

## **Dicas práticas de sobrevivência na falta do Dipyridamol**

**Autores:** Priscila Cestari Quagliato<sup>1</sup>, Lara Cristiane Terra Ferreira Carreira<sup>2</sup>, Simone Cristina Soares Brandão<sup>3</sup>, Adriana Soares Xavier de Brito<sup>4</sup>

1 Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia – São Paulo

2 CNC Cardiologia Nuclear de Curitiba - Paraná

3 Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco – Recife, Pernambuco

4 Instituto Nacional de Cardiologia – Rio de Janeiro

### **Dipyridamol e/ou Aminofilina indisponíveis? Quais as alternativas para este cenário?**

Infelizmente, nos últimos tempos, o país tem convivido com faltas recorrentes de insumos utilizados na Medicina Nuclear. Desta vez há uma grande dificuldade de obtenção de dipyridamol e aminofilina, medicamentos essenciais para a realização do estresse farmacológico na cintilografia de perfusão miocárdica. Esta situação é extremamente preocupante, considerando o relevante papel do método dentro do armamento diagnóstico e prognóstico da cardiologia mundial. Este documento tem como objetivo fornecer um guia prático de alternativas ao estresse farmacológico com Dipyridamol quando este, ou seu antagonista, a aminofilina, encontram-se indisponíveis.

É importante ressaltar que algumas indicações ao estresse farmacológico com Dipyridamol acontecem por “inferência” do paciente ou mesmo do médico solicitante de uma capacidade funcional limitada, principalmente em idosos, por medo, insegurança ou alguma situação osteoarticular que teoricamente impediria a realização do teste em esteira, como artropatias de joelho e coluna.

A avaliação criteriosa do paciente pelo cardiologista executor da fase de estresse, identificando a real situação e limitações do mesmo, explicando o procedimento e transmitindo segurança; além da escolha de protocolos ergométricos adaptados, podem permitir a realização de um teste físico adequado. Essa opção pode substituir o estresse com vasodilatador e ainda surpreender o médico solicitante e o próprio paciente quanto à sua capacidade de realizar o teste ergométrico, além de agregar importantes informações diagnósticas e prognósticas.

#### **Dicas práticas:**

- Quando identificar um potencial candidato ao teste ergométrico em substituição ao Dipyridamol, se possível tente contato com o médico solicitante, autorizando a troca de metodologia de estresse (avaliar a necessidade de suspensão de medicações cronotrópicas negativas).

- Na impossibilidade deste contato ser realizado, é possível tentar o teste ergométrico e, caso o paciente não atinja a frequência cardíaca (FC) mínima desejada para um estudo de perfusão miocárdica diagnóstico (pelo menos 85% da FC máxima preconizada para idade) ou mesmo atingindo a FC não atinja pelo menos 5 METs, não se injeta o radiotraçador e converte-se para o estresse farmacológico, após um curto período de descanso e retorno dos parâmetros hemodinâmicos aos padrões basais.

#### **Estresse com adenosina – parece complexo, mas não é!**

Na falta do dipyridamol, a adenosina é a melhor opção. A adenosina age ativando os receptores A2a produzindo vasodilatação arteriolar coronariana, com conseqüente aumento do fluxo sanguíneo miocárdico em 3-4x.<sup>1</sup> A diferença de resposta vasodilatadora é dependente da “saúde vascular” do território coronariano, gerando diferença regional de fluxo, ou seja, uma heterogeneidade de fluxo entre os territórios normais e anormais e conseqüentemente, permite a identificação de áreas isquêmicas mesmo sem o aumento do consumo miocárdico de oxigênio.

Como a adenosina não age seletivamente nos receptores A2a, sua ação sobre outros receptores podem ocasionar efeitos colaterais ou “paraefeitos”, decorrentes da ativação dos receptores A1 (bloqueios atrioventriculares), A2b (vasodilatação periférica e broncoespasmo) e A3 (broncoespasmo).<sup>1</sup> As manifestações mais frequentes são rubor facial (35 a 40%), dor no peito não necessariamente isquêmica (25 a 30%), falta de ar (20%), tontura (7%), náuseas (5%), sintomas de hipotensão (5%), bloqueio atrioventricular (8% - em sua maioria autolimitados, sem que demande a interrupção da infusão) e alterações do segmento ST (5-7%).<sup>2</sup> Estes paraefeitos ocorrem em até 80% dos pacientes quando se utiliza a adenosina (sendo em aproximadamente 50%

quando se emprega o dipiridamol). Entretanto, devido à sua meia-vida plasmática extremamente curta, de 2 a 10 segundos, as manifestações são, geralmente, de curta duração e completamente revertidas apenas com a interrupção da infusão da droga. Somente em alguns casos mais graves ou com sintomas persistentes, que são raros, a administração da aminofilina em dose de até 240mg é realizada.

