



REVISTA ELETRÔNICA

Acervo MÉDICO

ISSN 2764-0485

Terapia inotrópica em pacientes com insuficiência cardíaca crônica avançada

Inotropic therapy in patients with advanced heart failure

Terapia inotrópica en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada

Victor Gasques Pansani¹, Anna Vitória Fontes Vieira¹, Gabriel Almeida Viana, Gabriel de Araújo Alvares¹, Isabela Silvestrini dos Santos¹, João Pedro Murcia Sanchez¹, Lais Nogueira Martins¹, Lara Queiroz¹, Luis Felipe Souza Presutto¹, Nathalia Lopes Albuquerque Santiago³.

RESUMO

Objetivo: Analisar sobre a terapia inotrópica, as principais inseguranças e o cenário clínico para implementação em pacientes com Insuficiência Cardíaca (IC) Avançada. **Revisão bibliográfica:** Os inotrópicos foram introduzidos no tratamento da IC por melhorarem o desempenho da contratilidade do miocárdio. Muitos desses medicamentos são utilizados nos quadros descompensados, como terapia ponte, antes de realizar condutas avançadas, ou paliativas. No entanto, ainda não há um consenso em que momento da doença os inotrópicos devem ser considerados, nem qual agente ou a conduta seguinte. Há relatos de que eles aumentaram o índice de mortalidade, devido aos efeitos adversos. Mas devido a melhora dos sinais e sintomas da doença avançada, eles ainda costumam ser utilizados. As drogas mais utilizadas são a dobutamina e a milrinona, apesar que o levosimendan está ganhando cada vez mais uso. Ainda, há o Omecantiv Mecarbil, um fármaco promissor devido seus poucos efeitos adversos. Apesar de não ter diretrizes claras sobre quando implementar a terapia, eles geralmente são utilizados em casos mais graves. **Considerações finais:** A dificuldade de identificar quais pacientes apresentarão benefícios com a terapia inotrópica pode afetar os resultados de mortalidade, por isso é necessário mais estudos para apoiar a decisão do especialista.

Palavras-chave: Insuficiência Cardíaca Avançada, Inotrópicos, Cuidados Paliativos.

ABSTRACT

Objective: Analyze inotropic therapy, the main insecurities and the clinical scenario for implementation in patients with Advanced Heart Failure (HF). **Bibliographic Review:** Inotropes were introduced in the treatment of HF because they improve the performance of myocardial contractility. Many of these medications are used in decompensated conditions, as bridge therapy, before carrying out advanced or palliative procedures. However, there is still no consensus at what stage of the disease inotropes should be considered, nor which agent or the next course of action. There are reports that they increased the death rate due to adverse effects. But due to the improvement in the signs and symptoms of the advanced disease, they are still often used. The most commonly used drugs are dobutamine and milrinone, although levosimendan is gaining more and more use. Furthermore, there is Omecantiv Mecarbil, a promising drug due to its few adverse effects. Although there are no clear guidelines on when to implement therapy, they are generally used in more serious cases.

¹ Centro Universitário de Votuporanga (UNIFEV), São Paulo - SP.

² Universidade Nove de Julho campus Bauru (UNINOVE BAURU), Bauru - SP.

³ Universidade vale do Rio Verde (UNINCOR), Três corações - MG.

SUBMETIDO EM: 10/2023

ACEITO EM: 12/2023

PUBLICADO EM: 6/2024

Final considerations: The difficulty of identifying which patients will benefit from inotropic therapy can affect mortality results, which is why more studies are needed to support the specialist's decision.

Keywords: Advanced Heart Failure, Inotropes, Palliative Care.

