

Dobutamina versus Milrinona no Paciente com Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida: Como Escolher?

Dobutamine vs Milrinone in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: How do We Choose?

Marcelly Gimenes Bonatto^{1,2} 

Serviço de Insuficiência Cardíaca e Transplante de Coração, Hospital Santa Casa de Curitiba,¹ Curitiba, PR – Brasil

Hospital do Rocio,² Curitiba, PR – Brasil

A insuficiência cardíaca (IC) caracteriza-se pela incapacidade do coração de bombear o sangue de maneira a atender às necessidades tissulares e/ou por fazê-lo às custas de altas pressões de enchimento, manifestando-se clinicamente através de sinais e sintomas de congestão e/ou baixo débito.

Na história natural da doença, descompensações são frequentemente observadas. Cerca de 20% das agudizações da doença acontecem com síndrome do baixo débito cardíaco, tendo na forma de choque cardiogênico sua apresentação mais grave. Diante da evidência de má perfusão orgânica, o uso de inotrópicos é parte fundamental do suporte farmacológico, sendo dobutamina e milrinona as drogas mais comumente utilizadas.

A dobutamina é uma catecolamina sintética que age como agonista dos receptores β_1 e β_2 , e a milrinona é um inibidor da fosfodiesterase 3 que apresenta efeito inotrópico e vasodilatador.¹ Existem importantes diferenças farmacocinéticas e farmacodinâmicas entre elas, mas, apesar disso, na literatura existem poucas evidências sobre qual o melhor inotrópico a ser utilizado em pacientes com IC com fração de ejeção reduzida (ICFER).

O efeito hemodinâmico da milrinona foi comparado ao da dobutamina em 14 pacientes com IC grave e baixo débito, definido como pressão capilar pulmonar > 15 mmHg e índice cardíaco $< 2,5$ L/min/m². As duas drogas demonstraram semelhante aumento de índice cardíaco e ejeção do ventrículo direito (VD), com redução do volume sistólico final do VD. Entretanto, parte da melhora do desempenho do VD no grupo da milrinona pode ser explicada pela redução das pressões da artéria pulmonar (redução de pós-carga do VD), o que não pareceu ser um mecanismo importante na melhora da contratilidade promovida pela dobutamina.² Desse modo, é intuitivo pensar que a escolha da milrinona como inotrópico pode ser mais interessante para pacientes nos quais a pós-carga do VD (hipertensão pulmonar [HP]) está presente de maneira importante.

No estudo OPTIME-CHF (*Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart*

Failure), 949 pacientes internados por IC descompensada foram randomizados para placebo ou milrinona durante 48-72 horas. No grupo de pacientes com etiologia isquêmica, o uso de milrinona aumentou a taxa de morte ou hospitalização prolongada e/ou rehospitalização por IC em 60 dias em relação ao placebo. O inverso foi observado no grupo de pacientes com IC não isquêmica.³ Uma série de críticas podem ser feitas a esses resultados, como a ausência de uma padronização sobre a definição de IC isquêmica *versus* não isquêmica, a decisão clínica quanto à necessidade do uso de inotrópico sem critérios pré-estabelecidos, os piores resultados no grupo da IC isquêmica em relação ao não isquêmica denotando maior gravidade e pior prognóstico nessa etiologia, a ausência de comparação com outro inotrópico no grupo dos isquêmicos (p. ex., dobutamina) e o resultado derivado de análise *post hoc*. Nesse trabalho, fica claro que o uso de inotrópicos pode estar associado ao aumento de mortalidade especialmente em indivíduos isquêmicos, mas não é possível atribuir esse efeito exclusivamente à milrinona.

Em 2001, uma análise retrospectiva de 329 pacientes com IC avançada atendidos na Cleveland Clinic, dos quais 82% usaram dobutamina e 18%, milrinona, não encontrou diferença de mortalidade intra-hospitalar entre os grupos, embora a necessidade de nitroprussiato para compensação clínica tenha sido menor no grupo da milrinona (40% *versus* 18%, $p < 0,01$). Por outro lado, na análise de custo por paciente, a dobutamina demonstrou um custo inferior em relação à milrinona (\$ 45 $\pm$ \$ 10 *versus* \$ 1.855 $\pm$ \$ 350, $p < 0,0001$).⁴ Esses resultados, em relação à análise de custo-efetividade, favorecem a escolha da dobutamina sem prejuízo no que diz respeito à mortalidade.

