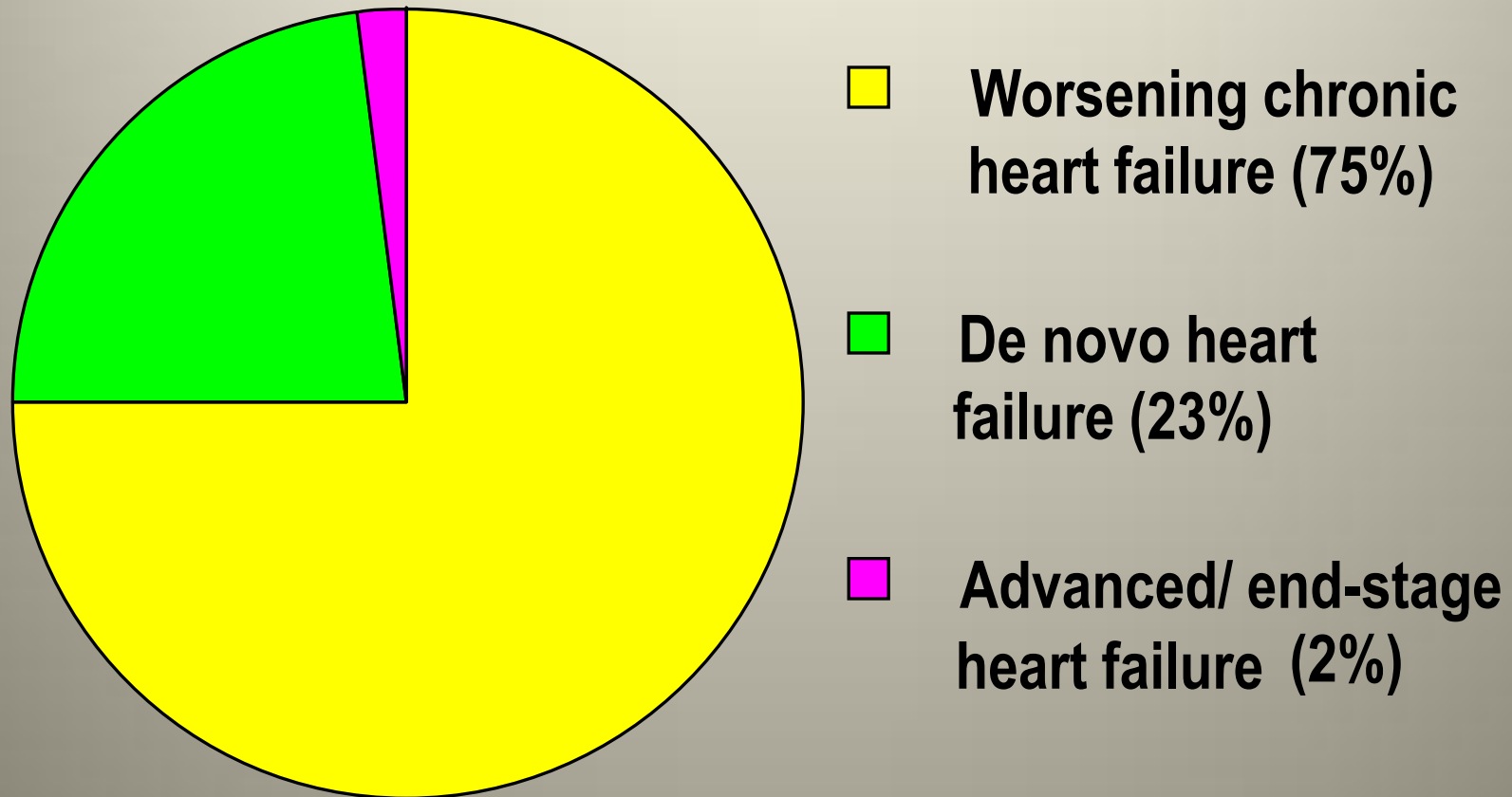


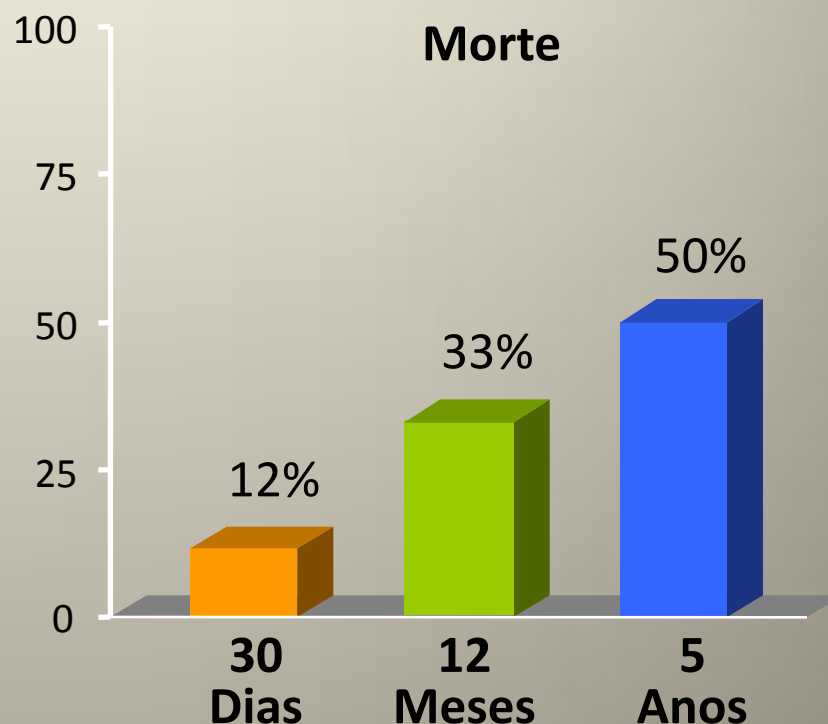
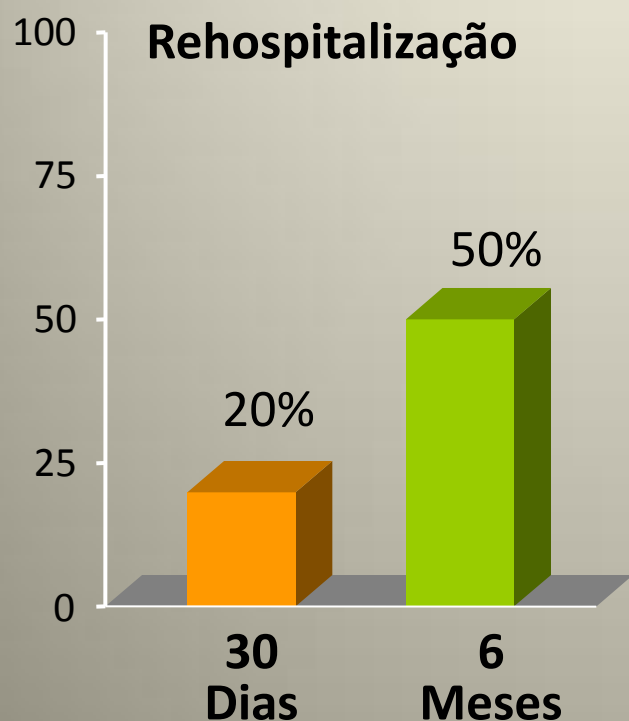
Quando a decisão é um inotrópico ... Qual a melhor escolha?

Luis Sargento, Serviço de Cardiologia II,
Hdia Insuf Cardiaca, CHLN

The Major Reason for Heart Failure Hospitalizations



Prognostico de Doentes internados por IC



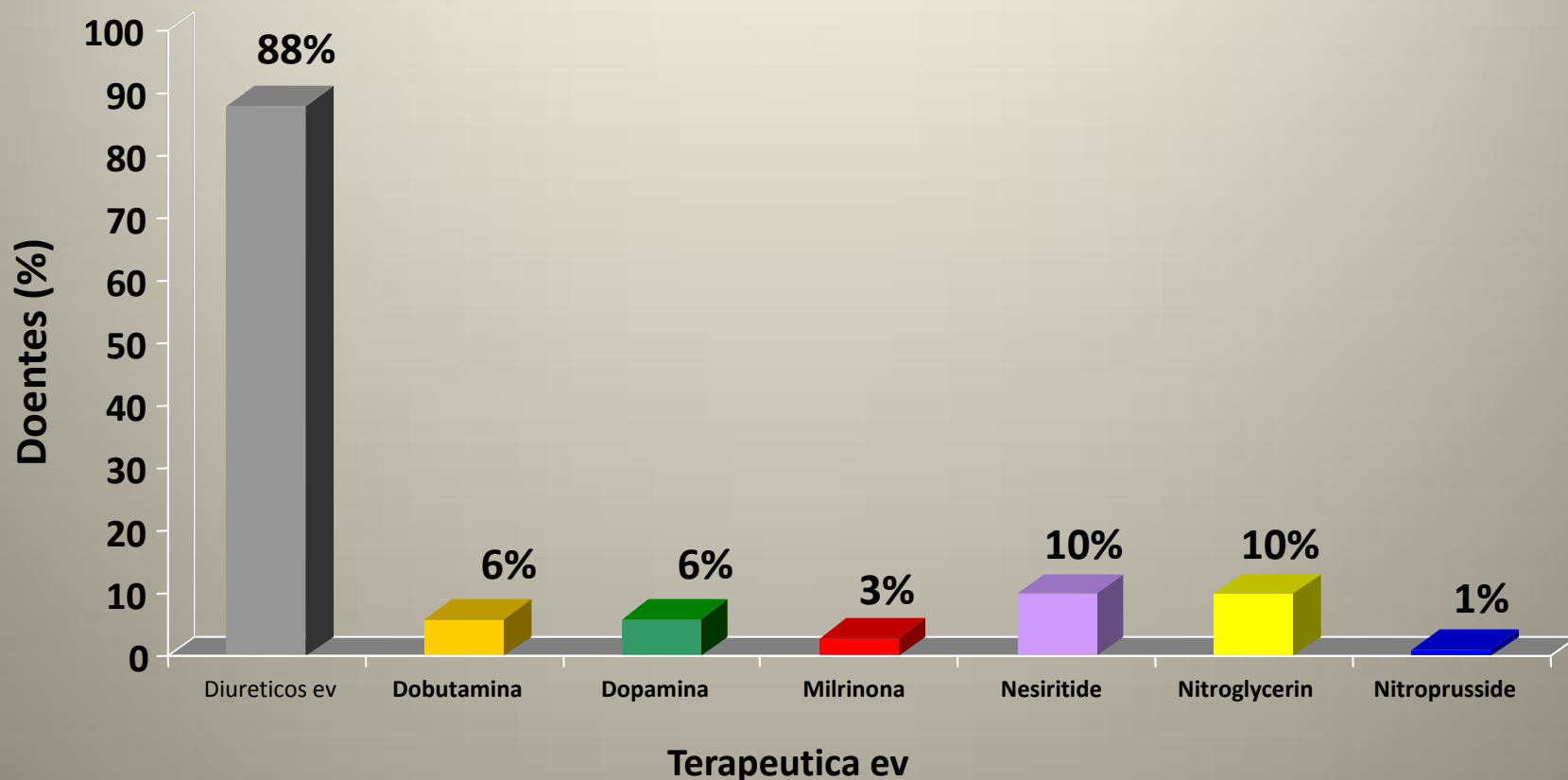
Fonarow, GC. *Rev Cardiovasc Med.* 2002;3(suppl 4):S3

