

Efeitos Agudos da Ibopamina sobre a Mecânica e a Contratilidade Ventricular Esquerda em Pacientes com Cardiomiopatia Dilatada Idiopática

Giovanni Bellotti, Alvaro V. Moraes, Edimar A. Bocchi, Antonio Esteves F^o, Caio C. J. Medeiros, Pedro M. Graziosi, Fernando Bacal, Giovanni Cerri, Fulvio Pileggi

São Paulo, SP

Objetivo - Avaliar os efeitos agudos da ibopamina (IBO) sobre a mecânica e a contratilidade miocárdica em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (ICC) refratária secundária à cardiomiopatia dilatada idiopática.

Métodos - Foram estudados 10 pacientes (idade = 43 ± 7 anos) do sexo masculino, em ritmo sinusal, com cardiomiopatia dilatada idiopática e ICC refratária. Foram realizados estudos ecocardiográficos e hemodinâmicos (cateter micro-tip) simultâneos, antes (basal) e após (20, 40 e 60 min) à administração de um comprimido de 200mg de IBO. Para cada fase foram obtidas as relações pressão/diâmetro e esforço/deformação do ventrículo esquerdo (VE). A partir destas relações foram analisados: frequência cardíaca (FC-bpm), débito cardíaco (DC-L/m), pressão diastólica final (PDF-mmHg); fração de encurtamento (D%); elastância máxima (E_{max} -mmHg/cm/s); esforços sistólico final (ESF-g/cm²) e diastólico final (EDF-g/cm²); rigidez da cavidade (Kp-mmHg/cm) e do músculo cardíaco (Km-g/cm²); e tempo da constante de relaxamento (Tau-ms).

Resultados - Na condição basal e aos 20, 40 e 60 min após a administração da IBO, não houve variação significativa na FC (99 ± 7 ; 100 ± 7 ; 99 ± 8 e 99 ± 10), e foram observados aumentos significantes do DC ($4,13 \pm 1,28$; $4,95 \pm 1,38$; $5,13 \pm 1,86$; $5,18 \pm 1,57$), do D% ($13,7 \pm 2,4$; $15,4 \pm 2,8$; $15,9 \pm 1,8$; $16,1 \pm 2,0$), e da E_{max} ($14,8 \pm 3,2$; $16 \pm 3,6$; $17,7 \pm 4,2$; $17,6 \pm 4,2$). Houve mudança significativa, com aumento transitório inicial seguido de diminuição da PDF ($26,3 \pm 4,2$; $30,6 \pm 6,4$; $24,6 \pm 5,6$; $22,3 \pm 4,6$), do EDF ($79,7 \pm 22,8$; $91,7 \pm 29,6$; 79 ± 31 ; $63 \pm 17,3$), e do Kp ($27,2 \pm 12,6$; $60 \pm 26,7$; $27,9 \pm 11,7$; $28,1 \pm 11$).

Conclusão - A IBO produziu efeito benéfico na função sistólica e diastólica do VE, bem como aumentou a contratilidade em pacientes com insuficiência cardíaca severa devido à cardiomiopatia dilatada idiopática.

Palavras-chave: cardiomiopatia, função ventricular, propriedades mecânicas, ibopamina

Acute Effects of Ibopamine on Left Ventricular Mechanics and Contractility in Patients with Idiopathic Dilated Cardiomyopathy

Purpose - The effects of ibopamine (IBO) on left ventricular (LV) mechanics and contractility have not been described. The aim of this study was to test the hypothesis that IBO has a contractile effect at a dose of 200mg.

Methods - Ten male patients (43 ± 7 years) with refractory heart failure due to idiopathic dilated cardiomyopathy were studied. The patients were submitted to simultaneous echo-Doppler and hemodynamic (microtip catheter) studies, before (B) and after (20, 40 and 60 minutes) a dose of 200mg of IBO. LV pressure/diameter and stress/strain relations were obtained. Subsequently, heart rate (HR-bpm), cardiac output (CO-L/m), end-diastolic pressure (EDP-mmHg); fractional shortening (FS-%); maximal elastance (E_{max} -mmHg/cm/s); end systolic (ESS-g/cm²) and end-diastolic (EDS-g/cm²) stress; chamber (Kp-mmHg/cm) and muscle (Km-g/cm²) stiffness, and the time of constant relaxation (Tau-ms) were analyzed.

