

## Valor do Uso da Milrinona no Tratamento das Crises de Agudização em Portadores de Insuficiência Cardíaca Congestiva

Carlos Gun, Leopoldo S. Piegas, A.C.M. Bianco, Ronald B.P. Freire, Rui F. Ramos, Ari Timerman  
São Paulo, SP

**Objetivo** - Verificar os efeitos hemodinâmicos a curto prazo, da infusão intravenosa de milrinona em portadores de insuficiência cardíaca congestiva (ICC), grau funcional (GF) III e IV da NYHA.

**Métodos** - Foram estudados, prospectivamente, 40 pacientes, com ICC de diversas etiologias, GF III e IV da NYHA e, através do cateter de Swan-Ganz, analisados vários parâmetros hemodinâmicos como, índice cardíaco (IC), pressão capilar pulmonar, resistência vascular sistêmica (RVS) e pulmonar (RVP), antes e após a infusão de milrinona. Analisaram-se, também, os efeitos clínicos e possíveis efeitos colaterais da droga.

**Resultados** - Significante melhora clínica e hemodinâmica, avaliada pelo cateter de Swan-Ganz. Aumento significativo do IC, com queda expressiva da RVS, RVP, sem causar hipotensão e ou taquiflaxia. Não houve aparecimento de efeitos colaterais graves que justificassem a interrupção do tratamento.

**Conclusão** - Este tipo de fármaco inodilatador pode e deve ser usado em fases agudas da descompensação cardíaca nestes pacientes.

**Palavras-chave:** insuficiência cardíaca, inotrópicos, milrinona

### Use of Milrinone in the Treatment of Acute Phase of Congestive Heart Failure

**Purpose** - To assess the hemodynamic effects of milrinone in a 48h intravenous infusion in patients with severe congestive heart failure (CHF) (NYHA class III or IV).

**Methods** - Forty patients with CHF were sequentially evaluated. Right heart catheterization was performed in order to measure, before and after administration of milrinone, several hemodynamic parameters (cardiac index, pulmonary wedge pressure, systemic and pulmonary vascular resistance).

**Results** - There was a significant improvement in hemodynamic parameters (cardiac index, cardiac output), and a decrease in systemic vascular resistance and pulmonary vascular resistance. Serious side effects were not observed in these patients.

**Conclusion** - These findings indicate that milrinone is effective in the treatment of deteriorating phases of CHF and suggest that milrinone should be used in these select patients.

**Key-words:** congestive heart failure, inotropics, milrinone

Arq Bras Cardiol, vol. 65 (n°3), 255-258, 1995

Sabe-se que a síndrome desiguada de insuficiência cardíaca congestiva (ICC) está presente em um número cada vez maior de portadores de doenças cardíacas de várias etiologias. Estima-se que mais de 2,5 milhões de americanos apresentam esta síndrome e que, anualmente, cerca de 400 a 500 mil novos casos são diagnosticados<sup>1,2</sup>. Estudos mostram que a ICC é a maior causa determinante das internações hospitalares, principalmente em pacientes idosos. Embora não se saiba a razão exata do aumento de sua incidência, acredita-se ser devido à maior longevidade dos pacientes, acometidos por um infarto do miocárdio, como também à redução na mortalidade de pacientes hipertensos, conseqüente a um maior controle dos níveis pressóricos<sup>3</sup>.

Nos pacientes em grau funcional (GF) III ou IV da

New York Heart Association (NYHA), a sobrevida em um ano está em torno de 40 a 50%, muitas vezes pior do que alguns tipos de doenças neoplásicas. Após o diagnóstico da ICC, existe um grande aumento na incidência de eventos mórbidos, que se associam a um comprometimento da qualidade de vida, como também a freqüentes internações hospitalares<sup>4</sup>.

Muitos portadores de cardiomiopatia de origem isquêmica ou não, apresentam durante sua evolução, períodos de agudização da ICC, apesar do tratamento clássico empregado, (diuréticos, compostos digitálicos, inibidores da enzima de conversão e vasodilatadores), necessitando de internação hospitalar para compensação do quadro com o uso de drogas vasodilatadoras e ou inotrópicos por via parenteral.

