

Artigo
Original

6

Determinantes da Hipotensão Induzida pelo Dipiridamol em Pacientes Submetidos à Cintilografia Miocárdica de Perfusão

Determinants for Dipyridamole-Induced Hypotension in Patients
undergoing Myocardial Perfusion Single-Photon Emission Computer Tomography

Andrea Rocha De Lorenzo^{1,2,3}, Ronaldo de Souza Leão Lima^{1,3}

Resumo

Fundamentos: Os vasodilatadores são frequentemente empregados para a fase de estresse da cintilografia miocárdica de perfusão e, geralmente, provoca leve diminuição da pressão arterial e aumento da frequência cardíaca. Hipotensão eventualmente ocorre e tem sido associada a uma mortalidade cardíaca aumentada. A razão para isso, entretanto, não é conhecida.

Objetivo: Investigar os determinantes da hipotensão induzida por dipiridamol (HIPO) em pacientes submetidos à cintilografia miocárdica.

Métodos: Hipotensão foi definida como uma queda >20% na pressão arterial sistólica ou uma pressão arterial sistólica <90mmHg. Escores somados de estresse e de repouso e o escore diferencial (SSS, SRS e SDS, respectivamente) foram calculados. Fração de ejeção do ventrículo esquerdo foi obtida automaticamente.

Resultados: Trezentos e trinta e cinco pacientes foram estudados; 10 (3,0%) apresentaram uma queda >20% da pressão arterial sistólica e 4 (1,2%) atingiram uma pressão arterial sistólica <90mmHg. Nenhuma diferença foi observada entre os pacientes com queda da pressão arterial sistólica >20% e aqueles sem hipotensão. Para aqueles com pressão sistólica <90mmHg, as únicas diferenças significativas encontradas foram SDS e fração de ejeção de ventrículo esquerdo menores em comparação aos pacientes sem hipotensão.

Conclusão: Esses achados sugerem que a disfunção ventricular pode desempenhar um papel na gênese da hipotensão induzida pelo dipiridamol, embora outros mecanismos possam estar envolvidos nesse fenômeno.

Palavras-chave: Dipiridamol, Hipotensão, *Gated-SPECT*

Abstract

Background: Vasodilators are frequently used for the stress phase of myocardial perfusion SPECT and usually cause a mild decrease in blood pressure and increase in heart rate. Hypotension sometimes occurs and has been linked to increased cardiac mortality. However, the reasons for this are still unknown.

Objective: To study determining factors for dipyridamole-induced hypotension in patients undergoing gated myocardial perfusion SPECT.

Methods: Hypotension was defined as a >20% drop in systolic blood pressure or peak systolic blood pressure <90mmHg. The summed stress, rest and difference scores (SSS, SRS and SDS, respectively) were calculated. The left ventricular ejection fraction was obtained automatically.

Results: Three hundred and thirty five patients were studied; 10 (3.0%) presented >20% decrease in systolic BP and 4 (1.2%) developed peak systolic blood pressure <90mmHg. There were no differences between patients with >20% drop in systolic blood pressure compared to patients without hypotension. For those with peak systolic blood pressure <90mmHg, the only significant differences in comparison to patients without hypotension were the lower SDS and left ventricle ejection fraction in the former.

Conclusion: These findings suggest that left ventricular dysfunction may play a role in the genesis of dipyridamole-induced hypotension, although other mechanisms are probably also involved in this phenomenon.

Keywords: Dipyridamole, Hypotension, *Gated-SPECT*

¹ Hospital Universitário Clementino Fraga Filho - Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) - Rio de Janeiro (RJ), Brasil

² Instituto Nacional de Cardiologia - Rio de Janeiro (RJ), Brasil

³ Proecho - Hospital Samaritano - Rio de Janeiro (RJ), Brasil

Introdução

Apesar da grande importância do exercício na avaliação da doença arterial coronariana (DAC), o estresse farmacológico com vasodilatadores tem papel fundamental quando o exercício não é possível ou é de qualidade inadequada. A cintilografia miocárdica de perfusão com dipiridamol (DIP) tem sido amplamente utilizada, e seu valor no diagnóstico e na avaliação do prognóstico da DAC é bem estabelecido¹⁻⁴. O DIP, um vasodilatador coronariano e sistêmico usado há mais de duas décadas⁵, geralmente determina uma leve queda da pressão arterial (PA) e aumento da frequência cardíaca (FC)⁶⁻⁸. A hipotensão induzida por DIP - uma queda excessiva na PA - eventualmente ocorre, mas ao contrário da hipotensão que ocorre durante o esforço, a qual já é conhecida como marcador de DAC grave, ainda tem mecanismos incertos⁹. O objetivo deste estudo foi investigar os determinantes da hipotensão induzida por dipiridamol (HIPO) em pacientes submetidos à cintilografia miocárdica.

