

## Efeitos Hemodinâmicos Agudos da Ibopamina, Captopril e Placebo em Pacientes com Insuficiência Cardíaca Grave

Marcelo José de Carvalho Cantarelli, Antonio Carlos Carvalho, Dirceu Rodrigues de Almeida, José Eduardo Rangel Azevedo, Ana Celia Smith, Orlando Campos F<sup>o</sup>, Eulógio E. Martinez F<sup>o</sup>

São Paulo, SP

**Objetivo** - Avaliar os efeitos hemodinâmicos agudos da ibopamina (IBO), captopril (CAP) e placebo (PLA) em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (ICC) grave, em repouso.

**Métodos** - Estudamos 12 pacientes do sexo masculino, em ritmo sinusal, com miocardiopatia dilatada e ICC classe IV da NYHA. Medidas hemodinâmicas foram realizadas em repouso, após 30min e a cada hora, até a 5ª hora da ingestão oral de IBO 100mg, CAP 25mg ou PLA, em modelo duplo-cego. Os pacientes receberam apenas diuréticos nas 48h pré-estudo. Métodos de análise de variância de medidas repetidas e comparações múltiplas de Duncan foram utilizados.

**Resultados** - Aumentos significantes no índice cardíaco, índice sistólico e redução do índice de resistência vascular sistêmica foram observados com IBO, CAP, a partir dos 30min e até a 2ª hora de administração. Entretanto, a IBO aumentou as pressões de enchimento direita e esquerda, transitoriamente na 1ª hora após a ingestão. Taquicardia ventricular sustentada ocorreu em dois pacientes, 1h após a ingestão de IBO.

**Conclusão** - A IBO e CAP melhoraram os parâmetros hemodinâmicos nas primeiras 2h após a ingestão oral, em pacientes com miocardiopatia dilatada em ICC IV.

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

### Acute Hemodynamic Effects of Ibopamine, Captopril and Placebo in Patients with Severe Congestive Heart Failure

**Purpose** - To evaluate the acute hemodynamic effects of ibopamine (IBO), captopril (CAP) and placebo (PLA) in patients with severe congestive heart failure at rest.

**Methods** - Twelve male patients in sinus rhythm with dilated cardiomyopathy and NYHA class IV were studied with Swan-Ganz hemodynamics. Drugs were given in a blinded fashion. Rest, 30min and every hour for 5h measurements were made after oral ingestion of 100mg IBO, 25mg CAP or PLA. Prior to the study, patients were on diuretics as the only medication for at least 48h. Comparisons were made with analysis of variance of repeated measurements and Duncan's multiple comparisons procedure.

**Results** - Significant increase in cardiac index and stroke volume index and reduction in systemic vascular resistance were observed with IBO and CAP for 2h after ingestion. IBO however increased right and left filling pressures in the first hour after its administration. Ventricular tachycardia occurred in 2 patients 1h after IBO administration.

**Conclusion** - Both IBO and CAP improved hemodynamic parameters in the first two hours after oral ingestion in patients with dilated cardiomyopathy in class IV.

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

Arq Bras Cardiol, volume 64, (nº 4), 335-339, 1995

Por vários anos, o tratamento da insuficiência cardíaca congestiva (ICC) baseou-se na utilização de digitálicos e diuréticos, objetivando a melhora da função ventricular e o alívio dos sintomas <sup>1</sup>.

Entretanto, estudos mostraram que o grau de disfunção ventricular não se correlacionava com a

gravidade dos sintomas <sup>2</sup>, e que os fenômenos adaptativos iniciais ao quadro de baixo débito, decorrentes da ativação dos sistemas nervoso-simpático e renina-angiotensina-aldosterona, resultando na retenção salina, vasoconstrição periférica e taquicardia, contribuíam, não só para uma piora sintomática, mas também, para uma menor sobrevida <sup>3,4</sup>. Sendo assim, vasodilatadores e inibidores da enzima conversora (IECA) passaram a ser amplamente utilizados, obtendo-se resultados positivos na redução dos sintomas e da mortalidade dos pacientes com ICC <sup>5-8</sup>.