Este estudo foi realizado para se determinar a efetividade do uso de milrinona, agente inodilatador, intravenoso, a curto prazo nos portadores da ICC, GF III ou IV da NYHA.

A partir de 1978, surgiu uma nova classe de fármacos para o tratamento endovenoso da ICC. Trata-se das biperidinas, que se caracterizam por suas propriedades de inotropismo positivo e vasodilatação periférica, arterial e venosa (inodilatadores). Alguns estudos sugerem que esses fármacos também possuam propriedades luzitrópicas positivas (facilitam o relaxamento diastólico ventricular). O mecanismo de ação das biperidinas se dá através da inibição da isoenzima da fosfodiesterase tipo III, 0 que provoca um aumento no AMP-cíclico intracelular no miocárdio e no músculo liso vascular<sup>5</sup>. Seu efeito inodilatador é independente dos receptores b e do sistema Na-K-ATPase.

A milrinona é o segundo produto desta classe de medicamentos, sendo que, através de seus mecanismos de ação, aumenta o débito cardíaco, diminui a pressão capilar pulmonar (PCP), a resistência vascular sistêmica (RVS), a resistência vascular pulmonar (RVP), sem aumentar o consumo metabólico do miocárdio, e com um efeito mínimo sobre a frequência cardíaca (FC) e a pressão arterial (PA)<sup>6</sup>.

### Métodos

Estudo aberto, prospectivo, envolvendo 40 pacientes com ICC de grau funcional (GF) III ou IV da NYHA, tratados com milrinona por via endovenosa, com duração de 48h. A seleção dos pacientes foi realizada, respeitando-se os critérios de inclusão e exclusão do estudo.

Os critérios de inclusão foram: a) pacientes do sexo masculino ou feminino, exceto gestantes e lactentes; b) idade >18 anos; c) ICC grave, GF III ou IV da NYHA; d) ICC de etiologia isquêmica ou miocardiopatia congestiva; e) índice cardíaco <2,2 Vmin/m<sup>2</sup> e pressão capilar pulmonar >15mmHg; f) contagem de plaquetas >150.000/mm<sup>3</sup>. Os critérios de exclusão foram: a) ICC devida a valvopatias não corrigidas cirurgicamente, doença tireóidea não controlada, miocardite ativa; b) arritmias graves de difícil tratamento, flutter e/ou fibrilação atrial; c) fase aguda de infarto do miocárdio; d) insuficiência hepática grave, insuficiência renal com creatinina acima de 3,0mg/dl, doença pulmonar grave, aguda ou crônica; e) hipersensibilidade à milrinona ou aos bissulfitos.

Quanto ao plano de estudo, os pacientes foram hospitalizados, realizados história clínica, exame físico completo e exames complementares (radiografia de tórax, bioquímica sanguínea, contagem de plaquetas, creatinina, enzimas hepáticas, bilirrubinas totais, fosfatase alcalina, e eletrocardiograma (ECG). Introdução do cateter de Swan-Ganz para avaliação dos parâmetros hemodinâmicos: índice cardíaco (IC), pressão capilar pulmonar, pressão média do átrio direito, pressão sistólica e diastólica da artéria pulmonar. As avaliações hemodinâmicas foram realizadas nos períodos de 15min, 1h, 6h, 12h, 18h, 24h, 30h, 36h, 42h, 48h após

o bolus inicial da droga, que foi de 50mg/kg/min, intravenosa, lentamente, em cerca de 10min. A infusão intravenosa contínua foi de 0,50mcg/kg/min. Os diluentes utilizados para preparar as diluições foram: cloreto de sódio a 0,9% ou solução de glicose a 5%.

A resposta clínica foi avaliada 6h, 24h e 48h ou após o término da infusão, caso não coincidissem com um dos tempos mencionados.

Quanto à medicação concomitante, foram mantidas a nível constante, durante o estudo, as doses dos medicamentos que o paciente estivesse recebendo durante o tratamento com milrinona, com exceção das doses dos diuréticos, diminuídas nos casos de diurese excessiva ou risco de hipocalemia.

Na fase pós-tratamento, a análise laboratorial e o ECG foram repetidos após o término do tratamento com milrinona, conforme indicado na fase de pré-tratamento.