Metodologia

Pacientes consecutivos, com idade ≥ 18 anos, foram recrutados de abril a dezembro de 2006. Os dados clínicos obtidos foram: história de hipertensão arterial (PA $\geq 140/90$ mmHg e/ou uso de anti-hipertensivos), diabetes mellitus (história e/ou uso de insulina ou agentes hipoglicemiantes orais), hipercolesterolemia, infarto do miocárdio, angioplastia coronariana ou revascularização do miocárdio e uso de betabloqueadores, antagonistas de cálcio ou digoxina. Os critérios de exclusão foram: PA sistólica basal < 90 mmHg, bradi ou taquiarritmias, ritmo de marca-passo, insuficiência cardíaca congestiva (NYHA III/IV), cardiomiopatias (de outra etiologia a não ser DAC) ou valvulopatia grave.

A cintilografia foi realizada segundo protocolo de duplo-isótopo (repouso com ²⁰¹Tl/estresse com ^{99m}Tc-tetrofosmina). Os pacientes suspenderam o uso de xantinas e cafeína por mais de 24 horas, mas o uso de medicações habituais foi permitido. O ²⁰¹Tl (2,5-3,0 mCi) foi injetado em repouso e a aquisição de imagens se iniciou 10 min após, sendo seguida da infusão de dipiridamol (0,56 mg/kg em 4 min) no paciente na posição supina sem nenhum esforço adicional. A FC e a PA foram avaliadas em repouso e a cada 2 minutos, até o tempo de 10 minutos. O ^{99m}Tc-tetrofosmin (20-25 mCi) foi injetado no sétimo minuto, sendo seguido do início da aquisição das imagens após 40-60 minutos. Aminofilina (120-240 mg IV) foi administrada 2 minutos após a injeção do radiotraçador, quando necessário.

As imagens foram obtidas numa gama-câmara de duas cabeças (Millenium MG, GE Medical Systems) e interpretadas por consenso de dois observadores, usando um modelo de 17 segmentos do VE, com cada segmento pontuado de 0 a 4, de acordo com a radioatividade normal a ausente. Escores somados de estresse e de repouso (SSS, SRS) e o escore diferencial (SDS=SSS-SRS) foram calculados. As imagens pos estresse foram processadas por meio do programa QGS (Cedars-Sinai Medical Center), e a fração de ejeção (FE) do ventrículo esquerdo (VE) e os volumes foram automaticamente calculados. A FC e a PA de pico foram os valores mais alto e mais baixo, respectivamente, durante os 10 minutos, antes do uso de aminofilina⁸. HIPO foi definida como: (1) $>20\%$ de queda na PA sistólica ou (2) PA sistólica de pico < 90 mmHg⁸. A razão da FC foi calculada como FC de pico/FC de repouso. Infradesnívelamento de ST foi definido como ≥ 1 mm, horizontal ou descendente, 80 ms após o ponto J.

Variáveis contínuas (expressas como média \pm DP) foram comparadas pelo teste t de Student e as categóricas, pelo qui-quadrado; um valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo. O software SPSS 11.0 foi usado para todas as análises.

Resultados

Foram estudados 335 pacientes, dos quais 293 (87,5%) apresentaram queda ou nenhuma alteração na PA sistólica após o DIP como demonstrado na Figura 1. Dentre a população total, 4 pacientes (1,2%) apresentaram PA sistólica < 90 mmHg (Grupo 1), e 10 (3,0%) apresentaram queda $>20\%$ na PA sistólica (Grupo 2). No Grupo 1, a PA sistólica de pico foi $45,0 \pm 33,0$ mmHg e a PA diastólica de pico foi $42,5 \pm 22,0$ mmHg, comparadas a $135,5 \pm 23,3$ mmHg e a $79,1 \pm 11,1$ mmHg, respectivamente, em indivíduos sem HIPO ($p < 0,001$). Em todos os pacientes do Grupo 1,