Results - Results were presented as mean \pm standard deviation for conditions before and after IBO (20, 40 and 60 minutes) respectively. There was no change in HR (99 ± 7 ; 100 ± 7 ; 99 ± 8 ; 99 ± 10). Significant increases were observed in CO (4.13 ± 1.28 ; 4.95 ± 1.38 ; 5.13 ± 1.86 ; 5.18 ± 1.57), FS (13.7 ± 2.4 ; 15.4 ± 2.8 ; 15.9 ± 1.8 ; 16.1 ± 2.0), and E_{max} (14.8 ± 3.2 ; 16 ± 3.6 ; 17.7 ± 4.2 ; 17.6 ± 4.2). A transient (20 minutes) increase followed by a decrease (40 and 60 minutes) occurred in EDP (26.3 ± 4.2 ; 30.6 ± 6.4 ; 24.6 ± 5.6 ; 22.3 ± 4.6), EDS (79.7 ± 22.8 ; 91.7 ± 29.6 ; 79 ± 31 ; 63 ± 17.3), and Kp (27.2 ± 12.6 ; 60 ± 26.7 ; 27.9 ± 11.7 ; 28.1 ± 11).

Conclusion - IBO has a beneficial effect on LV systolic and diastolic function as well as on contractility in patients with heart failure due to idiopathic dilated cardiomyopathy.

Key-words: cardiomyopathy, ventricular function, mechanical properties, ibopamine

Arq Bras Cardiol, volume 67 (n^o2), 87-91, 1996

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas - FMUSP

Correspondência: Giovanni Bellotti - Incor - Av. Dr. Enéas C. Aguiar, 44 - 05403-000 - São Paulo, SP

Recebido para publicação em 8/3/96

Aceito em 3/5/96

A insuficiência cardíaca congestiva (ICC) é quadro sindrômico complexo, caracterizado por disfunção miocárdica, débito cardíaco (DC) diminuído, intolerância ao exercício e ativação neuro-hormonal. A disfunção do ventrículo esquerdo (VE), fator de grande importância na determinação dos sintomas e do prognóstico, é a determinante funda-

mental da ativação dos sistemas simpático, renina-angiotensina e vasopressina que, ao produzirem vasoconstrição regional inapropriada, promovem redistribuição anômala do fluxo sanguíneo periférico com retenção renal de sódio e água¹⁻⁴.

A introdução dos vasodilatadores periféricos e dos inibidores da enzima conversora da angiotensina resultou em melhora significativa dos sintomas, da evolução clínica e da sobrevida dos pacientes⁵⁻⁷.

A ibopamina (IBO) é um novo modulador neuro-humoral sintético, ativo por via oral, cujo metabólito ativo, a epinina (N-methyl-dopamina), estimula receptores dopaminérgicos (DA₁ e DA₂) e adrenérgicos (α_1 , α_2 , β_1 e β_2). Demonstrou-se que os principais efeitos observados após o uso da droga parecem ser dose-dependentes, em virtude dos diferentes graus de afinidade do fármaco nos diferentes receptores^{8,9}. Assim, em doses menores parece predominar a ação dopaminérgica e, em doses maiores, a ação beta-adrenérgica^{10,11}.

Os resultados obtidos, até o momento, sugerem vários efeitos da IBO, entre os quais dois parecem se destacar^{4,12-15}: 1) efeito hemodinâmico: consiste em vasodilatação periférica com redução da resistência vascular periférica e da impedância à ejeção do VE, com conseqüente aumento do índice cardíaco e diminuição dos volumes cardíacos; 2) efeito neuro-humoral: diminuição da norepinefrina plasmática, da aldosterona e um declínio na atividade plasmática da renina.

O efeito inotrópico positivo da IBO, conseqüente à sua ação nos receptores β_1 e β_2 tem sido controverso⁴⁻⁹. Recentes publicações têm postulado que só seria observado com o uso de doses >200mg, tanto em indivíduos sadios como em portadores de ICC com altos níveis plasmáticos de norepinefrina^{11,15}.