### Resultados

Foram analisados 40 portadores de ICC, GF III ou IV de NYHA, sendo 35 (87%) do sexo masculino e 5 (13%) do feminino, com idades variando de 32 a 71 (média 56,2) anos. Estavam em GF III 7/40 (18%) e em GF IV 33/40 (82%). Quanto à etiologia da ICC, 16/40 (40%) eram de origem isquêmica; 10/40 (25%) idiopática, 8/40 (20%) chagásica, 4/40 (10%) hipertensiva e 2/40 (5%) alcoólica (fig. 1).

Em relação ao uso da medicação prévia, usavam diuréticos 38/40 (98%); compostos digitálicos 36/40 (95%); inibidores de enzima conversora 30/40 (75%); espironolactona 10/40 (25%); nitratos 9/40 (22%); aspirina 5/40 (12%); amiodarona 5/40 (12%); aminofilina 4/40 (10%) (fig. 2).

Em relação à presença de arritmias, 65% dos pacientes já haviam apresentado extra-sístoles supraventriculares, ventriculares ou fibrilação atrial. Após a infusão da droga, 72% apresentaram as mesmas arritmias, com maior frequência, porém sem necessidade de suspensão da droga. Vale a pena salientar que em 8/40 (20%) dos pacientes que eram chagásicos, não houve aumento de incidência de arritmias, presentes em 75% destes, tan-

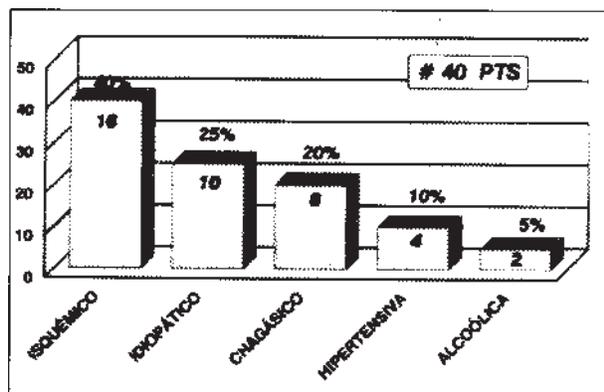


Fig. 1 - Fator etiológico básico do quadro de insuficiência cardíaca

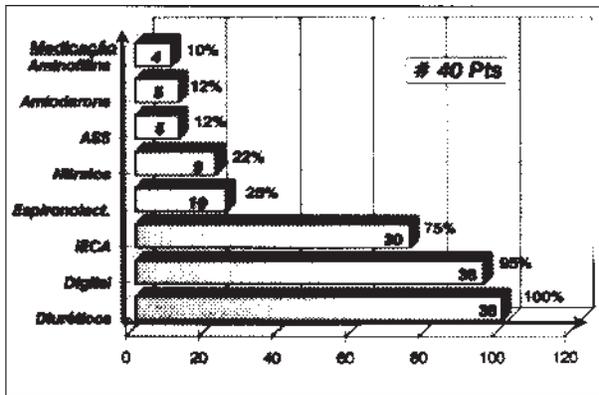


Fig. 2 - Medicação prévia usada pelos pacientes com insuficiência cardíaca congestiva. IECA - inibidor da enzima de conversão da angiotensina

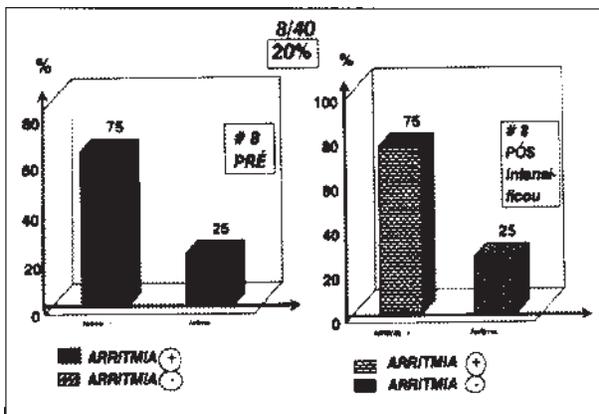


Fig. 3 - Incidência de arritmia no subgrupo de pacientes chagásicos pré e pos infusão da droga