Tendo em vista a importância da disfunção ventricular como marcador de sobrevida <sup>7</sup> e a ocorrência de taquicardia e hipotensão como fatores limitantes ao uso

Escola Paulista de Medicina - UNIFESP

Correspondência: Marcelo José de Carvalho Cantarelli

Escola Paulista de Medicina - Rua Botucatu, 740 - CEP 04023-062 - São Paulo, SP

Recebido para publicação em 7/3/95

Aceito em 17/4/95

de vasodilatadores e IECA, surgiram, como opção na terapêutica da ICC, as drogas inodilatadoras dopaminérgicas destacando-se, entre estas, a ibopamina por ter a melhor atividade por via oral<sup>9,10</sup>.

Estudos experimentais e clínicos têm mostrado que a ibopamina promove um incremento da função sistólica ventricular, aliado a vasodilatação periférica e natriurese sem, no entanto, provocar taquicardia ou hipotensão<sup>11,12</sup>.

Objetivamos neste estudo duplo-cego e invasivo, avaliar os efeitos hemodinâmicos agudos da ibopamina (IBO), comparando-os aos do captopril (CAP) e placebo (PLA), em pacientes com ICC grave.

## Métodos

Foram estudados 12 pacientes do sexo masculino com ICC classe funcional IV (CF) da NYHA, com idades variando de 15 a 63 (média= 54,3) anos.

Todos os pacientes foram submetidos a exames laboratoriais, eletrocardiograma (ECG), ecocardiograma (ECO) e radiografia de tórax (RX), sendo incluídos no estudo aqueles que apresentavam ritmo sinusal ao ECG, fração de ejeção (FE)  $\leq 0,50$  e diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (DDVE)  $>60$ mm ao ECO, índice cárdio-torácico (ICT)  $>0,54$  ao RX e pressão de capilar pulmonar  $\geq 15$ mmHg.

Quanto a distribuição etiológica, 6 eram portadores de miocardiopatia isquêmica, 3 chagásica, 2 hipertensiva e 1 idiopática.

Todos foram internados em Unidade de Terapia Intensiva e estabilizados com uso de diuréticos, digitálicos e/ou IECA, sendo que nas 48h prévias ao estudo, apenas os diuréticos foram mantidos.

Na tarde antecedente ao início do estudo, foi realizada a cateterização da artéria pulmonar sob radioscopia, inserindo-se um cateter de Swan-Ganz (*American Edwards Laboratories*) 7F, triplo lúmen, através de punção de veia jugular ou subclávia. Para a monitorização hemodinâmica e medidas do débito cardíaco e cálculo de suas derivadas, utilizamos um monitor multicanal com debitômetro (Dixtal - SDM 2000). O débito foi considerado como o valor médio de pelo menos 3 medidas repetidas com variação menor de 10% entre elas.

Os valores sistólicos (PS) e diastólicos (PD) da pressão arterial (PA) foram medidos com esfigmomanômetro de mercúrio, obtendo-se seu valor médio (PAM) através do cálculo:

$$PAM = \frac{PS + 2 PD}{3}$$

As medidas hemodinâmicas foram realizadas com os pacientes em repouso no leito, antes e 30min, 1, 2, 3, 4, 5h após a administração de IBO (100mg), CAP (25mg) ou PLA, em modelo duplo-cego, que era realizada às 8h da manhã por 3 dias consecutivos.

Os diuréticos, quando necessários, eram administra-

dos somente após o término do estudo e até 4h antes do seu reinício.

Foram consideradas para avaliação, as seguintes variáveis hemodinâmicas: frequência cardíaca (FC), pressão arterial média (PAM): pressão média de átrio direito (PD); pressão média de artéria pulmonar (PAP); pressão de capilar pulmonar (PCP); índice cardíaco (IC); índice sistólico (IS); índices de resistência vascular sistêmica (IRVS), e pulmonar (IRVP); índice de trabalho sistólico do ventrículo esquerdo (ITSE).