Durante a espera em fila de transplante, é comum a necessidade de uso de inotrópico por longos períodos. A comparação entre dobutamina e milrinona nesse cenário tem resultados conflitantes. Um estudo não encontrou diferença entre alterações hemodinâmicas, morte, necessidade de vasodilatador/inotrópico adicional ou necessidade de suporte de assistência circulatória mecânica antes do transplante.⁵ Entretanto, outro estudo demonstrou que pacientes em uso de milrinona necessitam menos frequentemente de assistência ventricular mecânica ou balão intra-aórtico como ponte para o transplante, apesar de não ter demonstrado diferença de mortalidade entre os grupos.⁶ Existem ainda outros trabalhos em que a milrinona esteve associada à maior taxa de sobrevida em pacientes em fila de transplante cardíaco.⁷ A espera por um transplante cardíaco é muitas vezes longa e abrange um grupo de pacientes com IC avançada com classificação 2-3 de acordo com o Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support (INTERMACS). Nesse perfil de pacientes,

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca; Dobutamina; Milrinona

Correspondência: Marcelly Gimenes Bonatto •

Av. Silva Jardim 2939, apt 81. CEP 80240-020, Curitiba, PR – Brasil

E-mail: marcellybonatto@gmail.com

Artigo recebido em 11/04/2022, revisado em 13/04/2022,

aceito em 03/05/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20220031>

uma série de fatores precisa ser considerada. Em primeiro lugar, a dobutamina está associada a uma maior chance de taquifilaxia e miocardite eosinofílica, cenário no qual o uso de milrinona deve ser preferido. Em segundo lugar, o perfil hemodinâmico é variável, compreendendo pacientes com: a) HP e disfunção de VD, nos quais o uso de milrinona pode ser uma estratégia de compensação até o transplante, pois minimiza-se a chance de disfunção de VD pós-operatória com a redução de HP; b) hipotensão arterial e uso de vasopressores, nos quais a dobutamina deve ser a droga de escolha devido ao menor potencial de vasodilatação e hipotensão arterial. Em terceiro lugar, o tempo de espera em fila pode durar meses, em internações prolongadas, nas quais o custo da droga pode ser um fator relevante, favorecendo a escolha de dobutamina. Por fim, em pacientes com IC avançada, há um progressivo *downregulation* de receptores beta-adrenérgicos, o que compromete a resposta às drogas beta-adrenérgicas,⁸ tornando inotrópicos que agem por outras vias alternativas interessantes.

No manejo inicial do choque cardiogênico, a comparação entre dobutamina e milrinona falhou em mostrar algum tipo de superioridade de uma droga em relação à outra. Porém, diferenças significativas foram demonstradas no perfil de efeitos colaterais: maior incidência de hipotensão com milrinona e de arritmias com dobutamina.⁹ Dessa maneira, não a eficácia, mas a tolerância aos efeitos adversos pode ser importante na escolha do inotrópico a ser utilizado.

Em 2019, uma metanálise reuniu 11 estudos publicados de 2001-2016 com 23.056 pacientes comparando o uso de dobutamina e milrinona. Nessa análise, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação a mortalidade por todas as causas, tempo de permanência no hospital e arritmias significativas em pacientes com IC descompensada com baixo débito e/ou choque cardiogênico. Uma grande limitação na interpretação desses resultados é que a maioria dos estudos incluídos era coortes observacionais, sendo apenas um estudo randomizado com 36 pacientes.¹⁰

Recentemente, um estudo chamado DOREMI (*Dobutamine Compared with Milrinone*), randomizado e duplo-cego,

comparou o uso de dobutamina e milrinona em 192 pacientes admitidos com choque cardiogênico. O desfecho primário composto por mortalidade intra-hospitalar por qualquer causa, parada cardíaca ressuscitada, transplante cardíaco, dispositivos de assistência ventricular, infarto agudo do miocárdio não fatal, acidente vascular encefálico ou ataque isquêmico transitório e necessidade de terapia substitutiva renal não obteve diferença estatisticamente significativa entre os grupos.¹¹

Dessa maneira, a maioria das evidências científicas disponíveis não é capaz de determinar superioridade de uma droga em relação à outra. A escolha do inotrópico deve, então, basear-se nas características clínicas do paciente, aliadas às peculiaridades de ação de cada droga e aos efeitos colaterais tolerados por cada paciente. O resumo das diferenças está sintetizado na Tabela 1.

Apesar de poucos trabalhos dedicados a estudar a associação de inotrópicos, essa prática é utilizada em alguns cenários clínicos. Pacientes com débito cardíaco muito baixo, que não conseguem restaurar a perfusão orgânica com um inotrópico e que ainda não foram submetidos ao uso de assistência circulatória mecânica podem se beneficiar da associação de milrinona e dobutamina. As drogas, agindo por diferentes vias e receptores, teriam em combinação maior poder de aumentar o débito cardíaco e reduzir as pressões de enchimento, como já demonstrado anteriormente.¹² O pós-operatório de transplante cardíaco é outro cenário clínico em que essa associação é frequentemente utilizada até que haja completa recuperação da contratilidade miocárdica, especialmente em receptores com disfunção primária do enxerto.

