

## EMPREGO DE DROGAS VASOATIVAS NO MANEJO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA DESCOMPENSADA

Fábio Vilas-Boas

Doutor em Cardiologia pela FMUSP  
Médico Assistente da Clínica de Insuficiência Cardíaca do  
Hospital Santa Izabel – Sta. Casa de Misericórdia (BA)

Médico Assistente do Serviço de Cardiologia do Hospital Aliança – Bahia

Presidente do Grupo de Estudos de Insuficiência Cardíaca Sociedade Brasileira de Cardiologia

### Endereço para Correspondência:

Fábio Vilas-Boas  
Hospital Aliança – Serviço de Cardiologia  
Av. Juracy Magalhães Jr., 2096/109  
Salvador – BA. 41.920-900  
Email: fabiovboas@cardiol.br

### I. Introdução

Insuficiência cardíaca (IC) descompensada é uma das principais causas de internação hospitalar em todo o mundo e é responsável por grande parte dos gastos de saúde pública.<sup>1</sup>

O termo “insuficiência cardíaca descompensada” é amplo e envolve, pelo menos, duas categorias: IC aguda e IC crônica, agudamente descompensada. Insuficiência cardíaca aguda, de modo mais comum, apresenta-se como complicação de dano miocárdico agudo, como nas situações pós-IAM ou rupturas valvares ou de septo interventricular, que determinam aumento rápido das pressões intraventriculares e conseqüente edema agudo de pulmão. O tratamento desses pacientes é dirigido primeiro à causa subjacente e associado à terapia concomitante para melhorar a performance cardíaca, reduzir as pressões de enchimento e o stress de parede. O tratamento para reduzir esses sintomas pode incluir tentativas de maximizar a perfusão coronariana (trombólise, angioplastia primária ou revascularização cirúrgica), corrigir cirurgicamente uma nova lesão valvar e/ou instituir terapia agressiva para hipertensão.

Por outro lado, pacientes com insuficiência cardíaca crônica (ICC), descompensada de modo agudo, secundária a disfunção ventricular esquerda sistólica, tratados com inibidores da enzima conversora de angiotensina, digoxina, diuréticos e beta-bloqueadores são uma entidade clínica mais comumente vista e com diretrizes de tratamento recém desenvolvidas<sup>2</sup>.

Com a melhor compreensão dos mecanismos fisiopatológicos da remodelação ventricular, o direcionamento do desenvolvimento de novas moléculas e compostos farmacológicos tem sido feito no sentido de buscar atender a demandas não completamente satisfeitas, respeitando a fisiopatologia da síndrome e a fisiologia celular do cardiomiócito<sup>3</sup>. Em função disso, novos agentes têm sido desenvolvidos para o tratamento dos episódios de descompensação aguda de IC, com a peculiaridade de apresentarem efeitos mais amplos que os apenas hemodinâmicos.<sup>4 5</sup>

Discutiremos, neste capítulo, o emprego de drogas vasoativas (inotrópicos, vasodilatadores e vasopressores) e o racional para o seu emprego no tratamento das diferentes formas de IC descompensada.

### II. Tratamento intravenoso da insuficiência cardíaca descompensada

Pacientes ambulatoriais com ICC recebem como tratamento padrão digitálicos, diuréticos, inibidores da ECA, betabloqueadores e, de modo eventual, antagonistas da aldosterona. Potenciais abordagens a serem discutidas para pacientes internados por descompensações incluem (a) instalação de catéter de artéria pulmonar (Swan-Ganz) para monitorização hemodinâmica invasiva, (b) drogas vasoativas, (c) terapia inotrópica e (d) dispositivos de circulação assistida<sup>6</sup>.

Quando ocorre descompensação e o paciente precisa ser internado, é comum o tratamento com inotrópicos intravenosos.<sup>7</sup> O emprego precoce de terapia inotrópica naqueles que se apresentam em baixo débito é importante, pois esses agentes estabilizam os pacientes hemodinamicamente, aumentam a perfusão de órgãos e podem reduzir a duração da internação hospitalar (tabela 1). Com freqüência, o objetivo dessa terapia é reverter a síndrome de baixo débito ou auxiliar na diurese. Outras vezes, essas drogas são utilizadas para atenuar danos teciduais ou melhorar a perfusão renal.

Um aspecto que merece ser ressaltado é o fato de que muitos pacientes que se apresentam descompensados, mas clinicamente sem evidências de baixo débito, podem estar sofrendo de má perfusão sistêmica, ainda que oculta. Essa situação é mais comum em pacientes crônicos do que em agudos. As razões para esse mascaramento não são muito claras, mas envolvem sobretudo um estado de adaptação crônica ao baixo débito, com ativação de mecanismos compensadores, que fazem com que agravamentos da síndrome de baixo débito sejam menos facilmente percebidas. As conseqüências desse estado de baixo débito “compensado” para o organismo são devastadoras, incluindo piora da função hepática (por lesão isquêmica), piora da função renal (necrose tubular) e maior ativação pró-inflamatória devido à má perfusão intestinal e periférica.

Em função de todos os fatores descritos, uma estratégia que reverte de maneira aguda quadro de baixo débito, manifesto ou oculto, teoricamente resultaria em recuperação orgânica mais precoce, na presença de descompensação clínica. Essa estratégia pode ser

implementada de três formas: diminuindo a resistência vascular sistêmica, por meio do emprego de vasodilatadores, ou aumentando a contratilidade miocárdica, com agentes inotrópicos, ou ambos.

## A. Vasodilatadores intravenosos e monitorização hemodinâmica invasiva:

O emprego de vasodilatadores (nitroglicerina, nitroprussiato de sódio) é limitado pela pressão arterial inicial e não pode ser utilizado em pacientes em choque, razão pela qual, muitas vezes, requerem intubação em ambiente de terapia intensiva. Para se obter o máximo de benefício do tratamento com esses agentes é necessário instalar cateter de monitorização hemodinâmica invasiva (Swan-Ganz) e acompanhar de perto a evolução do tratamento.