Para a execução do estresse com adenosina preconiza-se a obtenção de dois acessos intravenosos: um exclusivo para a infusão da adenosina e outro para a injeção do radiofármaco. Isto se deve principalmente a dois motivos:

1. A infusão da adenosina não deve ser interrompida no momento da injeção do radiofármaco, uma vez que sua ação cessa rapidamente após a sua interrupção (cerca de 10 segundos);

2. Por segurança, pois com a utilização de uma via única, ao se injetar o radiofármaco, este pode impulsionar a adenosina já presente na via de acesso para a circulação em forma de “bolus”, aumentando, assim, a chance de bloqueios atrioventriculares ou bradicardia importante.

Nos casos que haja impossibilidade de dois acessos venosos, um equipo em “Y” que permita a interrupção temporária (clampeamento) de uma das vias de administração (da bomba) no momento da injeção do traçador pode ser uma opção, devendo esta ser feita de forma lenta e com retorno à infusão de adenosina imediatamente.

O maior fator limitante da utilização da adenosina como estresse farmacológico preferencial, em detrimento ao dipiridamol, não é sua teórica complexidade, mas sim o custo. A dose habitual é de 140  $\mu\text{g.kg}\cdot\text{min}^{-1}$  (cujo limite de peso é 125kg, acima do qual não há dados de segurança)<sup>1</sup>, diluídos em até 50 mL de SF, administrada obrigatoriamente em bomba de infusão contínua (de preferência bomba de infusão de seringa) por 4 a 6 minutos, sendo a injeção do radiofármaco realizada no segundo ou terceiro minutos, respectivamente. O protocolo de 4 minutos atualmente é preferível, por diminuir os efeitos colaterais e o custo.

Suas contraindicações são semelhantes às do dipiridamol, sendo elas: hiper-reatividade brônquica grave ou em atividade, bloqueios atrioventriculares maiores que primeiro grau sem proteção de marcapasso, pressão arterial sistólica menor que 90mmHg, paciente já em uso de dipiridamol ou de medicações contendo xantinas (aminofilina, teofilina) nas

últimas 24 horas, ingestão de produtos, alimentos ou medicamentos contendo cafeína ou xantina por pelo menos 12 horas, estenose carotídea importante e bilateral ou hipersensibilidade conhecida à adenosina/dipiridamol.<sup>3</sup>

A associação de exercícios de baixa intensidade com a infusão de adenosina (modalidade conhecida como protocolo combinado) é um artifício interessante. A associação de uma caminhada na esteira ergométrica por 1 ou 2 estágios do protocolo de Bruce modificado ou mesmo Bruce, pode minimizar o efeito hipotensor do vasodilatador, minimizar seus parafefeitos indesejáveis e ainda permitir melhor qualidade das imagens, considerando menor fluxo esplâncnico produzido pelo exercício (reduzindo concentrações extracardíacas em tecido hepático e alças intestinais). Esta opção não é recomendada para portadores de bloqueio de ramo esquerdo e marcapasso, pela interferência que o aumento da FC ocasionado pelo exercício pode provocar nas imagens nestes dois cenários.<sup>2</sup>

Outros vasodilatadores específicos para receptores A2a, como o regadenoson, infelizmente ainda estão indisponíveis no Brasil, até o presente momento.

**Dicas práticas:**

- Preferivelmente tenha dois acessos venosos periféricos, um exclusivo para a bomba de infusão (BIC), outro para a administração do radiofármaco.
- Quando dois acessos venosos periféricos não forem viáveis, equips em “Y” podem ser utilizados, sendo uma das vias (a da bomba de infusão) temporariamente clampeada durante a administração do traçador na segunda via disponível. Idealmente o traçador deve ser feito de forma lenta para evitar o “bolus” de adenosina ainda residual no trajeto do acesso, e o retorno da BIC o mais breve possível.
- Ter à disposição oxímetro de pulso e medicações utilizadas para reversão de broncoespasmo grave, incluindo aminofilina venosa, broncodilatadores inalatórios e corticoides venosos. Não existem evidências que suportem sua utilização “preventiva”, antes do início do exame.