Para a análise estatística dos dados, utilizamos o método de análise de variância com medidas repetidas (F) e o teste de comparações múltiplas de Duncan, considerando-se como valores significantes  $p < 0,05$ . Os resultados foram expressos como média  $\pm$  desvio-padrão.

## Resultados

O efeitos hemodinâmicos agudos da administração oral de IBO 100mg, CAP 25mg e PLA encontram-se nas figuras 1 e 2.

A IBO promoveu aumento significativo de IC e IS ( $2,7 \pm 0,56$  l/min/m<sup>2</sup> e  $43,43 \pm 14,83$ ml/bpm<sup>2</sup> no basal) a partir de 30min com valores máximos na 1ª hora ( $2,47 \pm 0,39$  l/min/m<sup>2</sup>  $p = 0,009$  e  $47,05 \pm 10,06$ ml/bpm<sup>2</sup>,  $p = 0,022$ ), perdurando esse efeito até a 2ª hora. As pressões de enchimento PAD e PCP ( $11,58 \pm 7,59$ mmHg e  $21,33 \pm 5,53$ mmHg no basal) apresentaram elevação significativa e transitória, com pico em 30min ( $14,41 \pm 9,40$ mmHg,  $p = 0,002$  e  $24,00 \pm 8,11$ mmHg,  $p = 0,017$ ) sem manifestação sintomática. Houve queda significativa dos valores de IRVS ( $2955,58 \pm 754,26$  dynas.s.cm<sup>-5</sup>/m<sup>2</sup> no basal) a partir de 30min até a 2ª hora ( $2496,33 \pm 642,78$ ,  $p = 0,0038$ ). Os valores de FC, PAM, RVP e ITSE não apresentaram alterações significantes após a ingestão de IBO. A PAP ( $34,92 \pm 9,79$ mmHg no basal), no entanto, mostrou elevação significativa a partir de 30min ( $37,58 \pm 11,08$ mmHg),  $p = 0,046$ ), que perdurou durante as 5h do estudo.

A administração de CAP causou elevação significativa, a partir de 30min com pico em 1h, do IC (de  $2,03 \pm 0,30$  para  $2,80 \pm 0,56$  l/min/m<sup>2</sup>,  $p = 0,040$ ), IS (de  $22,79 \pm 3,80$  para  $31,00 \pm 5,33$ ml/bpm<sup>2</sup>,  $p = 0,017$ ) e ITSE (de  $26,95 \pm 5,86$  para  $33,30 \pm 5,64$ g/m/m<sup>2</sup>,  $p = 0,002$ , cessando tal efeito a partir da 2ª hora. Quedas significantes foram registradas nos valores de PAP e IRVS ( $35,92 \pm 9,57$ mmHg e  $2776,83 \pm 388,85$  dynas.s.cm<sup>-5</sup>/m<sup>2</sup> no basal) durante as primeiras 2h de observação, com pico na 1ª hora ( $29,83 \pm 7,60$ mmHg,  $p = 0,016$  e  $1949,25 \pm 502,32$  dynas.s.cm<sup>-5</sup>/m<sup>2</sup>,  $p = 0,009$ ). Não ocorreram alterações estatisticamente significantes com os valores de FC, PAD, PAM e PCP, apesar do declínio nas curvas dessas duas últimas variáveis.

Analisando-se, comparativamente os efeitos hemodinâmicos da IBO, CAP e PLA, diferenças significantes ocorreram apenas na 1ª hora com os valores de PAM (IBO  $87,18 \pm 8,58$ mmHg, CAP  $75,83 \pm 8,98$ mmHg, PLA

