

## Estudo Comparativo de Ibopamina e Captopril na Insuficiência Cardíaca Leve e Moderada. Estudo Duplo-Cego

Sandra R. Arcensio, Antonio Carlos Pereira Barretto, Fabiana Szambock, Charles Mady, Edmundo Arteaga, Protásio Lemos da Luz, Giovanni Bellotti, Fúlvio Pileggi

São Paulo, SP

**Objetivo** - Avaliar os efeitos sobre sintomas, capacidade de exercício (teste de esforço) e resposta miocárdica (Eco e Holter) em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (ICC), em uso de captopril ou ibopamina.

**Métodos** - Estudo duplo-cego, paralelo, randomizado, com 18 pacientes, 9 em cada grupo, acompanhados ambulatorialmente por 3 meses. Doze pacientes eram do sexo masculino, 6 do feminino, todos com ICC classe funcional II ou III. A idade variou de 27 a 67 (média 48,7) anos. Utilizou-se captopril 50mg e ibopamina 100mg, ambos três vezes ao dia.

**Resultado** - Houve melhora clínica em ambos os grupos. Ao teste de esforço houve aumento do tempo de exercício de 9 para 17min e 12 para 16min com captopril e ibopamina, respectivamente. Ao estudo ecocardiográfico observou-se, respectivamente, para o grupo com captopril e ibopamina aumento do diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (VE) de 72 para 74 e de 74 para 75mm e aumento da fração de ejeção do VE de 0,35 para 0,38 e de 0,35 para 0,39. A incidência de arritmia ventricular não diferiu significativamente em ambos os grupos.

**Conclusão** - Os dados obtidos demonstram que o emprego de ibopamina melhora a função cardíaca, aumentando o débito cardíaco e a fração de ejeção e o tempo de exercício e não aumenta a incidência de arritmia. O seu efeito é semelhante ao observado com o emprego de captopril.

**Palavras-chave:** ibopamina, captopril, insuficiência cardíaca congestiva

## Comparative Study Between Ibopamine and Captopril in Patients with Mild to Moderate Heart Failure. A Double-blind Study

**Purpose** - To evaluate the effect on symptoms, exercise capacity (stress test) and myocardial response (Echo, and Holter) of ibopamine or captopril in patients with congestive heart failure.

**Methods** - Double-blind, parallel randomized study of 18 patients, 9 in each group, studied during three months at the outpatient clinic. Twelve were male, 6 female, all in heart failure functional class II or III. The age ranged from 27 to 67 year-old (mean 48.7 years). The patients received captopril 50mg tid or ibopamine 100mg tid.

**Results** - The patients presented clinical improvement in both groups. At the stress test there was an increase of exercise time from 9 to 17 minutes and from 12 to 16 minutes with captopril and ibopamine respectively. The Echo study showed respectively to captopril and ibopamine groups a left ventricular and diastolic diameter increase from 72 to 74 and from 74 to 75mm and a increase from 0.35 to 0.38 and from 0.35 to 0.39 of the left ventricular ejection fraction. The incidence of ventricular arrhythmias was similar in both groups.

**Conclusion** - These data show that ibopamine improved cardiac function, increasing the cardiac output, ejection fraction and exercise time and did not increase the incidence of arrhythmias. This effect is similar to that observed with captopril.

**Key-words:** ibopamine, captopril, heart failure

Arq Bras Cardiol, volume 63 (nº 5), 409-413, 1994

O tratamento da insuficiência cardíaca sofreu significativa mudança na última década<sup>1-3</sup>. A introdução dos inibidores da enzima conversora (ECA) modificou a sua

história natural, reduzindo significativamente a mortalidade desta doença que tem aspectos de malignidade nas suas formas mais avançadas<sup>4-8</sup>.