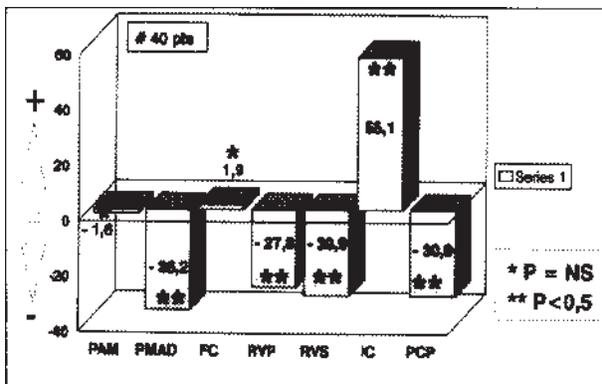


Fig. 4 - Variação percentual dos parâmetros analisados. PAM - pressão arterial média; PMAD - pressão média do átrio direito; FC - frequência cardíaca; RVP - resistência vascular pulmonar; RVS - resistência vascular sistêmica; IC - índice cardíaco; PCP - pressão capilar pulmonar

to no período pré-infusão da droga, como após a sua administração (fig. 3).

Em relação aos parâmetros clínicos, foram divididos de modo subjetivo, em 4 grupos: piora dos sintomas 0/40 (0%); melhora moderada em 70%; melhora expressiva em 30%. Em relação aos parâmetros hemodinâmicos, avaliados pelo cateter de Swan-Ganz,

Tabela I - Variações dos parâmetros hemodinâmicos

Nº=40	PAM	PMAD*	PCP*	IC*	RVP*	RVS*
PRÉ	92	12	26	1,8	508	3.571
15 min	91	8	19	2,9	334	2.376
30min	90	8	19	2,7	380	2.519
6h	91	9	18	2,6	310	2.444
24h	88	8	18	2,9	317	2.328
48h	91	8	18	2,8	366	2.466

PAM - pressão arterial média (mmHg); PMAD - pressão média de átrio direito (mmHg); RVP - resistência vascular pulmonar; PCP - pressão capilar pulmonar (mmHg); IC - índice cardíaco (l/min/m<sup>2</sup>); RVP - resistência vascular pulmonar (dina/s/cm<sup>5</sup>); RVS - resistência vascular sistêmica (dina/s/cm<sup>5</sup>); \* variação significativa do ponto de vista estatístico.

Tabela II - Variáveis laboratoriais pré e durante infusão

	Pré	Pós	Variação %
Plaquetas	248,3	217,4	-12,4
Fosfatase alcalina	179,8	187,5	+4,2
TGO	16,4	18,6	+13,4
TGP	18,6	18,2	-2,1
Creatinina	1,03	0,93	-9,5

TGO - transaminase glutâmica-oxaloacética, TGP - transaminase glutâmica-pirúvica

obtiveram-se as variações apresentadas na tabela I, onde se verifica uma significativa melhora da PCP, IC, RVP e RVS e pressão média do átrio direito, sem alterar significativamente os níveis da PA média. Em relação à variação percentual de cada parâmetro analisado observou-se: queda de 1,6% da PA média; 36,2% da pressão média de átrio direito; 27,8% da RVP; 30% da RVS; 30% da PCP; elevação de 1,9% da FC; 55,1% do IC, (fig. 4). Quanto às alterações laboratoriais, ao se comparar os valores pré-infusão da droga e 48h após o início da infusão do medicamento, observou-se: queda de 12,4% do número de plaquetas; redução de 9,5% dos níveis de creatinina sérica; redução de 2,1% transaminase glutâmica-pirúvica; elevação de 4,2% nos níveis da fosfatase alcalina, e elevação de 13,4% nos níveis da transaminase glutâmica-oxaloacética (tab. II).

Em relação aos efeitos colaterais, não houve reações adversas sérias que justificassem a interrupção do tratamento. Dois pacientes 2/40 (5%) apresentaram rash cutâneo, de moderada intensidade.