A maior parte das evidências disponíveis na literatura é composta de estudos mecanísticos de descrição de parâmetros hemodinâmicos^{2,13} ou coortes retrospectivas. Estudos randomizados e controlados que comparem o uso desses dois inotrópicos em diferentes cenários são escassos. No tratamento de pacientes com baixo débito, de maneira geral, não parece haver diferença na escolha da droga inotrópica a ser utilizada. É possível que a individualização, através de parâmetros hemodinâmicos no fenótipo de apresentação do baixo débito,

Tabela 1 – Comparação entre dobutamina e milrinona

Característica	Dobutamina	Milrinona
Mecanismo de ação	Agonista dos receptores β_1 e β_2	Inibição da fosfodiesterase 3
Dose utilizada	2,5 – 20 $\mu\text{g/kg/min}$	0,375-0,75 $\mu\text{g/kg/min}$
Efeito inotrópico (aumento de débito cardíaco)	Igual	Igual
Vasodilatação (redução RVS)	Menor	Maior
Redução das pressões de artéria pulmonar (redução RVP)	Menor	Maior
Consumo O_2	Maior	Menor
Taquicardia/arritmia	Maior	Menor
Hipotensão	Menor	Maior
Influência por uso de betabloqueadores ou <i>downregulation</i> de receptores beta	Sim	Não
Taquifilaxia	Sim	Não
Custo	Menor	Maior

RVS: resistência vascular sistêmica; RVP: resistência vascular pulmonar.

Ponto de Vista

possa ser ponto fundamental na determinação de qual o melhor inotrópico para cada perfil de paciente.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Bonatto MG.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Referências

1. Rohde LEP, Montera MW, Bocchi EA, Clausell NO, Albuquerque DC, Rassi S, et al. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. Arq Bras Cardiol. 2018;111(3):436-539. doi: 10.5935/abc.20180190.
2. Eichhorn EJ, Konstam MA, Weiland DS, Roberts DJ, Martin TT, Stransky NB, et al. Differential Effects of Milrinone and Dobutamine on Right Ventricular Preload, Afterload and Systolic Performance in Congestive Heart Failure Secondary to Ischemic or Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. Am J Cardiol. 1987;60(16):1329-33. doi: 10.1016/0002-9149(87)90616-3.
3. Felker GM, Benza RL, Chandler AB, Leimberger JD, Cuffe MS, Califf RM, et al. Heart Failure Etiology and Response to Milrinone in Decompensated Heart Failure: Results from the OPTIME-CHF Study. J Am Coll Cardiol. 2003;41(6):997-1003. doi: 10.1016/s0735-1097(02)02968-6.
4. Yamani MH, Haji SA, Starling RC, Kelly L, Albert N, Knack DL, et al. Comparison of Dobutamine-based and Milrinone-based Therapy for Advanced Decompensated Congestive Heart Failure: Hemodynamic efficacy, Clinical Outcome, and Economic Impact. Am Heart J. 2001;142(6):998-1002. doi: 10.1067/mhj.2001.119610.
5. Aranda JM Jr, Schofield RS, Pauly DF, Cleeton TS, Walker TC, Monroe VS Jr, et al. Comparison of Dobutamine Versus Milrinone Therapy in Hospitalized Patients Awaiting Cardiac Transplantation: A Prospective, Randomized Trial. Am Heart J. 2003;145(2):324-9. doi: 10.1067/mhj.2003.50.
6. Mehra MR, Ventura HO, Kapoor C, Stapleton DD, Zimmerman D, Smart FW. Safety and Clinical Utility of Long-term Intravenous Milrinone in Advanced Heart Failure. Am J Cardiol. 1997;80(1):61-4. doi: 10.1016/s0002-9149(97)00284-1.
7. Higginbotham MB, Russell SD, Mehra MR, Ventura HO. Bridging Patients to Cardiac Transplantation. Congest Heart Fail. 2000;6(5):238-42. doi: 10.1111/j.1527-5299.2000.80167.x..
8. Teng JK, Kwan CM, Lin LJ, Tsai LM, Cheng JT, Chang WC, et al. Down-regulation of Beta-adrenergic Receptors on Mononuclear Leukocytes Induced by Dobutamine Treatment in Patients with Congestive Heart Failure. Eur Heart J. 1993;14(10):1349-53. doi: 10.1093/eurheartj/14.10.1349.
9. Lewis TC, Aberle C, Altshuler D, Piper GL, Papadopoulos J. Comparative Effectiveness and Safety Between Milrinone or Dobutamine as Initial Inotrope Therapy in Cardiogenic Shock. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2019;24(2):130-8. doi: 10.1177/1074248418797357.
10. Mathew R, Visintini SM, Ramirez FD, DiSanto P, Simard T, Labinaz M, et al. Efficacy of Milrinone and Dobutamine in Low Cardiac Output States: Systematic Review and Meta-analysis. Clin Invest Med. 2019;42(2):26-32. doi: 10.25011/cim.v42i2.32813.
11. Mathew R, Di Santo P, Jung RC, Marbach JA, Hutson J, Simard T, et al. Milrinone as Compared with Dobutamine in the Treatment of Cardiogenic Shock. N Engl J Med. 2021;385(6):516-25. doi: 10.1056/NEJMoa2026845.
12. Meissner A, Herrmann G, Gerdesmeyer L, Simon R. Additive Effects of Milrinone and Dobutamine in Severe Heart Failure. Zeitschrift für Kardiologie. 1992;81(5):266-71.
13. Grose R, Strain J, Greenberg M, Lejemtel TH. Systemic and Coronary Effects of Intravenous Milrinone and Dobutamine in Congestive Heart Failure. J Am Coll Cardiol. 1986;7(5):1107-13. doi: 10.1016/s0735-1097(86)80231-5.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons