspension for stress thallium imaging without exercise in the detection of coronary artery disease. *Am J Cardiol*, 57: 503, 1986.
- Borges-Neto S, Blomer E, Moraes AG e col-Tomografia computadorizada com tálio-201 e dipiridamol oral no diagnóstico da doença arterial coronária- *Arq Bras Cardiol*, 50: 19, 1988.
- Borges-Neto S, Mahmarian JJ, Jain A et al-Quantitative thallium-201 single photon imission computed tomography after oral dipyridamole for assessing the presence, anatomic location and severity of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*, 11: 962, 1988.
- Huikuri HV, Korhonen RU, Airaksinen KEJ et al-Comparison of dipyridamole-handgrip test and bicycle exercise test for thallium tomographic imaging. *Am J Cardiol*, 61: 264, 1988.
- Leppo JA, O'Brien J, Rothendler JA, et al-Dipyridamole-thallium-201 scintigraphy in the prediction of future cardiac events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 310: 1014, 1984.
- Picano E, Masini M, Distate A et al-Dipyridamole-echocardiography test in patients with exercise-induced ST-segment elevation. *Am J Cardiol*, 57: 765, 1986.
- Margonato A, Chierchia S, Cianflone D et al-Limitations of dipyridamole-echocardiography in effort angina pectoris. *Am J Cardiol* 59: 225, 1987.
- Picano E, Lattanzi F, Masini M et al-Comparison of the highdose dipyridamole echocardiographic test and exercise two-dimensional echocardiography for diagnosis of coronary artery disease. *Am J Cardiol*, 59: 539, 1987.
- Chambers CE, Brown KA-Dipyridamole-induced ST segment depression during thallium-201 imaging in patients with coronary artery disease: angiographic and hemodynamic determinants. *J Am Coll Cardiol*, 12: 37, 1988.
- Walker PR, James MA, Wilde RPH et al-Dipyridamole combined with exercise for thallium-201 myocardial imaging. *Br Heart J*, 55: 321, 1986.
- Lange Andersen K, Shephard RJ, Denolin H et al-Expression des résultats : puissance maximale et consommation maximale d'oxigène. In *Les Epreuves d'Effort: Principes Fondamentaux. Organization Mondiale de la Santé, Genève, 1971. p. 81.*
- Fam WM, McGregor M-Effect of nitroglycerin and dipyridamole on regional coronary resistance. *Circ Res*, 22: 649, 1968.
- Rowe GG-Inequalities of myocardial perfusion in coronary artery disease ("Coronary steal"). *Circulation*, 42: 193, 1970.
- Schaper W, Levi P, Flameng W et al-Myocardial steal produced by coronary vasodilation in chronic coronary artery occlusion. *Basic Res Cardiol*, 68: 3, 1973.
- Gould KL, Lipscomb K, Calvert C-Compensatory changes of the distal coronary vascular bed during progressive coronary obstruction. *Circulation*, 51: 1085, 1975.
- Becker LC-Effect of nitroglycerin and dipyridamole on regional left ventricular blood flow during coronary artery occlusion. *J Clin Invest*, 58: 1287, 1976.
- Gould KL-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.
- Becker LC-Conditions for vasodilator-induced coronary steal in experimental myocardial ischemia. *Circulation*, 67: 1103, 1978.
- Beller GA, Hilzgreffe HH, Watson DD-Effects of dipyridamole induced vasodilation on myocardial uptake and clearance kinetics of thallium-201. *Circulation*, 68: 1328, 1983.