Sem dúvida houve importante avanço com a utilização dos inibidores da ECA, entretanto eles não resolveram totalmente o problema do tratamento dos portadores de insuficiência cardíaca<sup>1,2,4-8</sup>. A mortalidade ainda é alta nas formas avançadas e não são poucos os pacientes que apresentam efeitos colaterais com a sua utilização.

Hipotensão arterial dificulta muitas vezes o emprego dos inibidores e não permite o emprego de doses plenas <sup>4</sup>. Tosse nem sempre é tolerada pelos pacientes e obriga a suspensão do medicamento.

A ibopamina é droga de perfil semelhante ao dos inibidores da ECA e vem sendo empregada com sucesso no tratamento da insuficiência cardíaca <sup>9-11</sup>. Vários estudos especialmente da Europa mostram que seu perfil de efeito é favorável na descompensação cardíaca.

Procuramos neste estudo, comparar o efeito da ibopamina a um inibidor da ECA (captopril), em estudo duplo cego, com duração de 12 semanas, analisando-se seus resultados através da avaliação clínica e de exames complementares.

### Métodos

Foram estudados 18 pacientes com insuficiência cardíaca congestiva de leve a moderada (classe funcional II ou III conforme a classificação da NYHA), sendo 12 do sexo masculino e 6 do feminino, com idades variando de 22 a 67 (média 48,7) anos.

Todos os pacientes apresentavam comprometimento miocárdico, sendo necessário para sua inclusão, que o estudo ecocardiográfico mostrasse fração de ejeção inferior a 40% e ventrículo esquerdo com diâmetro diastólico

superior a 65mm. Foram excluídos pacientes com angina instável, infarto do miocárdio prévio, valvopatia, insuficiência renal ou hepática e doença de Chagas, e incluídos os portadores de miocardiopatia, sendo 11 idiopática, 4 hipertensiva, 2 periparto e 1 alcoólica.

Todos os pacientes foram previamente compensados com o emprego de digitálicos e ou diuréticos, sendo somente incluídos pacientes que permaneceram estáveis com as duas medicações, mantida durante todo o estudo.

O estudo teve duração de 13 semanas, sendo que na 1ª semana foi administrado placebo a todos os pacientes que, a seguir, foram subdivididos em dois grupos, em estudo duplo-cego, a metade tomando ibopamina (IBO) na dose de 100mg/3x/dia, e a outra metade captopril (CPT) na dosagem de 50mg/3x/dia, por período de 12 semanas.

Os pacientes foram submetidos a avaliações clínicas mensais durante todo o período. Todos pacientes fizeram exames de laboratório, radiografia de tórax, eletrocardiograma (ECG), ecocardiograma (ECO) e Holter de 24h, no início e ao final do exame. O teste de esforço foi realizado no início do protocolo, no final da 1ª semana de placebo, com 4 semanas de tratamento e ao final do estudo com 12 semanas de uso dos fármacos.

Na análise laboratorial foram dosados uréia, creatinina, sódio, potássio, glicemia, ácido úrico, bilirrubina total e frações e transaminase, além de hemograma

