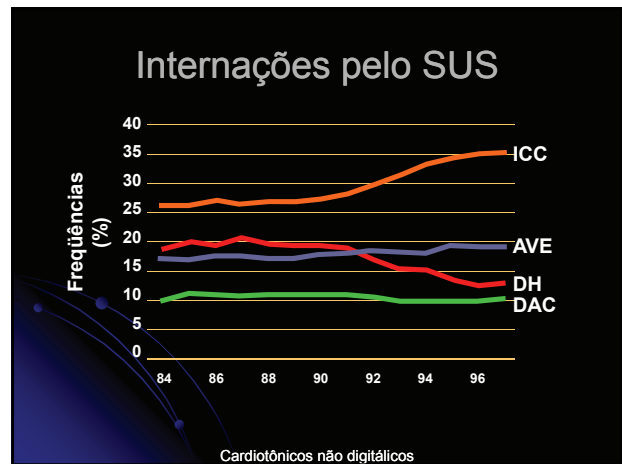
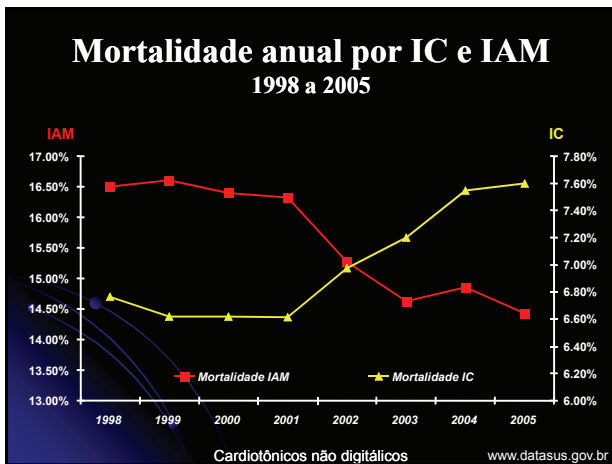
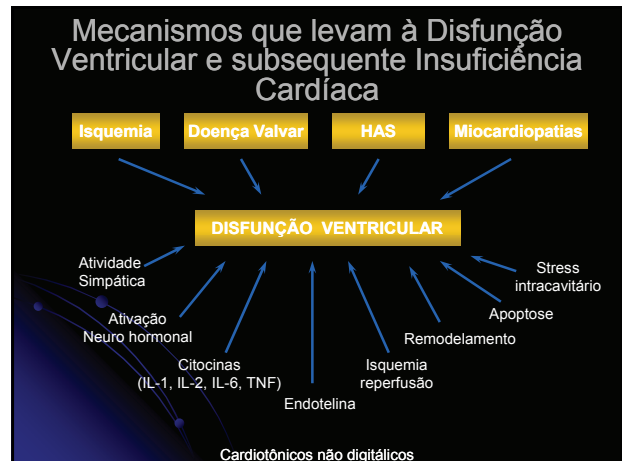


V Jornada de Farmacologia Clínica
Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais

CARDIOTÔNICOS NÃO DIGITÁLICOS

Leonardo Farnezi
Bruno Menezes

Orientador:
Márcio Kalil



Importância no Brasil

- Internações por ICC: 3,58% do total
- Internações por ICC: 36,95% das cardiovasculares
- Despesa: 4,66% do total
- Despesa: 28% das despesas cardiovasculares

Albanesi FA, Arq Bras Cardiol
1998;71:561-562



Conceito

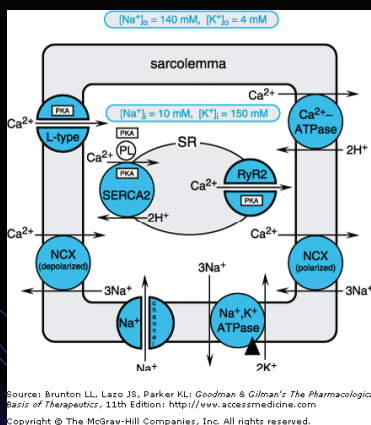
- **Inotrópico positivo** é um agente que aumenta a força ou energia de contração muscular.
- **Cardiotônico** é um agente inotrópico positivo, o qual aumenta a contratilidade miocárdica.