**Já é sabido que a aminofilina é o antagonista do dipiridamol e da adenosina. Quando não temos aminofilina, podemos realizar o estresse com esses vasodilatadores?**

Como o dipiridamol tem uma meia-vida longa (aproximadamente 30-45 minutos), caso o paciente apresente efeitos colaterais ao seu uso, se faz necessária a aminofilina como antagonista. Além disso, a maioria dos serviços usa a aminofilina de forma rotineira, administrando-a cerca de dois minutos após a injeção do radiofármaco, para evitar o surgimento de efeitos colaterais mais tardios. Assim, na falta da aminofilina, não se preconiza realizar o estresse com dipiridamol, uma vez que não há um antídoto substituto.

Já com a adenosina, o uso rotineiro da aminofilina não é necessário. Pela sua meia-vida plasmática extremamente curta, os efeitos adversos geralmente são revertidos poucos segundos após a interrupção da infusão. Entretanto, devido à possibilidade de algum efeito adverso importante ou persistência de sintomas indesejáveis por tempo mais prolongado, é prudente ter disponível alguma quantidade de aminofilina no serviço, para uma eventualidade. Outrossim, meia ampola (120 mg) geralmente é mais do que suficiente para esse fim.

### **Estresse com dobutamina – sempre há uma última cartada**

Outra modalidade de estresse cardiovascular farmacológico é a dobutamina. No geral, esta opção é reservada para pacientes com indicação de estresse farmacológico (impossibilidade de esforço físico) e contra-indicação para o estresse com vasodilatador (a mais corriqueira é crise asmática ou doença pulmonar obstrutiva crônica – DPOC grave com broncoespasmo). Entretanto, na falta de dipiridamol e/ou adenosina e sem aminofilina, a dobutamina torna-se a opção.

Droga com efeitos cronotrópico e inotrópico dose-dependentes, através da ativação dos receptores  $\beta_1$  e  $\beta_2$ , permite a avaliação de fluxo baseada nos princípios da reserva coronariana, com incremento do duplo produto (FC máxima atingida x pressão arterial sistólica máxima atingida) à semelhança do exercício físico (aumento da demanda metabólica do miocárdio). Possui meia vida de 2 minutos, início de ação em cerca de 1-2 minutos, mas podem ser necessários 10 minutos para atingir o pico de efeito.<sup>1</sup>

Necessita de bomba de infusão contínua (250 mg – 1 ampola – de dobutamina diluída em 250 mL de solução fisiológica - 1 mg para cada 1 mL) em doses incrementais a cada 3 minutos, partindo de 5-10 mcg/kg/min, até a dose máxima de 40 mcg/kg/min, sendo o traçador injetado quando se atinge pelo menos 85% da FC máxima prevista para a idade e mantendo-se a infusão

por mais um minuto. Associação de atropina intravenosa na dose de (0,25 a 0,5 mg a partir do segundo estágio da dobutamina a cada 1 minuto, com dose máxima de 2 mg), assim como a manobra de *hand grip* (compressão de bola de borracha com as mãos, se possível com uma em cada mão) podem ser utilizados para fins de incremento cronotrópico permitindo auxílio para obtenção da FC submáxima, com doses menores de dobutamina. O protocolo “acelerado”, no qual a atropina pode ser administrada a partir do primeiro estágio de infusão da dobutamina, é uma opção segura para reduzir o tempo, dose de infusão do estressor e seus efeitos colaterais, sem comprometer a acurácia do método.<sup>4</sup>

As contraindicações são infarto recente (menor que 1 semana), angina instável, obstrução significativa da via de saída do ventrículo esquerdo (estenose valvar aórtica e miocardiopatia hipertrófica obstrutiva), arritmias complexas, hipertensão arterial descontrolada (PAS >200mmHg e PAD > 110mmHg), dissecção ou aneurismas de aorta de grande diâmetro.<sup>3</sup> O uso de medicações cronotrópicas negativas pode interferir com a efetividade do método em atingir FC superior à submáxima em exames diagnósticos.

Os principais efeitos colaterais da dobutamina são: alterações de ST (33%), dor precordial (31%), palpitação (29%), cefaleia (14%), rubor facial (14%), dispneia (14%), arritmias significativas (supraventriculares e ventriculares - 8 a 10%).<sup>2</sup> A interrupção da infusão geralmente é suficiente para a reversão destes efeitos, após alguns minutos, sendo a administração de um antagonista, como betabloqueadores intravenosos (esmolol e metoprolol) reservada para casos de persistência dos efeitos indesejados ou complicações isquêmicas. Na eventualidade da necessidade do uso do antagonista, deve-se atentar para os pacientes portadores de broncorreatividade (indicação frequente do estresse com dobutamina), considerando-se o risco de indução de broncoespasmo.

