

# Comparação do efeito da nimodipina e da papaverina como vasodilatadores sobre o fluxo na artéria torácica interna esquerda

*Comparison of the effects on the flow in the left internal thoracic artery using nimodipine and papaverine as vasodilators*

Edhino SANTOS JUNIOR<sup>1</sup>, Gil Vicente Lico CIVIDANES<sup>2</sup>, Rosangela Cristina MARCHIORI<sup>2</sup>, Francisco de Andrade SOUTO<sup>3</sup>

RBCCV 44205-848

## Resumo

**Objetivo:** O objetivo do presente estudo é comparar o fluxo da artéria torácica interna esquerda sob o efeito local farmacológico por embebição e o efeito intraluminal de bloqueador do canal de cálcio com um grupo controle com papaverina.

**Método:** Foi realizado estudo prospectivo de 73 pacientes submetidos a revascularização do miocárdio, no período de quatro meses, nos quais se utilizou a artéria torácica interna esquerda como parte do grupo de enxertos, operados no período de julho de 2004 e novembro de 2004, para análise de fluxo comparativo entre dois fármacos. Os pacientes foram aleatorizados para receberem os vasodilatadores nimodipina ou papaverina. Foram determinados dois fluxos: o fluxo no Tempo 1, o qual representou o período de ação farmacológica por embebição (extraluminal), e o fluxo no Tempo 2, este

representou a ação farmacológica intraluminal. A comparação das médias de fluxo entre os dois grupos de fármacos foi realizada através do teste não paramétrico de Mann-Whitney.

**Resultados:** Não há evidências de que os fluxos médios dos dois fármacos sejam diferentes no Tempo 1 ( $p=0,534$ ). Os fluxos médios dos dois fármacos são semelhantes no Tempo 2 ( $p=0,063$ ).

**Conclusões:** Não há evidências de que os fluxos médios dos dois fármacos sejam diferentes sob ação por embebição (extraluminal), assim como os fluxos médios dos dois fármacos são semelhantes quando por ação farmacológica intraluminal, tornando a nimodipina uma opção como vasodilatador de ação local comparável à papaverina.

**Descritores:** Papaverina. Nimodipino. Artéria torácica interna. Vasodilatadores.

1 - SBCCV e AMIB, Médico Cirurgião Cardiovascular/Terapia Intensiva.

2 - Cirurgião Cardiovascular do Hospital da Beneficência de São Paulo.

3 - Cardiologista pela SBC, Cardiologista do Hospital da Beneficência de São Paulo.

Trabalho realizado no Serviço de Cirurgia Cardiovascular do Dr. Gil Vicente Lico Cividanes, no Hospital da Real e Benemerita Sociedade Portuguesa de Beneficência de São Paulo - Hospital São Joaquim.

Endereço para correspondência:

Edhino Santos Junior. Rua Serra de Juréia, 767/112 - Tatuapé - São Paulo, SP - CEP: 03323-020. Tel: (11) 8244-5937.

E-mail: edhino7@hotmail.com, edhino@sti-hspe.com.br

Artigo recebido em janeiro de 2006  
Artigo aprovado em setembro de 2006

### Abstract

**Objective:** To compare the flow of the left internal thoracic artery under a local pharmacological effect caused by the topical action on the arterial pedicle and the intraluminal effect of a calcium channel blocker with a control group using papaverine.

**Methods:** Over a period from July to November 2004, a prospective study was performed involving 73 patients who were submitted to coronary artery bypass surgery utilizing the left internal thoracic artery as one of a group of grafts. A comparative analysis of the flow was made when using two different pharmacological agents. The patients were randomized to receive either nimodipine or papaverine as vasodilators. Two types of flow were determined: the flow at Time 1 representing the period of topical action of the drug on the arterial pedicle (extraluminal) and the flow at Time 2

representing the intraluminal action of the drug. A comparison of the means of the two types of flow between the two groups of pharmacological agents was carried out using the non-parametric Mann-Whitney test.

**Results:** There is no evidence that the mean flow using the two pharmacological agents is different at Time 1 ( $p = 0.534$ ) or at Time 2 ( $p = 0.063$ ).