Cardiotônicos não digitálicos

Função

Os agentes inotrópicos aumentam a contratilidade miocárdica promovendo o aumento da concentração e disponibilidade de cálcio intracelular.

Cardiotônicos não digitálicos



Cardiotônicos não digitálicos

Objetivo

O principal objetivo da terapêutica com inotrópicos é garantir uma oferta satisfatória de oxigênio aos tecidos, corrigindo o débito cardíaco inadequado.

Cardiotônicos não digitálicos

$$DC = VS \times FC$$

Pré - carga
(RV)

Contratilidade

Pós - carga
(RVP)

Cardiotônicos não digitálicos

Indicações para suporte inotrópico

- Insuficiência cardíaca congestiva; descompensada
- Choque cardiogênico
- Choque séptico
- Miocardiopatia

Cardiotônicos não digitálicos

Principais Drogas Cardiotônicas

- **Glicosídeos cardíacos**

- ❖ Digoxina

- **Catecolaminas**

- ❖ Dopamina
 - ❖ Dobutamina
 - ❖ Norepinefrina (noradrenalina)
 - ❖ Isoprenalina (isoproterenol)

Cardiotônicos não digitálicos

Principais Drogas Cardiotônicas

- **Inibidores da Fosfodiesterase**

- ❖ Milrinona
 - ❖ Anrinona (inarinona)

- **Sensibilizadores do cálcio**

- ❖ Levosimendan

Cardiotônicos não digitálicos

Catecolaminas

- Seus efeitos são decorrentes do estímulo de diferentes tipos de receptores adrenérgicos;
- Rápido início de ação;
- Fácil titulação;
- Aumenta o consumo de oxigênio no miocárdio (cuidado com o uso durante isquemia miocárdica !).

Cardiotônicos não digitálicos

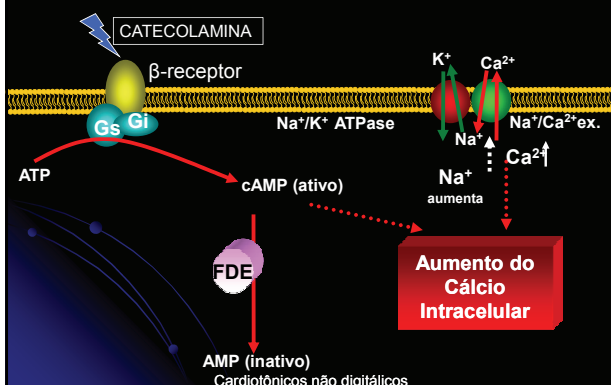
Atividade adrenérgica das catecolaminas

Catecolaminas	Receptores				
	Alfa-1	Alfa-2	Beta-1	Beta-2	Dopa
Dopamina	0/+++	+	++	++	+++
Dobutamina	+	0	+++	+	0
Noradrenalina	+++	+++	+++	+	0
Isoproterenol	0	0	+++	+++	0

Fonte: Kopel, Liliane; Carvalho, Ricardo T.; Lage, Silvia G. Indications of inotropic agents in heart failure. Rev. Soc. Cardiol. Estado de São Paulo; 14(1):68-75, jan.-fev. 2004.

Cardiotônicos não digitálicos

MECANISMOS DE AÇÃO INOTRÓPICA



DOPAMINA

- É um produto intermediário da via enzimática de produção de norepinefrina; portanto atua indiretamente na liberação de norepinefrina;
- Tem efeitos diretos alfa e beta-adrenérgicos (β_1) e dopaminérgicos (D_1 e D_2), que são dose-dependentes;
- As indicações baseiam-se nos efeitos adrenérgicos desejados.