O objetivo desta investigação, utilizando método ecocardiográfico-hemodinâmico simultâneo, foi analisar as modificações na mecânica e na contratilidade do VE aos 20, 40 e 60min após a administração oral de dose de 200mg de IBO, em portadores de insuficiência cardíaca grave.

Métodos

A IBO foi administrada por via oral (dose única de 200mg) em 10 portadores de cardiomiopatia dilatada idiopática com ICC refratária ao tratamento habitual. Todos os pacientes eram do sexo masculino, com idades variando de 31 a 57 anos (43±7): quatro estavam em classe funcional (CF) III da NYHA (*New York Heart Association*) e seis em CF IV e todos fazendo uso de digoxina, furosemide ou hidroclorotiazida. Inibidores de enzima conversora, quando em uso, foram suspensos 48h antes do estudo.

Consentimento por escrito foi obtido para todos os pacientes e o estudo foi aprovado pela Comissão Científica e de Ética do INCOR.

A dinâmica da investigação consistiu na cateterização das câmaras cardíacas direita e esquerda, realizadas de maneira habitual¹⁶, com a obtenção das pressões e do DC, si-

multaneamente com parâmetros ecocardiográficos do VE. A condição basal foi obtida após 10-15min de repouso, em posição supina. Imediatamente após a condição basal, um comprimido de 200mg de IBO (*scandine^R - Zambon Group SPA*, Vicenza - Itália) foi administrado por via oral, e, todos os parâmetros foram novamente obtidos após 20, 40 e 60min.

O cateterismo do lado direito do coração foi realizado por punção da veia subclávia, de modo a permitir a passagem de cateter de Swan-Ganz número 7F, introduzido até a artéria pulmonar direita para se obter as pressões do capilar pulmonar (pressão impactada), da artéria pulmonar (sistólica, diastólica e média) e do átrio direito. Com este cateter e o processador para termo-diluição (Hemopro 1 - *Hemodynamic Profile Computer*, Spectramed, Inc, Califórnia) foi também obtido o DC.

O cateterismo esquerdo foi realizado por punção da artéria femoral direita. Um cateter, com transdutor de pressão na ponta, *2F Millar Mikro-Tip* (*Millar Instruments*, Inc, Houston, Texas) foi introduzido no VE através de cateter 8F com corda guia de 0,0014 polegadas. Os sinais de pressão no VE e de uma derivação eletrocardiográfica, foram gravados através de dois canais DC independentes, simultaneamente, com os sinais ecocardiográficos (modo M e bidimensional). Estes foram obtidos com um transdutor setorial eletrônico de 2,5Mhz, em equipamento *Aloka Sector Scan SSD-870* (*Aloka*, Tokyo, Japan). Todos os estudos foram gravados em vídeo-cassete comercial VHS (AG-6200, *Panasonic*, Tokyo, Japan), para serem analisados, posteriormente, em sistema computadorizado desenvolvido na nossa Instituição¹⁷. Utilizou-se, para tanto, microcomputador IBM-AT 386 compatível de 33Mhz, com discos rígido e flexível para armazenamento dos dados, dois monitores VGA, um vídeo-cassete, uma impressora e uma placa de vídeo (*real-time frame-grabber card* - *Willow Publisher's VGA 320x200 B/W NTSC*, com 256 graus na escala cinza). Todos os programas, exceto a aquisição de imagens que foi escrita em Assembly, foram escritos em C. A arquitetura do programa possui quatro tópicos principais: a) identificação - um banco de dados dos pacientes; b) aquisição das imagens - realizada usando-se o *frame-grabber*, com arquivo no disco rígido ou flexível, com seis imagens: modo M com a pressão no VE (fig. 1); Doppler (velocidades de enchimento do VE) com a pressão no VE; e o eixo longo do VE (vista paraesternal e quatro câmaras) no final da sístole e no final da diástole; c) digitação - basicamente concernente à digitação das marcas de calibração (para pressões, distâncias, velocidades e intervalos de tempo); das estruturas anatômicas (paredes e contornos do VE); e dos sinais de pressão e do Doppler; d) resultados - os dados digitados e todos os parâmetros fisiológicos são mostrados em gráficos (fig. 2), e os valores numéricos mostrados em tabelas.