**Conclusions:** There is no evidence that the mean flow varies due to the topical action of one or other drug or that the mean flow is different due to the intraluminal action, proving that nimodipine as a locally acting vasodilator is similar to papaverine.

**Descriptors:** Papaverine. Nimodipine. Mammary arteries. Vasodilator agents.

## INTRODUÇÃO

A utilização do enxerto de artéria torácica interna esquerda na artéria interventricular anterior tem sido associada a maior sobrevida em pacientes submetidos a revascularização do miocárdio [1-4], quando comparada aos enxertos venosos [5-9]. Todavia, o espasmo perioperatório da artéria torácica interna esquerda, promovendo uma diminuição precoce no fluxo, tem sido associado a causa de aumento da morbidade no período perioperatório [8-16].

A redução do fluxo da artéria torácica interna esquerda no período perioperatório tem sido atribuído a dissecação e preparação do enxerto da artéria torácica interna [10,17,18]. A manipulação e mobilização do enxerto durante a dissecação propiciam espasmos, que podem ser minimizados pela ação local de agentes vasodilatadores [8,19-21].

Contudo, sabemos que o efeito benéfico desta aplicação é transitório e pode não prevenir o espasmo da artéria torácica interna esquerda no período pós-operatório [22], no entanto, nossa investigação enfocou, no período perioperatório, a capacidade do bloqueador de canal de cálcio, nimodipina, manter um adequado fluxo sanguíneo no enxerto recém-dissecado da artéria interventricular anterior em comparação à papaverina.

Poucos estudos clínicos têm analisado a utilização de vasodilatadores aplicados na artéria torácica interna esquerda na tentativa de minimizar o espasmo [14,23,24] e promover um maior fluxo da artéria, durante o período perioperatório. Dentre os grupos farmacológicos estudados estão a papaverina [25], bloqueadores do canal de cálcio

[26,27], nitroprussiato de sódio [28], nitroglicerina [26,29], milrinone [29,30] e fenoxibenzamine [27,31], os quais foram utilizados de forma tópica e/ou intraluminal, com a intenção de tratar o vasoespasma de enxertos arteriais. A papaverina é um inibidor da fosfodiesterase com uma meia-vida de 100 minutos [9], é extremamente utilizada no enxerto de artéria torácica interna, após dissecação. O grupo farmacológico dos bloqueadores de canal de cálcio são preconizados empiricamente para o controle de vasoespasmos [32-40]. Entre os bloqueadores do canal de cálcio aquele que possui a ação vasodilatadora mais intensa, promovendo um alto fluxo coronariano, é a nimodipina [41]. A mesma não necessita de concentração mínima efetiva, assim como não apresenta concentração tóxica [41], porém seu uso deve ser cauteloso para evitar hipotensão sistêmica arterial.

## MÉTODO

O estudo selecionou pacientes submetidos a revascularização do miocárdio eletivos e estáveis hemodinamicamente. Os pacientes foram randomizados em dois grupos, com método de envelope lacrado, o qual era aberto no momento da cirurgia; o primeiro grupo de pacientes, denominado "grupo A", ficou como grupo controle, no qual utilizamos, como vasodilatador do enxerto de artéria torácica interna, a papaverina na concentração de 01mg/ml; o segundo grupo de pacientes, denominado "grupo B", no qual utilizamos a nimodipina na concentração de 0,0012mg/ml como vasodilatador. Foram determinados dois períodos de coleta para análise de fluxo, ambos com um minuto de duração.

Para que existissem condições comparativas entre os dois grupos, estabelecemos um protocolo destas medidas:

- a) A extensão do enxerto de artéria torácica interna esquerda compreendeu desde sua origem até o seu término com sua bifurcação ou trifurcação;
- b) O enxerto foi não esquelizado;
- c) A pressão arterial média (PAM), no momento de avaliação de fluxo, apresentou um valor de 70mmHg ( $\pm 5$  mmHg);
- d) A frequência cardíaca no momento da avaliação de fluxo, apresentou um valor de 80 batimentos/min ( $\pm 5$  batimentos/min);
- e) O soro de diluição do vasodilatador tópico foi aquecido a 37°C, o que evitou vasoconstrição por hipotermia.