Cardiotônicos não digitálicos

Farmacocinética

- Via de administração: IV
- Meia-vida: 1,7 min
- Não penetra na BHE
- Metabolizada e inativada pela catecol-o-metil transferase (COMT) e monoamina oxidase (MAO), e parte transformada em norepinefrina e epinefrina.
- Excreção renal

Cardiotônicos não digitálicos

Doses e Efeitos

DOSES BAIXAS: $\leq 2-5$ mcg/Kg/min

EFEITOS DESEJADOS

- Estimula os receptores dopaminérgicos
- Produz vasodilatação renal, mesentérica e esplâncnica
- Aumenta a diurese

EFEITOS ADVERSOS

- Vasodilatação
- Hipotensão

Cardiotônicos não digitálicos

Doses e Efeitos

DOSES MÉDIAS: de 5 a 10 mcg/Kg/min.

EFEITOS DESEJADOS

- Estimula os receptores beta 1-adrenérgicos
- Aumenta a contratilidade miocárdica, o volume sistólico e a diurese com mínimo efeito sobre a FC

EFEITOS ADVERSOS

- Palpitações
- Taquicardia
- Náuseas
- Vômitos

Cardiotônicos não digitálicos

Doses e Efeitos

DOSES ALTAS: >10 µg/Kg/min

EFEITOS DESEJADOS

- Estimula os receptores alfa-adrenérgicos
- Produz uma vasoconstrição das arteríolas e das veias, aumentando a resistência vascular periférica e a PA

EFEITOS ADVERSOS

- Vasoconstrição periférica
- Hipertensão
- Taquiarritmias
- Hipoperfusão renal
- Escaras e gangrena de extremidades

Cardiotônicos não digitálicos

Efeitos colaterais

- **Cuidado:** deve ser utilizada somente para uso intravenoso com o cuidado de não haver extravazamento tissular, o que poderá acarretar uma intensa vasoconstrição local, com necrose tecidual.
- Náuseas, vômitos, arritmias e agravamento da vasoconstrição pulmonar.

Cardiotônicos não digitálicos

DOBUTAMINA

- É uma catecolamina sintética com efeito inotrópico (aumenta o volume de ejeção) e vasodilatador periférico (reduz a pós-carga);
- Tem efeito cronotrópico positivo (aumento da FC dose-dependente);
- Globalmente melhora o débito cardíaco pela atividade predominante β_1 agonista.

Cardiotônicos não digitálicos

Farmacocinética

- Via de administração: IV
- Meia-vida: 2 min
- Início de ação: 1-2 min
- Distribuição geral, metabolismo hepático a compostos inativos e eliminação renal como metabólitos

Cardiotônicos não digitálicos

Dose

A dose habitual para o início da infusão é 5 mcg/kg/min, sendo a dose titulada para obtenção de efeitos até 20 mcg/kg/min.

Cardiotônicos não digitálicos

Indicação

- Condições de baixo débito sem hipotensão;
- Para tratamento, por curto período, de pacientes com insuficiência cardíaca descompensada com ou sem choque cardiogênico.

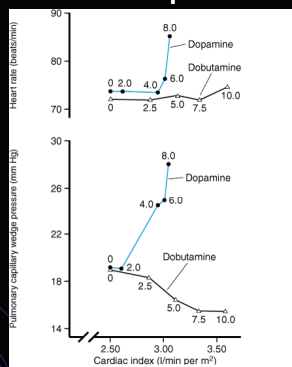
Cardiotônicos não digitálicos

Efeitos colaterais

- O rápido desenvolvimento de tolerância e de efeitos colaterais inaceitáveis limitou o uso crônico.
- Arritmias, cefaléia, ansiedade, tremores, aumentos ou reduções excessivas da PA.

