

Mononitrato de Isossorbida Intracoronário versus Placebo. Estudo Duplo-cego Através da Angiografia Coronária Quantitativa

Roberto Vieira Botelho, Fausto Feres, Luiz Eduardo Koenig São Thiago, Ronaldo Abud, José Klauber R. Carneiro, Ibraim Pinto, Amanda Guerra Moraes Rego Sousa, J. Eduardo Moraes Rego Sousa
São Paulo, SP

Objetivo - Avaliar o efeito do mononitrato-5 de isossorbida (MNIS) sobre as artérias coronárias, pressão arterial sistêmica média (PAS) e ritmo cardíaco, quando injetado intracoronário.

Métodos - Quarenta pacientes, idade entre 40 a 72 (média 61) anos, 30 (75%) homens, foram sorteados para receber, de maneira cega, 20mg de MNIS ou placebo (PL). Os dois grupos tinham características basais semelhantes. A angiografia coronária quantitativa (através do sistema CMS - cardiovascular measurement system) a PAS e o ritmo cardíaco foram comparados antes e após a injeção de MNIS/PL.

Resultados - Não houve arritmias. O diâmetro coronário variou de $2,6 \pm 0,5$ mm, antes, para $2,9 \pm 0,4$ mm, após o MNIS, e não variou com a injeção de PL, permanecendo $2,9 \pm 0,5$ mm antes e após, havendo diferença significativa entre o MNIS e o PL ($p < 0,0001$). A variação da PAS não foi diferente entre os 2 grupos, sendo $4,2 \pm 0,7$ mmHg no grupo MNIS e $1,85 \pm 0,5$ mmHg no grupo PL ($p = NS$).

Conclusão - O MNIS promove eficaz e segura dilatação coronária, pois não induz à hipotensão arterial sistêmica ou alteração no ritmo cardíaco.

Palavras chave: mononitrato-5 de isossorbida, angiografia quantitativa, mononitrato intracoronário

Intracoronary Isosorbide Mononitrate vs. Placebo. A Double Blind Study Using Quantitative Coronary Angiography

Purpose - To evaluate the vasodilation effect of intracoronary isosorbide mononitrate (ISMN) on the coronary arteries, systolic aortic pressure (SAP) and cardiac rhythms.

Methods - Forty patients aged 61 (40-72) years, 30 (75%) male, were randomized to receive on a double blind fashion, 20mg of ISMN or placebo. The two groups had similar baseline characteristics. Quantitative coronary arteriography [by cardiovascular measurement system (CMS)] and SAP were compared before and after ISMN. We also observed the cardiac rhythm.

Results - There were no arrhythmias. Reference vessel diameter increased from 2.6 ± 0.5 mm before to 2.9 ± 0.4 mm after ISMN and did not change, mean 2.9 ± 0.5 mm, before and after placebo. There was a difference between ISMN and placebo ($p < 0.0001$). There was no difference in the SAP change between the two groups, 4.2 ± 0.7 mmHg with ISMN and 1.8 ± 0.5 mmHg with placebo ($p = NS$).

Conclusion - ISMN promotes a safe and effective vasodilation of the coronary arteries with no major effects in cardiac rhythm and systolic aortic pressure.

Key-words: isosorbide-5 mononitrate, quantitative angiography, intracoronary mononitrate

Arq Bras Cardiol, volume 65 (nº 4), 313-315, 1995

Desde a primeira angioplastia coronária por A. Gruentzig, em 1977, o espasmo coronário tem ameaçado os resultados imediatos do procedimento. A sua ocorrência pode promover grave instabilidade hemodinâmica ao submeter grande massa de miocárdio ao risco da isquemia ou mesmo oclusão aguda¹.

Os vasodilatadores intracoronários têm sido úteis em contornar o espasmo, porém, na mesma proporção, podem provocar hipotensão arterial devido a sua ação

sistêmica².

Mais ainda, nas situações em que a hipotensão complica o espasmo coronário, o emprego dos vasodilatadores pode ser contra-indicado³.

Devido a sua farmacocinética, o mononitrato-5 de isossorbida (MNIS) possui pouca variabilidade de ação entre pacientes e, por suas particularidades farmacodinâmicas, exibe níveis terapêuticos com mínima repercussão sobre a resistência sistêmica e, portanto, sobre a pressão arterial (PA), embora estes mecanismos não sejam ainda bem estabelecidos². O MNIS intracoronário não tem sido testado em doses suficientes, nem seus efeitos aferidos de maneira objetiva por angiografia quantitativa.

Este trabalho propõe avaliar a eficácia do MNIS

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia - São Paulo
Correspondência: Roberto Vieira Botelho Setor de Hemodinâmica Av. Dante Pazzanese, 500 - CEP 04012-180 - São Paulo, SP Recebido para publicação em 9/3/95

Aceito em 29/5/95

intracoronário em induzir vasodilatação coronária, bem como observar seus efeitos sobre a PA e seu potencial arritmogênico.