RESUMEN

Objetivo: Analizar la terapia inotrópica, las principales inseguridades y el escenario clínico para su implementación en pacientes con Insuficiencia Cardíaca (IC) Avanzada **Revisión bibliográfica:** Los inotrópicos se introdujeron en el tratamiento de la IC porque mejoran el desempeño de la contractilidad miocárdica. Muchos de estos medicamentos se utilizan en condiciones descompensadas, como terapia puente, antes de realizar procedimientos avanzados, o paliativos. Todavía no hay consenso en qué etapa de la enfermedad se deben considerar los inotrópicos, ni qué agente o el siguiente curso de acción. Hay informes de que aumentaron la tasa de mortalidad debido a efectos adversos. Pero debido a la mejora de los signos y síntomas de la enfermedad avanzada, todavía se utilizan con frecuencia. Los fármacos más utilizados son la dobutamina y la milrinona, aunque cada vez se utiliza más el levosimendan. Además, existe Omecamtiv Mecarbil, un fármaco prometedor por sus pocos efectos adversos. Aunque no existen pautas claras sobre cuándo implementar la terapia, generalmente se utilizan en casos más graves. **Consideraciones finales:** La dificultad de identificar qué pacientes se beneficiarán de la terapia inotrópica puede afectar los resultados de mortalidad, por lo que se necesitan más estudios que respalden la decisión del especialista.

Palabras clave: Insuficiencia Cardíaca Avanzada, Inotrópicos, Cuidados Paliativos.

INTRODUÇÃO

A Insuficiência cardíaca (IC) é definida como uma síndrome complexa em que o coração não consegue bombear sangue corretamente para atender às necessidades metabólicas dos tecidos, ou pode até mesmo conseguir mas às custas de elevadas pressões de enchimento. Ela pode ter como causa as alterações estruturais ou funcionais do coração e apresenta sinais e sintomas resultantes da redução do débito cardíaco e/ou de altas pressões de enchimento no esforço ou no repouso. Os sintomas típicos da IC incluem dispneia, ortopneia, dispneia paroxística noturna, fadiga e intolerância ao exercício. Também apresenta sinais específicos como terceira bulha, refluxo hepatojugular e pressão venosa jugular elevada. Ela também pode apresentar sinais e sintomas menos típicos e específicos, como oligúria e edema (DIRETRIZ BRASILEIRA DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CRÔNICA E AGUDA, 2018). A IC é responsável por grande morbidade e mortalidade em pacientes idosos. Cada vez mais aumenta a incidência dessa doença em pessoas com idade >65 anos. Ela também é uma das causas mais comuns de reinternação dentro do período de um mês e facilmente progride a estágios avançados em que o paciente apresenta sintomas mesmo em repouso (HAUPTMAN PJ, et al., 2006).

A IC Avançada, também conhecida como refratária ou estágio final, é definida quando os tratamentos convencionais não são mais suficientes para melhorar os sintomas do paciente, os quais começam a necessitar de terapias avançadas, como o transplante cardíaco e dispositivos de suporte circulatório mecânico, além de terapias paliativas como o uso de inotrópicos e diálise peritoneal. Com isso, a IC avançada pode ocorrer tanto em pacientes com fração de ejeção reduzida quanto nos casos de fração de ejeção preservada. Devido ao aumento da sobrevida e de diversas opções terapêuticas, observa-se também um aumento da prevalência de indivíduos com Insuficiência Cardíaca Avançada, o que corresponde em torno de 10% de todos os pacientes que apresentam IC (CRESPO-LEIRO MG, et al., 2018).

Atualmente, existem dois tipos principais de classificação para a IC. A primeira delas é a classificação do *American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)*, que classifica essa doença em estágios que enfatizam o desenvolvimento e a progressão da doença. O estágio A são os pacientes em risco de IC, o estágio B são os pacientes sem sinais ou sintomas de IC mas que tem doença cardíaca estrutural, fator de risco ou aumento de pressões de enchimento. O estágio C são os pacientes com IC sintomática e o estágio D é para aqueles sintomas acentuados que interferem na vida diária. A segunda classificação é da

New York Heart Association (NYHA), utilizada para caracterizar sintomas e capacidade funcional de pacientes com IC sintomática (estágio C e D do ACC/AHA) (HEIDENREICH P, et al. 2022).