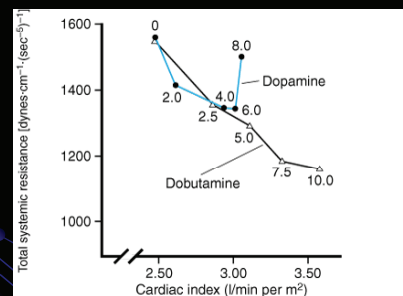
Cardiotônicos não digitálicos

Efeitos vasculares da dopamina e dobutamina



Cardiotônicos não digitálicos

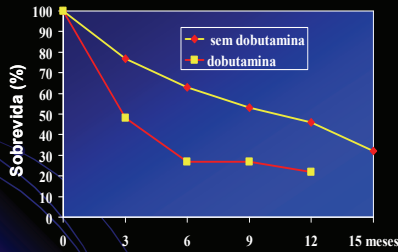
Efeitos vasculares da dopamina e dobutamina



Cardiotônicos não digitálicos

Estudo FIRST

Curvas de Sobrevida conforme o uso ou não de dobutamina



O'Connor CM et al Am Heart J 1999; 138: 78-86

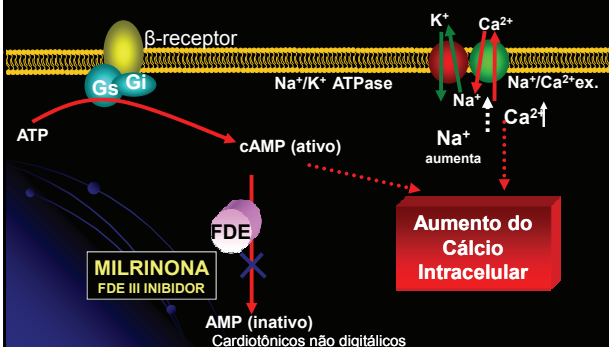
Cardiotônicos não digitálicos

Bipiridinas

- A atividade não é mediada por receptores e baseia-se na inibição seletiva da fosfodiesterase tipo III, resultando na acumulação de AMPc no miocárdio;
- O AMPc aumenta a força de contração, a frequência e a extensão do relaxamento do miocárdio;
- Efeitos inotrópico e vasodilatador.

Cardiotônicos não digitálicos

MECANISMO DE AÇÃO



ANRINONA (INANRINONA)

- É um agente de 1ª geração, atualmente com uso limitado;
- Meia-vida longa (4,4 h) com potencial para provocar hipotensão prolongada após a dose de carga;
- Associa-se a trombocitopenia;
- Dose:
 - Carga: 0,75 mg/kg
 - Infusão: 5-10 mcg/kg/min

Cardiotônicos não digitálicos

MILRINONA

- Droga de segunda geração, quinze vezes mais potente que a amrinona;
- Melhora o débito cardíaco por melhorar a contratilidade, diminui a resistência vascular sistêmica, a resistência vascular pulmonar e reduz a pré-carga por provocar vasodilatação;
- É o único agente que melhora a função do ventrículo direito.

Cardiotônicos não digitálicos

MILRINONA

- Em comparação com a dobutamina, a milrinona é um inotrópico menos potente e vasodilatador mais potente.

Cardiotônicos não digitálicos

Farmacocinética

- Via de administração: parenteral; VO provoca efeitos colaterais intoleráveis (aumento da mortalidade e arritmias)
- Meia-vida: 1-2 horas
- Excreção: 10-40% são excretados inalterados na urina
- Dose:
 - Carga: 50 mcg/kg em 30 minutos
 - Infusão: 0,3 – 0,75 mcg/kg/min

Cardiotônicos não digitálicos

Efeitos adversos

- Aumenta levemente o consumo de oxigênio pelo miocárdio (menos que a dobutamina);
- Arritmias cardíacas, isquemia miocárdica, hipotensão arterial, aumenta lípides (triglicérides e LDL), maior mortalidade no emprego em longo prazo.

Cardiotônicos não digitálicos

Milrinone Multicenter Trial Group

A comparação do uso crônico oral da milrinona com digoxina não demonstrou qualquer vantagem sobre a digoxina em termos de descompensação clínica ou da capacidade de exercício, mas houve aumento de arritmias ventriculares com a milrinona.

DiBianco R, Shabetai R, Kostuk W, et al. A comparison of oral milrinone, digoxin, and their combination in the treatment of patients with chronic heart failure. N Engl J Med 1989;320:677-83.