Jong P et al. *Arch Intern Med.* 2002;162:1689

Luis Sargento, Fevereiro 2013

Medicação ev Mais Frequente

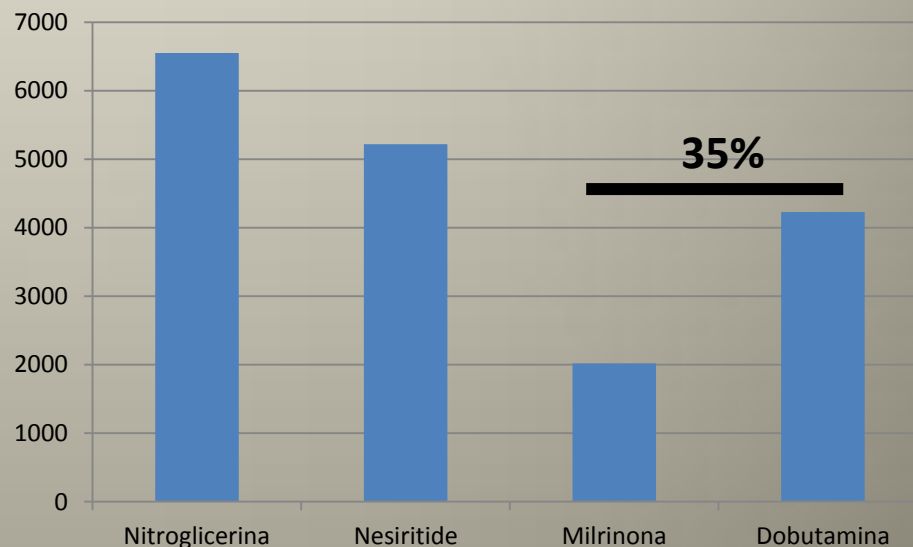
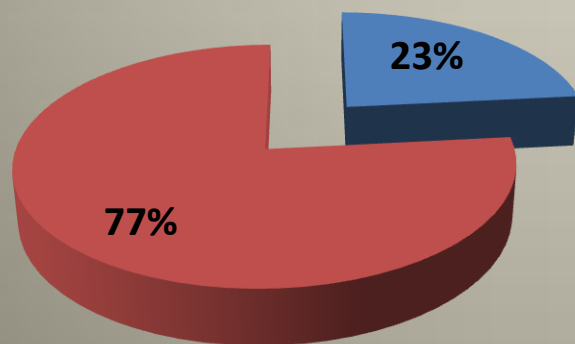
ADHERE(n=105,388) Outubro de 2001-Janeiro 2004



Será frequente a utilização de terapêutica vasoactiva/Inotrópicos na ICA?

In-Hospital Mortality in Patients
With Acute Decompensated Heart Failure
Requiring Intravenous Vasoactive Medications

An Analysis From the Acute Decompensated
Heart Failure National Registry (ADHERE)

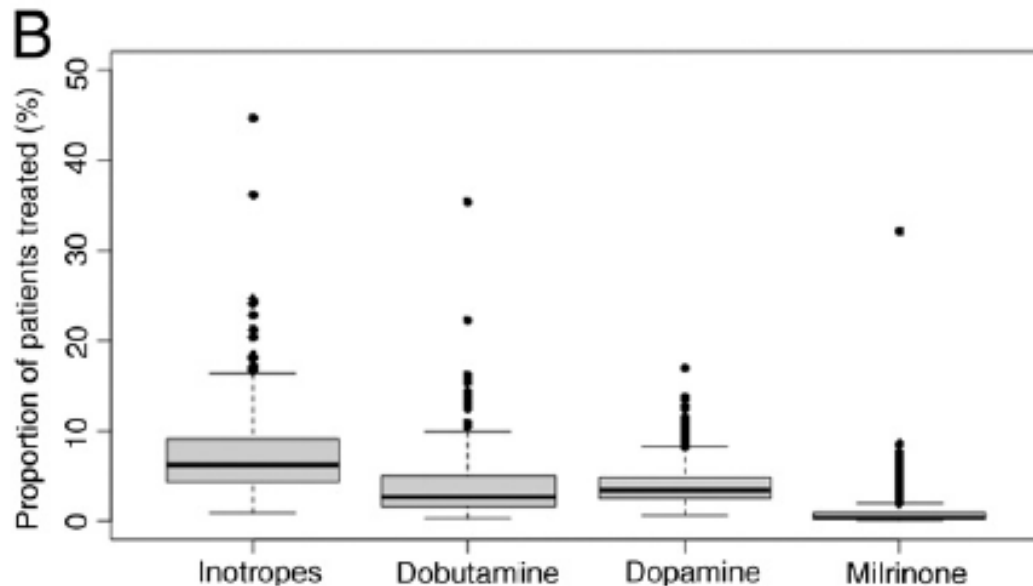


Haverá mesmo escolha possível

Hospital Patterns of Use of Positive Inotropic Agents in Patients With Heart Failure

We found marked differences in the use of inotropic agents for heart failure patients among a diverse group of hospitals. This variability, occurring in the context of little clinical evidence, indicates an urgent need to define the appropriate use of these medications. (J Am Coll Cardiol 2012;60:1402-9) © 2012 by the American College of Cardiology Foundation

376 hospitals including 189,948 hospitalizations

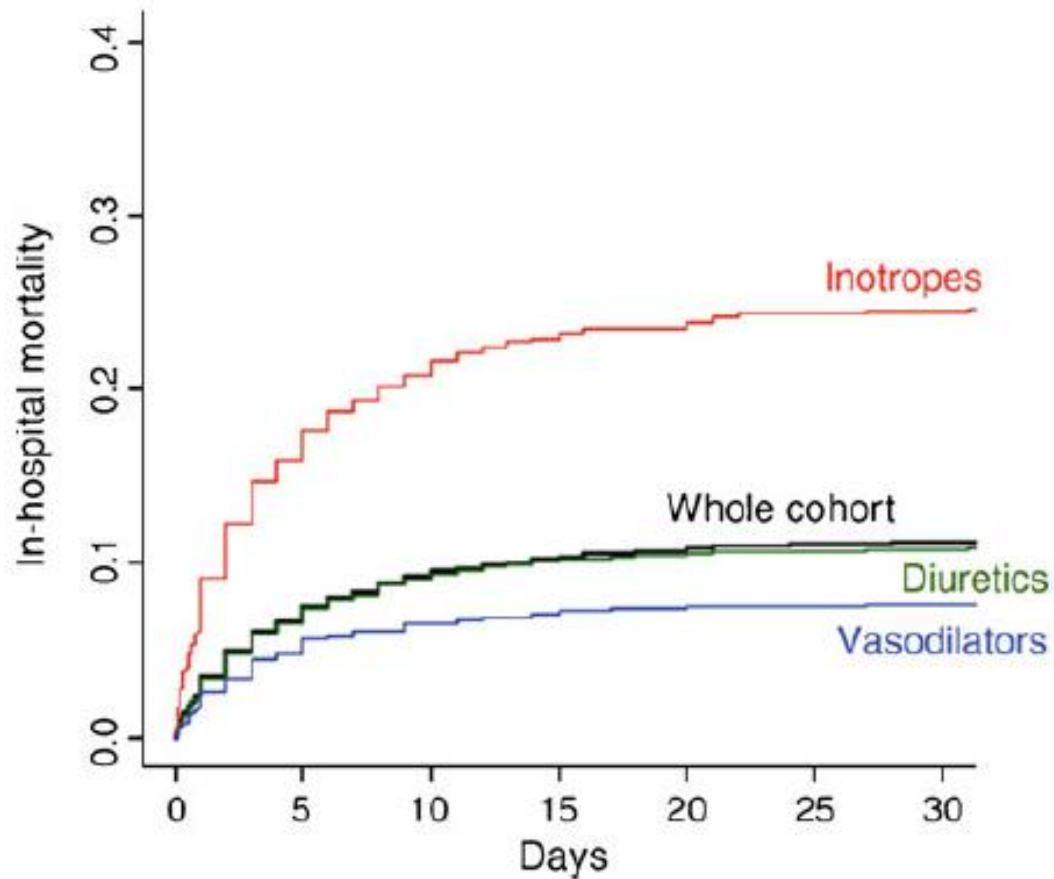


Definição do problema

Inotropicos

- A terapeutica com inotrópicos positivos é frequentemente utilizada como adjuvante da terapeutica diurética devido às alterações hemodinâmicas e do débito cardíaco que são possíveis de atingir.
- MAS, a sua utilização **de ROTINA** na ICA tem sido discutida devido ha ausência de evidência de eficácia e aumento do risco de morte.