Tabela I - Valores do ECO - captopril

	FE	DSVE	DDVE	AE	VSF	VDF	VS	VCF	D%	DC	IC
Antes	0,30	73	81	37	373	531	45	0,3	11	3,2	1,71
Após	0,35	72	83	38	373	572	50	0,3	13	3,8	2,1
Antes	0,33	62	71	35	238	358	46	0,5	12	3,2	1,78
Após	0,32	62	71	36	238	358	55	0,3	13	4,2	2,25
Antes	0,40	46	55	32	97	166	34	0,4	16	2,4	1,37
Após	0,50	46	58	36	97	195	52	0,5	21	2,8	1,60
Antes	0,35	73	81	35	389	531	30	0,3	10	2,0	1,22
Após	0,37	67	78	38	301	475	22	0,4	14	2,5	1,58
Antes	0,35	-	75	57	275	422	-	-	-	-	-
Após	0,35	70	81	53	343	531	40	0,4	11	2,9	5,78
Antes	0,40	48	57	29	111	185	34	-	16	3,1	2,3
Após	0,55	46	60	29	97	216	-	-	23	-	-
Antes	0,32	80	91	40	512	754	25	0,63	12	2,0	1,49
Após	0,29	82	92	35	551	779	29	0,3	9	2,1	1,52
Antes	,34	60	69	39	216	329	20,7	0,5	13	2,0	1,14
Após	0,30	63	71	46	250	358	23,7	0,4	11	2,1	1,18
Antes	0,37	64	75	43	262	422	32	0,5	14	2,6	1,45
Após	0,41	67	80	48	301	512	57	0,6	16	4,6	2,55
Média											
Antes	0,35	63,25	72,78	38,56	274,78	410,89	33,24	0,45	13	2,49	1,45
Após	0,38	63,13	74,89	39,89	283,44	444,00	41,31	0,42	15	3,40	1,83
Desvio-padrão											
Antes	0,03	12,03	11,51	8,09	133,40	182,8	9,48	0,12	2,20	0,54	0,23
Após	0,09	12,20	11,01	7,54	139,86	183,9	15,67	0,12	4,81	1,03	0,48

Tabela II - Valores do ECO - ibopamina

	FE	DSVE	DDVE	AE	VSF	VDF	VS	VCF	D%	DC	IC
Antes	0,27	73	81	48	389	531	22	0,2	10	2,0	1,30
Após	0,32	72	82	47	373	551	27	0,3	12	2,4	1,49
Antes	0,32	58	66	32	195	287	31	0,3	12	2,6	1,78
Após	0,38	58	68	36	195	314	40	0,4	15	3,7	3,52
Antes	0,31	69	78	39	329	475	51	0,4	12	4,0	2,2
Após	0,37	70	82	38	343	551	43	0,4	14	3,8	2,1
Antes	0,38	70	82	31	313	551	46	0,4	14	4,56	2,6
Após	0,34	70	84	34	389	593	-	-	13	-	-
Antes	0,39	55	65	40	166	275	51	0,6	15	4,9	2,67
Após	0,38	57	67	44	185	301	58	0,22	-	4,2	0,32
Antes	0,38	63	74	39	250	405	38	0,5	14	3,0	1,69
Após	0,45	59	72	42	205	373	-	0,6	18	-	-
Antes	0,40	54	64	36	157	262	54	0,5	16	3,5	2,30
Após	0,45	54	66	39	157	287	54,6	0,6	18	3,5	2,30
Antes	0,37	-	87	50	358	572	-	-	-	-	-
Após	0,38	74	87	60	405	659	20	0,4	15	1,8	1,12
Antes	0,29	65	73	37	275	389	38	0,4	10	3,0	1,8
Após	0,39	61	72	36	227	373	40	0,6	18	3,8	2,1
Média											
Antes	0,35	63,38	74,60	39,11	273,56	416,33	41,17	0,41	12,57	3,23	1,95
Após	0,38	63,00	75,56	41,38	275,44	444,67	43,77	0,49	15,43	3,57	2,14
Desvio-padrão											
Antes	0,05	7,15	7,55	6,41	86,77	122,66	12,95	0,13	2,23	1,03	0,51
Após	0,04	7,41	8,16	8,01	99,24	142,92	11,23	0,18	2,57	0,62	0,36

completo, eletroforese de proteínas e urina tipo I.

O ECG e a radiografia de tórax foram realizados de maneira clássica.

O ECO foi realizado obedecendo-se às normas propostas pelo Departamento de Ecocardiografia da Sociedade Brasileira de Cardiologia, e neste protocolo valorizaram-se as variáveis obtidas pelo modo M: diâmetro sistólico (DSVE) e diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (DDVE), diâmetro do átrio esquerdo (AE), fração de ejeção calculada pelo método do cubo (FE), volume sistólico final (VSF), volume diastólico final (VDF), velocidade de encurtamento circunferencial (VCF), débito cardíaco (DC), índice cardíaco (IC) e a fração de encurtamento do VE (D%).