Cardiotônicos não digitálicos

PROMISE - Prospective Randomized Milrinone Survival Evaluation trial

Em pacientes com IC descompensada, o uso de milrinona IV não reduz o número de re-hospitalizações ou de eventos cardiovasculares e pode levar a maior incidência de complicações relacionadas ao tratamento. VO aumenta a mortalidade e arritmias.

Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ, et al. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. N Engl J Med 1991;325:1468-75.

Cardiotônicos não digitálicos

Sensibilizadores do cálcio

LEVOSIMENDAN

Nova estratégia no tratamento da IC descompensada.

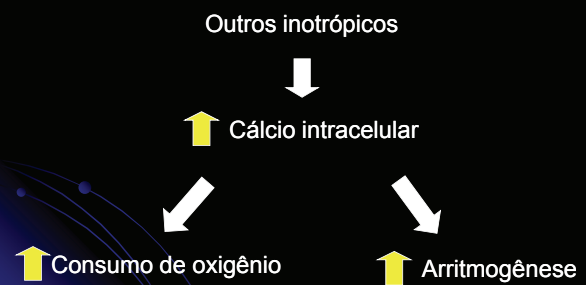
“Levosimendan, uma revolução no mundo dos agentes inotrópicos.”

Bonnefoy E, Trindade Trigo P.

Rev Med Suisse. 2005 May 25;1(21):1425-6, 1428-9

Cardiotônicos não digitálicos

Antiga Estratégia Terapêutica Para Compensar Disfunção Contrátil Sistólica:



Cardiotônicos não digitálicos

Mecanismo de ação

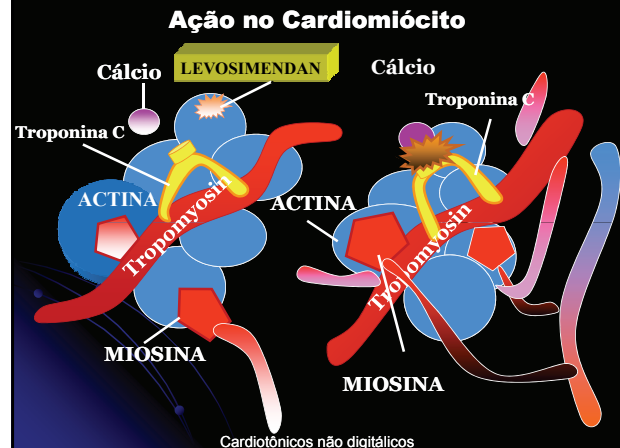
INOTROPISMO

Sensibilização de cálcio através da ligação reversível à troponina-C (aumento da contratilidade);

VASODILATAÇÃO

Abertura de canais de potássio, sensíveis a ATP (vasodilatação).

Cardiotônicos não digitálicos

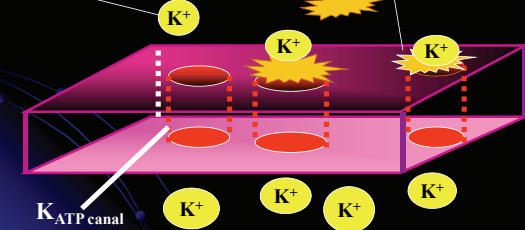


Ação no músculo liso vascular

VASODILATAÇÃO

- Redução de pré-carga
- Melhora perfusão tissular
- Redução do MVO2

Potássio



Peculiaridades

- Não aumenta o consumo de oxigênio pelo miocárdio;
- Não aumenta o cálcio intracelular;
- Não é arritmogênico;
- Não altera o relaxamento da fibra muscular;
- Não desenvolve tolerância;
- Não apresenta antagonismo com β -bloqueadores;
- Reduz no plasma o peptídeo natriurético cerebral (BNP) e endotelina-1.