Métodos

Foram incluídos no estudo pacientes submetidos, consecutivamente, à cinecoronariografia, por suspeita clínica de doença coronária ou por avaliação pré-operatória de cirurgia para correção de valvopatia cardíaca, no setor de hemodinâmica do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, entre março e abril/94.

Excluíram-se aqueles submetidos à revascularização miocárdica prévia, cirúrgica ou percutânea, e em uso de vasodilatadores coronários ou b-bloqueadores adrenérgicos e, também, os casos em que houve necessidade de se utilizar qualquer medicação com efeito vasodilatador coronário durante o cateterismo cardíaco.

Houve consentimento por parte dos pacientes para realização do protocolo, que foi aprovado pela comissão de ética da instituição.

Os 40 casos selecionados receberam MNIS (grupo I) ou placebo - solução de água destilada (grupo II), doses condicionadas em ampolas idênticas e numeradas pelo laboratório central, 20 contendo MNIS e 20, placebo. Os operadores desconheciam o conteúdo das ampolas. As características basais dos dois grupos encontram-se na tabela I.

Dos 20 casos do grupo I, em 14 analisou-se a artéria descendente anterior (DA), 3, a artéria circunflexa (Cx) e em 3, a coronária direita (CD). No grupo II, a DA foi avaliada em 15 casos, a Cx em 2 e a CD em 3: A escolha da artéria coronária a ser analisada, ficou a critério do operador. A média dos diâmetros de referência, por artéria, foi 2,6mm (1,19 a 4,39mm) no grupo I e 2,9mm (1,27 a 4,83mm) no grupo II.

Posicionado o cateter na raiz da aorta, aferiu-se a PA, realizando-se, a seguir, cinecoronariografia convencional com as técnicas de Sones ou Judkins. Injetaram-se 20mg de MNIS ou placebo, diluídos em 10ml de água destilada na coronária analisada. A cada 2ml de solução injetada, eram observados a PA e o ritmo cardíaco, repetindo-se a coronariografia nas mesmas projeções previamente empregadas. A análise angiográfica quantitativa foi obtida através do sistema *Cardiovascular Measurement Sistem, Medis4*, com ênfase no diâmetro coronário de referência, de maneira coga, por 2 observa-

dores independentes.

As medidas obtidas dos 40 pacientes foram submetidas a análise estatística, comparando-se as médias das diferenças, usando a distribuição "t" de Student, considerando as amostras independentes. Adotou-se nível de significância igual a 0,05.

Resultados

Em todos conseguiu-se opacificação seletiva das artérias coronárias antes e após a injeção do MNIS/placebo nas mesmas projeções.

A monitorização da PA ao nível da raiz da aorta antes da injeção de MNIS/placebo não mostrou diferença entre os dois grupos. No grupo I a PA foi 142/85 (109/55 a 185/115) e no grupo II de 133/70 (98/50 a 189/105), sem diferença estatisticamente significativa. Após a injeção de MNIS/placebo houve discreta queda da PA em ambos os grupos: de 142/85 para 136/68 (98/60 a 180/94) no grupo I e de 133/70 para 131/65 (100/58 a 178/93) no grupo II, sem diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos. O ritmo cardíaco não sofreu influência da injeção intracoronária de MNIS/placebo, mantendo-se estável em ambos os grupos, não se observando arritmias cardíacas.

A média dos diâmetros de referência não variou com a injeção de placebo, mantendo-se 2,9mm (1,27 a 4,83) antes, e 2,9mm (1,10 a 4,99) após (p=NS). No grupo I, a inje-

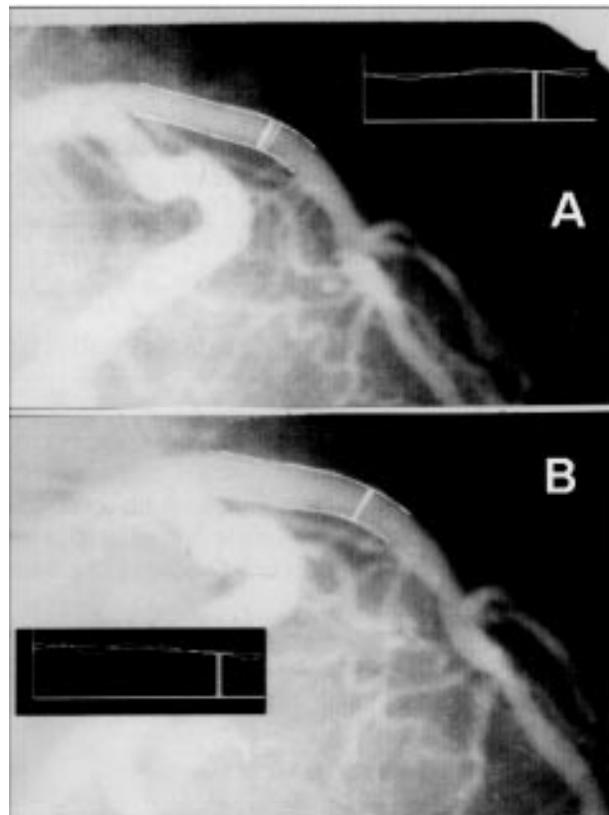


fig. 1 - Artéria coronária esquerda (OAD). Acima - ramo descendente anterior antes da injeção de mononitrato; abaixo - a mesma artéria após a injeção do fármaco. Observa-se aumento do diâmetro de referência de 2,87 para 3,18mm.