ALARM-HF



Seleção de doentes teria sido a ideal? Será que todos necessitariam?

Definição do problema

- A insuficiência cardíaca aguda pode ser definida com início “de novo”, gradual ou rápido, de sintomas ou sinais de agravamento da insuficiência cardíaca, necessitando de cuidados médicos urgentes
- Estima-se em cerca de 80% as situações são de agudização de IC crónica.
- Conceito polimórfico- várias etiologias possíveis

De que doentes estamos a falar?

Quem necessita de Inotrópicos?

De que doentes estamos a falar?

De acordo com congestão/perfusão tecidular

- Hipervolémico (70-80%)—
- Uma minoria de doentes (5%) tem falência de bomba, mas não utiliza a Lei de Starling adequadamente para aumentar a precarga. Hidratar + Inotrópico se não resultar?
- Pior cenário (10-15%). Compromisso de órgão vital com evidencia de congestão.

Ideias iniciais

“Choque”

- “Falência cardíaca” / Choque- significa que a perfusão tecidular é inadequada para suprimir as necessidades metabólicas em oxigénio e nutrientes.
- Não corrigida poderá provocar hipóxia e morte tecidular

Insuficiência Cardíaca Aguda

Objectivo do tratamento – “Choque”

- A base do tratamento da ICA deverá ser dirigido à causa subjacente
- O objectivo da terapêutica com **inotrópicos** consiste em apoiar a perfusão tecidual e distribuição de oxigénio, que pode ser conseguido através do uso de agentes vasoativos (inotrópicos e vasopressores)

Insuficiência Cardíaca Aguda

Inotrópicos

- A função principal do sistema cardiovascular é a distribuição de oxigénio e nutrientes pelas células de modo a satisfazer as necessidades metabólicas.
- Os inotrópicos aumentam a contractilidade e débito cardíaco enquanto que os vasopressores provocam vasoconstrição e aumento da pressão arterial
- São fármacos potentes e com efeitos secundários potentes

Insuficiência Cardíaca Aguda

Inotrópicos

- É **Essencial** para a correcta utilização dos inotrópicos a avaliação clínica cuidadosa/correcta.
- A melhoria hemodinâmica a curto prazo estão bem comprovadas, no entanto o efeito a longo prazo não está estabelecidos.
- **Mas**, a ausência de eficácia comprovada, efeitos adversos frequentes e necessidade de monitorização não diminuíram a utilização e difusão por todo o Mundo

Insuficiência Cardíaca Aguda

Inotrópicos

Os Inotrópicos devem ser APENAS administrados em doentes com **Hipotensão Arterial** e **sinais de hipoperfusão de órgão vital** ou **congestão independentemente da utilização de vasodilatadores e/ou diuréticos.**

Sinais de hipoperfusão: extremidade frias/suadas, em doentes com vasoconstrição, acidose, disf renal, falência hepática, confusão mental

Insuficiência Cardíaca Aguda

Inotrópicos

- Quando necessários, devem ser iniciados o mais precocemente possível e suprimidos logo que restaurada adequada perfusão de órgão e/ou reduzida a congestão.
- Apesar de melhorar (hemodinâmica/clínica) também promove e acelera mecanismos fisiopatológicos, provocando lesão miocárdica e contribuindo para o aumento da mortalidade

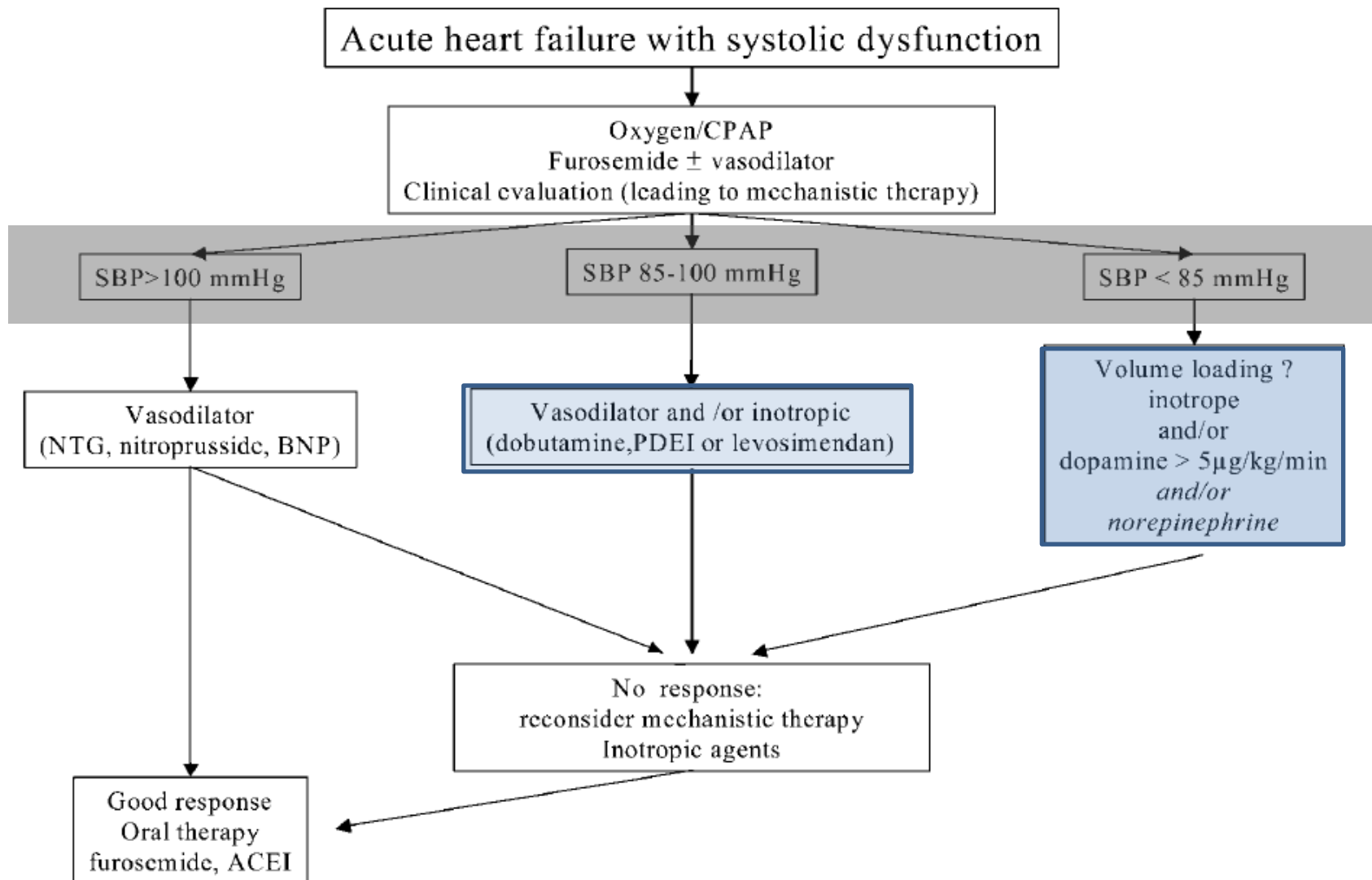
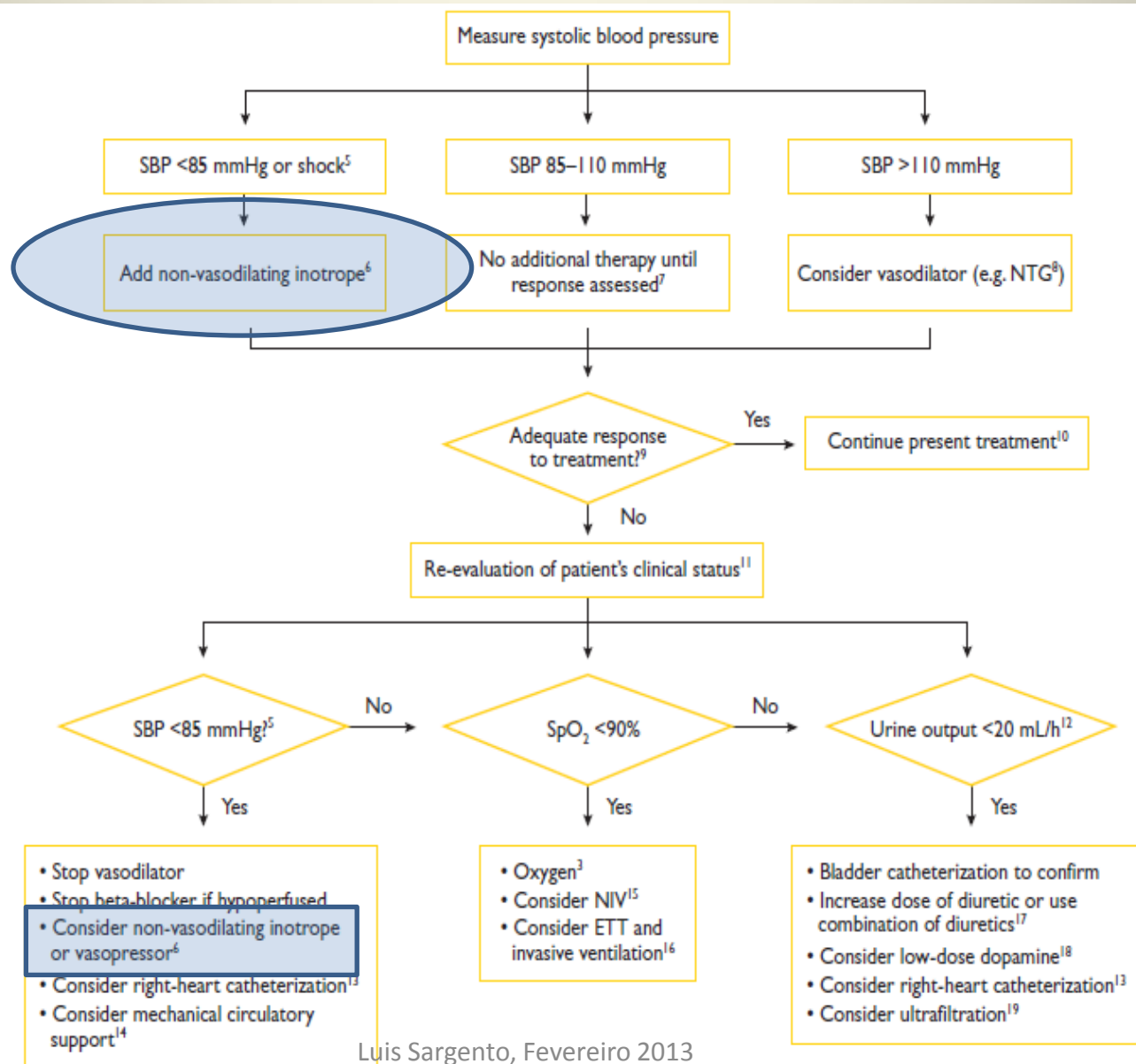