### a) Emprego rotineiro de monitorização hemodinâmica invasiva:

O emprego rotineiro de monitorização de pressões pulmonares com cateter de Swan-Ganz tem sido proposto como uma abordagem mais segura e eficaz no manejo de episódios de descompensação<sup>9</sup>. Nesse tipo de tratamento, os pacientes são tratados invasivamente com o implante de cateter de Swan-Ganz em artéria pulmonar, seguido de administração de nitroprussiato de sódio e diuréticos, em doses suficientes para normalizar a pressão capilar pulmonar e a resistência vascular periférica. Após obtenção de parâmetros hemodinâmicos ótimos, as drogas intravenosas são reduzidas de maneira progressiva, ao tempo em que são introduzidos vasodilatadores, inibidores da ECA e diuréticos por via oral. São definidos parâmetros de acompanhamento e monitorização ambulatorial e os pacientes recebem alta. Essa estratégia nunca tinha sido testada quanto a sua segurança em ensaios clínicos e havia razões para se crer em potenciais eventos adversos associados ao emprego do cateter de Swan-Ganz.<sup>10 23 abaixo</sup> O ensaio clínico que veio responder a essa questão foi o ESCAPE (Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterisation Effectiveness), que demonstrou que a estratégia de uso rotineiro de Swan-Ganz não traz qualquer vantagem sobre o manejo guiado pela avaliação clínica à beira do leito.<sup>11</sup> Isso não quer dizer que o emprego de monitorização hemodinâmica esteja proscrito, mas que o uso rotineiro não deve mais fazer parte da prática médica. O uso eventual, em casos selecionados, em que a avaliação clínica não permite compreensão mais acurada do estado hemodinâmico do paciente, permanece recomendado, devendo se atentar para os cuidados necessários em relação ao manejo antisséptico e à retirada do cateter o mais breve possível.

### b) Nitroglicerina:

A nitroglicerina é um vasodilatador arterial e venoso direto, agindo pelo aumento do GMPc intracelular. Em doses baixas, tem efeito venodilatador predominante, sendo seu efeito vasodilatador arterial observado com doses maiores. No Brasil, tem sido limitada ao tratamento da insuficiência cardíaca de etiologia isquêmica, situação na qual é útil tanto pela diminuição da congestão pulmonar, quanto pelo aumento do fluxo sanguíneo coronariano. A dose inicial é de 0,5mg/Kg/min, podendo ser aumentada a cada 5min, até controle dos sintomas ou efeitos colaterais limitantes. Não deve ser utilizada em pacientes com hipotensão ou com infarto de ventrículo direito. Não há evidências científicas construídas em ensaios clínicos randomizados que demonstrem o seu benefício em desfechos clinicamente relevantes, porém a prática clínica consagrou o seu uso, que é recomendado na situação específica acima, com base em opiniões de especialistas.

### c) Nitroprussiato de sódio:

O nitroprussiato de sódio é um agente vasodilatador mais potente que a nitroglicerina, mas que também é muito pouco estudado nesse contexto e, da mesma forma, não dispõe de ensaios clínicos que provem a sua segurança ou eficácia. É útil, em especial, no controle da insuficiência cardíaca na vigência de hipertensão arterial e/ou insuficiência mitral ou aórtica. Em pequenos estudos com desfecho hemodinâmico, tem sido demonstrado como capaz de melhorar o desempenho ventricular esquerdo, tendo também efeito vasodilatador arterial pulmonar, diminuindo a pós-carga ventricular direita. Deve ser utilizado com cautela em pacientes com disfunção renal e/ou hepática

pelo risco de toxicidade por tiocianeto. A dose inicial é de 0,2mg/Kg/minuto, titulada e intervalos de 5min, até melhora hemodinâmica.

## d) Nesiritide: peptídeo natriurético (BNP) intravenoso

Nesiritide é a forma intravenosa do peptídeo natriurético do tipo B (BNP), desenvolvida para o tratamento da insuficiência cardíaca descompensada. Seu efeito por via parenteral se faz por meio da estimulação do GMPc, causando vasodilatação balanceada arterial e venosa, podendo levar a modulação favorável da ativação neuro-humoral, natriurese e diurese.<sup>12 13</sup>

Seu emprego clínico teve início em 2001, nos EUA, representando hoje quase 10% dos casos de IC descompensada naquele país. Ensaios clínicos iniciais revelaram perfil de segurança superior, comparado à dobutamina, quando analisada a incidência de arritmias ventriculares.<sup>14</sup> Ao contrário da nitroglicerina e nitroprussiato de sódio, que necessitam monitorização hemodinâmica contínua, nesiritide parece ser seguro na utilização no ambiente fora da UTI. A sua eficácia em reduzir a pressão capilar pulmonar de maneira rápida e melhorar sintomas, quando comparada com nitroglicerina, foi demonstrada recentemente, embora à custa de episódios de hipotensão mais prolongados<sup>15</sup>.

Os efeitos de proteção renal atribuídos ao nesiritide são controversos, havendo evidências recentes de ausência de aumento de fluxo glomerular, fluxo urinário ou fração de excreção de sódio<sup>16</sup>. Em função de um dos seus mecanismos de ação se fazer pelo aumento do tônus do esfíncter pós-capilar, questionamentos têm sido feitos sobre a real segurança desse fármaco.

Vários ensaios clínicos de tamanho médio, com desfechos substitutos, têm demonstrado que nesiritide é eficaz em melhorar diferentes variáveis do paciente com IC descompensada. No entanto, nenhum ensaio clínico randomizado, com poder apropriado, foi realizado até o momento para provar em definitivo seus efeitos na sobrevida. Recentemente, uma metanálise realizada com base em dados disponíveis no site do FDA americano e em artigos apresentados e publicados, demonstrou uma associação entre diferentes doses empregadas de nesiritide e piora da função renal. Dada a associação existente entre piora de função renal e mortalidade em IC descompensada, essa metanálise chama a atenção para a necessidade de um ensaio clínico randomizado, de tamanho amostral adequado, para demonstrar sua segurança.<sup>17</sup> De fato, esse estudo está em andamento na Europa, com previsão de conclusão em 2006.

Embora ainda não esteja disponível para uso clínico no Brasil, nesiritide é uma nova opção terapêutica para pacientes com IC descompensada e congestão sistêmica, sem hipotensão e que necessitam internação hospitalar. Sua introdução no mercado nacional está prevista para 2006 e virá somar-se ao armamentário existente, contribuindo para o melhor manejo desses pacientes.