Após a dissecação da artéria torácica interna esquerda, em toda a sua extensão, a mesma foi embebida com gazes ensopadas na solução contendo vasodilatador. Para realização da análise quantitativa do fluxo, optamos pela mesma metodologia aceita na literatura internacional [9,42] e, após a heparinização do paciente, o enxerto foi seccionado em sua porção terminal, conforme determinado no item "a" e seu fluxo determinado por coleta de volume sangüíneo durante o período de 60 segundos, com conteúdo recolhido em uma cuba cirúrgica para posteriormente ser medido e devolvido ao sistema sangüíneo do paciente, por meio do circuito de circulação extracorpórea. O tempo de ação do fármaco, desde a embebição até a secção do enxerto, foi denominado de Tempo 1.

O período de coleta do fluxo sangüíneo foi de um minuto, denominado Fluxo 1. A seguir, realizamos a exploração da luz do enxerto com "dilatador vascular de Garret" de 1,5mm de diâmetro e infusão seqüencial do fármaco intraluminal, com oclusão da luz distal com clipe metálico para ação farmacológica da droga. Após determinado período de ação intraluminal, seccionamos a porção distal e medimos novamente o fluxo, denominado Fluxo 2 e este novo período de ação de Tempo 2. Ficou determinado que o tempo de exposição por embebição (Tempo 1) e a ação intraluminal (Tempo 2) fossem idênticos.

A exploração da luz do enxerto com "dilatador vascular de Garret" de 1,5 mm de diâmetro apresenta o propósito de averiguar a presença ou ausência de dissecação que porventura ocorra durante a dissecação e preparação do enxerto da artéria torácica interna e não como agente dilatador, não interferindo em nossa análise estatística, uma vez que foi utilizado nos 73 pacientes indiferentemente ao fármaco.

A comparação das médias entre os dois fármacos foi realizada por meio do teste não paramétrico de Mann-Whitney.

## RESULTADOS

No período preconizado de quatro meses, foram distribuídos, aleatoriamente, 73 pacientes para receberem os vasodilatadores nimodipina ou papaverina, satisfazendo as condições do protocolo da metodologia do estudo, independentemente de sexo, idade, índice de massa corpórea e co-morbidades.

Foram determinados dois fluxos:

- Fluxo no Tempo 1, período de ação extraluminal;
- Fluxo no Tempo 2, período de ação intraluminal.

Outras variáveis consideradas foram as diferenças absolutas e percentuais entre os fluxos do Tempo 2 e 1, denominados, respectivamente, por "T2 - T1" e "T2/T1 - 1".

A Tabela 1 contém os tamanhos de amostras de cada fármaco.

As Tabelas 2 e 3 descrevem as médias e desvios-padrão dos fluxos nos Tempos 1 e 2, bem como das diferenças absolutas e percentuais.

Tabela 1. Número de pacientes que recebeu cada um dos fármacos.

Droga	Nº pacientes
Nimodipina	33
Papaverina	40

Tabela 2. Fluxos médios nos Tempos 1 e 2, diferenças absolutas e percentuais.

Droga	Fluxo médio (ml/min)			
	Tempo 1 (T1)	Tempo 2 (T2)	T2 - T1	T2/T1 - 1
Nimodipina	52,7	69,2	16,5	35%
Papaverina	55,2	79,0	23,9	48%

Tabela 3. Desvios padrão dos fluxos dos Tempos 1 e 2, diferenças absolutas e percentuais.

Droga	Desvio padrão do Fluxo (ml/min)			
	Tempo 1 (T1)	Tempo 2 (T2)	T2 - T1	T2/T1 - 1
Nimodipina	22,7	27,2	9,4	23%
Papaverina	24,5	34,4	21,5	31%

A Figura 1 ilustra os fluxos médios e erros-padrão obtidos nos Tempos 1 e 2 para os dois fármacos.

O tempo médio de ação da nimodipina tanto extraluminal (embebição em gaze) como intraluminal foi de 10,24min; e o tempo de ação da papaverina, tanto extraluminal (embebição em gaze) como intraluminal, foi de 10,60min. Conforme observado, não houve diferença de fluxo pelo tempo de ação do fármaco.