Cardiotônicos não digitálicos

European Society of Cardiology Guidelines

European Heart Journal Feb 2005

Drug	Indication	Class	Evid
Dopamine	Hypotension Peripheral hypoperfusion	II-b	C
Dobutamine	Hypotension Peripheral hypoperfusion	II-a	C
Milrinone	Peripheral hypoperfusion w. preserved blood pressure patients on betablockers	II-b	C
Levosimendan	Symptomatic low cardiac output without severe hypotension	II-a	B
Epinephrine	Severe hypotension refractory to dobutamine		
C glycosides	Tachycardia induced HF		

Cardiotônicos não digitálicos

Farmacocinética

- Dose terapêutica: 0,05 e 0,2 mcg/kg/min
- Meia-vida: 1h (As meias-vidas dos metabólitos estão entre 75 e 80 horas)
- Entre 97 e 98% da droga se liga a proteínas plasmáticas (albumina)
- A biotransformação é praticamente total, com quantidades insignificantes da forma inalterada excretadas na urina e fezes
- Cerca de 54% da dose administrada são excretadas na urina e 44% nas fezes

Anttila, Salla 1; Sundberg, Stig 2; Lehtonen, Lasse A 3 Clinical Pharmacology of Levosimendan. Clinical Pharmacokinetics. 46(7):535-552, 2007.

Cardiotônicos não digitálicos

Efeitos adversos

- Cefaléia e Hipotensão (5% cada)
- Taquicardia (2,4%)
- Isquemia miocárdica (2%)
- Fibrilação atrial (1,4%)
- Extrassístoles (1,3%)
- Taquicardia ventricular (1%)
- Palpitações (0,9%).

Cardiotônicos não digitais

LIDO

ARTICLES

THE LANCET • Vol 360 • July 20, 2002

Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial

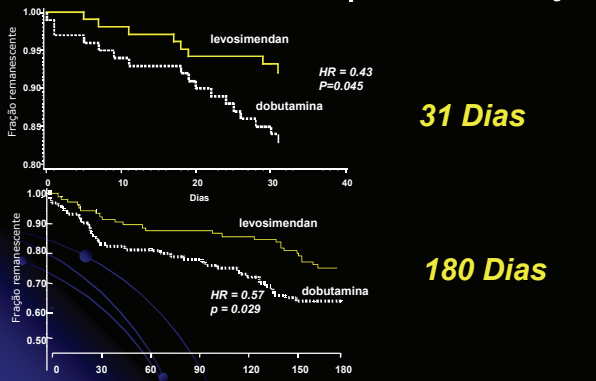
203 pacientes com IC crônica, CF IV

F Follath, J G F Cleland, H Just, J G Y Papp, H Scholz, K Peuhkurinen, V P Harjola, V Mitrovic, M Abdalla, E P Sandell, L Lehtonen, for the Steering Committee and Investigators of the Levosimendan Infusion versus Dobutamine (LIDO) Study*

Follath F et al. The LIDO Trial. Lancet 2002; 360: 196-202

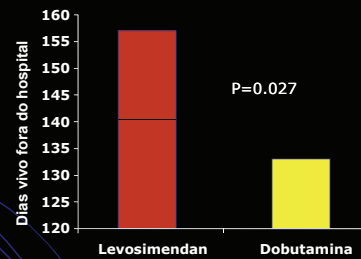
Cardiotônicos não digitais

Estimativa de Sobrevida após a Randomização



Cardiotônicos não digitais

Número de dias vivo fora do hospital



Tempo de seguimento: 180 dias.

Follath F et al. The LIDO Trial. Lancet 2002; 360: 196-202

Cardiotônicos não digitais

RUSLAN

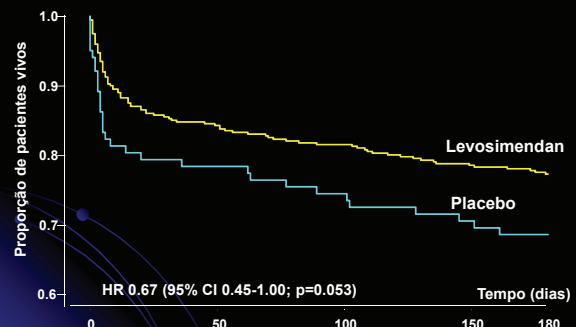
Randomized study on Safety and effectiveness of Levosimendan in patients with left ventricular failure after an Acute myocardial infarct