**Dicas práticas:**

- Ter à disposição ampolas de atropina (que podem ser realizadas em doses sucessivas de 0,25 ou 0,5mg) e do antagonista (em geral metoprolol intravenoso).
- Utilizar manobra de *hang grip* bilateral, fornecendo bolinhas de borracha para o paciente apertar e soltar a partir do primeiro estágio de infusão da dobutamina. Orientar que o paciente interrompa o *hand grip* nos momentos de aferição da pressão arterial.

## **Teste ergométrico associado com atropina – uma esperança?**

Existem alguns pequenos estudos na literatura que descrevem a associação do exercício ao uso de atropina naqueles pacientes que têm boa capacidade física, porém, não atingem pelo menos 85% da FC máxima predita por incompetência cronotrópica ou uso de medicação cronotrópica negativa.

Neste cenário, a administração de atropina em *bolus* na dose de 0,5 a 1,0 mg, seguida de 10 ml de soro fisiológico, pode elevar a FC aos valores preconizados, sem a necessidade de conversão para o estresse farmacológico, permitindo a avaliação das informações funcionais do teste de esforço de modo seguro e sem grandes efeitos colaterais. A injeção de atropina resulta em aumento da FC (um dos principais determinantes da demanda miocárdica de oxigênio) e também do duplo produto (que se correlaciona com o consumo de oxigênio durante o exercício), sendo mais uma alternativa ao estresse farmacológico. Alguns serviços no país têm adquirido experiência com a utilização deste protocolo, com excelentes resultados. Entretanto, ainda são necessários mais estudos para validar a sua utilização rotineira.

### **Conclusões:**

Na falta do dipiridamol, a melhor opção é o estresse com adenosina. Na falta do dipiridamol e da adenosina, a opção para o estresse farmacológico é a dobutamina.

Na falta da aminofilina, podemos optar pelo estresse com adenosina, caso haja algum estoque mínimo de aminofilina no serviço para uma eventualidade. E lembrar sempre: se o paciente pode caminhar, tente o estresse físico, adequando-o a condição do paciente, incentivando-o e transmitindo segurança. Caso necessário, converse com o médico referente, explique a situação, veja a possibilidade da suspensão de drogas cronotrópicas negativas com antecedência ao teste de esforço. Todas essas ações aumentam a chance de o teste de esforço ser pelo menos submáximo, garantindo assim a acurácia diagnóstica do estudo de perfusão e sem a necessidade de estresse farmacológico.

### **Referências Bibliográficas:**

1. Henzlova MJ, Duvall WL, Einstein AJ, Travin MI, Verberne, HJ. ASNC imaging guidelines for SPECT nuclear cardiology procedures: Stress, protocols, and tracers. *J Nucl Cardiol*.2016;23(3):606-39.
2. Diretriz Brasileira de Cardiologia Nuclear 2020 (Mastrocola LE, Amorim BJ, Vitola JV, Brandão SCS, Grossman GB, Lima RSL et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Cardiologia Nuclear – 2020. *Arq Bras Cardiol*. 2020; 114(2):325-429).
3. Mesquita CT, Rezende MF. Nuclear Cardiology: Basic and Advanced Concepts in Clinical Practice. 1<sup>st</sup> edition. Springer International Publishing; 2021. ISBN (e-book) 978-3-030-62195-7, ISBN (Hardcover) 978-3-030-62194-0.
4. Issa A, De Lorenzo A, Oliveira B, Pellini M, Lima R. Comparison between accelerated and conventional dobutamine stress protocols for myocardial perfusion scintigraphy. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2012;28(7):1823-8
5. Cosín-Sales et al, Atropine and submaximal exercise stress testing with TI-201 SPECT. *Journal of Nuclear Cardiology* 2002;9:581-6.
6. De Lorenzo A, Foerster J, Sciammarella MG, Suey C, Hayes SW, Friedman JD, et al. Use of atropine in patients with submaximal heart rate during exercise myocardial perfusion SPECT. *J Nucl Cardiol* 2003;10:51–5
7. Manganeli F, Spadafora M, Varrella P, Peluso G, Sauro R et al, Addition of atropine to submaximal exercise stress testing in patients evaluated for suspected ischaemia with SPECT imaging: a randomized, placebo-controlled trial. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2011) 38:245–251.