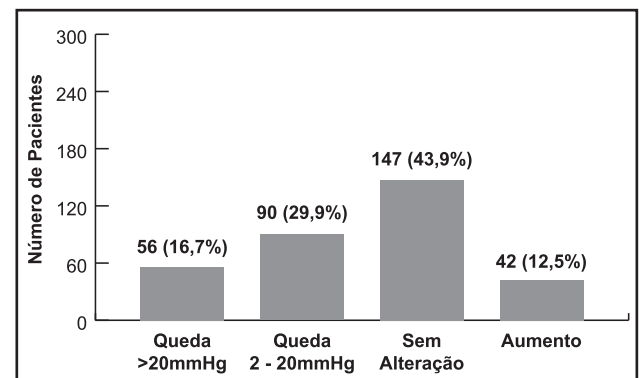


Figura 1
Distribuição dos pacientes de acordo com a variação da pressão sistólica induzida pelo dipiridamol

a PA sistólica basal foi ≥ 100 mmHg (100-150mmHg). No Grupo 2, a PA sistólica de pico foi $94,5 \pm 44,9$ mmHg e a PA diastólica de pico foi $64,0 \pm 26,3$ mmHg, comparadas a $135,5 \pm 23,6$ mmHg e a $79,2 \pm 11,2$ mmHg, respectivamente, em pacientes sem HIPO ($p < 0,001$).

As comparações de ambos os grupos a pacientes sem HIPO encontram-se nas Tabelas 1 e 2. Não houve diferenças clínicas ou hemodinâmicas, tanto basais

quanto após o DIP, entre pacientes com HIPO por ambos os critérios versus sem HIPO, bem como não ocorreram diferenças significativas no SSS e no SRS em ambos os grupos. O SDS e a FE foram menores nos pacientes com HIPO do Grupo 1; de fato, nenhum paciente desse grupo teve isquemia. No Grupo 2, entretanto, não houve diferença no SDS e na FE quando comparada àquela de pacientes com PA normal após o DIP.

Tabela 1

Características dos pacientes com e sem hipotensão (queda da PA sistólica $>20\%$, Grupo 1) induzida pelo dipiridamol

	Hipotensão (Grupo 1) (n=10)	Sem hipotensão (n=325)	p valor
Dados clínicos			
Idade (anos)	64,3± 10,4	64,4± 11,1	0,9
Sexo masculino	6 (60,0)	148 (45,5)	0,5
Diabetes	2 (20,0)	100 (30,8)	0,7
Hipertensão	7 (70,0)	261 (80,3)	0,4
Hipercolesterolemia	3 (30,0)	120 (36,9)	0,7
Tabagismo	2 (13,0)	67 (20,6)	1,0
História familiar	2 (20,0)	64 (19,7)	1,0
Infarto prévio	5 (15,6)	61 (20,1)	0,6
Angioplastia prévia	0	37 (11,4)	0,6
Cirurgia de revascularização prévia	1 (10,0)	24 (7,4)	0,5
Sintomas			
Assintomático	2 (20,0)	87 (26,8)	0,8
Angina típica	4 (40,0)	81 (24,9)	0,9
Betabloqueador			
Antagonista do cálcio	1 (10,0)	47 (14,2)	0,8
Digoxina	0	13 (4,0)	1,0
Dados hemodinâmicos			
FC basal (bpm)	71,5± 11,8	67,8± 12,3	0,3
PA sistólica basal (mmHg)	146,5± 21,4	139,5± 24,2	0,4
PA diastólica basal (mmHg)	86,0± 14,3	82,6± 12,1	0,4
FC de pico (bpm)	82,0± 13,0	80,5± 13,4	0,7
Razão da FC	1,2± 0,2	1,2± 0,2	0,7
Infradesnívelamento de ST			
	1 (10)	26 (8,0)	0,6
Resposta clínica ao dipiridamol			
Assintomático	4 (40,0)	159 (49,1)	0,9
Dor no peito	2 (20,0)	54 (16,7)	0,8
Dados cintilográficos			
SSS	11,0± 14,0	7,6± 8,2	0,2
SRS	7,8± 13,2	5,0± 7,0	0,2
SDS	3,2± 5,8	2,7± 4,5	0,7
FEVE (%)	53,5± 20,0	53,8± 15,0	0,9
VSF (ml)	62,2± 105,8	52,0± 50,5	0,5
VDF (ml)	105,1± 108,8	97,8± 57,3	0,7

Valores expressos em média ± desvio-padrão ou número (%). FC= frequência cardíaca; FEVE= fração de ejeção do ventrículo esquerdo; PA= pressão arterial; SSS= escore somado de estresse; SRS= escore somado de repouso; SDS= escore diferencial; VDF= volume diastólico final, VSF= volume sistólico final.