O teste ergométrico foi realizado em esteira rolante, empregando-se o protocolo de Naughton<sup>12</sup>. Neste estudo valorizamos o tempo de tolerância ao exercício, o aumento da pressão observada durante o teste (PS), a frequência cardíaca máxima atingida (FCmax), o duplo produto (DP) e a incidência de arritmia, prévia bem como o seu aparecimento durante o teste.

No estudo de Holter de 24h, valorizaram-se o número total de extra-sístoles ventriculares, o tipo de extra-sístole e a incidência de taquicardia ventricular. Na análise estatística os dados foram avaliados através do método de análise de medidas repetidas com estatística F e aproximação

de Welks, baseados no SAS (*Statistical Analysis System*). Considerou-se como valor significativo  $p < 0,05$ .

## Resultados

Todos os pacientes tiveram melhora clínica durante o tratamento, tanto através da análise subjetiva (redução dos sintomas), como pelos dados de exame físico. Não foi possível distinguir a que grupo o paciente pertencia, com base na resposta clínica.

Houve melhora sintomática significativa dos pacientes, todos passando para a classe funcional II ou I. Não se observaram efeitos colaterais dignos de registro em ambos os grupos. Dois pacientes vieram a falecer: um do grupo de IBO e um do grupo de CPT, que apresentou importante acentuação do seu quadro de insuficiência cardíaca durante o protocolo, vindo a falecer 15 dias após o término do estudo.

O estudo ecocardiográfico (tab. I e II) mostrou melhora da função cardíaca com elevação da FE de 0,35 para 0,38 ( $p < 0,01$ ) com resultados superponíveis nos dois grupos. O DDVE aumentou de modo significativo ( $p = 0,046$ ), passando de 72 para 74mm e de 74 para 75mm respectivamente para o grupo com CPT e IBO. A resposta foi considerada semelhante nos dois grupos. O AE teve comportamento similar passando de 38,5mm para

**Tabela III - Incidência de extra-sístoles ventriculares durante o teste de esforço.**

	antes	com droga	p
Captopril (n=9)	2	3	1
Ibopamina (n=9)	2	5	0,31

**Tabela IV - Incidência e complexidade da arritmia ventricular no Holter de 24h.**

	Captopril		Ibopamina	
	antes	com droga	antes	com droga
Extra-sístole Ventricular (presença)	9	9	8	8
bigeminada	2	1	3	6
polimórficas	5	2	5	5
Taquicardia Ventricular (não sustentada)	4	2	6	4

39,8mm no grupo CPT e de 39,1 para 41,7 no grupo IBO (p=0,0375). O DSVE não sofreu modificação significativa com a terapêutica em ambos os grupos.

Em relação às outras variáveis, obtidas através destas anteriormente discutidas, observou-se VDF aumentou significativamente em ambos os grupos (p=0,0081), sem diferença entre os grupos; algo similar ocorreu com o DC (p=0,032) e com o IC (p=0,029) (tab. I e II).

Ao teste de esforço observou-se significativo aumento do tempo de exercício em ambos os grupos, passando de 9 para 17min com CPT e de 12 para 16min com IBO. Este aumento foi estatisticamente significativo e já observado com 30 dias de uso das drogas. As outras variáveis PS, FCmax e duplo produto não diferiram significativamente durante o protocolo. A incidência de arritmia durante o teste não modificou significativamente com o emprego das drogas (tab. III), havendo discreta tendência de aumento com ambas as drogas.