A curva de pressão e o modo M do VE (derivado da vista paraesternal logitudinal) foram usados para medir ou derivar os seguintes parâmetros: dimensão interna para a medida do eixo menor (diâmetros); espessura da parede;

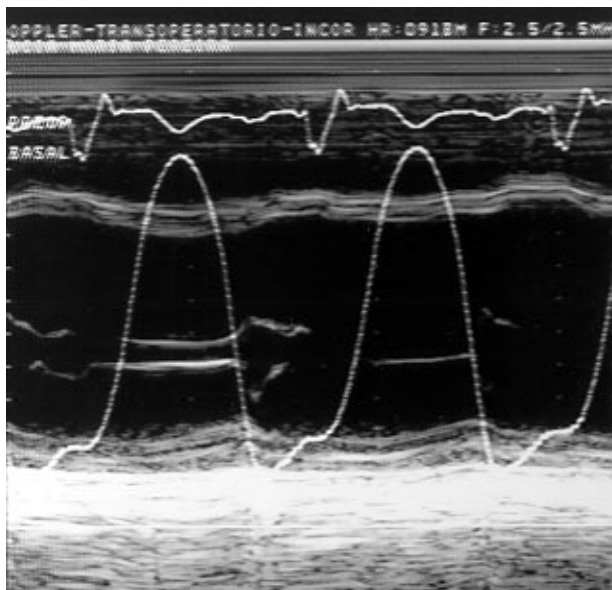


Fig. 1 - Traçado ecocardiográfico modo M simultâneo com a curva de pressão (micro-tip) no ventrículo esquerdo.

pressão no VE; análise diferencial do desenvolvimento de pressão (dp/dt), que foi usada para determinar os períodos de sístole e diástole de cada ciclo cardíaco, bem como para calcular o tempo da constante de relaxamento (Tau) pelo método de Weiss^{16,18}; curva pressão/diâmetro do VE, representando o trabalho ventricular esquerdo; elastância máxima (E_{max}), definida como o pico da relação pressão/eixo menor (diâmetro) em relação ao tempo; rigidez na câmara ventricular esquerda, definida como a inclinação da reta na diástole na curva pressão/diâmetro do VE; esforço da parede do VE, calculado com a fórmula baseada no modelo *thin-walled ellipsoid* descrito por Timoshenko and Woinowsky-Krieger: $\text{esforço} = (P \times b/h) \times (1 - b^2/2a^2)$, onde P é a pressão; b é o raio interno do eixo menor; a é o raio interno do eixo maior medido em corte apical quatro câmaras; e h é a

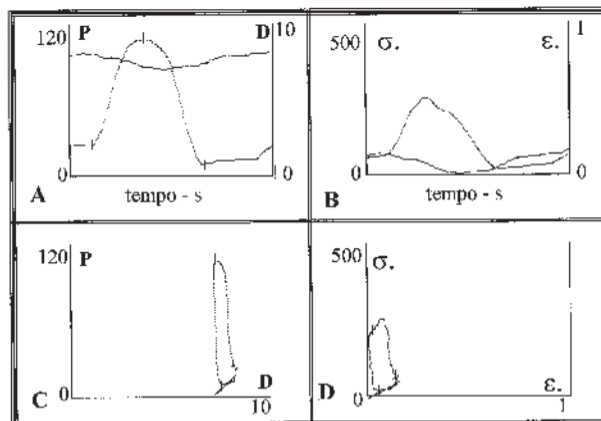


Fig. 2 - Traçados obtidos no computador, após digitação do modo M e da curva de pressão no ventrículo esquerdo.

espessura da parede do VE; deformação da parede do VE, calculada com fórmula para materiais biológicos, onde há grandes deformações, e é chamado de deformação natural¹⁸: $\text{deformação} = \log(l/l_0)$, onde l é a dimensão instantânea do eixo menor e l_0 é a dimensão do eixo menor no final da diástole; curva esforço/deformação; rigidez no músculo, definido como a inclinação da reta na diástole na curva esforço/deformação.

A análise de variância, um critério de classificação com medidas repetidas, foi usada para comparar a médias entre as condições basal e 20, 40 e 60min. O nível de significância usado foi de 5% ($p < 0,05$). Todos os valores estão expressos como média \pm desvio padrão.