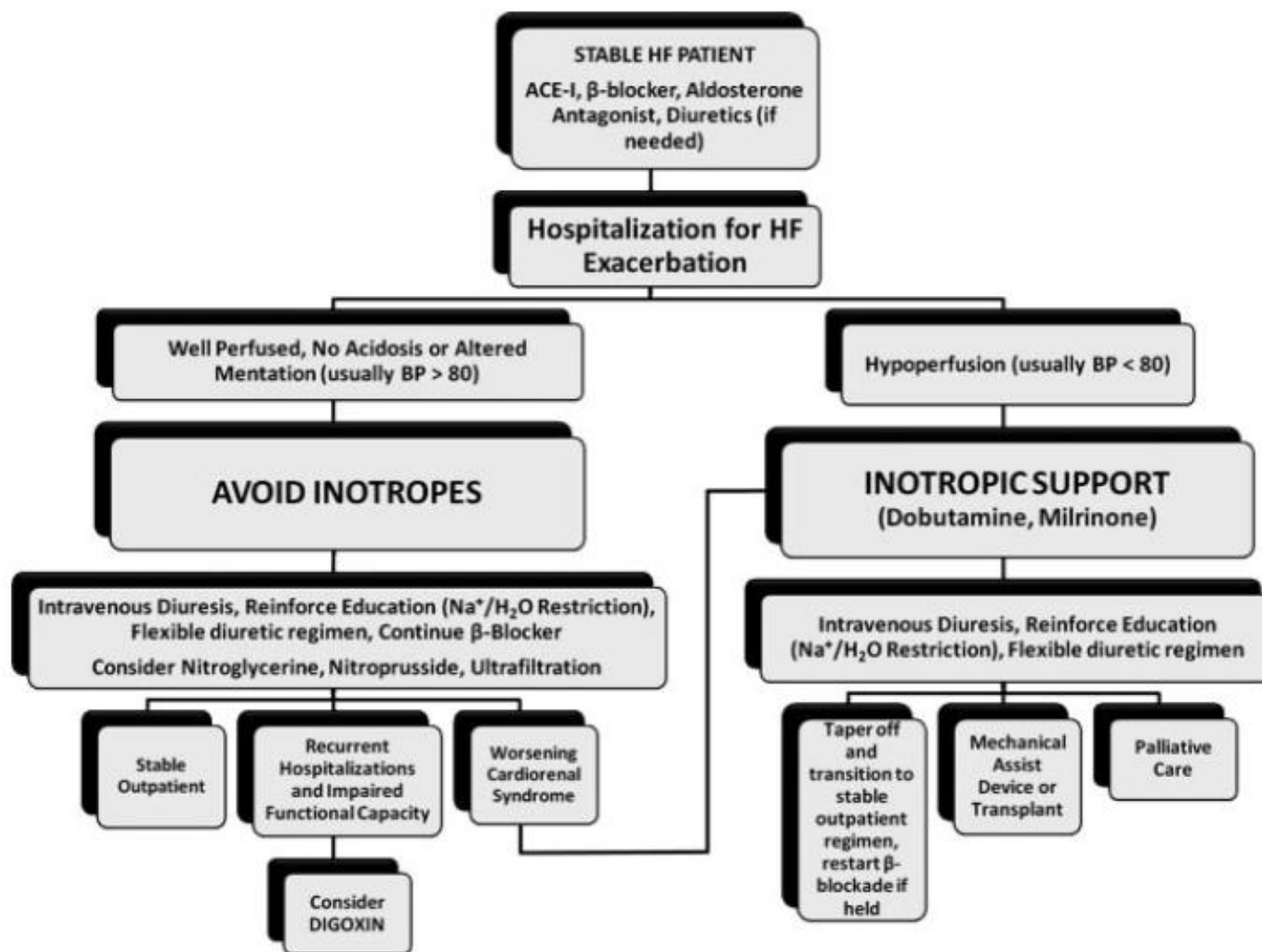
Figure 6 Rationale for inotropic drugs in AHF.

ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012



Role of Inotropic Agents in the Treatment of Heart Failure

Joshua I. Goldhaber and Michele A. Hamilton



Inotrópicos- Quais ?

- A maioria dos inotrópicos positivos e vasopressores são catecolaminas / agentes simpaticomiméticos que actuam pela ligação ou estimulando receptores adrenérgicos.
- São de acção curta, de inicio rápido
- Os que surgem na natureza– dopamina, noradrenalina e adrenalina

Inotrópicos

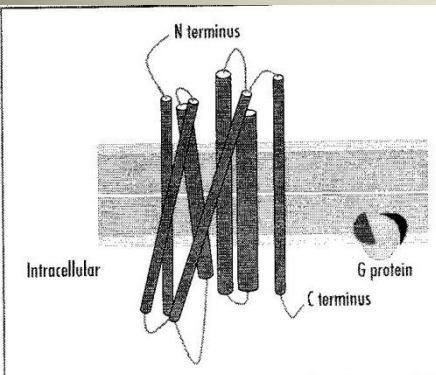
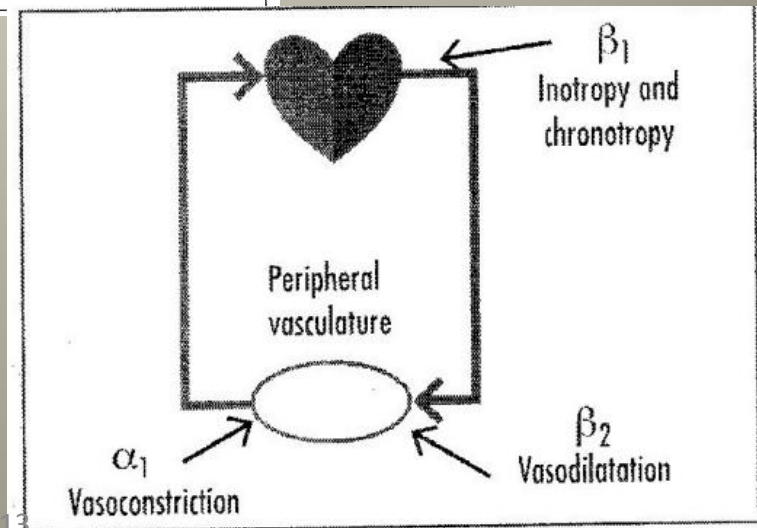
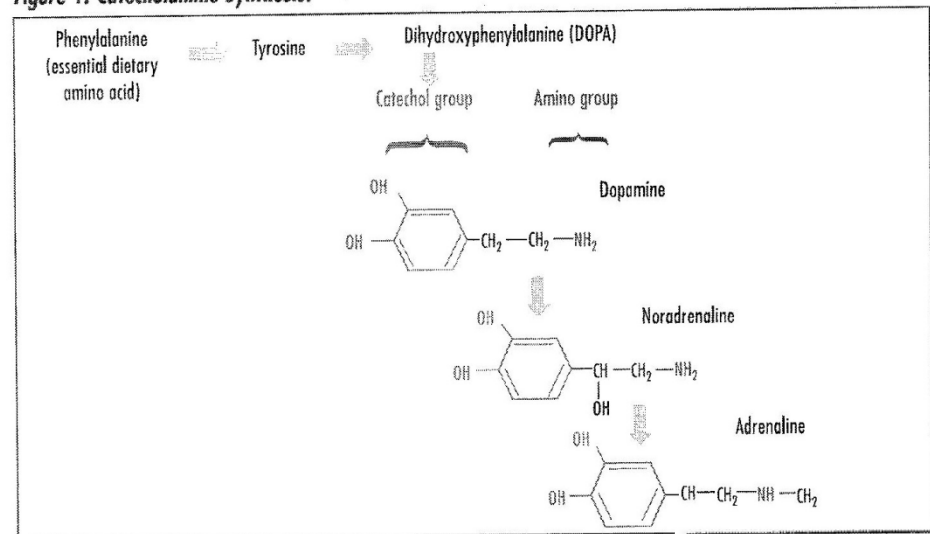


Figure 1. Catecholamine synthesis.



Receptores Adrenergicos

Alfa-1
(Vasoconstrição)

- Vasoconstrição
- Aumento RVP
- Aumento PA
- Dilatação pupila

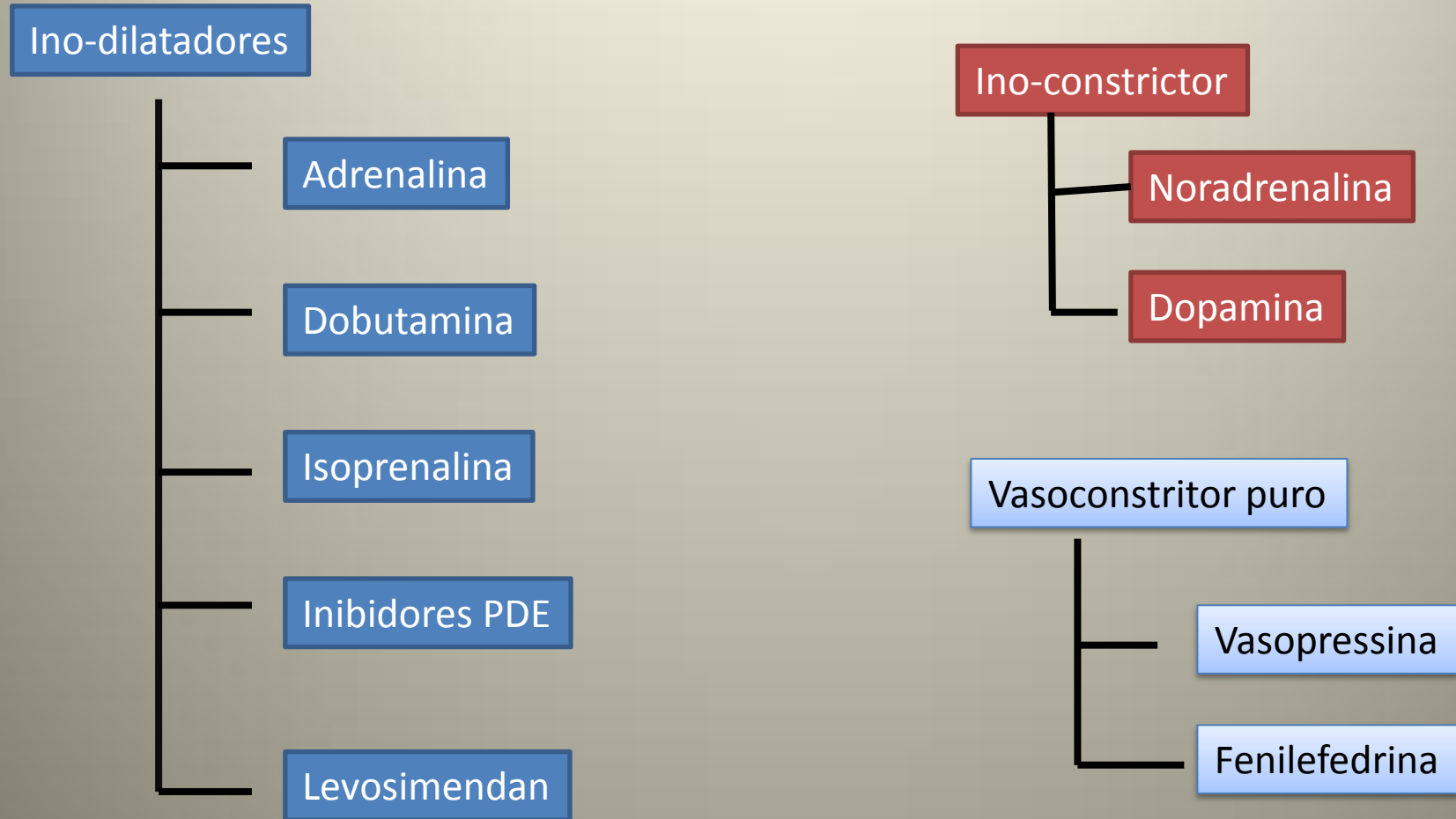
Beta-1
(Bomba)

- Taquicardia
- Aumento contractilidade

Beta-2
(Vasodilatação)

- Vasodilatação
- Broncodilatação
- Diminuição RVP

Classificação dos Agentes Vasoativos



Inotrópicos

Dobutamina

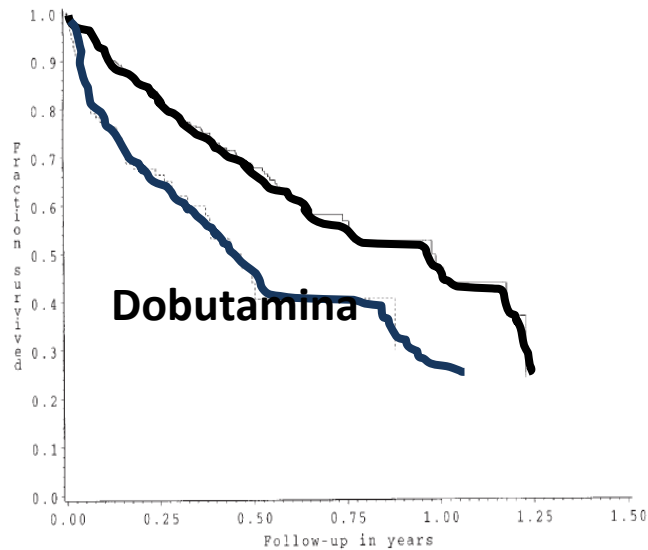
- Catecolamina sintética. β -1 +++++ / β -2 +++
- Actividade inotrópica e cronotrópica potente, vasodilatação ligeira
- Diminui a pressão enchimento
- Pode ser associado à noradrenalina / dopamina para corrigir o balaço inotropismo e poscarga
- Tolerância
- Aumenta o consumo de oxigénio → isquemia
- Cuidado em doentes com hipovolémia/vasodilatados, poderá diminuir a pressão arterial

Recomendação Classe IIb, Nivel de Evidencia C

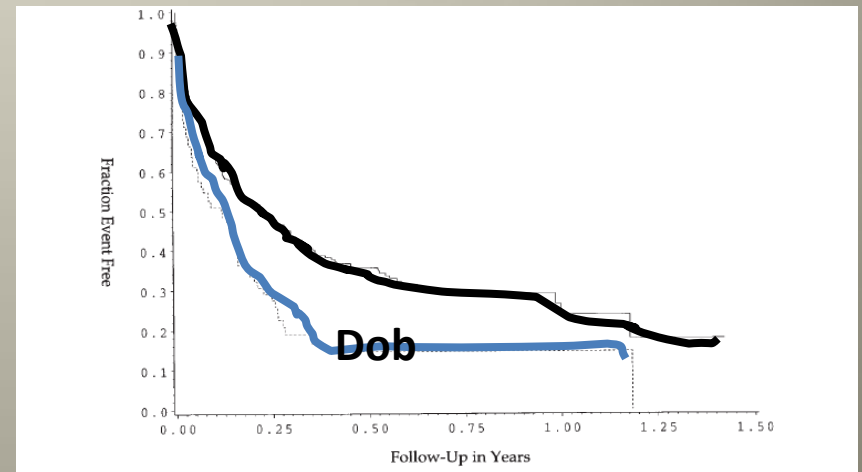
Dobutamina – First Trial

- 400 doentes com IC avançada (80 com dob e 391 placebo)

Sobrevida



Evento composto



Dobutamina- First Trial

Predictores Morte

Table IV. Independent predictors

Variable	P value	Risk (hazard) ratio
Age	.053	1.016
Male	.0014	1.853
North American continent	.9905	0.998
Randomized to epoprostenol	.0049	1.534
LVEF	.7127	0.994
Other intravenous vasoactive medications	.7195	0.912
Ischemic cause	.473	0.884
NYHA class IV	.0170	1.579
6-minute walk distance	.1792	0.996
Walk spline 1	.5642	1.006
Walk spline 2	.2125	0.955
Dobutamine use at randomization	.0001	2.189

[Am Heart J 1999;138:78-86.]

Inibidores da Fosfodiasterase III

- Milrinona, Enoximona
- Aumenta os níveis de cAMP por inibição da sua destruição celular
- Inotropico potente e vasodilatador, poderá melhorar a diástole
- Diminui a pressão de encravamento e a HAP
- Vasodilatador dos vasos pulmonares → útil em doentes com HAP.
- Muito uteis em doentes sob β -bloqueador

Recomendação Classe IIb, Nivel de Evidencia B

Inibidores da Fosfodiasterase III

- 949 doentes com IC avançada e exacerbações

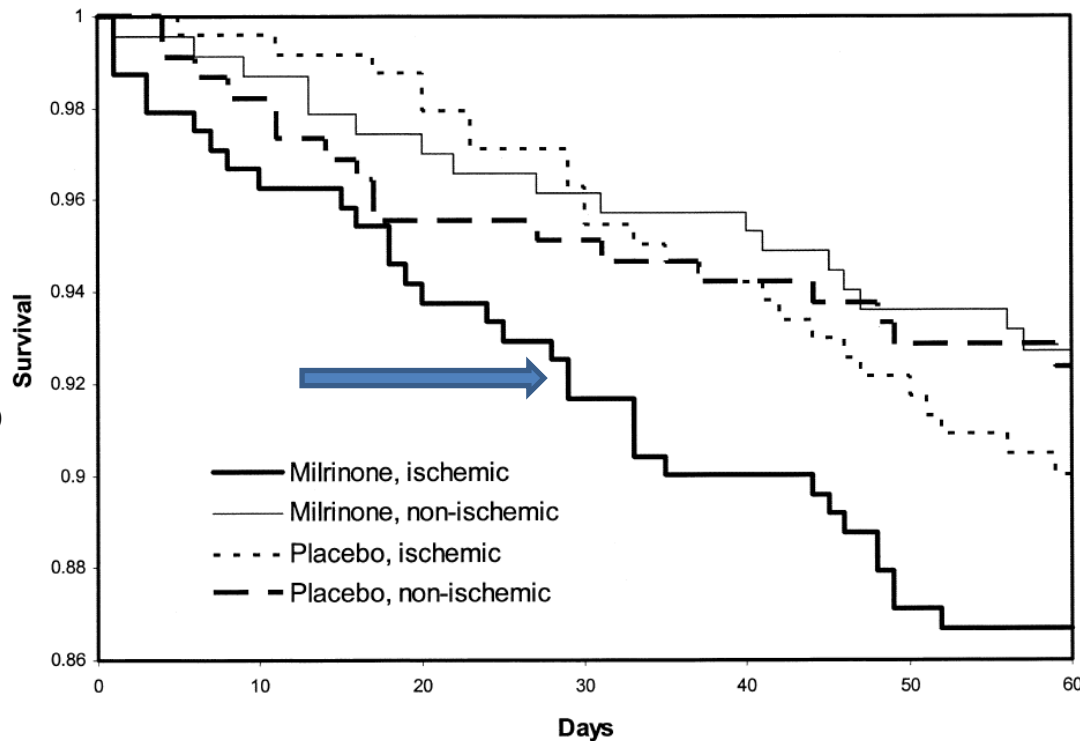


Figure 1. Kaplan-Meier survival curves to 60 days by heart failure etiology and treatment assignment.