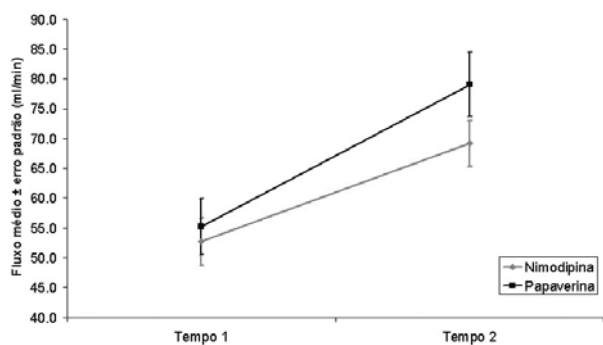


Fig. 1 - Gráfico de fluxos médios  $\pm$  erros-padrão (ml/min) nos Tempos 1 e 2 para os fármacos nimodipina e papaverina, demonstrando semelhança dos fluxos nos diferentes tempos para os dois fármacos estudados

A suposição de normalidade do teste t-Student foi rejeitada ( $p < 0,01$ ) para as quatro variáveis com o teste Kolmogorov-Smirnov. Portanto, a comparação das médias entre os dois fármacos foi feita por meio do teste não paramétrico de Mann-Whitney.

Não há evidências de que os fluxos médios dos dois fármacos sejam diferentes no Tempo 1 ( $p = 0,534$ ). Os fluxos médios dos dois fármacos são semelhantes no Tempo 2 ( $p = 0,063$ ). As diferenças absoluta e relativa entre o Tempo 2 e 1 são maiores para a papaverina do que para a nimodipina ( $p = 0,006$  e  $p = 0,034$ ).

Foi adotado o nível de significância de 5% para as conclusões estatísticas.

## DISCUSSÃO

A dilatação da artéria torácica interna esquerda, não somente para o procedimento de anastomose na artéria coronariana nativa, assim como o alto fluxo do enxerto, são necessidades básicas no ato cirúrgico, a fim de obter-se uma diminuição significativa da morbidade no período perioperatório [10-15].

Uma vez que a papaverina é um vasodilatador arterial conhecido e difundido mundialmente para a técnica de embebição do fármaco sob o enxerto pós-dissecação, optamos por utilizá-lo no grupo controle e analisamos, em

primeiro lugar, se na embebição ocorreria diferença significativa entre os dois fluxos. Não há evidências de que os fluxos médios dos dois fármacos sejam diferentes no Tempo 1 ( $p = 0,534$ ).

Nesta investigação, foi também estudado o fluxo após a ação intraluminal dos fármacos com período de ação intraluminal idênticos ao da ação por embebição, colocando o tempo de ação do fármaco sem influência confundidora e, portanto, permitindo a avaliação do fluxo de forma mais objetiva e fidedigna.

Os fluxos médios dos dois fármacos são semelhantes no Tempo 2 ( $p = 0,063$ ), com ação predominante vasodilatadora da papaverina.

Resultados semelhantes foram obtidos em estudo comparativo de fluxos entre a papaverina e antagonista seletivo de canal de cálcio voltagem-dependente, analisando os fluxos pós-embebição e por ação intraluminal [9]. Estes autores atribuíram considerando este a vantagem do verapamil sobre a papaverina devido ao quadro de maior lesão promovida pelo pH ácido da papaverina (pH entre 4,4 a 4,8) comparado ao da solução de verapamil (pH de 7,4).

## CONCLUSÃO

Com base no estudo realizado, não foram observadas diferenças no fluxo médio entre os dois fármacos no Tempo 1, ou seja, sob ação de embebição, ou Tempo 2, ação intraluminal. Portanto, a nimodipina pode ser considerada uma opção como vasodilatador de ação local comparável à papaverina. O estudo abre perspectivas para novas investigações, com objetivo de utilização de fármacos durante todo o ato operatório e também no pós-operatório, como infusão endovenosa para prevenção de vasoespasmos de enxertos arteriais.

## REFERÊNCIAS

1. Sasson L, Cohem AJ, Hauptman E, Schachner A. Effect of topical vasodilators on internal mammary arteries. *Ann Thorac Surg.* 1995;59(2):494-6.
2. Loop FD, Lytle BW, Cosgrove DM, Stewart RW, Goormastic M, Williams GW, et al. Influence of the internal-mammary-artery graft on 10 year survival and other cardiac events. *N Engl J Med.* 1986;314(1):1-6.
3. Olearchyk AS, Magovern GJ. Internal mammary artery grafting: clinical results, patency rates, and long-term survival in 833 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1986;92(6):1082-7.