1. Cleland JG, Gemmell I, Khand A, Boddy A. Is the prognosis of heart failure improving? *Eur J Heart Fail* 1999; 1: 229–41.

2. Bocchi EA, Vilas-Boas F, Clausell N et al. I Latin American Guidelines for the treatment of decompensated heart failure. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 2005. In press.

3. Packer M. The search for the ideal positive inotropic agent. *N Engl J Med*. 1993;329:201–202.

4. Holubarsch C. New inotropic concepts: rationale for and differences between calcium sensitizers and phosphodiesterase inhibitors. *Cardiology* 1997;88 (suppl 2):12–20.

5. Jaagosild P, Dawson NV, Thomas C, et al. Outcomes of acute exacerbation of severe congestive heart failure: quality of life, resource use, and survival. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1081–89.

6. Stevenson LW, Colucci WS. Management of patients hospitalized with heart failure. In: Smith TW, ed. *Cardiovascular Therapeutics*. Philadelphia, Penna: Saunders; 1996:199–209.

7. Leier CV, Binkley PF. Parenteral inotropic support for advanced congestive heart failure. *Prog Cardiovasc Dis*. 1998;41:207–224.

8. Steimle AE, Stevenson LW, Chelinsky-Fallick C, et al. Sustained hemodynamic efficacy of therapy tailored to reduce filling pressures in survivors with advanced heart failure. *Circulation* 1997; 96:1165-72.

9. Rohde LE, Furian T, Campos C, Biolo A, Rabelo E, Foppa M, Clausell N. Implications of the hemodynamic optimization approach guided by right heart catheterization in patients with severe heart failure. *Arq Bras Cardiol.* 2002;78(3):261-6.

10. Chornow B. Pulmonary artery flotation catheters: A statement by the American College of Chest Physicians and the American Thoracic Society. *Chest* 1997;111:261.

11. Shah M et al. Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness (ESCAPE trial). American Heart Association Scientific Sessions 2004. *Circulation* 2004 (mar).

12. Colucci WS, Elkayam U, Horton DP, et al. Intravenous nesiritide, a natriuretic peptide, in the treatment of decompensated congestive heart failure. Nesiritide Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:246-53.

13. Marcus LS, Hart D, Packer M, et al. Hemodynamic and renal excretory effects of human brain natriuretic peptide infusion in patients with congestive heart failure. A double-blind, placebo-controlled, randomised crossover trial. *Circulation* 1996;94:3184-9.

14. Silver MA, Horton DP, Ghali JK, Elkayam U. Effect of Nesiritide Versus Dobutamine on Short-Term Outcomes in the Treatment of Patients With Acutely Decompensated Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:798-803

15. The VMAC investigators. Intravenous Nesiritide vs nitroglycerin for the treatment of decompensated congestive heart failure. *JAMA* 2002;287:1531-1540.

16. Wang DJ, Dowling TC, Meadows D, Ayala T, Marshall J, Minshall S, Greenberg N, Thattassery E, Fisher ML, Rao K, Gottlieb SS. Nesiritide does not improve renal function in patients with chronic heart failure and worsening serum creatinine. *Circulation.* 2004;110:1620-1625.

17. Sackner-Bernstein JD, Skopicki HA, Aaronson KD. Risk of worsening renal function with Nesiritide in patients with acutely decompensated heart failure. *Circulation.* 2005;111:1487-1491.

Tabela 2. Efeitos Hemodinâmicos dos Agentes Vasodilatadores

Agente	DC	PCP	PA	FC	Arritmia	Início de ação	Duração do efeito	Diurese
Nitroglicerina	#	↓↓	↓↓	#	Nº o	Rápido	Curta Duração	# Indireto
Nitroprussiato de Sódio	##	↓↓↓	↓↓↓	#	Nº o	Rápido	Curta Duração	# Indireto
Nesiritide	Nº o	↓↓↓	↓↓	Nº o	Nº o	Rápido	Curta duração	# Direto

DC= Débito Cardíaco; PCP= Pressão Capilar Pulmonar; PA = Pressão Arterial Sistólica; FC = Freqüência Cardíaca

## B) Agentes inotrópicos

Os agentes inotrópicos podem ser utilizados, mesmo na presença de níveis pressóricos mais baixos e, por isso, não necessitam controle rigoroso da PA, com intubação em UTI. As indicações gerais do seu emprego estão na tabela 1.

Infelizmente, até pouco tempo, todos os agentes inotrópicos disponíveis dependiam do aumento do influxo celular de cálcio para exercerem os seus efeitos. Em função dos resultados adversos relacionados a esse mecanismo de ação, os agentes inotrópicos passaram a ser utilizados apenas quando todas as tentativas de estabilização clínica haviam falhado. Esse panorama só mudou com o surgimento dos novos inotrópicos que utilizam mecanismos de ação diferenciados.

Com base nos seus mecanismos de ação e na relação com o influxo de cálcio, os agentes inotrópicos podem ser divididos em duas classes: (1) agentes que aumentam o cálcio intracelular e (2) agentes sensibilizadores do cálcio.

Tabela 1. Terapia inotrópica endovenosa: indicações gerais

• Suporte hemodinâmico por curto prazo para insuficiência cardíaca descompensada
• Suporte hemodinâmico por curto prazo para procedimentos diagnósticos ou cirúrgicos maiores em pacientes com ICC
• Ponte farmacológica para transplante cardíaco, revascularização, substituição valvar ou dispositivos de circulação assistida

## 1) Agentes que aumentam o cálcio intracelular

Essa classe é representada pelos agentes que estimulam receptores beta-adrenérgicos (dopamina e dobutamina) e pelos inibidores de fosfodiesterase (milrinona). Os agentes agonistas beta-adrenérgicos estimulam os beta-receptores do coração a aumentarem os níveis do segundo mensageiro AMP cíclico (AMPC), gerando assim o sinal para elevação do cálcio intracelular; a elevação do cálcio produz efeito inotrópico positivo. Os inibidores de fosfodiesterase operam em nível pós-receptor, inibindo a enzima responsável pela degradação do AMPC, e assim permitindo maior influxo de cálcio no miócito, com conseqüente aumento da contratilidade.