Resultados

A tabela I mostra as modificações nas propriedades mecânicas e contratilidade observadas aos 20, 40 e 60min após a administração da IBO, quando comparados com a condição basal.

Tabela I - Parâmetros medidos e calculados nas condições basal e após 20, 40 e 60min a administração de uma cápsula de 200mg de ibopamina. Os valores estão apresentados como média \pm desvio-padrão.				
	Basal	20min	40min	60min
FC	98,9 \pm 7,2	100 \pm 7,2	99 \pm 8,3	99 \pm 9,8
DC	4,13 \pm 1,28	4,95 \pm 1,38*	5,13 \pm 1,86*	5,18 \pm 1,57*
Dd	8 \pm 1,1	8 \pm 1,1	8 \pm 1,2	8,1 \pm 1,2
Ds	6,9 \pm 1	6,8 \pm 1	6,7 \pm 1,1	6,8 \pm 1,1
D%	13,7 \pm 2,4	15,4 \pm 2,8*	15,9 \pm 1,8*	16,1 \pm 2,0*
PSF	107,9 \pm 20,1	114,1 \pm 20,1	118,3 \pm 17,1	119 \pm 17,1
PDF	26,3 \pm 4,2	30,6 \pm 6,4*	24,6 \pm 5,6*	22,3 \pm 4,6*
E_{max}	14,8 \pm 3,2	16 \pm 3,6*	17,7 \pm 4,2*	17,6 \pm 4,2*
ESF	232,3 \pm 67	228,1 \pm 50,8	219 \pm 42,9	207,8 \pm 49,2
EDF	79,7 \pm 22,8	91,7 \pm 29,6*	79 \pm 31	63 \pm 17,3*
Kp	27,2 \pm 12,6	60 \pm 26,7*	27,9 \pm 11,7	28,1 \pm 11
Km	751 \pm 337	829 \pm 386	830 \pm 420	845 \pm 338
Tau	63,4 \pm 22	65,6 \pm 22,1	65,4 \pm 21,3	64,7 \pm 22,4

FC- frequência cardíaca em batimentos por minuto; DC- débito cardíaco em litros por minuto; Dd- diâmetro diastólico do VE em centímetros (cm); Ds- diâmetro sistólico do VE em cm; D%- fração de encurtamento do VE em %; PSF- pressão sistólica final do VE em milímetros de mercúrio (mmHg); PDF- pressão diastólica final do VE em mmHg; E_{max} - elastância máxima do VE em mmHg/cm/s; ESF- esforço sistólico final do VE em gramas (g) por cm²; EDF- esforço diastólico final de VE em g/cm²; Kp- coeficiente de rigidez da câmara em mmHg/cm; Km- coeficiente de rigidez do músculo em g/cm²; Tau- tempo da constante de relaxamento em milissegundos.

Não foi observada modificação na frequência cardíaca (FC). O DC (fig. 3) aumentou 16,6% aos 20 (4,95±1,38L/m), 19,5% aos 40 (5,13±1,86L/m), e 20,3% aos 60min (5,18±1,57 L/m), (p=0,043). Não houve mudança no diâmetro diastólico e o diâmetro sistólico diminuiu (6,9±1; 6,8±1; 6,7±1,1; e 6,8±1,1; em centímetros, p=0,034). Conseqüentemente, houve um aumento da fração de encurtamento (fig. 3) de 12,4% aos 20 (15,4±2,8 %), de 16% aos 40 (15,9±1,86 %), e de 17,1% aos 60min (16,1±1,99%), p=0,002. A pressão sistólica aumentou aos 20min (114,1±20,1 x 107,9±20,1, em mmHg, p=0,035), mantendo-se estável aos 40 e 60min (118,3±17,1 e 119±17,1 em mmHg). O esforço sistólico final não apresentou mudanças significativas, embora houvesse tendência à diminuição após a administração da IBO. A E_{\max} (fig. 3) aumentou aos 20min - 8,2% (16±3,6 em mmHg/cm/s, p=0,02), aos 40min - 19,6% (17,7±4,2 em mmHg/cm/s, p=0,025), e aos 60min - 18,9% (17,6±4,2 em mmHg/cm/s, p=0,029).