Segundo a NYHA, os pacientes com IC sintomática devem ser classificados como classe I quando são assintomáticos durante a realização de atividades cotidianas, apresentando limitação de esforços igual à esperada em indivíduos saudáveis, classe II quando os sintomas são desencadeados por atividades do dia a dia; classe III quando os sintomas são desencadeados em atividades de menor intensidade em relação às cotidianas e classe IV quando o paciente apresenta sintomas em repouso (PEREIRA DAG, et al., 2012). A base da terapia da IC são os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA), bloqueadores dos receptores da angiotensina, inibidores da neprilisina do receptor da angiotensina, betabloqueadores, antagonistas dos receptores mineralocorticóides e inibidores do co-transportador de sódio-glicose 2 (TOMASONI D, et al., 2022).

Desde o século XX, os inotrópicos foram introduzidos no tratamento da IC por melhorarem o desempenho da contratilidade do miocárdio. Ainda, esses agentes também aumentam a frequência cardíaca e possuem mecanismo vasodilatador direto ou indireto, que também ajudam no desempenho sistólico. Assim, muitos desses medicamentos são utilizados nos quadros descompensados, quando há um baixo débito cardíaco e hipotensão, como uma conduta de ponte antes de realizar terapias avançadas ou paliativas. No entanto, essa classe farmacológica apresenta um alto índice de morbidade e mortalidade, pois podem desencadear arritmias e isquemias. Mas apesar disso, o suporte inotrópico na emergência é uma medida que salva vidas pois há uma necessidade imediata de melhoria da perfusão dos órgãos (FRANCIS GS, et al., 2014).

Porém, percebeu-se que em alguns estágios avançados de IC crônica, quando pacientes apresentavam sintomas que não são completamente controlados com a terapêutica recomendada, o suporte inotrópico pode ser utilizado. No entanto, ainda não há um consenso em que momento da doença os inotrópicos devem ser considerados, nem qual agente ou a conduta seguinte. Algumas situações relatadas para iniciar os inotrópicos em IC avançada são usados em casos onde a congestão é refratária aos diuréticos de alça, reversibilidade de disfunção de órgão-alvo antes de terapia definitiva e terapia paliativa em pacientes não candidatos a transplante cardíaco ou dispositivos de suporte circulatório mecânico (GUSTAFSSON F, et al., 2023).

Dessa forma, o objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão da literatura para analisar sobre a implementação da terapia inotrópica, bem como o cenário clínico ideal para considerar essa classe farmacêutica em pacientes com IC crônica avançada e as principais preocupações com seu uso na prática clínica.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Existem três mecanismos principais que explicam a contratilidade cardíaca. O primeiro deles é a estimulação beta adrenérgica, através da liberação de noradrenalina nas terminações simpáticas do miocárdio que se liga ao receptor beta adrenérgico e causa aceleração e aumento da força e relaxamento do órgão, gerando efeitos inotrópicos e lusitrópicos positivos. O segundo é o mecanismo de Frank-Starling, que aumenta o comprimento dos miofilamentos dependente da afinidade por cálcio, resultando em maior contração com concentrações inalteradas desse íon. Por fim, o último mecanismo é a relação força/frequência, que aumenta a contração do coração e causa taquicardia, devido ao efluxo lento de cálcio em relação ao seu influxo (MAACK C, et al., 2019).

Os três medicamentos que são geralmente utilizados na IC avançada para manter a hemodinâmica são a dopamina, dobutamina e milrinona. O mecanismo de ação do primeiro é a ativação de receptores adrenérgicos pré e pós-sinápticos, com a liberação de noradrenalina. No entanto, sua administração em doses mais baixas ativa os receptores dopaminérgicos da musculatura vascular, principalmente no rim. Assim, há indícios de que essa propriedade melhora a perfusão do órgão nos casos de baixo débito cardíaco, sendo útil em casos de resistência aos diuréticos (YOUNG JB e MOEN EK, 2000). Já a dobutamina atua como agonista beta e alfa-adrenérgico, causando uma leve redução da resistência vascular periférica e aumento do débito cardíaco, respectivamente. Doses mais altas dessa droga parecem estar associadas a arritmias cardíacas,

como a taquicardia supraventricular e fibrilação ventricular. Por fim, a milrinona age aumentando a concentração de monofosfato cíclico de adenosina através de inibição enzimática dos miócitos cardíacos e das células do músculo liso vascular. Isso resulta no aumento da concentração intracelular de cálcio, ação inotrópica positiva e relaxamento arteriolar periférico. Assim, essa droga tem boas propriedades inotrópicas e vasodilatadoras (MONRAD ES, et al., 1985; RUFFOLO RR, et al., 1981; YOUNG JB e MOEN EK, 2000).