Em função das características acima, essas drogas são comumente associadas a efeitos adversos: maior consumo miocárdico de oxigênio, maior incidência de arritmias no curto prazo e maior mortalidade no emprego em longo prazo.<sup>1, 2, 3</sup>

### a) Dobutamina

Deve ser reservada para o tratamento de pacientes em choque cardiogênico, isolada ou em associação a dopamina ou noradrenalina, sendo, estas duas últimas, drogas utilizadas na vigência de hipotensão refratária. Embora as evidências sugiram de maneira clara um efeito tóxico da dobutamina sobre o cardiomiócito<sup>2,4</sup>, essa droga tem sido largamente utilizada em nosso meio. Possíveis razões para o emprego indiscriminado de uma terapia cujas evidências apontam para o seu malefício incluem: 1) eficácia hemodinâmica comprovada em curto prazo: a dobutamina é capaz de elevar o débito cardíaco, de forma dose dependente, apesar de não haver qualquer demonstração científica de correlação entre a melhora hemodinâmica e a melhora de desfechos clínicos sólidos (mortalidade, reinternação); 2) os médicos se sentem sensibilizados em adotar uma estratégia que garanta "parâmetros otimizados", sem levar em consideração que a chamada "otimização hemodinâmica" não está associada a qualquer tipo de melhora clínica nem redução de desfechos<sup>5 6</sup>; 3) comodidade posológica: o emprego de uma droga bem conhecida, que não afeta a pressão arterial e garante bons "números" na aquisição básica de dados vitais, requer menor nível de monitorização e transmite segurança à equipe médica e de enfermagem envolvida nos cuidados imediatos. Todos esses aspectos não parecem fortes o suficiente para justificar o emprego de uma estratégia que traz benefícios apenas no curtíssimo prazo e que pode levar a conseqüências graves na evolução da doença, no curto e médio prazos. Recentemente, uma metanálise demonstrou a associação entre o emprego de dobutamina e maior mortalidade em pacientes com IC descompensada.<sup>7</sup>

Entretanto, exigem situações clínicas em que o emprego desse fármaco se faz indispensável. Em pacientes com choque cardiogênico e hipotensão, quando não é possível utilizar outros agentes, o emprego de dobutamina, por não induzir à hipotensão adicional, é opção inicial de escolha. Tão logo o paciente esteja estabilizado, o desmame de dobutamina deve ser iniciado (tabela 3, figura 1). As doses utilizadas de dobutamina são de 2 – 20 mcg/kg/min, em infusão contínua. Taquifíaxia é esperada após 48h de infusão. O principal efeito colateral é taquicardia, mas cuidados devem ser tomados quanto ao desencadeamento de arritmias ventriculares e/ou fibrilação atrial, dois efeitos adversos comuns.

### b) Milrinona

Tem sido cada vez menos utilizada em todo o mundo. No Brasil, seu emprego nunca foi muito amplo, possivelmente por ter sido tornada disponível no comércio após publicação de farta literatura com resultados adversos sobre o emprego dos inibidores de fosfodiesterase.<sup>8</sup> No entanto, milrinona parece ser atraente para emprego em pacientes com ICC descompensada e baixo débito, na vigência do emprego de betabloqueadores. Devido ao seu efeito vasodilatador periférico, não deve ser empregada na presença de hipotensão importante ou choque cardiogênico.

## 2) Sensibilizadores de cálcio

Essa é uma nova classe terapêutica para o tratamento da insuficiência cardíaca descompensada. Esses agentes exercem sua ação inotrópica, aumentando a sensibilidade da troponina-C ao cálcio já disponível no citoplasma, ao invés de sobrecarregar a célula com

cálcio adicional<sup>9</sup>. Dessa forma, não estão envolvidos no aumento do consumo de oxigênio e os substratos energéticos têm maior probabilidade de serem preservados<sup>10</sup>. O efeito resultante é um aumento na força contrátil para uma mesma concentração de cálcio. Os representantes desta classe são o pimobendan e o levosimendan.

## a) Pimobendan

Esse agente exerce suas ações inotrópicas tanto como inibidor de fosfodiesterase como sensibilizador de cálcio. Seus efeitos sensibilizadores de cálcio são mediados pelo aumento da afinidade dos sítios de ligação do cálcio na troponina C.<sup>11, 12</sup>

## b) Levosimendan

O levosimendan é um fármaco com mecanismo de ação duplo<sup>13</sup>. Exerce seus efeitos tanto via sensibilização de cálcio (inotropismo), quanto pela ativação de canais de potássio ATP dependentes (vasodilatação pulmonar, coronariana e periférica). Possui efeito inibidor de fosfodiesterase apenas em altas concentrações, não utilizadas na prática clínica. Seu efeito sensibilizador de cálcio ocorre mediante estabilização de mudanças conformacionais na troponina C, induzidas pelo cálcio.<sup>37</sup>

O seu potencial de melhorar as condições clínicas e hemodinâmicas dos pacientes a um custo metabólico e celular modesto, sem aumentar a incidência de arritmias nem o consumo miocárdico de oxigênio, torna-o atraente para emprego em uma ampla gama de pacientes.<sup>14, 15</sup> Diferente dos agentes beta-agonistas e inibidores da fosfodiesterase, levosimendan não aumenta o AMPc ou as concentrações de cálcio citoplasmático, ações essas consideradas contrárias à sobrevida celular, tanto no curto como no longo prazo. Entretanto, melhora a contratilidade miocárdica e a hemodinâmica em um grau comparável ao observado com beta-agonistas e inibidores de fosfodiesterase<sup>16, 17, 18</sup>.

Levosimendan possui também ação vasodilatadora como resultado da ativação de canais de potássio ATP dependentes, causando vasodilatação coronariana, pulmonar e periférica. Tratar a hipertensão pulmonar associada à ICC descompensada também é um objetivo fundamental. É importante aliviar a sobrecarga ao ventrículo direito e o levosimendan é eficaz em reduzir a resistência vascular pulmonar e a pressão capilar pulmonar.<sup>34, 37</sup>

Devido ao sítio de ação pós-beta-receptor, não é associado a problemas de dessensibilização (taquifilaxia) que são vistos com os agentes inotrópicos beta-adrenérgicos. Uma outra vantagem do emprego de levosimendan em pacientes com ICC descompensada é a preservação do seu efeito inotrópico na presença de tratamento com betabloqueador. Betabloqueadores são hoje recomendados para o tratamento crônico de quase todos os pacientes com ICC. Por consequência, cada vez mais pacientes que se apresentam descompensados, necessitando internação, estão em uso desses agentes. A escolha do agente inotrópico, diante de um paciente em uso crônico de betabloqueador, deve ser ditada pela compreensão dos mecanismos de ação dessas drogas. Pelas razões descritas, doses muito elevadas de dobutamina são necessárias para sobrepor os efeitos do tratamento betabloqueador. Essas doses elevadas podem ter efeitos arritmogênicos significativos. Pelo fato de agir em nível pós-receptor, retendo completamente seus efeitos hemodinâmicos, na presença de betabloqueio, levosimendan pode ser opção melhor nessa situação. De fato, evidências experimentais<sup>19</sup>, comprovadas clinicamente<sup>20</sup>, fornecem evidências substanciais de que, na presença de betabloqueador, os efeitos hemodinâmicos do levosimendan estão potencializados, enquanto os da dobutamina estão deprimidos.<sup>21</sup> Em estudo randomizado e controlado contra dobutamina (LIDO)<sup>37</sup> em pacientes com insuficiência cardíaca descompensada, o grupo que fez uso de levosimendan atingiu os desfechos hemodinâmicos pré-definidos mais freqüentemente do que o grupo controle com dobutamina. Quando foram analisados os critérios de melhora sintomática, levosimendan foi tão eficaz quanto a dobutamina em oferecer melhora sintomática e esteve associado a menor mortalidade aos 30 dias, efeito esse que permaneceu aos 180 dias. Os achados de redução de mortalidade do estudo LIDO devem ser analisados no contexto da terapêutica que foi utilizada no grupo controle. É possível que o aparente benefício de sobrevida seja devido não a uma propriedade específica do levosimendan, mas ao efeito deletério da dobutamina na sobrevida dos pacientes tratados. No contexto de insuficiência cardíaca pós-IAM, levosimendan não se associou a isquemia ou hipotensão significativa e foi mais seguro que placebo

em prevenir morte ou piora da ICC nas primeiras 6 a 24h.<sup>22</sup> Estudo concluído recentemente avaliou levosimendan em comparação a dobutamina e placebo, tendo sido interrompido após inclusão de cerca de 50% do número de pacientes inicialmente previsto, devido a excesso de mortalidade no grupo que fazia uso de dobutamina. Nesse estudo, levosimendan esteve associada à redução de risco relativo de morte de 53%, em comparação com dobutamina, e 26% com placebo, sugerindo efeito protetor específico da droga (figura 1).<sup>23</sup>

1. Dies F, Krell MJ, Whitlow P, et al. Intermittent dobutamine in ambulatory outpatients with chronic cardiac failure. *Circulation* 1986;74: II-38.

2. Hampton JR, van Veldhuisen DJ, Kleber FX, et al. Randomised study of effect of ibopamine on survival in patients with advanced severe failure: Second Prospective Randomised Study of Ibopamine on Mortality and Efficacy (PRIME II). *Lancet* 1997; 349: 971-77.

3. Capomolla S, Febo O, Opasich C et al. Chronic infusion of dobutamine and nitroprusside in patients with end-stage heart failure awaiting heart transplantation: safety and clinical outcome. *Eur J Heart Fail* 2001;3(5):601-10

4. Cody RJ. Do positive inotropic agents adversely affect the survival of patients with chronic congestive heart failure?, I: introduction. *J Am Coll Cardiol.* 1988;12:559-561.

5. Hayes MA, Timmins AC, Yau EHS, Palazzo M, Hinds CJ, Watson D. Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N Engl J Med* 1994;330:1717-22.

6. Connors AFJ, Speroff T, Dawson NV, et al. The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically ill patients. *JAMA* 1996; 276:889-97.

7. Thackray S, Eastaugh J, Freemantle N, Cleland JGF. The effectiveness and relative effectiveness of intravenous inotropic drugs acting through the adrenergic pathway in patients with heart failure: a meta-regression analysis. *Eur J Heart Fail* 2002;4(4):515-29.

8. Cuffe MS, Califf RM, Adams KF et al. Short term intravenous milrinone for acute exacerbation of chronic heart failure. A randomized controlled trial. *JAMA* 2002;287:1541-47.

9. Levijoki J, Pollesello P, Kaivola J, et al. Further evidence for the cardiac troponin C mediated calcium sensitization by levosimendan: structure-response and binding analysis with analogs of levosimendan. *J Mol Cell Cardiol* 2000;32:479-91.

10. Michaels AD, McKeown B, Kostal M, Vakharia KT, Jordan MV, Gerber IL, Foster E, Chatterjee K. Effects of Intravenous Levosimendan on Human Coronary Vasomotor Regulation, Left Ventricular Wall Stress, and Myocardial Oxygen Uptake. *Circulation.* 2005;111:1504-1509.

11. Lubsen J, Just H, Hjalmarsson AC, et al. Effect of pimobendan on exercise capacity in patients with heart failure: main results from the Pimobendan in Congestive Heart Failure (PICO) trial. *Heart* 1996; 76:223-31.

12. Pagel PS, Hettrick DA, Warltier DC. Influence of levosimendan, pimobendan, and milrinone on the regional distribution of cardiac output in anaesthetized dogs. *Br J Pharmacol* 1996; 119: 609-15.

13. Cleland JG, McGowan J. Levosimendan: a new era for inodilator therapy for heart failure? *Curr Opin Cardiol* 2002;17(3):257-65

14. Hasenfuss G, Pieske B, Kretschmann B, Holubarsch C, Alpert NR, Just H. Effects of calcium sensitizers on intracellular calcium handling and myocardial energetics. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995; 26 (suppl 1):S45-51.

15. Singh BN, Lilleberg J, Sandell EP, et al. Effects of levosimendan on cardiac arrhythmia: electrophysiologic and ambulatory electrocardiographic findings in phase II and phase III clinical studies in cardiac failure. *Am J Cardiol* 1999; 83: 16-20.

16. Hasenfuss G, Pieske B, Castell M, Kretschmann B, Maier LS, Just H. Influence of the novel inotropic agent levosimendan on isometric tension and calcium cycling in failing human myocardium. *Circulation* 1998;98(20):2141-7

17. Nieminen MS, Akkila J, Hasenfuss G, et al. Hemodynamic and neurohumoral effects of continuous infusion of levosimendan in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000;36(6):1903-12

18. Slawsky MT, Colucci WS, Gottlieb SS, et al. Acute hemodynamic and clinical effects of levosimendan in patients with severe heart failure. *Circulation* 2000;102:2222-27.

19. Haikala H, Kaheinen P, Levijoki J, Linden IB. The role of cAMP- and cGMP-dependent protein kinases in the cardiac actions of the new calcium sensitizer, levosimendan. *Cardiovasc Res* 1997;34(3):536-46.

20. Follath F, Cleland JGF, Just H, Papp JGY, Scholz H, Peuhkurinen K et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. *Lancet* 2002;360:196-202

21. Bristow MR, Shakar SF, Linseman JV, Lowes BD. Inotropes and beta-blockers: is there a need for new guidelines? *J Card Fail* 2001;7(2 Suppl 1):8-12

22. Nieminen MS, Moiseyev VS, Andrejevs N et al. Randomized study on safety and effectiveness of levosimendan in patients with left ventricular failure after an acute myocardial infarction (RUSSLAN). *European Heart Journal* 2002;23:1422-32.

23. Zairis MN, Apostolatos C, Anastasiadis P et al. The Effect of a Calcium Sensitizer or an Inotrope or None in Chronic Low Output Decompensated Heart Failure: Results From the Calcium Sensitizer or Inotrope or None in Low Output Heart Failure Study (CASINO). ACC Scientific Sessions 2004 Late Breaking Clinical Trials, New Orleans.

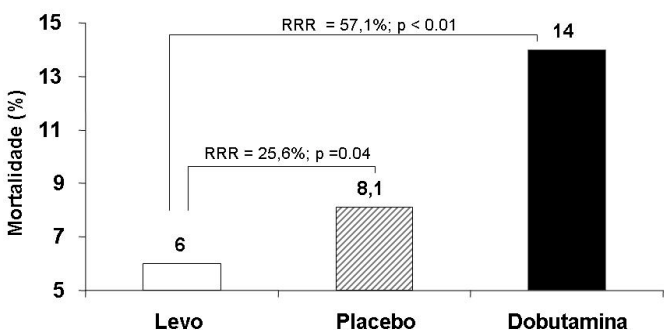


Figura 01. Efeitos do levosimendan comparado a dobutamina e placebo. Dobutamina causou um excesso de mortes de mais de 70% quando comparado a placebo, e de mais de 100% quando comparado a levosimendan. Levosimendan por sua vez, reduziu o risco de modo significativo, quando comparado a placebo em 25,6%.

Levosimendan tem sido utilizado em pacientes com choque cardiogênico, associado a norepinefrina, com resultados iniciais favoráveis. Essa combinação elimina os efeitos vasodilatadores periféricos, preservando a vasodilatação coronariana e o inotropismo. Ensaios clínicos específicos são necessários para confirmar essa observação.

Em estudo he pouco publicado<sup>27</sup>, utilizando pacientes com insuficiência cardíaca de origem isquêmica e não-isquêmica, confirmou-se os efeitos vasodilatadores coronarianos da administração de levosimendan. Observa-se que os efeitos são praticamente imediatos (após apenas 15 min), obtendo-se vasodilatação e aumento de fluxo coronariano, causando crescimento da saturação de oxigênio no seio venoso coronariano, o que indica ausência de acréscimo de consumo de oxigênio. Esses achados são fundamentais para compreender por que é preferível utilizar

levosimendan que dobutamina, em especial em pacientes isquêmicos ou pós-IAM.

Um aspecto relevante desse novo composto está relacionado a sua farmacocinética/farmacodinâmica. A droga é completamente metabolizada em 02 compostos ativos (OR-1855, posteriormente acetilado em OR-1896). Esses metabólitos são biologicamente ativos em concentrações terapêuticas, com perfil farmacológico semelhante ao do levosimendan. Tais metabólitos são formados de maneira lenta e a meia vida longa (superior a 80h) prolonga a ação do composto original por até uma semana. Essas características permitem o emprego de levosimendan em infusão de apenas 24h, com manutenção do seu efeito por até uma semana. Essa peculiaridade tem importante conotação clínica e farmacoeconômica, pois, em potencial, implica em menor tempo de permanência hospitalar e maior comodidade posológica.

O custo total do tratamento com levosimendan não tem sido diferente daqueles tratados com dobutamina, a despeito dos custos maiores de aquisição do levosimendan. Esses dados preliminares sugerem que custos iniciais de aquisição não devem ser o único fator para determinar qual agente inotrópico deva ser utilizado.

Tabela 3. Terapia inotrópica endovenosa: graus de recomendação e níveis de evidência

Indicação Clínica	Classe	Grau
1. Levosimendan para tratamento, por curto período, de pacientes com IC descompensada com síndrome de baixo débito, sem choque.	Ila	B
2. Dobutamina para tratamento, por curto período, de pacientes descompensados com choque cardiogênico.	Ila	C
3. Infusão contínua ou periódica (pulsoterapia) de dobutamina ou milrinona, com o objetivo de melhorar sintomas em casos excepcionais (ponte para transplante, doença avançada, qualidade de vida gravemente comprometida, com reinternações frequentes ou CF-IV persistente), desde que com consentimento informado do paciente.	Ilib	C
4. Infusão contínua ou periódica de dobutamina ou milrinona (pulsoterapia), com o objetivo de melhorar sintomas em pacientes estáveis.	III	C

Fonte: Revisão das II Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia para o tratamento da IC<sup>50</sup>

### C) Vasopressores

Os agentes vasopressores disponíveis para uso clínico no Brasil são a dopamina e a noradrenalina. Seu uso em pacientes com IC descompensada está indicado em pacientes com choque acompanhado de hipotensão grave, refratários à correção da volemia (figura 1). Nessa situação, o tratamento inicial pode ser feito com dopamina, ou noradrenalina, na dependência da gravidade da hipotensão.