A pressão diastólica final (PDF) (fig. 4) apresentou comportamento bastante peculiar. Houve um aumento de 16,3% aos 20min (30,6±6,4 x 26,3±4,2mmHg, p=0,023), seguido de diminuição, a níveis inferiores da condição basal, de 6,5% aos 40min (24,6±5,6mmHg, p=0,157) e de 15,2% aos 60min (22,3±4,6mmHg, p=0,019). Este comportamento se repetiu no esforço diastólico final (EDF) (fig. 4) com aumento de 15,1% aos 20min (91,7±29,6 x 79,7±22,8 g/cm², p=0,047), seguido de retorno ao valor basal aos 40min (79±31g/cm², p=0,987) e de diminuição de 21%, em relação ao basal, aos 60min (63±17,3 g/cm², p=0,031).

Como não houve modificações na dimensão diastólica do VE e a PDF aumentou, a rigidez da câmara (K_p - fig. 4) aumentou 120% aos 20min (27,2±12,6 x 60±26,7, em mmHg/cm, p=0,002), retornando aos valores iniciais aos 40 e 60min (27,9±11,7 e 28,1±11, em mmHg/cm, p=0,992). Com relação à rigidez do músculo (K_m), as modificações observadas não foram significativas, como também não foram significativas as mudanças no tempo da constante de relaxamento (τ).

Discussão

Durante a década passada novas drogas foram desenvolvidas no sentido de, pelo menos conceitualmente, serem admitidas como ideais no tratamento da ICC: possuir efeito inotrópico positivo associado a propriedades vasodilatadoras periféricas, sendo denominadas de drogas inodilatadoras⁴⁻⁷.

A IBO foi exaustivamente estudada^{8,12,15,19} por apresentar vários efeitos farmacológicos, a maioria dependente da dose administrada¹¹. Desenvolvida como composto oral, similar à dopamina, aumentaria o estado contrátil do VE, sendo seu efeito vasodilatador atribuído à atividade dopaminérgica. Entretanto, investigações recentes mostraram que sua principal ação seria presináptica, ocasionando potente inibição do sistema nervoso simpático, com conseqüente vasodilatação periférica¹².

Em recente publicação, Pouleur¹¹ sugeriu que a infusão de epinina (metabólito ativo da IBO), em doses que

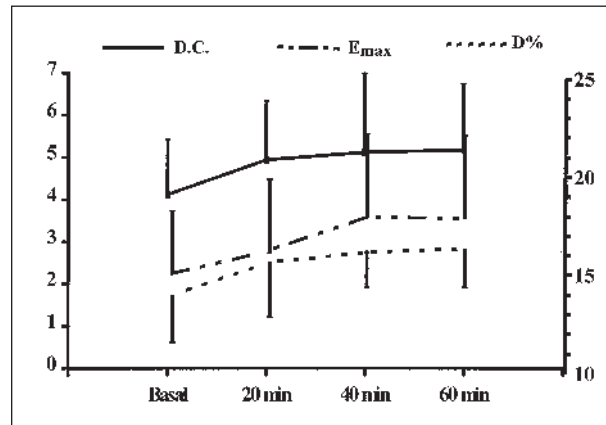


Fig. 3 - Gráfico com variação do débito cardíaco (DC), da fração de encurtamento (D%) e da elastância máxima (E_{\max}) do ventrículo esquerdo nas condições basal e após a administração da ibopamina (20, 40 e 60min).

DC - débito cardíaco em L/min; E_{\max} - elastância máxima em mmHg/cm/s; D% - fração de encurtamento em %. O eixo vertical à esquerda se relaciona ao DC, e o eixo vertical à direita se relaciona à E_{\max} e D%.