## Discussão

A terapêutica da insuficiência cardíaca aguda exige a administração de agentes vasodilatadores intravenosos, agentes inotrópicos intravenosos ou ambos. A terapêutica vasodilatadora é comprovadamente eficaz em pacientes com descompensação ventricular esquerda aguda. Nestes casos a administração de nitroprussiato de sódio, geralmente, associa-se a melhora clínica do paciente. Sua complicação mais freqüente seria a

hipotensão. Outros dois agentes intravenosos simpatomiméticos, a dopamina e dobutamina também são usados freqüentemente e têm eficácia comprovada no tratamento a curto prazo da insuficiência cardíaca aguda<sup>7,8</sup>. Em termos gerais, a dobutamina parece ser preferível à dopamina no tratamento da insuficiência cardíaca severa, especialmente em pacientes com taquicardia sinusal que não estejam hipotensos. Entretanto, devido a maior eficácia vasoconstritora, a dopamina pode ser o agente simpatomimético mais indicado para pacientes com insuficiência cardíaca e hipotensos. Os efeitos hemodinamicos dos inibidores da fosfodiesterase (amrinona, milrinona) ocorrem de várias formas, semelhantes aos de uma combinação de dobutamina com nitroprussiato de sódio. Em outras palavras, os inibidores da fosfodiesterase combinam em um único agente efeitos inotrópicos positivos e vasodilatação direta, tanto arterial (sistêmica e pulmonar) quanto venosa<sup>9,10</sup>. Os efeitos de vasodilatação produzidos pelos inibidores da fosfodiesterase, tendem a contrabalançar os efeitos de uma ação inotrópica positiva sobre a demanda miocárdica de oxigênio, resultando em melhor débito cardíaco, com alterações mínimas no consumo miocárdico de oxigênio. Ao contrário do que acontece com a dopamina e a dobutamina, a ação dos inibidores da PDE praticamente não é afetada pela redução ou dissociação dos receptores  $\beta$ -adrenérgicos; além disso, esses agentes não apresentam qualquer taquifilaxia. Neste estudo em particular, a milrinona mostrou ser uma droga de grande utilidade para uso a curto prazo, na compensação da ICC. Proporcionou uma significativa melhora do IC, queda da RVP e RVS, sem causar hipotensão e ou taquifilaxia. Não aumentou de modo significativo, a incidência de arritmias supraventriculares ou ventriculares, mesmo nos subgrupos de pacientes com

miocardiopatia isquêmica e/ou chagásica. Do ponto de vista laboratorial, causou discreta plaquetopenia, sem evidências de sangramento clinicamente detectável. Não apresentou efeitos colaterais significativos que justificassem a interrupção da droga.

Concluindo, a milrinona pode e deve ser usada muitas vezes como primeira opção em infusão intravenosa a curto prazo, em pacientes com crises de agudização da ICC que necessitam de internação hospitalar, para compensação do quadro, sem causar efeitos colaterais significativos.

## Referências

1. Kannel WB - Epidemiological aspects of heart failure. *Cardiol Clin* 1989; 7:1-9.
2. Kannel WB, Belanger AJ - Epidemiology of heart failure. *Am Heart J* 1991; 121:951.
3. Schocken DD, Arrieta MI, Leaveajon PE - Prevalence and mortality rate of congestive heart failure in the United States. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 301-6.
4. Kannel WB, Plehu JF, Cuppler LA - Cardiac failure and sudden death in the Framingham study. *Am Heart J* 1988; 115: 869-75.
5. Bianco RD - Acute positive inotropic intervention: the phosphodiesterase inhibitions. *Am Heart J* 1991; 121: 1371.
6. Brecker SDJ, Xiao B, Mbaissouroum - Effects of intravenous milrinone on left ventricular function in ischemic and idinpathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1993; 71: 203.
7. Leiel CV, Heban PT, Huss P - Comparative systemic and regional effects of dopamine and dobutamine in patients with cardiomyopathic heart failure. *Circulation* 1978; 58: 466-75.
8. Van Trig P, Spray TL, Pasque MK - The comparative effects of dopamine and dobutamine on ventricular mechanics after coronary artery bypass grafting: a pressure - dimension analysis. *Circulation* 1984; 70(suppl I):I-112-I-17.
9. Benotti JR, McCue JE, Alpert JS - Comparative vasoactive therapy for heart failure. *Am J Cardiol* 1985; 56: 19B-24B.
10. Monrad ES, Bain DS, Smith HS - Milrinane, dobutamine and nitroprusside, comparative effects on hemodynamics and myocardil energetics in patients with severe congestive heart failure. *Circulation* 1986; 73(suppl III):III-168-III-74.