#### a) Dopamina:

Dopamina é utilizada na dose de 2 a 20 mcg/kg/min, sendo que seu efeito alfa-adrenérgico é mais pronunciado após 10 mcg/kg/min. Possui efeito beta-adrenérgico, o que resulta em aumento da contratilidade miocárdica, à custa do influxo aumentado de cálcio, podendo resultar em aumento da frequência cardíaca, consumo miocárdico de oxigênio, isquemia e arritmias ventriculares<sup>1 2</sup>.

Uma controvérsia existe quanto ao chamado efeito "dopa" sobre a função renal, que justificaria o emprego de dopamina em baixas doses em pacientes com IC e comprometimento da função renal. O peso das evidências recentes sugere que esse efeito não existe e que, portanto, essa prática clínica deve ser abandonada<sup>3</sup>.

#### b) Noradrenalina

Noradrenalina possui alta afinidade pelos receptores alfa e moderada pelos beta-adrenérgicos, o que determina aumento da vasoconstrição, frequência cardíaca, inotropismo e consumo miocárdico de oxigênio. Em pacientes com choque cardiogênico, esses efeitos precisam ser balanceados de maneira cuidadosa, pois o aumento na demanda de oxigênio pelo miocárdio pode levar a isquemia e acidose tecidual, com piora da função contrátil e deterioração hemodinâmica.<sup>4</sup> A vasoconstrição induzida pela

noradrenalina pode levar a alterações de perfusão periféricas, ou, até mesmo, a déficits na microcirculação. Além disso, em alguns estudos, há evidências de que catecolaminas podem induzir a resposta inflamatória sistêmica. Devido a esses efeitos deletérios, o emprego de noradrenalina está reservado para o manejo do choque cardiogênico grave, refratário a medidas de suporte volêmico, circulatório e do uso de dobutamina ou outros agentes inotrópicos.

O emprego de noradrenalina deverá ser feito associado a outros agentes inotrópicos. A experiência com o emprego de levosimendan associado a outras catecolaminas tem se acumulado e é uma opção atraente para evitar a sobrecarga de estimulação dos beta-receptores.<sup>41-5</sup>

**Tabela 3. Abordagem terapêutica farmacológica inicial de pacientes com IC descompensada.**

- 1) Suspender todas as medicações cardiopressoras ou potencialmente relacionadas descompensação (bloqueadores de canais de cálcio, AINH).
- 2) Ajustar diuréticos para eliminar sobrecarga hídrica. Utilizar, no início furosemida EV, na dose de 50% da dose oral habitual, como dose inicial e ajustar durante 48 a 72h. Objetivo: perda de 1 a 2 kg de peso diário.
- 3) Adequar dose de inibidor da ECA: tentar atingir dose equivalente a enalapril 20 mg/d. Iniciar com 5 mg duas vezes ao dia, se PAS  $\geq$  85mmHg, na ausência de sintomas (tontura, fraqueza).
- 4) Havendo sinais de baixo débito (náuseas, vômitos, hipoperfusão tissular), sem hipotensão significativa (PAS  $\geq$  85 mmHg), ou ausência de resposta otimizada terapêutica, iniciar levosimendan em infusão contínua.
- 5) Na presença de baixo débito associado a hipotensão significativa (PAS < 85 mmHg), escolher por iniciar dopamina (5-10 mcg/kg/min) associada ou não a dobutamina (5-10 mcg/kg/min) e posteriormente desmamar com levosimendan.
- 6) Suspender digoxina oral, após resultado de nível sérico.
- 7) Manter/introduzir espironolactona, de acordo com a função renal, com atenção para o desenvolvimento de hipercalemia.
- 8) Na impossibilidade de IECA, por tosse, introduzir valsartan 80 a 320 mg/d ou candesartan 8 a 16mg/d
- 9) Na impossibilidade de IECA/BRA-2 devido a função renal alterada, introduzir hidralazina 50 a 400 mg/d associada a nitrato (mononitrato 20 mg duas vezes ao dia)
- 10) Considerar anticoagulante com heparina de baixo peso em todos os pacientes sem contra-indicação.
- 11) Corrigir distúrbios hidroeletrolíticos e ácido-base.

### III. Aspectos especiais

É preciso lembrar, ainda, que parâmetros hemodinâmicos isoladamente são inadequados para avaliar a eficácia de um agente, e que cada paciente tem resposta variável. A eficácia e toxicidade dos diferentes agentes inotrópicos disponíveis são dose dependentes – doses mais altas causam maior aumento no débito cardíaco, mas em potencial causam mais arritmias e outros efeitos colaterais. Além disso, a combinação de agentes inotrópicos, dependendo da escolha, na mesma medida em que potencializam seus efeitos, criam toxicidade sinérgica. Isso é particularmente verdade para a associação dobutamina-milrinona, agentes esses que aumentam a concentração de cálcio intracelular. Já a associação dobutamina-levosimendan é mais atraente, pois tende a reduzir as doses empregadas de dobutamina. Por fim, ajustes de dose são sempre importantes quando são utilizados esses agentes, em especial quando a perfusão de órgãos-alvo está comprometida.<sup>49, 50</sup>

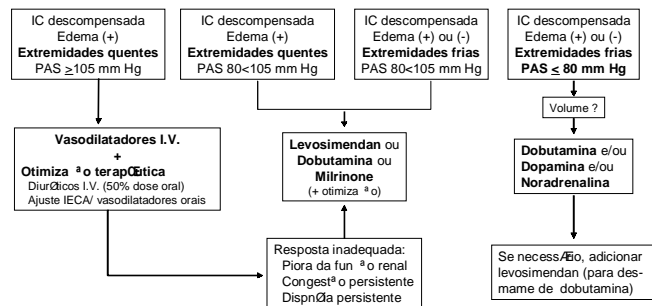


Figura 2. Fluxograma de tratamento do paciente com insuficiência cardíaca descompensada.

### IV. Resumo

O tratamento da IC descompensada tem passado por mudanças de paradigmas. O avanço das pesquisas científicas está nos aproximando do agente inotrópico ideal.<sup>3</sup> A disponibilização de novas drogas trouxe ao cardiologista novas opções terapêuticas, fazendo com que não se sintam mais obrigados a utilizar uma droga que, de maneira reconhecida, possui efeitos adversos, por falta de opção.