Pior Grupo
Milrinona Isquemico

Sensibilizadores Cálcio

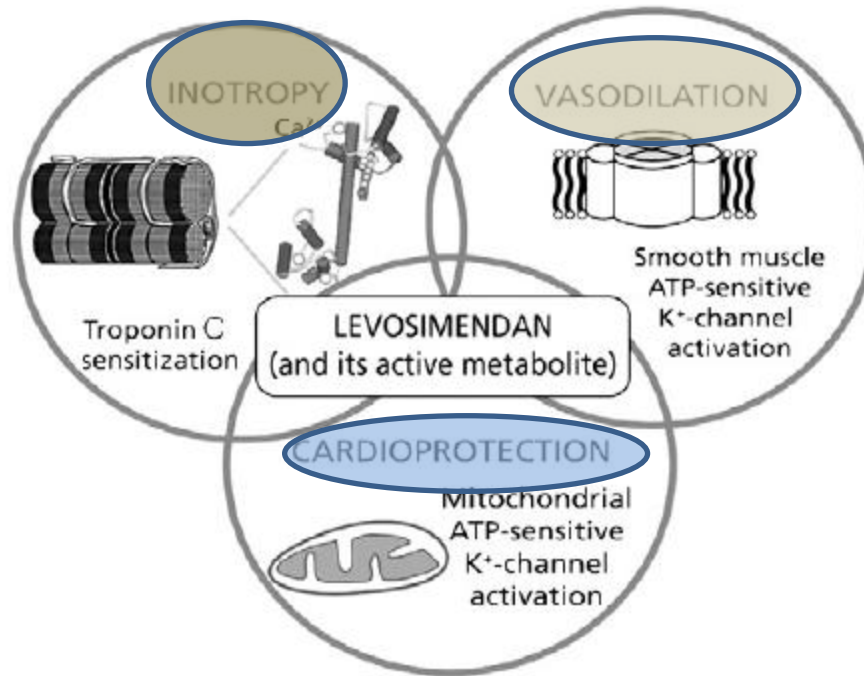
Levosimendan

- Actua nas proteínas contrácteis sensibilizando-as para o cálcio
- Aumenta contractilidade sem afectar o relaxamento diastólico. Aumenta o débito cardíaco, reduz a pressão de enchimento, resistência vascular periférica e a resistência vascular pulmonar
- Abre canais de potássio confere propriedades vasodilatadoras

Recomendação Classe IIa Nivel de Evidencia B

Luis Sargento, Fevereiro 2013

Levosimendan



Levosimendan

- Eficaz em doentes sob efeito de β -bloqueador, pois o efeito inotrópico é independente da estimulação β -receptor
- Pode associar-se à queda da pressão arterial, nomeadamente após bolus (actualmente não usado)
- A resposta hemodinâmica mantém-se diversos dias (acção metabolito)

Table 1
Summary of the characteristics of randomised clinical trials of levosimendan in patients with acute severe heart failure.

Study	Year	Population	N	Definition of heart failure	Mean age (years)	% Male	Levo bolus (µg/kg)	Levo infusion (µg/kg/min)	Levo duration (h)	Control dose	Control duration (h)	Duration of follow-up (days)
<i>Levosimendan v placebo</i>												
Nieminen [37]	2000	Heart failure of ischaemic origin	151	EF<40%	63.2	86.3	3 to 36	0.05 to 0.6	24	NA	24	9
RUSSLAN [15]	2002	AMI with evidence of LVF on CXR and need for inotropes	504	LVF on CXR	67.2	51.6	6 to 24	0.1 to 0.4	6	NA	6	180
REVIVE I [41]	2003	Hospitalised for acute decompensated heart failure	100	NA	NR	NR	12	0.1 to 0.1	24	NA	24	90
Parissis [13]	2004	NYHA III/IV	27	EF<30%, CI<2.5	70.4	NR	6	0.1 to 0.4	24	NA	24	2
CASINO [40]	2004	Hospitalised with EF<35%	199	LV EF<35%			NR	NR	24	NA	24	180
Parissis [14]	2005	NYHA III/IV hospitalised	34	EF<35%, CI<2.5	67	91.2	6	0.1 to 0.4	24	NA	24	150
De Luca [33]	2005	AMI with LV dysfunction	26	EF<40%, PCWP>18 and CI<2.5	57.2	65.6	12	0.1	24	NA	24	1
REVIVE II [39]	2006	Hospitalised for Heart failure	600	LV EF<35%	63	72	12	0.1 to 0.2	24	NA	24	90
Tziakis [38]	2006	NYHA III/IV admitted to CCU	60	NYHA III/IV	66	55	6	0.1	24	NA	24	1
Adamopolous [12]	2006	NYHA III/IV admitted with decompensated heart failure	46	EF<30%, CI<2.5	69.7	84.1	6	0.1	24	NA	24	120
<i>Levosimendan v dobutamine</i>												
Follath [34]	1999	Low output heart failure or cardiogenic shock	19	CI<2.5	58.8	78.9	12	0.2 to 0.6	24	8 to 16 µg/kg/min	24	14
Nieminen [37]	2000	Heart failure of ischaemic origin		EF<40%	63	87.8	3 to 36	0.05 to 0.6	24	6 µg/kg/min	24	9
Follath [16]	2002	Admitted to hospital with low output heart failure	203	EF<35% CI<2.5, PCWP>15	59	86.7	24	0.1 to 0.2	24	5 to 10	24	180
CASINO [40]	2004	Hospitalised with EF<35%	200	LVEF<35%	NR	NR	NR	NR	24	NR	24	180
Avgeropolou [31]	2005	NYHA IV hospitalized	29	NYHA IV	70.5	75.9	12	0.1	24	5 to 10	24	5
Adamopolous [12]	2006	NYHA III/IV admitted with decompensated heart failure	46	EF<30% CI<2.5	69.7	84.1	6	0.1	24	5 to 10	24	120
SURVIVE [28]	2006	Hospitalised for heart failure	1327	LVEF<30%	67	72	12	0.1 to 0.2	24	5 to 40	Titrated	180
Alvarez [30]	2006	Low cardiac output after heart surgery with extracorporeal circulation	41	CI<2.2, PCWP>15	69.1	48	12	0.2	24	7.5	24	15
Morelli [36]	2005	Septic shock with EF<45%	30	EF<45%	61.9	70	0	0.2	24	5	24	30
<i>Levosimendan v milrinone</i>												
Al-Shawaf [29]	2006	Type II diabetics with EF<35% post CABG	30	CI<2.2	59.2	93.3	12	0.1 to 0.2	24	50 µg/kg then 0.3 µg/kg/min	24	ICU LOS
De Hert [32]	2007	Elective cardiac surgery with LVEF<30%	30	LVEF<30%	68	66.7	0	0.1	19 +/- 4	0.1 µg/kg	24	Hospital LOS
<i>Levosimendan v PGE1</i>												
Moertl [35]	2005	Admitted with decompensated heart failure	73	NYHA III or IV, EF<35%	55.3	80.8	12	0.1	24	2.5 – 10 ng/kg	24	7

N= total number of patients, Levo=levosimendan, EF=ejection fraction, NA=not applicable, AMI=acute myocardial infarction, LVF=left ventricular failure, CXR=chest X-ray, NR=not reported, NYHA=New York Heart Association classification, CI=cardiac index, LV=left ventricular, PCWP=pulmonary capillary wedge pressure, CABG=coronary artery bypass graft surgery, ICU=intensive care unit, LOS=length of stay.