4. Dion R, Verhelst R, Rousseau M, Goenen M, Ponlot R, Kesten-Servaye Y et al. Sequential mammary artery grafting. Clinical, functional and angiographic assessment 6 months postoperatively in 231 consecutive patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1989;98(1):80-8.
5. Henriquez-Pino JA, Gomes WJ, Prates JC, Buffolo E. Estudo anatômico da artéria torácica interna aplicado à cirurgia cardiovascular. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 1997;12(1):83-8.
6. Zeff RH, Kongtaworn C, Iannone LA, Gordon DF, Brown TM, Philips SJ, et al. Internal mammary artery versus saphenous vein graft to the left anterior descending coronary artery: prospective randomized study with 10-year follow-up. *Ann Thorac Surg.* 1988;45(5):533-6.
7. Cameron A, Davis KB, Green G, Schaff HV. Coronary bypass surgery with internal thoracic artery grafts-effects on survival over a 15-year period. *N Engl J Med.* 1996;334(4):216-9.
8. Takeuchi K, Sakamoto S, Nagayoshi Y, Nishizawa H, Matsubara J. Reactivity of the human internal thoracic artery to vasodilators in coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;26(5):956-9.
9. Formica F, Ferro A, Brustia M, Corti F, Colagrande L, Bosisio E, et al. Effects of papaverine and glycerylnitrate-verapamil solution as topical and intraluminal vasodilators for internal thoracic artery. *Ann Thorac Surg.* 2006;81(1):120-4.
10. Sarabu MR, McClung JA, Fass A, Reed GE. Early postoperative spasm in left internal mammary artery bypass grafts. *Ann Thorac Surg.* 1987;44(2):199-200.
11. Von Segesser L, Simonet F, Meier B, Finci L, Faidutti B. Inadequate flow after internal mammary-coronary artery anastomoses. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1987;35(6):352-4.
12. Blanche C, Chauv A. Spasm in mammary artery grafts. *Ann Thorac Surg.* 1988;45(5):586.
13. von Segesser LK, Lehmann K, Turina M. Deleterious effects of shock in internal mammary artery anastomoses. *Ann Thorac Surg.* 1989;47(4):575-9.
14. Mills NL, Bringase WL. Preparation of the internal mammary artery graft: which is the best method? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1989;98(1):73-9.
15. Koike R, Suma H, Kondo K, Oku T, Saton H, Fukuda S, et al. Pharmacological response of internal mammary artery and gastroepiploic artery. *Ann Thorac Surg.* 1990;50(3):384-6.
16. Wendler O, Tscholl D, Huang Q, Schafers HJ. Free flow capacity of skeletonized versus pedicled internal thoracic artery grafts in coronary artery bypass grafts. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1999;15(3):247-50.
17. Barner HB. Blood flow in the internal mammary artery. *Am Heart J.* 1973;86(4):570-1.
18. Jones EL, Lattouf OM, Weintraub WS. Catastrophic consequences of internal mammary artery hypoperfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1989;98(5 pt 2):902-7.
19. Hendrick BB. Blood flow in the internal mammary artery. *Am Heart J.* 1973;86(4):570-1.
20. Hillier C, Watt PA, Spyt TJ, Thurston H. Contraction and relaxation of human internal mammary artery after intraluminal administration of papaverine. *Ann Thorac Surg.* 1992;53(6):1033-7.
21. Zabeeda D, Medalion B, Jakobshvilli S, Ezra S, Schachner A, Cohen AJ. Comparison of systemic vasodilators: effects on flow in internal mammary and radial arteries. *Ann Thorac Surg.* 2001;71(1):138-41.
22. Izzat MB, West RR, Ragoonanan C, Angelini GD. Effect of systemic vasodilators on internal mammary artery flow: implications for postoperative treatment after myocardial revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994;108(1):82-5.
23. Cooper GJ, Wilkinson GA, Angelini GD. Overcoming perioperative spasm of the internal mammary artery: which is the best vasodilator? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1992;104(2):465-8.
24. Vilandt J, Kjaergard H, Aggestrup S, Andreasen JJ, Olesen A. Intraluminal papaverine with pH 3 doubles blood flow in the internal mammary artery. *Scand Cardiovasc J.* 1999;33(6):330-2.
25. Mayranpaa M, Simpanen J, Hess MW, Werkkala K, Kovanen PT. Arterial endothelial denudation by intraluminal use of papaverine-NaCl solution in coronary bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004;25(4):560-6.
26. He GW, Yang CQ. Use of verapamil and nitroglycerin solution in preparation of radial artery for coronary grafting. *Ann Thorac Surg.* 1996;61(2):610-4.
27. Mussa S, Guzik TJ, Black E, Dipp MA, Chanon KM, Taggart DP. Comparative efficacies and durations of action of phenoxybenzamine, verapamil/nitroglycerin solution, and papaverine as topical antispasmodics for radial coronary bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;126(6):1798-805.
28. Sasson L, Cohen AJ, Hamptman E, Schachner A. Effect of topical vasodilators on internal mammary arteries. *Ann Thorac Surg* 1995;59(2):494-6.
29. Zabeeda D, Medalion B, Jakobshvilli S, Ezra S, Schachner A, Cohen AJ. Comparison of systemic vasodilators: effects on flow in internal mammary and radial arteries. *Ann Thorac Surg.* 2001;71(1):138-41.