504 pacientes, ICC pós-IAM, CF III - IV

Moiseyev VS et al. The RUSLAN Study. European Heart Journal 2002;23:1422-32

Cardiotônicos não digitais

Curvas de Mortalidade Total aos 180 Dias



Moiseyev VS et al. The RUSLAN Study. European Heart Journal 2002;23:1422-32

Cardiotônicos não digitais

REVIVE

Randomized EVAluations of LeVosimEndan

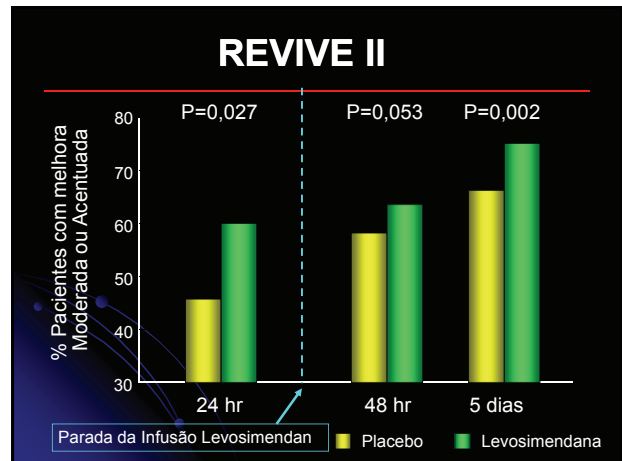
- Objetivo: Melhora Clínica
 - %Melhores
 - %Inalterados
 - %Piores
- Randomizado
- Duplo-Cego
- Placebo controlado
- 600 pacientes

SURVIVE

"Survival of Patients With Acute Heart Failure in Need of Intravenous Inotropic Support"

- Objetivo: Redução de mortalidade em 180 dias
- Randomizado
- Duplo-Cego
- Comparado com Dobutamina
- 1327 pacientes

Cardiotônicos não digitálicos



Duração da Hospitalização

	Levosimendan (n=299)	Placebo (n=301)
<i>Dias de hospitalização</i>		
Média	7,0 ± 4,6	8,9 ± 8,6
<i>Duração da Hospitalização</i>		
1 a 5 dias	129 (45.7%)	108 (37.0%)
6 a 10 dias	109 (38.7%)	116 (39.7%)
> 10 dias	44 (15.6%)	68 (23.3%)

p=0.006

Cardiotônicos não digitálicos

Preço médio por paciente do tratamento dos 18 pacientes do estudo de acordo com o esquema terapêutico empregado

	LEVOSIMENDAN	DOBUTAMINA
Medicamentos	R\$ 5.414,00	R\$ 2.320,10
Materiais	R\$ 399,90	R\$ 1.665,70
Diárias Hospitalares	R\$ 5.061,20	R\$ 6.261,90
Serviços profissionais	R\$ 3241,80	R\$ 3.894,30
Custo Final	R\$ 14.117,00	R\$ 14.142,00

OLIVEIRA JR, Mucio Tavares, FOLLADOR, Wilson, MARTINS, Maria Lucia Orlandi et al. Análise de custos do tratamento de episódios de descompensação aguda de insuficiência cardíaca: levosimendan versus dobutamina. *Arq. Bras. Cardiol.*, July 2005

Cardiotônicos não digitálicos

Evidências

- ✓ **Segurança**
- ✓ **Tolerabilidade**
- ✓ **Eficácia**
- ✓ **Preço: Custo-Efetividade**

Cardiotônicos não digitálicos

Conclusão

Os agentes inotrópicos representam um pilar importante no tratamento da insuficiência cardíaca descompensada e novas drogas ampliam as perspectivas de uso. Apesar de certas restrições, a indicação da terapêutica inotrópica se impõe em diversas condições clínicas na insuficiência cardíaca grave como medida temporária de suporte circulatório.

Cardiotônicos não digitálicos