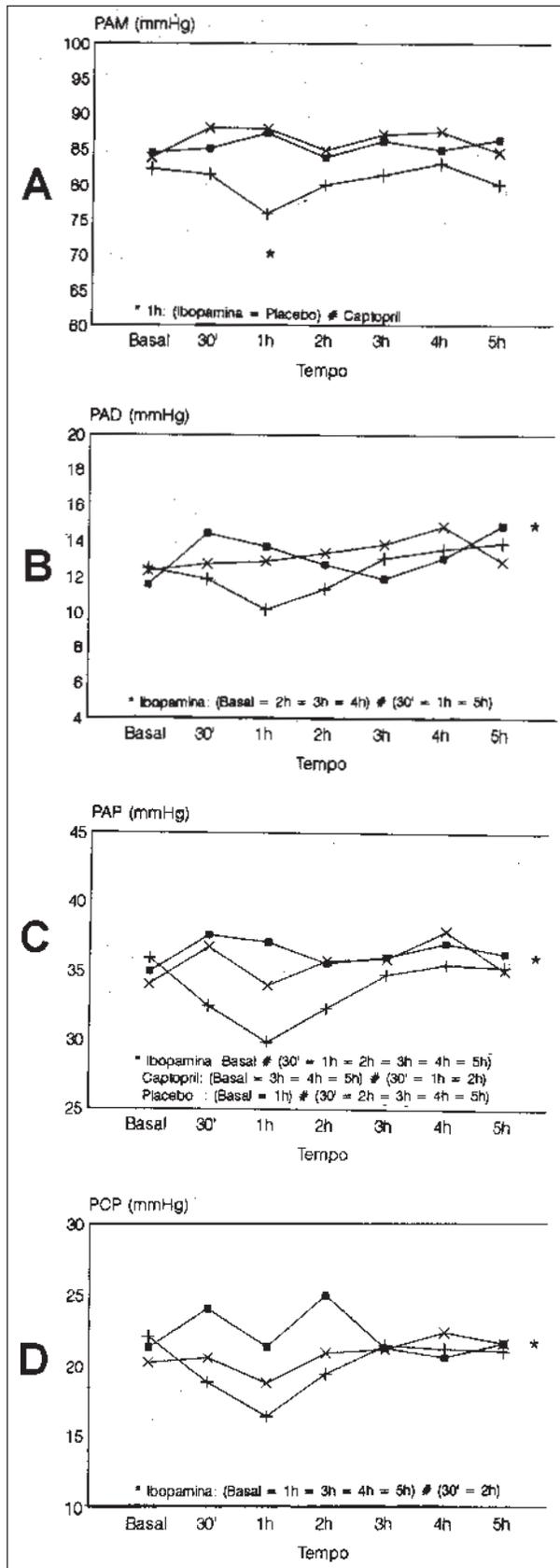


Fig. 1 - Efeitos hemodinâmicos nas A) pressão arterial média (PAM); B) pressão média de átrio direito (PAD); C) pressão média de artéria pulmonar (PAP) e D) pressão capilar pulmonar (PCP) - valores absolutos. ■ ibopamina; + captopril; \* placebo.