Meta-análise

Levosimendan vs Placebo

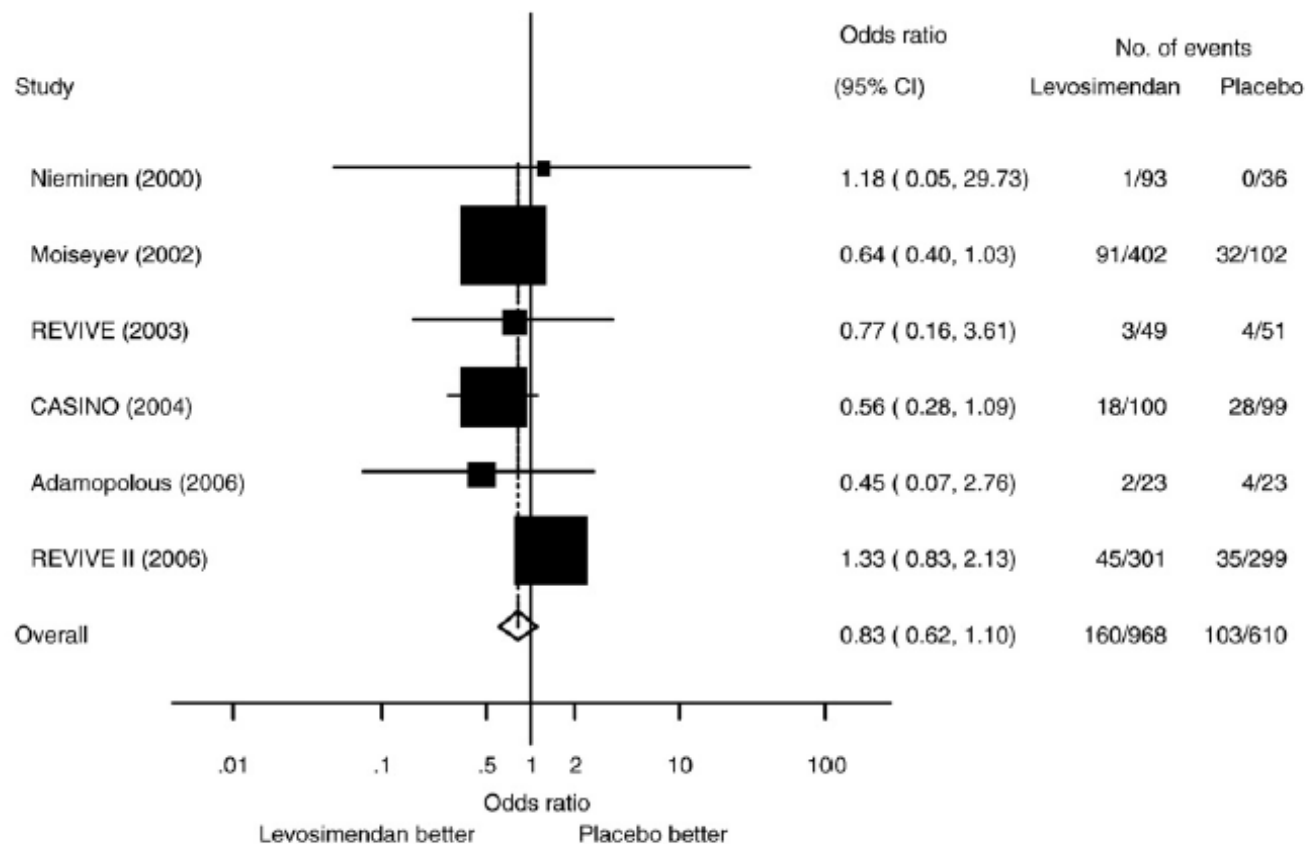
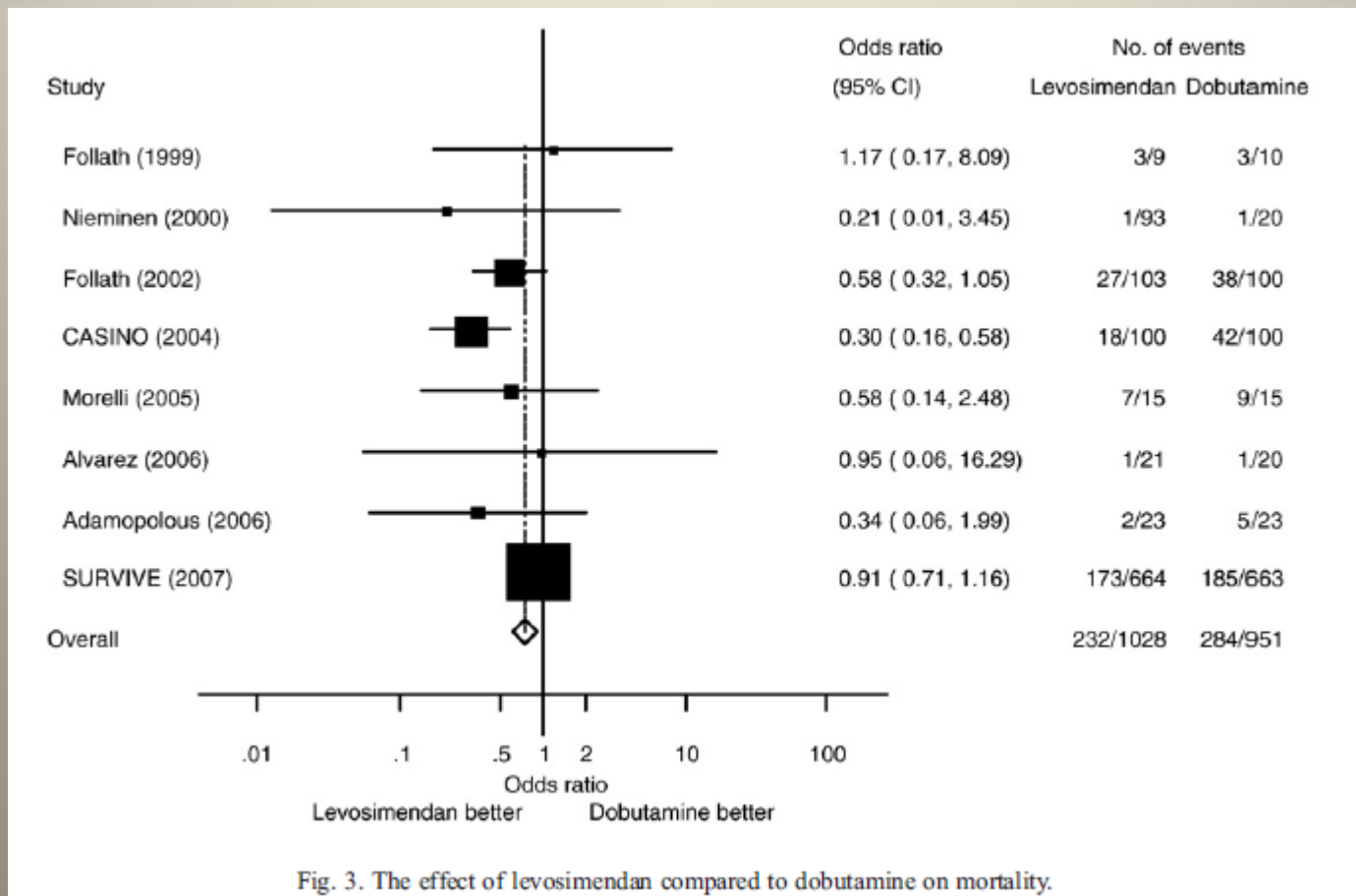


Fig. 2. The effect of levosimendan compared to placebo on mortality.

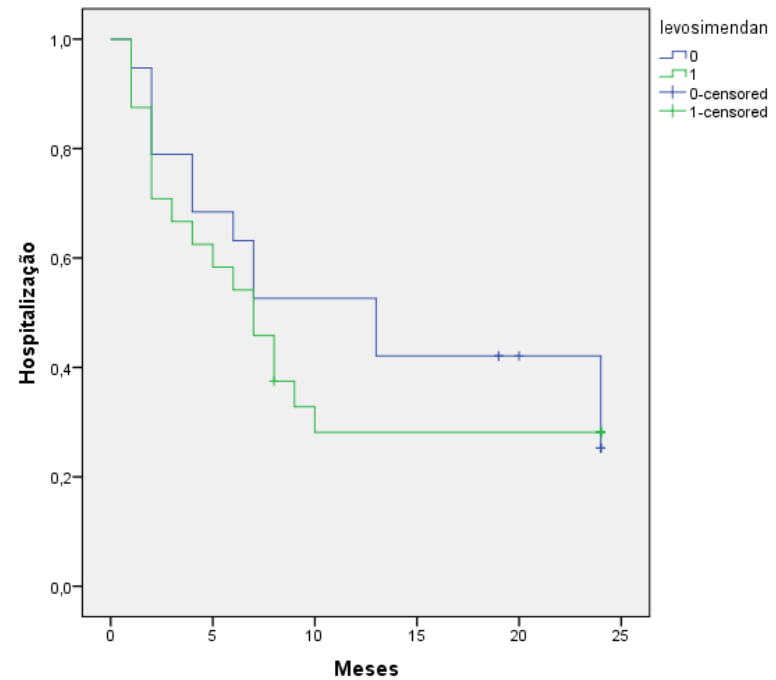
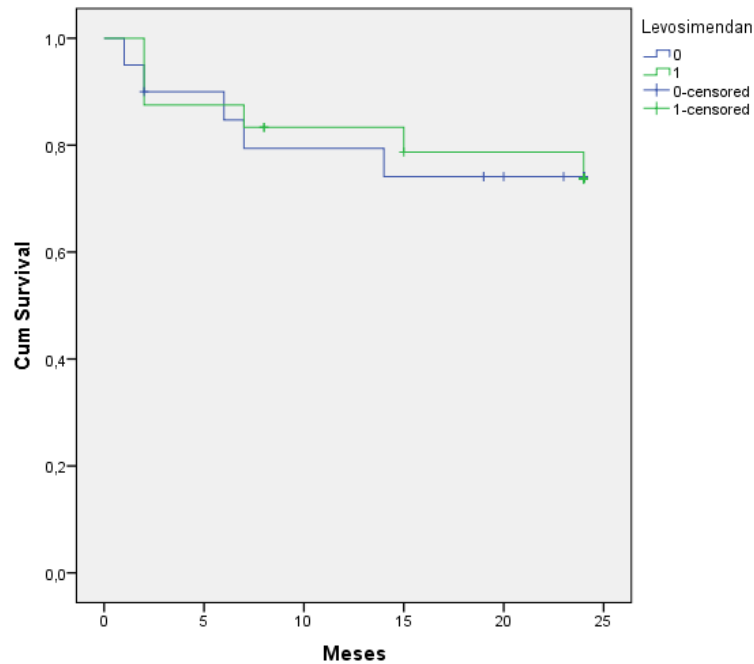
Levosimendan vs. Dobutamina

Levosimendan for the treatment of acute severe heart failure: A meta-analysis of randomised controlled trials



Levosimendan vs Dobutamina

Open-label



Levosimendan

Análise Custo-Eficácia

Intravenous levosimendan treatment is cost-effective compared with dobutamine in severe low-output heart failure: an analysis based on the international LIDO trial

J.G.F. Cleland^{a,*}, A. Takala^b, M. Apajasalo^b, N. Zethraeus^c, G. Kobelt^d

Table 2

Mean values for LYS with levosimendan vs. dobutamine assuming additional mean survival of 3 years

	Dobutamine	Levosimendan	Difference
LYS (undiscounted)	2.27	2.64	0.37*
LYS (discounted 3%)	2.13	2.48	0.35**

* Equivalent to 135 days.