Quando se compara a dobutamina com a milrinona, percebe-se que a segunda tem maior potencial de reduzir a pressão de enchimento ventricular esquerdo, mas também aumenta o risco de causar hipotensão. Apesar disso, percebe-se que a mortalidade geral de pacientes que usam milrinona versus aqueles que usam dobutamina mostraram resultados heterogêneos, provavelmente devido aos riscos adversos de arritmias e hipotensão sustentada. Mas mesmo com todas essas situações, o uso dessas medicações em pacientes com IC avançada costuma melhorar a qualidade de vida, ajudando na melhora sintomática e no emocional do paciente (MALLOTE K, et al., 2018).

Os inotrópicos clássicos frequentemente são recomendados e utilizados em pacientes quando há sinais de hipoperfusão. Porém os inotrópicos dependentes de AMPc costumam ser usados a curto prazo, pois seus efeitos adversos são discretos. Mas, uma vez usado a longo prazo, há associações com resultados adversos nos casos de IC aguda, apesar de se observar uma melhoria da qualidade de vida. Dentre os efeitos adversos com seu uso a longo prazo, um dos mais importantes é o remodelamento cardíaco desadaptativo ocasionado pelo aparecimento da hipertrofia, apoptose e fibrose. Os mecanismos são diversos, como a ativação β -adrenérgica que utiliza matéria miocárdica e gera estresse oxidativo devido diminuição de reserva energética (MAACK C, et al., 2019).

Devido a essa característica de melhorar a qualidade de vida e necessitar de medicações para casos crônicos avançados, houve a criação dos novos inotrópicos. Esses fármacos costumam evitar a ativação das vias adrenérgicas, aumentando a contratilidade cardíaca, mas sem elevar o cálcio. Esse fato protege o órgão de arritmias, uma vez que é um íon pró-arrítmico, além de evitar o alto consumo de energia pela ativação dos sistemas de transporte desse íon. Assim, os novos inotrópicos são mais atrativos na terapia ambulatorial paliativa da IC avançada, como é o caso do Levosimendan, possuindo uma maior duração dos seus efeitos e permitindo uma dosagem contínua desses medicamentos (DOBARRO D, et al., 2023; MAACK C, et al., 2019).

O levosimendan tem mecanismo de ação que compreende três vias. A primeira delas é o aumento da sensibilidade da troponina C aos íons de cálcio no miocárdio, refletindo em um inotropismo independente do AMPc. Já a segunda via gera uma vasodilatação devido a abertura dos canais de potássio sensíveis ao trifosfato de adenosina (ATP) nas células musculares lisas dos vasos. Por fim, o último mecanismo é a ativação dos canais potássio sensíveis ao ATP nas mitocôndrias do coração, promovendo uma ação protetora contra a isquemia. Devido a sua ação de sensibilizar o cálcio, essa medicação não aumenta o consumo de oxigênio no músculo cardíaco e atua prevenindo a remodelação cardíaca e apoptose (BOUCHEZ S, et al., 2018).

Um estudo de coorte com 11 pacientes avaliou a eficácia do levosimendan em relação a milrinona em terapia intermitente por 4 semanas. Como resultado, percebeu que houve uma melhora significativa no consumo máximo de oxigênio e uma tendência de melhora nos índices de capacidade da ergoespirometria, como a duração do exercício e da eficiência ventilatória. Ainda, também teve uma otimização da função diastólica do ventrículo direito e esquerdo quando avaliado pelo ecocardiograma e redução dos níveis do Peptídeo Natriurético Cerebral (BNP) (MILWIDSKY A, et al., 2022).