Os resultados da eletrocardiografia dinâmica (Holter de 24h) mostram uma tendência de diminuição da incidência das extra-sístoles ventriculares com o emprego do CPT que teve a incidência média nas 24h de 3.183 antes do protocolo e de 1.321 com a droga. Com a IBO a incidência média nas 24h passou de 4.137 para 7.365. Estas diferenças não atingiram significância estatística. Quanto à complexidade destas arritmias não houve acentuação com a terapêutica. Embora não-significante observou-se redução da incidência de taquicardia ventricular não-sustentada (TVNS) com as duas drogas. A incidência de TVNS passou de 4 para 2 (p=0,61) no grupo CPT e no grupo IBO de 6 para 4 (p=0,6057).

## Discussão

Este estudo mostrou que a IBO é fármaco que tem efeitos clínicos semelhantes ao do CPT, diminuindo significativamente os sintomas de ICC e aumentando de modo semelhante o tempo de exercício, a FEVE, IC e DC. Embora sem atingir nível de significância, com IBO os pacientes apresentaram incidência maior de extra-sístoles ventriculares e com CPT houve tendência de redução desses números, não havendo, entretanto, aumento da complexidade da arritmia ventricular, a qual foi reduzida com as duas drogas. Dado importante foi a dificuldade, em se tratando de estudo duplo-cego, dos pesquisadores identificarem qual droga o paciente utilizou.

A IBO, por ser derivada da dopamina, fármaco de reconhecido efeito inotrópico com ação vasodilatadora, foi inicialmente classificada como droga inodilatadora (inotrópica e vasodilatadora)<sup>9</sup>. Ensaios clínicos posteriores vieram a demonstrar que na prática clínica, nas doses usualmente empregadas, predominam os efeitos vasodilatadores<sup>11</sup>.

Para a terapêutica da insuficiência cardíaca, desde os resultados dos estudos multicêntricos CONSENSUS e SOLVD, passou a se considerar indispensável o emprego dos inibidores das ECA<sup>4,6,7</sup>. Nas formas mais acentuadas os inibidores da ECA reduzem a mortalidade e estabilizam os quadros, mantendo mais estáveis os pacientes tratados<sup>4</sup>. Nas formas moderadas, além da estabilização do quadro, previne a progressão para formas mais avançadas em pelo menos 1/3 dos casos.

Apesar do seu potencial benefício, alguns pacientes não toleram tal grupo de medicamentos, quer pelo seu efeito colateral de provocar tosse quer pela hipotensão que pode ocasionar. E são os pacientes mais graves que mais necessitam destes fármacos, os que muitas vezes menos os toleram pela hipotensão que apresentam decorrentes da sua importante disfunção cardíaca.

A IBO apresenta alguns efeitos semelhantes aos dos inibidores da ECA, mas difere no seu modo de ação em alguns pontos que permite indicá-la nestes pacientes que não toleram os inibidores da ECA<sup>9,11,13</sup>. É droga que não provoca hipotensão ou tosse.

Neste estudo, pudemos observar a boa tolerância desta droga, que em portadores de ICC classificados em II/III foi semelhante à do CPT. Reduziu significativamente os sintomas dos pacientes, com melhora da classe funcional (CF III para CF II/I), os pacientes mais sintomáticos (CF III), tornando-os menos sintomáticos (CF II/I). Esta melhora pode ser medida de modo matemático através do tempo de exercício, ao teste de esforço com aumento significativo do mesmo. Tal resultado foi semelhante ao obtido com o CPT, portanto, com ambos os fármacos utilizados os efeitos foram parecidos.

Estudos mostram boa associação entre a melhora do desempenho físico com análise de qualidade de vida, o

que foi observado neste estudo, no qual os pacientes referiram bem estar com as drogas utilizadas.

A maior distância caminhada provavelmente está relacionada à melhora da função cardíaca observada com a terapêutica. O aumento do IC, DC e FE, com a melhora da perfusão tecidual que provocou, aliada à melhor compensação dos pacientes, pode explicar esta melhora. Novamente a resposta semelhante dos pacientes de ambos os grupos, mostra que, nas doses empregadas, os efeitos sobre a função cardíaca não diferiram.