** Equivalent to 128 days.

Isoprenalina

- Potente agonista β -adrenérgico com baixa afinidade para receptores α -adrenérgicos.
- Propriedades inotrópicas e cronotrópicas com efeitos vasodilatadores ligeiros.
- Útil para aumentar a frequência cardíaca em doentes com bradicardia ou BAV
- Aumenta o consumo de oxigénio

Dopamina

- Baixa dose- Efeito dopaminérgico
 - Dose intermédia- Efeito beta
 - Alta dose- Efeito alfa.
-
- Na prática→ com o aumento da dose passa de inodilatador para vasoconstritor
-
- Problemas: Taquicardia, não é tão bom como Norepinefrina, não previne falência renal

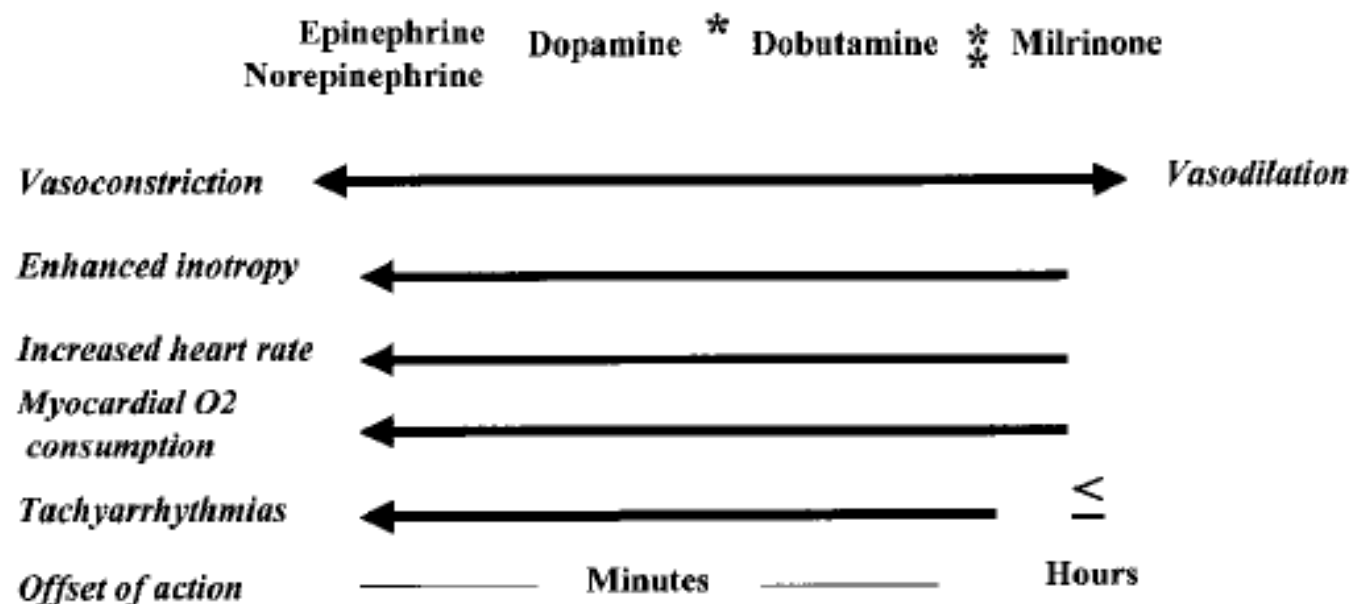
Norepinefrina

actividade primaria vasopressora

- Predominantemente alfa, pouco Beta
- Vasoconstrição dose-dependente
- Aumenta a resistência periférica e menor efeito no débito cardíaco
- O ligeiro efeito cronotrópico e inotrópico é balanceado pelo aumento poscarga e actividade vagal
- Choque cardiogénico apenas útil se $TAS < 70$
- Agente de escolha no choque hiperdinamico (vasoplégico)
- Aumenta o consumo de oxigénio

Vasopressina

- Vasopressor puro
- É uma hormona antidiurética.
- Aumenta a resistencia vascular sistematica dose dependente



* Low doses (1-3 mcg) of dopamine and dobutamine have very similar clinical effects when used in heart failure.

* * Relative inotropy of milrinone may be greater after prolonged beta-adrenergic stimulation

NOVOS INOTRÓPICOS

Table. Current and Investigational Inotropes

Drug	Mechanism	Indication	Effect on Mortality
Digoxin	Na-K pump inhibitor, raises SR Ca	Recurrent HF admissions	Neutral; increased mortality if long-term treatment discontinued
Dobutamine	β -Agonist, widespread cAMP-dependent phosphorylation, increases Ca entry via LCCs, raises SR Ca, synchronizes Ca sparks, stimulates remodeling	Shock, palliative use in end-stage disease	Increased
Milrinone	PDE inhibitor, bypasses β -receptor, otherwise mechanism same as dobutamine	Shock, palliative use in end-stage disease	Increased; possibly mitigated by concomitant use of β -blocker
Dopamine	β -Agonist, widespread phosphorylation, raises SR Ca, stimulates remodeling	Shock	Increased
Levosimendan	Myofilament Ca sensitizer, PDE inhibitor	Shock; not available in US	Increased
Istaroxime	Na-K pump inhibitor, PDE inhibitor	Under investigation	Unknown
Growth hormone	Enhances Ca release by the SR	Under investigation	Unknown
Thyroid hormone	Enhances Ca release by the SR	Under investigation	Unknown
Crataegus extract (hawthorn)	Raises intracellular Ca, prolongs the action potential	A "natural" therapy for stable outpatients with HF	Neutral

LCC indicates L-type calcium channels; PDE, phosphodiesterase.

Acute HF

Low SBP with or without congestion

Current agents

- **Dobutamine**
- **Dopamine**
- **Milrinone**
- **Levosimendan** (Approved by EMEA)
- **Digoxin IV**

Emerging agents

- **Cardiac myosin activators**
- **Istaroxime**

Randomized controlled trials failed to show benefits with Dobutamine, Dopamine and Milrinone and suggested that acute, intermittent or continuous use of inodilator infusion may increase morbidity and mortality.

There is an unmet need for agents to improve cardiac output safely and promptly as a bridge therapy to stabilize critically ill patients.

Emerging agents

- Low SBP with or without congestion -

- Cardiac Myosin Activators:

Small molecules directly *stimulating the activity of the cardiac myosin motor proteins*, thereby improving cardiac contractility in the absence of changes in intracellular Ca contraction.

- Istaroxamine (calcium cycling modulator)

Drug with both inotropic and lusotropic actions:

- By inhibition of Na-K ATPase: increases cytosolic Ca accumulation during systole, enhancing contractility.
- By stimulation of sarcoplasmic reticulum Ca ATPase increase a rapid sequestration of Ca into the sarcoplasmic reticulum during diastole, speeding relaxation.

Insuficiência Cardíaca Aguda Inotrópicos

ESCOLHENDO UM FÁRMACO

Inotrópico Ideal*

The **ideal inotropic agent** should provoke stroke volume increase without augmenting myocardial oxygen consumption, have short-life in order to be easily titratable, and not induce arrhythmias and tachyphylaxis. Unfortunately, such an agent **does not exist**.

* Parissis JT, Inotropes in cardiac patients: update 2011

Qual o Inotrópico

- Inotrópicos em ICA
 - Inotrópicos como terapêutica de suporte até resolução do problema subjacente
- Doentes internados por exacerbação de IC
 - Congestão com aparente hipoperfusão
 - Congestão com má resposta renal

De que doentes estamos a falar?

De acordo com congestão/perfusão tecidular

- **Hipervolémico (70-80%)**– aliviar sintomas congestão. Inotrópicos com vasoconstrição contraindicados
- Uma **minoria de doentes (5%)** tem falência de bomba, mas não utiliza a Lei de Starling adequadamente para aumentar a precarga. Hidratar (com cautela ...), se não melhorar a perfusão de órgão → usar inotrópico positivo tipo **dobutamina/sensibilizador ao cálcio** ou no caso de bloq beta inibidor da fosfodiesterase .
- **Pior cenário (10-15%)**. Compromisso de órgão vital com evidencia de congestão. A possibilidade de otimizar a precarga e a pos carga é muito limitado ...

De que doentes estamos a falar?

De acordo com congestão/perfusão tecidual

(cont 3.)

- Inotrópicos positivos com vasoconstrição ligeira
 - Dopamina?
 - Terapeutica dupla Lesovimendan + Dopa/NOR; ou
 - Terapeutica dupla iPDIII + Nor

Pontos -Chave

- A falência cardíaca e choque ocorrem quando a distribuição tecidual de oxigénio é inadequada para as necessidades
- Tratamento precoce de modo a evitar hipoxia celular irreversível
- O débito cardíaco e SatO2 arterial deverá ser optimizada antes de iniciar terapeutica vasoactiva
- Inotrópicos aumentam a contractação miocárdica e o débito cardíaco
- Os vasopressores aumentam a resistência vascular periférica
- Os doentes devem estar internados em UCI

Conclusão

A terapeutica de suporte com inotrópicos e vasopressores deve ser mantida apenas até a condição subjacente estar controlada.

A orientação terapeutica e diagnostica na Insuficiencia cardíaca aguda deve ser centralizada na avaliação e eliminação dos factores precipitantes, **E NÃO na correcção em particular de alguns parâmetros hemodinâmicos**

Exemplo 1

- Homem 68 anos, DM2, MCD isquêmica (Fej 25%), dispneia de esforço, aumento volume abdominal, subida creatinina 1.3 → 2.1, FC 70, PA 95/56.
- Internado para furosemido ev. Deverá para BB e iniciar dobutamina?

Adaptado de Circulation 2010; 121: 1655-1660

Exemplo 2

- Mulher 52 anos, MCD não isquêmica (FEj25%), refere agravamento das queixas de cansaço. FC95; PA 85/60. Creat 1.4.
- Iniciar inotrópico?

Adaptado de Circulation 2010; 121: 1655-1660

Exemplo 3

- 70 anos, neo prostata, MCD isquemica (Fej 18%, vem ao SU devido a 2 episódios de pre sincope, sonolento, suado. FC 70 (pace), PA 72/55. Extremidades frias e suadas, está oligurico.
- ?inotrópico s/n + associar?

Adaptado de Circulation 2010; 121: 1655-1660

Terapeutica de Suporte Inotrópica

- Quando a **hipotensão arterial** não coloca o doente em risco imediato de vida, **Dobutamina**, seria a 1ª escolha se necessário suporte inotrópico
- A escolha de **milrinona** em vez de **dobutamina** – ter em conta o aumento de FC e consumo de oxigénio. NÃO HÁ EM PORTUGAL

USAR CASOS CLINICOS CIRCULATION