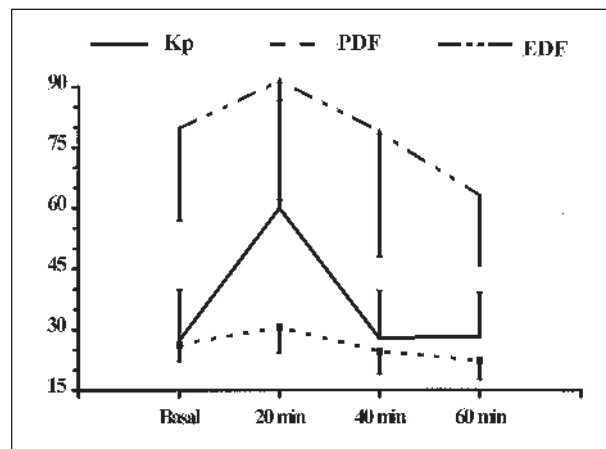


Fig. 4 - Gráfico com variação da pressão diastólica final, do esforço diastólico final e da rigidez na câmara do ventrículo esquerdo nas condições basal e após a administração da ibopamina (20, 40 e 60min). K_p - coeficiente de rigidez na câmara em mmHg/cm; PDF - pressão diastólica final em mmHg; EDF - esforço diastólico final em g/cm².

equivaleriam a administração oral da IBO entre 100 e 200mg, não teria efeito inotrópico positivo, pois não notou modificações nos índices de contratilidade da fase de contração isovolumétrica (sensíveis às modificações agudas, principalmente quando a FC não é afetada). Na presente investigação, foram estudados os efeitos agudos da IBO nos parâmetros da mecânica cardíaca (responsáveis pelas função sistólica e diastólica) e no estado contrátil do VE.

Em termos de função sistólica, foram observados diminuição do diâmetro sistólico do VE e aumento na fração de encurtamento e no DC. Estas modificações poderiam ser conseqüência à diminuição da resistência periférica, um dos principais efeitos admitidos da droga, decorrente da ação nos receptores dopaminérgicos^{4,7,9-11,13}. De fato, em presença de disfunção ventricular, é conhecida a relação inversa entre a impedância à ejeção e a fração de ejeção do VE²⁰⁻²². Entretanto, o aumento na E_{\max} (índice de contratilidade²³), em ausência de diminuição significativa

do esforço sistólico, sugeriu que o aumento do estado contrátil tenha sido responsável pelas modificações observadas na função sistólica.

Por outra, a observação de que a FC não se modificou^{4,8,10,11,13}, fato também observado em nosso estudo, constituiu-se em outra evidência de que o aumento observado na fração de encurtamento seria devido ao efeito contrátil da IBO.

Em relação à função diastólica, foi observado resposta bifásica para a PDF, para o EDF e para a rigidez na câmara. Houve aumento destes parâmetros após 20min da administração da IBO, seguindo-se de diminuição para valores da condição basal aos 40min, e a valores significativamente menores aos 60min. Este fato, relatado por alguns autores^{8,11,24,25}, seria conseqüente à uma ação inicial da IBO nos receptores pós-sinápticos α_2 nos vasos de capacitância, provocando vasoconstrição com aumento do retorno venoso, principalmente quando doses maiores são utilizadas. A hipótese de constrição arteriolar pulmonar⁸ por estimulação dos receptores β_2 e alfa adrenérgicos poderia ser descartada visto que não explicaria o aumento observa-

do na PDF. Seria razoável admitir que as modificações nos parâmetros diastólicos pudessem ser conseqüência de modificação na função sistólica, pois o aumento do DC aumentaria o retorno venoso para os átrios direito e esquerdo. Como o diâmetro diastólico do VE não se modificou, houve como conseqüência aumento na pressão, no esforço e na rigidez da câmara ventricular esquerda, apesar da capacidade de ventrículos dilatados serem capazes de se acomodarem frente a significativas variações de pressão e volume²³.

Com a melhora da função sistólica, que atingiu o pico aos 40min, haveria um rearranjo nas condições de carga para o VE, tanto na sístole como principalmente na diástole, suficientes para que a PDF retornasse aos valores iniciais e, a seguir, diminuir.

Em conclusão, a IBO mostrou efeitos benéficos na função sistólica e diastólica do VE, alterando parâmetros da mecânica cardíaca e aumentando o estado contrátil do VE em pacientes com insuficiência cardíaca grave devido à cardiomiopatia dilatada. Entretanto, os seus efeitos a longo prazo necessitam ser avaliados.