Porém, essa medicação apresenta custos elevados e acesso mais limitado, sendo utilizada apenas em alguns países. Ainda, outro motivo pelo pouco uso dessa medicação é devido às preocupações com sua segurança e poucas experiências. O estudo de Lelonek M, et al. (2020) mostrou que os pacientes que precisaram de suporte inotrópico de levosimendan com dobutamina eram os casos mais graves e que isso influenciou no aumento da mortalidade. Porém, os pacientes que tinham alta médica apresentaram melhora dos sintomas bem como da classificação NYHA após a terapia com essas drogas.

Recentemente houve a criação do Omecamtiv Mecarbil, que pertence a uma nova classe de inotrópicos, os miótropos. Ele aumenta a função sistólica devido seus mecanismos de ação facilitar a interação actina-miosina de forma seletiva, sem alterar as concentrações de cálcio e refletindo no aumento da contratilidade cardíaca. Ele foi avaliado no estudo GALACTIC-HC, um ensaio clínico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo com 8.256 pacientes com IC de fração reduzida e sintomática (NYHA II a IV). Percebeu-se que esse medicamento reduziu eventos de IC em pacientes com fração de ejeção mais baixa (<30%), além de redução do NT-proBNP. E apesar de não ter diminuído a mortalidade, ele também não teve efeito adverso na pressão arterial, frequência cardíaca, função renal ou homeostase do potássio (TEERLINK JR, et al., 2021).

Segundo a Diretriz da *American Heart Association* sobre manejo da IC, a terapia inotrópica paliativa contínua está definida na recomendação classe IIb quando é realizada em pacientes com falência cardíaca estágio D e que não são elegíveis para transplante cardíaco ou dispositivos de suporte circulatório mecânico. No entanto, há uma contradição na recomendação classe III, uma vez que define como não recomendado o uso contínuo ou intermitente de inotrópicos. Assim, no dia a dia torna-se difícil identificar quais pacientes apresentarão benefícios no uso dessas medicações, precisando considerar vários fatores para tomada dessa decisão (CHUZI S, et al., 2019; HEIDENREICH P, et al., 2022). As variáveis que devem ser analisadas são os fatores clínicos, econômicos e sociais. O primeiro avalia se o paciente tem IC no estágio D, não indicado para transplante ou uso de dispositivos de suporte circulatório mecânico, sintomas classe 4 da NYHA, fração de ejeção baixa (<40%), falha no desmame, ausência de obstrução (estenose aórtica, pulmonar e via de saída do ventrículo esquerdo) e melhora sindrômica. Já nos fatores sociais e econômicos deve ser avaliado a disponibilidade de um cuidador, capacidade de manter o atendimento, cobertura ambulatorial dos inotrópicos e concordância com os objetivos do paciente (CHUZI S, et al., 2019).

O início da terapia com os inotrópicos costuma atender alguns pré-requisitos, como o paciente em estágio D do ACC/AHA ou NYHA classe 4, ter sintomas progressivos apesar da terapia otimizada para a IC e ser prescrito por cardiologista. Também é necessário que o especialista saiba manter ou retirar a terapia no momento certo. As medicações costumam ser mantidas nos casos de melhora documentada, resposta contínua e desmame ineficaz. Já a retirada deve ser realizada nos casos de complicações, risco iminente de morte e piora dos sintomas, além de considerar, nesse momento, o aumento de dose de outros medicamentos, como os diuréticos (CHUZI S, et al., 2019; GUSTAFSSON F, et al., 2023). Já a terapia inotrópica paliativa é considerada nos casos onde o paciente não pode ser submetido ao transplante cardíaco ou ao uso de dispositivos, devido a idade avançada, várias comorbidades ou fatores psicossociais. Nesses casos, é necessário avaliar as propriedades farmacológicas e os preços desses agentes. Apesar de não haver diretrizes claras, na prática clínica percebe-se que os especialistas iniciam e continuam com a dobutamina, devido seu baixo custo. Em casos de baixa eficácia, altera para a milrinona e se caso for necessário o suporte prolongado deve ser considerado o levosimendan. Como o Omecamtiv Mecarbil é uma droga relativamente nova, com altos preços e com melhor eficácia para pacientes com baixa fração de ejeção, ele não é muito utilizado, apesar de ser uma opção promissora (GUSTAFSSON F, et al., 2023).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O uso de inotrópicos na Insuficiência Cardíaca Avançada costumava ser reservado apenas nos casos de descompensação aguda. Porém, o seu uso foi ampliando para realizar uma terapia de ponte para o transplante cardíaco ou para o uso de dispositivo de suporte circulatório mecânico, além dos casos de tratamento paliativo. O uso dos inotrópicos causam preocupações devido aos efeitos adversos, como as arritmias e isquemias, apesar de melhorar os sinais e sintomas do paciente. Mas o Omecamtiv Mecarbil é um novo fármaco promissor pois não apresenta efeitos desfavoráveis e teve ótimos resultados nos pacientes com fração de ejeção reduzida. Ainda, os inotrópicos causam insegurança devido relatos de aumento da mortalidade. No entanto, esses resultados podem ser influenciados pela própria gravidade do quadro dos pacientes elegíveis para a terapia. A dificuldade de identificar quais pacientes apresentarão benefícios com a terapia também pode afetar esses resultados, por isso são necessários mais estudos para apoiar a decisão do especialista.

REFERÊNCIAS

1. BOUCHEZ S, et al. Levosimendan in Acute and Advanced Heart Failure: an Expert Perspective on Posology and Therapeutic Application. *Cardiovasc Drugs Ther.*, 2018; 32(6): 617-624.
2. CHUZI S, et al. Palliative Inotrope Therapy: A Narrative Review. *JAMA Cardiol.*, 2019; 4(8): 815-822.
3. CRESPO-LEIRO MG, et al. Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*, 2018; 20(11): 1505-1535.
4. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. *Arq Bras Cardiol.*, 2018; 111(3): 436-539.
5. DOBARRO D, et al. Intermittent inotropic support with levosimendan in advanced heart failure as destination therapy: The LEVO-D registry. *ESC Heart Fail*, 2023; 10(2): 1193-1204.
6. FRANCIS GS, et al. Inotropes. *J Am Coll Cardiol.*, 2014; 63(20): 2069-2078.
7. GUSTAFSSON F, et al. Inotropic therapy in patients with advanced heart failure. A clinical consensus statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.*, 2023; 25(4): 457-468.
8. HAUPTMAN PJ, et al. Chronic inotropic therapy in end-stage heart failure. *Am Heart J.*, 2006; 152(6): 1096.e1-1096.e10968.
9. HEIDENREICH P, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2022; 79 (17) e263–e421.
10. LELONEK M, et al. Multicenter experiences with levosimendan therapy and its safety in patients with decompensated advanced heart failure. *Adv Clin Exp Med.*, 2020; 29(11): 1305-1312.
11. MAACK C, et al. Treatments targeting inotropy. *Eur Heart J.*, 2019; 40(44): 3626-3644.
12. MALLOTE K, et al. Continuous Cardiac Inotropes in Patients With End-Stage Heart Failure: An Evolving Experience. *J Pain Symptom Manage*, 2018; 55(1): 159-163.
13. MILWIDSKY A, et al. Intermittent inotropic therapy with levosimendan vs. milrinone in advanced heart failure patients. *ESC Heart Fail*, 2022; 9(2): 1487-1491.
14. MONRAD ES, et al. Effects of milrinone on coronary hemodynamics and myocardial energetics in patients with congestive heart failure. *Circulation*, 1985; 41: 972–80.
15. PEREIRA DAG, et al. Capacidade funcional de indivíduos com insuficiência cardíaca avaliada pelo teste de esforço cardiopulmonar e classificação da New York Heart Association. *Fisioter Pesqui.*, 2012; 19(1): 52-56.
16. RUFFOLO RR, et al. Alpha and beta adrenergic effects of the stereoisomers of dobutamine. *J Pharmacol Exp Ther.*, 1981; 219: 497–452.
17. TEERLINK JR, et al. Effect of Ejection Fraction on Clinical Outcomes in Patients Treated with Omecamtiv Mecarbil in GALACTIC-HF. *J Am Coll Cardiol.*, 2021; 78(2): 97-108.
18. TOMASONI D, et al. Advanced heart failure: guideline-directed medical therapy, diuretics, inotropes, and palliative care. *ESC Heart Fail*, 2022; 9(3): 1507-1523.