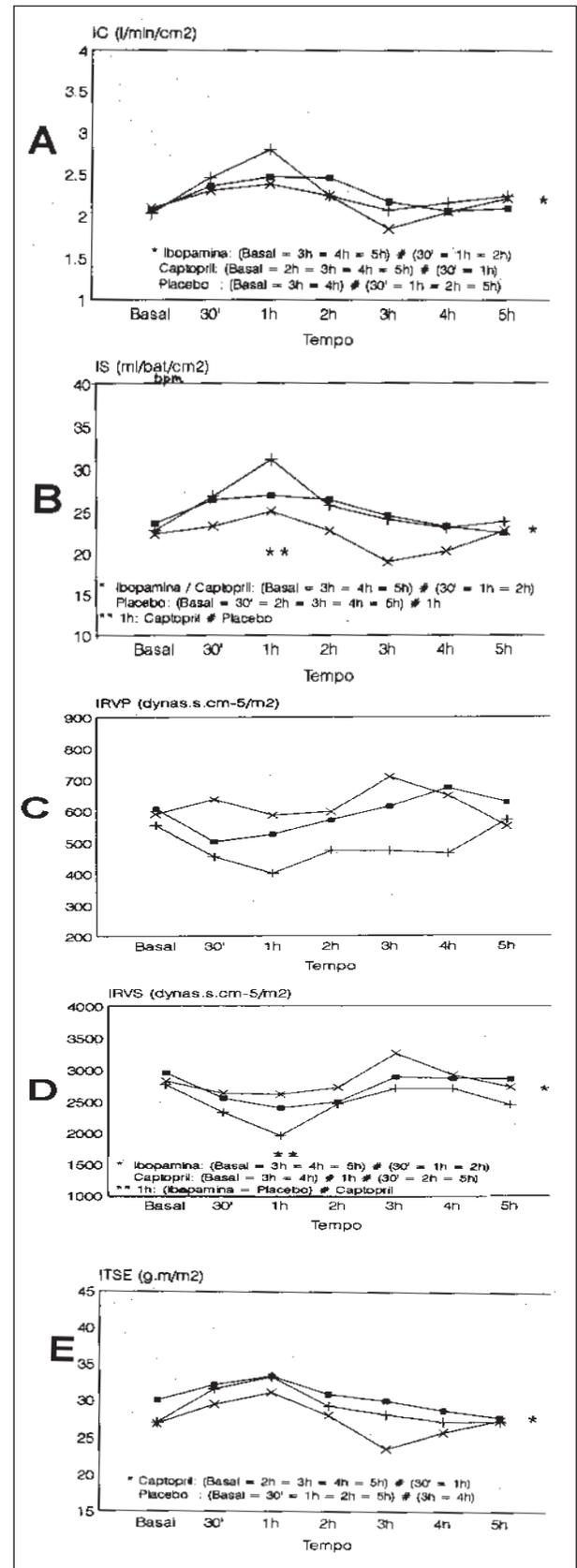


Fig. 2 - Efeitos hemodinâmicos nos A) índices cardíacos (IC); B) índices sistólico (IS); C) índice de resistência vascular pulmonar (IRVP); D) índice de resistência vascular sistêmica (IRVS); E) índice de trabalho sistólico do ventrículo esquerdo (ITSE) - valores absolutos. ■ ibopamina; + captopril; \* placebo.

87,83±7,95mmHg,  $p<0,002$ ), IRVS (IBO 2399,09±262,49, CAP 1949,25±502,32; PLA 2613,92±416,11; dynas.s.cm<sup>-5</sup>/m<sup>2</sup>,  $p=0,001$ ) e IS (IBO 26,98±4,70; CAP 31,00±5,33; PLA 25,08±4,99ml/bpm<sup>2</sup>;  $p=0,022$ ).

Quanto a ocorrência de efeitos adversos, registramos em 2 pacientes taquicardia ventricular sustentada (TVS) 1h após a ingestão de IBO, sem repercussão hemodinâmica.

## Discussão

A IBO, éster diisobutírico de N-metildopamina, passa a exercer seus efeitos após ser hidrolisada por esterases plasmáticas em epinina, seu metabólito ativo. Sua ação estende-se aos receptores adrenérgicos ( $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta_1$ ,  $\beta_2$ ) e dopaminérgicos (DA<sub>1</sub> e DA<sub>2</sub>), diferindo da dopamina por apresentar efeito mais vasodilatador devido à sua melhor atuação sobre estes últimos<sup>10,13</sup>. Assim, confere-se a ela perfil hemodinâmico semelhante aos IECA, aliado a um leve efeito inotrópico (ativação de receptores  $\beta_1$ ).

De fato em nossa avaliação, consoante com a literatura<sup>12,14</sup>, a IBO promoveu aumento nos IC e IS associado a uma diminuição da resistência periférica, ação também observada com CAP e, comparativamente, mais significativa (PAM, IS, e IRVS), nas doses estudadas. Entretanto, esta ação evidente do CAP sobre a pré-carga provocou queda da PAM (significante na análise comparativa) não observada com a IBO, provavelmente, por maior ação desta última sobre receptores DA<sub>1</sub> e DA<sub>2</sub> que  $\beta$  adrenérgicos, resultando em vasodilatação preferencial em territórios mesentérico, renal, cerebral e coronariano<sup>15</sup>.