Pequena diferença de modo de ação foi observada quanto à incidência de arritmias, observando-se ao Holter aumento da incidência de extra-sístoles ventriculares com o emprego da IBO e redução com a utilização do CPT. Quanto à complexidade da arritmia ela foi reduzida, com ambos as drogas.

Nossos resultados são semelhantes aos da literatura quanto à melhora do desempenho físico e da função cardíaca, diferindo quanto à incidência de arritmia<sup>9-11,13,14</sup>, que, especialmente nas extra-sístoles ventriculares, ou não variou ou foi reduzida em vários trabalhos<sup>11,13,14</sup>. Esta diferença pode estar relacionada ao acaso que casuísticas pequenas como a nossa tornam difícil identificar.

Em conclusão, o estudo mostra que a ibopamina pode ser uma boa opção para o tratamento da insuficiência cardíaca com boa tolerabilidade e efeitos semelhantes aos já consagrados inibidores da ECA. Trabalhos mais recentes mostram que pode ser utilizada isoladamente, como o fizemos neste estudo, ou associada aos inibidores da ECA, procurando somar os efeitos das duas drogas para possibilitar melhor compensação naqueles pacientes de difícil controle<sup>13,15</sup>.

## Referências

1. Armstrong PN, Moe GW - Medical advances in the treatment of congestive heart failure. *Circulation* 1994; 89: 2941-52.
2. Packer M - Long-term strategies in the management of heart failure: Looking beyond ventricular function and symptoms. *Am J Cardiol* 1992; 69: 1506-46.
3. Pereira Barretto AC, Ianni BM, Mady C - O que os estudos multicêntricos nos ensinaram. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo* 1993; 5: 61-7.
4. The CONSENSUS Trial Study Group - Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. *N Engl J Med* 1987; 316: 1429-35.
5. Captopril Multicenter Research Group - A placebo controlled trial of captopril in refractory chronic congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993; 2: 755-63.
6. The SOLVD Investigators - Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 293-302.
7. The SOLVD Investigators - Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992; 327: 685-9.
8. Pfeffe MA, Braunwald E, Móye LA et al - Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992; 327: 669-77.
9. Henwoof JM, Todd PA - Ibopamine: a preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1988; 36: 11-31.
10. Rayfer SI, Rossen JD, Douglas FL, Goldberg LI, Kassen T - Effects of long-term therapy with oral ibopamine on resting hemodynamics and exercise capacity in patients with heart failure: relationship to the generation of N<sup>methyl</sup>dopamine and plasma noradrenaline level. *Circulation* 1986; 3: 740-8.
11. Van Veldhuisen DJ, Manin't Veld AJ, Dunselman PHJM et al - Double-blind placebo-controlled study of ibopamine and digoxin in patients with mild to moderate heart failure: Results of the Dutch Ibopamine Multicenter Trial (DIMT). *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1564-73.
12. Patterson JA, Naughton J, Pietras RJ, Gunnar RM - Treadmill exercise in assessment of the functional capacity of patients with cardiac disease. *Am J Cardiol* 1992; 30: 757-62.
13. Terrachini V, Canale C, Pastorino L et al - Comparison between ibopamine, enalapril and their association in the treatment of congestive heart failure. *Curr Ther Res* 1991; 50: 753-61.
14. Van Veldhuisen DJ, Crijens HJ, Gubes ALJ, Tobé TJM, Weesfeld ACP, Le KI - Electrophysiologic profile of ibopamine in patients with congestive heart failure and ventricular tachycardia and relations to the effects on hemodynamics and plasma catecholamine. *Am J Cardiol* 1991; 68: 1194-202.
15. Rousseau MF, Konstan MA, Benedict CR et al - Progression of left ventricular dysfunction secondary to coronary artery disease, sustained neurohumoral activation and effects of ibopamine therapy during long-term therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am J Cardiol* 1994; 73: 488-93.