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. Packer M - The neuro-hormonal hypothesis: a theory to explain the mechanism of disease progression in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 284-5.
4. Marchetti GV - The role of ibopamine in the treatment of chronic congestive heart failure. Neuro-hormonal activation in chronic congestive cardiac insufficiency. Bresso-Milano: CnM Edizioni Scientifiche, 1995: 1-4.
5. Remme WJ - Inodilator therapy for heart failure: early, late, or not at all. *Circulation* 1993; 87(suppl IV): IV-97 - IV-107.
6. Mesquita ET, Mady C - Vasodilatadores na insuficiência cardíaca: bases para o uso. *Arq Bras Cardiol* 1994; 63: 531-6.
7. Rohde LE, Ribeiro JP - Agentes inotrópicos positivos na insuficiência cardíaca: evidências farmacológico-clínicas para a prática médica. *Arq Bras Cardiol* 1994; 63: 537-42.
8. Metra M, Dei Cas L - Clinical efficacy of ibopamine in patients with chronic heart failure. *Clin Cardiol* 1995; 18 (suppl I): I-22-I-31.
9. Marchetti GV - Pharmacological profile of ibopamine: a summary of experiments on anaesthetized dogs. *Cardiology* 1990; 77(suppl 5): 22-9.
10. López-Sendón J - Hemodynamic and neurohumoral effects of ibopamine in patients with chronic congestive heart failure. *Cardiology* 1990; 77(suppl 5): 9-21.
11. Pouleur H - Neurohumoral and hemodynamic effects of ibopamine. *Clin Cardiol* 1995; 18(suppl I): I-17-I-21.
12. Cohn JN - Sympathetic nervous system and heart failure: a symposium. *Clin Cardiol* 1995; 18(suppl I): I-1-I-2.
13. Cantarelli MJC, Carvalho AC, Almeida DR et al - Efeitos hemodinâmicos agudos da ibopamina, captopril e placebo em pacientes com insuficiência cardíaca grave. *Arq Bras Cardiol* 1995; 64: 335-9.
14. Arcenio SR, Barretto ACP, Szambock F et al - Estudo comparativo de ibopamina e captopril na insuficiência cardíaca leve e moderada. Estudo duplo-cego. *Arq Bras Cardiol* 1994; 63: 409-13.
15. Dei Cas L, Metra M, Visioli O - Effects of acute and chronic ibopamine administration on resting and exercise hemodynamics, plasma catecholamines and function capacity of patients with chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1992; 70: 629-34.
16. Yang SS, Bentivoglio LG, Maranhão V, Goldberg H - From Cardiac Catheterization Data to Hemodynamic Parameters, 3rded. Philadelphia: FA Davis, 1988.
17. Piva RMV, Moura LA, Moraes AV, Bellotti G, Melo CP - An image storage and data processing system for hemodynamic-echocardiographic study. In: Lun KC (ed): MEDINFO 92. North Holland: Elsevier, 1992; 808-11.
18. Mirsky I - Basic terminology and formulae for left ventricular wall stress. In: Mirsky I, Ghista DN, Sandler H (ed) - Cardiac Mechanics: Physiological, Clinical, and Mathematical Considerations. New York: John Wiley, 1974; 3-10.
19. Itoh H - Clinical pharmacology profile of ibopamine. *Am J Med* 1991; 90(suppl 56): 365-425.
20. McElroy PA, Shroff SG, Weber KT - Pathophysiology of the failing heart. *Cardiol Clin* 1989; 7: 25-37.
21. Weber KT, Janicki JS, Reeves RC - Determinants of stroke volume in isolated canine heart. *J Appl Physiol* 1974; 37: 742-8.
22. Packer M - Pathophysiology of chronic heart failure. *Lancet* 1992; 340: 88-92.
23. Suga H, Sagawa K, Shoukas AA - Load independence of the instantaneous pressure-volume ratio of the canine left ventricle and effects of epinephrine and heart rate on the ratio. *Circ Res* 1973; 32: 314-22.
24. Rajfer SI, Rossen JR, 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-methyldopamine and to plasma norepinephrine levels. *Circulation* 1986; 73: 740-8.
25. Rousseau MF, Raigozo J, van Eyll C et al - Effects of intravenous epinephrine administration on left ventricular systolic performance, coronary hemodynamics, and circulating catecholamines in patients with heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 19: 155-62.