A diminuição da resistência periférica com a IBO é na verdade, a via final de sua atuação sobre receptores  $\beta_1$  (vasodilatação reflexa ao aumento do inotropismo),  $\beta_2$ , DA<sub>1</sub> e DA<sub>2</sub> conferindo-se a estes últimos a sua ação neurohumoral com redução da atividade dos sistemas nervoso simpático e renina-angiotensina-aldosterona<sup>10</sup>.

Vários estudos têm demonstrado que além de PA, a FC é pouco alterada pela IBO mesmo em doses maiores<sup>12,14,16,17</sup>. Em nosso estudo tal fato ocorreu também com o CAP e PLA.

A melhora hemodinâmica obtida nos pacientes estudados com IBO e CAP em nosso modelo agudo iniciou-se em 30min e perdurou até 2ª hora. Vários estudos com IBO mostram efeitos significativos até por 3 a 6h, porém poucos consideraram apenas pacientes em CF IV (NYHA) e doses maiores (150 a 600mg) foram utilizadas, raras vezes em modelo duplo-cego controlado<sup>12</sup>.

O aumento transitório das PD e PCP observado em nosso estudo aos 30min da administração da IBO tem sido relatado por outros autores<sup>14,18,19</sup>. Este efeito bifásico é atribuído, principalmente, à ativação de receptores adrenérgicos venosos, levando a vasoconstrição e aumento do retorno venoso ao átrio direito, ou ainda por vasoconstrição da circulação pulmonar<sup>14,20</sup>. Observado inicialmente com infusão de baixas doses com dopamina, este efeito é

mais significativo com IBO que apresenta maior atividade  $\alpha$ -adrenérgica, sendo dose-dependente<sup>11,14,21</sup>.

Os estudos hemodinâmicos com IBO mostram uma diminuição ou não alteração dos valores de PAP e resistência vascular pulmonar<sup>12</sup>. Em nossa observação, houve elevação dos valores de PAP que não diferiram do grupo placebo e acompanhou-se de queda não significativa da IRVP ( $p=0,052$ ).

Episódios de TVS após a administração de IBO foram observados também em pacientes com ICC CF IV, por Nakano<sup>17</sup> (em 1 de 11 pacientes) e Van Veldhuisen<sup>19</sup> (em 2 de 16 pacientes). Em nosso estudo, 2 pacientes apresentaram TVS. Em um deles, com miocardiopatia dilatada idiopática e ECG prévio ao estudo sem arritmias, o episódio pode ter sido desencadeado pela ação da droga, porém, no outro caso, portador de cardiopatia chagásica com freqüentes extra-sístoles ventriculares ao ECG inicial, a TVS ocorreu após uma manipulação do cateter de Swan-Ganz, não podendo ser assim atribuído única e diretamente a IBO. No entanto, nosso modelo de estudo e o número de casos observados não permite conclusões definitivas. Modelos de observação de médio e longo prazos têm observado uma incidência menor de fenômenos arrítmicos complexos com o uso de IBO<sup>22-24</sup>.

Conclui-se que a IBO e o CAP, usados isoladamente, melhoraram os parâmetros hemodinâmicos de pacientes com ICC CF IV (NYHA) nas primeiras 2h de administração nas doses estudadas.

A IBO com seu perfil inotrópico e vasodilatador, não interferindo sobre a PA e FC, parece ser uma alternativa viável para pacientes que não toleram digitálicos ou IECA, ou ainda, como associação a esses fármacos no tratamento das formas mais graves de ICC.