Tabela I - Características clínicas basais

	Placebo (20P)	Mononitrato (20P)	P
Sexo Masculino	16 (80%)	14 (70%)	NS
Idade (anos)	60 (42-73)	61 (40-70)	NS
HAS	6 (30%)	6 (30%)	NS
Diabetes	4 (20%)	3 (15%)	NS
Tabagismo	4 (20%)	5 (25%)	NS
Fração de ejeção	63% (45-65)	65% (50-70%)	NS

HAS - hipertensão arterial sistêmica

ção de MNIS promoveu aumento estatisticamente significativo da média dos diâmetros coronarianos de referência, de 2,6mm (1,19 a 4,39) para 2,9mm (1,51 a 4,73) com $p < 0,05$ (fig. 1).

Discussão

Os achados de nosso estudo demonstraram a capacidade de dilatação coronária do MNIS, semelhante ao que tem sido relatado sobre outros vasodilatadores⁵. A injeção de 20mg de MNIS, seletivamente, no óstio coronário promoveu incremento no diâmetro de referência (média de 0,3mm), aferido de maneira objetiva. Entretanto, diferente do observado com outros vasodilatadores, inclusive nitratos, não houve queda significativa da PA. Este achado encontra correspondência em relatos de Schneeweiss⁶, que observou menores efeitos sobre a PA quando comparou MNIS com nitroglicerina endovenosa em portadores de insuficiência cardíaca. Achados semelhantes demonstraram que a administração endovenosa de MNIS a pacientes em edema agudo pulmonar promoveu importante redução da pressão de enchimento ventricular esquerdo sem repercussões sobre a PA⁷.

Rezanovic e col ao analisarem o efeito do MNIS endovenoso no infarto agudo do miocárdio, salientaram

o impacto da segurança da droga ao diminuir as pressões de enchimento do ventrículo esquerdo sem diminuir a pressão de perfusão coronária, especialmente nos pacientes mais instáveis⁸. Temos observado as mesmas

respostas durante intervenções percutâneas em que o espasmo coronário induz importante repercussão hemodinâmica. Não raro, o emprego do MNIS intracoronário pode promover recuperação hemodinâmica ao contornar o vasoespasma sem interferir na pressão de perfusão.

Este trabalho sugere que a eficácia em promover a vasodilatação coronariana e a segurança por não interferir com a pressão de perfusão coronária, observados com o uso endovenoso, reproduzem-se com a administração intracoronária do MNIS. Além disso, a administração cuidadosa com observação do ritmo cardíaco e da curva de PA foi isenta de complicações. Estes fatos credenciam o MNIS como integrante efetivo da terapêutica intracoronária no laboratório de intervenção percutânea.

O MNIS intracoronário é eficaz em promover dilatação coronária e, seguro, pois não induz à hipotensão arterial sistêmica ou alterações no ritmo cardíaco significantes.

Agradecimentos

Ao Dr Naim Sawaia pela revisão do tratamento estatístico.

Referências

1. Cowley MS, Dorros G, Kelsey SF - Acute coronary events associated with percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1984; 53: 12c-16c.
2. Abshagen U, Betzin G, Ende R, Kaufman B - Pharmacokinetics of intravenous and oral Isosorbide-5-mononitrate. *Eur J Clin Pharmacol* 1981; 20: 269-75.
3. Kern MS, Pereuson A, Woodruff R et al - Hemodynamic and echocardiographic assessment of the effects of Diltiazem during transient occlusion of the left anterior descending coronary artery during percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1989; 64: 849-55.
4. Reiber JHC, Serrys PN - Quantitative coronary angiography. In: Marcus ML, Schelbert HR, Skorton DJ, Wolf GL, eds - *Cardiac Imaging: A Companion to Brannwald's Heart Disease*. Philadelphia: WB Saunders 1990; 211-80.
5. Meyer JW, Taucher M - Acute effect of various doses of Isosorbide-5-mononitrate on hemodynamic and exercise performance in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1988; 61: 31E-SE.
6. Schneeweiss A - Comparative evaluation of Isosorbide-5-mononitrate and Nitroglycerin in chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1988; 61: 19E-21E.
7. Harf C, Welter R - Emergency treatment of severe cardiogenic pulmonary edema with intravenous isosorbide-5-mononitrate. *Am J Cardiol* 1988; 61: 22E-7E.
8. Rezanovic DE, Goldner V, Batinic Z et al - Intravenous Isosorbide-5-mononitrate in the treatment of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990; 65: 50J-6J.