Tabela 2
Características dos pacientes com e sem hipotensão (PA sistólica <90mmHg, Grupo 2) induzida pelo dipiridamol

	Hipotensão (Grupo 2) (n=4)	Sem hipotensão (n=331)	p valor
Dados clínicos			
Idade (anos)	62,7± 11,8	64,4± 11,1	0,7
Sexo masculino	3 (75,0)	151 (45,6)	0,3
Diabetes	11 (25,0)	101 (30,5)	1,0
Hipertensão	3 (75,0)	265 (80,1)	1,0
Hipercolesterolemia	0	123 (37,2)	0,3
Tabagismo	0	69 (20,9)	0,6
História familiar	0	79 (23,9)	0,5
Infarto prévio	1 (25,0)	65 (19,6)	0,6
Angioplastia prévia	0	37 (11,2)	1,0
Cirurgia de revascularização prévia	1 (25,0)	24 (7,3)	0,3
Sintomas			
Assintomático	1 (25,0)	88 (26,6)	0,4
Angina típica	2 (50,0)	83 (25,1)	0,5
Betabloqueador	2 (50,0)	209 (63,1)	0,6
Antagonista do cálcio	0	48 (14,5)	1,0
Digoxina	0	32 (9,7)	1,0
Dados hemodinâmicos			
FC basal (bpm)	72,0± 15,1	67,8± 12,2	0,5
PA sistólica basal (mmHg)	120,0± 29,4	140,0± 24,0	1,0
PA diastólica basal (mmHg)	77,5± 17,1	82,8± 12,1	0,4
FC de pico (bpm)	73,5± 7,7	80,6± 13,4	0,3
Razão da FC	1,18± 0,1	1,24± 0,2	0,4
Infradesnivelamento de ST	0	27 (8,2)	1,0
Resposta clínica ao dipiridamol			
Assintomático	3 (75,0)	160 (48,5)	0,5
Dor no peito	0	55 (16,7)	0,8
Dados cintilográficos			
SSS	10,0± 16,8	7,7± 8,9	0,6
SRS	10,0± 16,8	5,0± 7,3	0,2
SDS	0	2,7± 4,6	<0,001
FEVE (%)	38,5± 8,7	54,0± 15,0	0,04
VSF (ml)	69,0± 58,0	52,2± 52,7	0,5
VDF (ml)	114,8± 71,0	98,0± 59,1	0,6

Valores expressos em média ± desvio-padrão ou número (%). FC= frequência cardíaca; FEVE= fração de ejeção do ventrículo esquerdo; PA= pressão arterial; SSS= escore somado de estresse; SRS= escore somado de repouso; SDS= escore diferencial; VDF= volume diastólico final, VSF= volume sistólico final.

Discussão

Neste estudo foram investigadas variáveis associadas com a hipotensão induzida por dipiridamol (HIPO), de forma a melhor compreender seus mecanismos. A HIPO foi relativamente infreqüente: 3,0% dos pacientes apresentaram >20% de queda da PA sistólica e 1,2% apresentaram PA sistólica <90mmHg, comparados a incidências relatadas na literatura de 5,3% e 0,1%, respectivamente⁸. Não houve associação entre HIPO e as variáveis clínicas, incluindo o uso de medicamentos com efeito cronotrópico negativo. A FC de pico e a razão da FC não foram significativamente diferentes em pacientes com HIPO comparados àqueles com PA normal após o DIP; a ausência de aumento reflexo da FC em resposta à queda da PA pode sugerir a presença de neuropatia autonômica cardiovascular, como descrito em diabéticos¹⁰.

Uma redução da sensibilidade barorreflexa também pode ser responsável pela redução da resposta da FC nesses casos¹¹. No estudo de Lette et al.⁸, hipotensão foi causada por bradiarritmias em 13% dos pacientes. No presente estudo, entretanto, nenhum paciente apresentou bradiarritmia durante a hipotensão. Diferente também do estudo de Lette et al.⁸, em que 90% dos pacientes com bradicardia e PA sistólica de pico <90mmHg apresentaram isquemia miocárdica, no presente estudo todos os pacientes do Grupo 1 tinham SDS=0 (ausência de isquemia).