## Referências

1. Lipkin DP, Poole-Wilson PA - Treatment of chronic heart failure, a review of recent drug trials. *Br Med J* 1985; 291: 993-6.
2. Franciosa JA, Park M, Levine B - Lack of relation between exercise capacity and indices of resting left ventricular performance in heart failure. *Am J Cardiol* 1981; 47:33-9.
3. Drexler H, Münzel T, Rede U, Just H - Adaptive changes in the periphery and their therapeutic consequence. *Am J Cardiol* 1991; 67: 29C-35C.
4. Cohn JN, Levine B, Olivar MT et al - Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive failure. *N Engl J Med* 1984; 311: 819-23.
5. The Consensus Trial Study Group - Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. *N Engl J Med* 1987; 316: 1429-35.
6. The Solvd Investigators - Effects 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 - Effects of enalapril on mortality and the development or heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992; 327: 685-9.
8. Captopril Multicenter Research Group. A placebo controlled trial of captopril in refractory chronic congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993; 2: 755-63.
9. Horn PT, Murphy MB - New dopamine receptor agonists in heart failure and hypertension, Implications for future therapy. *Drugs* 1990; 40: 487-92.
10. Itoh H - Clinical pharmacology of ibopamine. *Am J Med* 1991; 90(suppl 56): 365-425.
11. Marchetti GV - Pharmacological profile of ibopamine. A summary of experiments on anesthetized dogs. *Cardiology* 1990; 77: 22-9.
12. López-Sendón J - Hemodynamic and neurohumoral effects of ibopamine in pa-

- tients with congestive heart failure. *Cardiology* 1990; 77: 9-21.
13. Spencer C, Faulos D, Fifton A - Ibopamine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in congestive heart failure. *Drugs & Aging* 1993; 3: 556-84.
  14. Rajfer SI, Rossen JO, Douglas FL, Goldberg LI, Karrison 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-methildopamine and to plasma norepinephrine levels. *Circulation* 1986; 73: 740-8.
  15. Lokhandwala MF, Hedge SS - Cardiovascular pharmacology of adrenergic and dopaminergic receptors. Therapeutic significance in congestive heart failure. *Am J Med* 1990; 90: 25-95.
  16. Dei Cas L, Bolognesi R, Cucchini F, Fappani A, Riva S, Visioli D - Hemodynamic effects of ibopamine in patients with idiopathic congestive cardiomyopathy. *J Cardiovasc Pharmacol* 1983; 5: 249-53.
  17. Nakano T, Morimoto Y, Kakuta Y et al - Acute effects of ibopamine hydrochloride on hemodynamics, plasma catecholamine levels, renin activity, aldosterone, metabolism and blood gas in patients with severe congestive heart failure. *Arzneim Forsch* 1986; 36: 1829-34.
  18. Ren JH, Unverferth DV, Leier CV - The dopamine congener, ibopamine, in congestive heart failure. *J Cardiol Pharmacol* 1984; 6: 748-55.
  19. Van Veldhuisen DJ, Van Wijk LM, Girbers ARJ, Lie KI - Acute hemodynamic and short term effects of ibopamine in severe congestive heart failure. *Eur Heart J* 1989; 10: 75.
  20. Hogg KJ, Hornung RS, Howie CA, Hils WS - Early cardiovascular changes with ibopamine: evidence for a biphasic hemodynamic action. *Br J Clin Pharmacol* 1987; 24: 435-42.
  21. Higgins CB, Milland RW, Braunwald E, Vatner SF - Effects and mechanism of action of dopamine on regional hemodynamic in the conscious dog. *Am J Physiol* 1973; 225: 432-7.
  22. Van Veldhuisen DJ, Van INT, Veld AJ, Dunselman PHJM - Double-blind placebo controlled study of ibopamine and digoxin in patients with mild to moderate heart failure: results of the Dutch ibopamine multicenter trial (DIMIT). *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1564-73.
  23. Van Veldhuisen DJ, Crijens HJ, Gubes AII, Tobe TJM, Weesfeld ACP, Le KI - Electrophysiologic profile of ibopamine in patients with congestive heart failure and ventricular tachycardia and relation to the effects on hemodynamics and plasma catecholamine. *Am J Cardiol* 1991; 68: 1194-202.
  24. Arcensio SJ, Pereira Barretto AC, Szambock F et al - Estudo comparativo de ibopamina e captopril na insuficiência cardíaca leve e moderada. Estudo duplo-cego. *Arq Bras Cardiol* 1994; 63: 400-13.
-