30. Lobato E, Janelle GM, Urdaneta F, Martin TD. Comparison of milrinone versus nitroglycerin, alone and in combination, on grafted internal mammary artery flow after cardiopulmonary bypass: effects of alpha-adrenergic stimulation. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2001;15(6):723-7.
31. Dipp MA, Nye PC, Taggart DP. Phenoxybenzamine is more effective and less harmful than papaverine in the prevention of radial artery vasospasm. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2001;19(4):482-6.
32. Brodman RF, Frame R, Camacho M, Hu E, Chen A, Hollinger I. Routine use of unilateral and bilateral radial arteries for coronary artery bypass graft surgery. *J Am Coll Cardiol.* 1996;28(4):959-63.
33. Acar C, Jebara VA, Portoghesi M, Viesen B, Pogny JY, Grare P, et al. Revival of the radial artery for coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg.* 1992;54(4):652-60.
34. Weinschelbaum EE, Gabe ED, Macchia A, Smimmo R, Suárez LD. Total myocardial revascularization with arterial conduits: radial artery combined with internal thoracic arteries. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1997;114(6):911-6.
35. Borger MA, Cohen G, Buth KJ, Rao V, Bozinovski J, Liaghati-Nasseri N, et al. Multiple arterial grafts: radial versus right internal thoracic arteries. *Circulation.* 1998;98(19 suppl):II7-14.
36. Calafiore AM, Teodori G, Di Giammarco G, D'Annunzio E, Angelini R, Vitolla G, et al. Coronary revascularization with the radial artery: new interest for an old conduit. *J Card Surg.* 1995;10(2):140-6.
37. Dietl CA, Benoit CH. Radial artery graft for coronary revascularization: technical considerations. *Ann Thorac Surg.* 1995;60(2):102-10.
38. Costa FD, Costa IA, Poffo R, Abuchaim D, Gaspar R, Garcia L et al. Myocardial revascularization with the radial artery: a clinical and angiographic study. *Ann Thorac Surg.* 1996;62(2):475-80.
39. Barlem AB, Saadi EK, Gib MC, Manfroi WC. Enxertos arteriais na cirurgia de revascularização do miocárdio: papel da artéria radial. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2001;16(1):53-7.
40. He GW, Buxton BF, Rosenfeldt FL, Angus JA, Tatoulis J. Pharmacologic dilatation of the internal mammary artery during coronary bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994;107(6):1440-4.
41. Brunton L, Lazo J, Parker K. Goodman and Gilman's: the pharmacological basis of therapeutics. 9th ed. McGraw-Hill. p.769.
42. Takeuchi K, Sakamoto S, Nagayoshi Y, Nishizawa H, Matsubara J. Reactivity of the human internal thoracic artery to vasodilators in coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004;26(5):956-9.