Em trabalho publicado sobre hipotensão induzida pela adenosina, também não foi observada nenhuma relação com a presença de isquemia¹². No presente estudo, a FEVE pós-estresse era menor em pacientes com PA sistólica de pico <90mmHg, o que poderia ser resultado de isquemia miocárdica transitória (fenômeno de atordoamento ou *stunning*)^{13,14}. Entretanto, como os pacientes com PA sistólica <90mmHg não apresentaram isquemia, essa hipótese foi descartada.

Disfunção de VE crônica é mais provavelmente a causa e poderia também explicar a redução da resposta da FC, já que a incompetência cronotrópica também é freqüente nessa situação¹⁵. A associação com disfunção de VE também poderia justificar a associação entre hipotensão induzida por vasodilatador e o risco de morte cardíaca¹², baseado no já conhecido aumento da mortalidade cardíaca na presença de disfunção ventricular avaliada pelo *Gated-SPECT*¹⁶.

Conclusão

Uma queda >20% da PA sistólica após o DIP não se associou com variáveis clínicas, hemodinâmicas ou da cintilografia, e possivelmente a existência de neuropatia autonômica cardiovascular poderia explicar tal fenômeno. Já com uma queda da PA sistólica a níveis <90mmHg, uma associação com disfunção ventricular foi encontrada. Isquemia miocárdica não se associou com HIPO por nenhum dos dois critérios.

Este estudo foi limitado pelo reduzido tamanho da amostra. Entretanto essa é a primeira evidência de uma associação entre hipotensão induzida por dipiridamol e disfunção ventricular esquerda, o que traz implicações prognósticas significativas.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflitos de interesses pertinentes.

Referências

1. Iskandrian AS, Heo J, Askenase A, et al. Dipyridamole cardiac imaging. *Am Heart J*. 1988;115:432-43.
2. Mendelson MA, Spies SM, Spies WG, et al. Usefulness of single-photon emission computed tomography of thallium-201 uptake after dipyridamole infusion for detection of coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1992;69:1150-1155.
3. Hendel RC, Layden JJ, Leppo JA. Prognostic value of dipyridamole thallium scintigraphy for evaluation of ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15:109-16.
4. Strattmann HG, Tamesis BR, Younis LT, et al. Prognostic value of dipyridamole technetium-99m sestamibi myocardial tomography in patients with stable chest pain who are unable to exercise. *Am J Cardiol*. 1994;73:647-52.
5. 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*. 1978;41:279-87.
6. 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*. 1978;42:751-60.
7. Johnston DL, Daley JR, Hodge DO, et al. Hemodynamic responses and adverse effects associated with adenosine and dipyridamole pharmacologic stress testing: a comparison in 2000 patients. *Mayo Clin Proc*. 1995;70:331-36.

8. Lette J, Tatum JL, Fraser S, et al. Safety of dipyridamole testing in 73,806 patients: the multicenter dipyridamole safety study. *J Nucl Cardiol.* 1995;2:3-17.
9. Gibbons RJ, Balady GJ, Beasley JW, et al. ACC/AHA Guidelines for Exercise Testing: a Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing). *J Am Coll Cardiol.* 1997;30:260-315.
10. Lee K, Yoon JK, Lee MG, et al. Dipyridamole myocardial SPECT with low heart rate response indicates cardiac autonomic dysfunction in patients with diabetes. *J Nucl Cardiol.* 2001;8:129-35.
11. La Rovere MT, Pinna GD, Honloser SH, et al. Baroreflex sensitivity and heart rate variability in the identification of patients at risk for life-threatening arrhythmias. *Circulation.* 2001;103:2072-2077.
12. Abidov A, Hachamovitch R, Hayes SW, et al. Prognostic impact of hemodynamic response to adenosine in patients older than 55 years undergoing vasodilator stress myocardial perfusion study. *Circulation.* 2003;107:2894-899.
13. Picano E, Simonetti I, Carpeggiani C, et al. Regional and global biventricular function during dipyridamole stress testing. *Am J Cardiol.* 1989;63:429-32.
14. Klein HO, Ninio R, Eliyahu S, et al. Effects of dipyridamole tests on left ventricular function in coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1992;69:482-88.
15. Clark AL, Coats AJS. Chronotropic incompetence in chronic heart failure. *Int J Cardiol.* 1995;49:225-31.
16. Sharir T, Germano G, Kang X, et al. Prediction of myocardial infarction versus cardiac death by gated myocardial perfusion SPECT: risk stratification by the amount of stress-induced ischemia and the post stress ejection fraction. *J Nucl Med.* 2001;42:831-37.