As evidências atuais sugerem que drogas como levosimendan e nesiritide assumirão posição terapêutica de destaque como alternativa ou complemento a dobutamina, oferecendo suporte clínico e hemodinâmico por curto prazo a pacientes cuja condição hemodinâmica esteja comprometida por disfunção ventricular.

A combinação de sensibilizadores de cálcio e dobutamina é farmacologicamente atraente, porque a sensibilização do cálcio, na teoria, reduz a dose do beta-agonista necessária para um mesmo benefício hemodinâmico, sendo, portanto metabolicamente cardioprotetora. O emprego de nesiritide associado a diuréticos no tratamento inicial de pacientes congestionados pode reduzir a dose necessária de diuréticos e oferecer proteção renal.

O surgimento dessas novas classes terapêuticas vem ao encontro de demandas não atendidas pelas drogas disponíveis até então e contribuirá para a mudança de paradigmas no tratamento da ICC descompensada.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cleland JG, Gemmell I, Khand A, Boddie A. Is the prognosis of heart failure improving? Eur J Heart Fail 1999; 1: 229–41.
2. Bocchi EA, Vilas-Boas F, Clausell N et al. Latin American Guidelines for the treatment of decompensated heart failure. Arquivos Brasileiros de Cardiologia 2005. In press.
3. Packer M. The search for the ideal positive inotropic agent. N Engl J Med. 1993;329:201–202.
4. Holubarsch C. New inotropic concepts: rationale for and differences between calcium sensitizers and phosphodiesterase inhibitors. Cardiology 1997;88 (suppl 2):12–20.
5. Jaagosild P, Dawson NV, Thomas C, et al. Outcomes of acute exacerbation of severe congestive heart failure: quality of life, resource use, and survival. Arch Intern Med 1998; 158: 1081–89.
6. Stevenson LW, Colucci WS. Management of patients hospitalized with heart failure. In: Smith TW, ed. Cardiovascular Therapeutics. Philadelphia, Penna: Saunders; 1996:199–209.
7. Leier CV, Binkley PF. Parenteral inotropic support for advanced congestive heart failure. Prog Cardiovasc Dis. 1998;41:207–224.
8. Steimle AE, Stevenson LW, Chelinsky-Fallick C, et al. Sustained hemodynamic efficacy of therapy tailored to reduce filling pressures in survivors with advanced heart failure. Circulation 1997; 96:1165-72.
9. Rohde LE, Furian T, Campos C, Biolo A, Rabelo E, Foppa M, Clausell N. Implications of the hemodynamic optimization approach guided by right heart catheterization in patients with severe heart failure. Arq Bras Cardiol. 2002;78(3):261-6.
10. Chernow B. Pulmonary artery flotation catheters: A statement by the American College of Chest Physicians and the American Thoracic Society. Chest 1997;111:261.
11. Shah M et al. Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness (ESCAPE trial). American Heart Association Scientific Sessions 2004. Circulation 2004 (mar).
12. Colucci WS, Elkayam U, Horton DP, et al. Intravenous nesiritide, a natriuretic peptide, in the treatment of decompensated congestive heart failure. Nesiritide Study Group. N Engl J Med 2000;343:246–53.
13. Marcus LS, Hart D, Packer M, et al. Hemodynamic and renal excretory effects of human brain natriuretic peptide infusion in patients with congestive heart failure. A double-blind, placebo-controlled, randomised crossover trial. Circulation 1996;94:3184–9.

14. Silver MA, Horton DP, Ghali JK, Elkayam U. Effect of Nesiritide Versus Dobutamine on Short-Term Outcomes in the Treatment of Patients With Acutely Decompensated Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:798–803)
15. The VMAC investigators. Intravenous Nesiritide vs nitroglycerin for the treatment of decompensated congestive heart failure. *JAMA* 2002;287:1531-1540.
16. Wang DJ, Dowling TC, Meadows D, Ayala T, Marshall J, Minshall S, Greenberg N, Thattassery E, Fisher ML, Rao K, Gottlieb SS. Nesiritide does not improve renal function in patients with chronic heart failure and worsening serum creatinine. *Circulation*. 2004;110:1620–1625.
17. Sackner-Bernstein JD, Skopicki HA, Aaronson KD. Risk of worsening renal function with Nesiritide in patients with acutely decompensated heart failure. *Circulation*. 2005;111:1487–1491.
18. Dies F, Krell MJ, Whitlow P, et al. Intermittent dobutamine in ambulatory outpatients with chronic cardiac failure. *Circulation* 1986;74: II–38.
19. Hampton JR, van Veldhuisen DJ, Kleber FX, et al. Randomised study of effect of ibopamine on survival in patients with advanced severe failure: Second Prospective Randomised Study of Ibopamine on Mortality and Efficacy (PRIME II). *Lancet* 1997; 349: 971–77.
20. Capomolla S, Febo O, Opasich C et al. Chronic infusion of dobutamine and nitroprusside in patients with end-stage heart failure awaiting heart transplantation: safety and clinical outcome. *Eur J Heart Fail* 2001;3(5):601-10
21. Cody RJ. Do positive inotropic agents adversely affect the survival of patients with chronic congestive heart failure?, I: introduction. *J Am Coll Cardiol*. 1988;12:559 –561.
22. Hayes MA, Timmins AC, Yau EHS, Palazzo M, Hinds CJ, Watson D. Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N Engl J Med* 1994;330:1717-22.
23. Connors AFJ, Speroff T, Dawson NV, et al. The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically ill patients. *JAMA* 1996; 276:889-97.
24. Thackray S, Eastaugh J, Freemantle N, Cleland JGF. The effectiveness and relative effectiveness of intravenous inotropic drugs acting through the adrenergic pathway in patients with heart failure: a meta-regression analysis. *Eur J Heart Fail* 2002;4(4):515-29.
25. Cuffe MS, Califf RM, Adams KF et al. Short term intravenous milrinone for acute exacerbation of chronic heart failure. A randomized controlled trial. *JAMA* 2002;287:1541-47.
26. Levijoki J, Pollesello P, Kaivola J, et al. Further evidence for the cardiac troponin C mediated calcium sensitization by levosimendan: structure-response and binding analysis with analogs of levosimendan. *J Mol Cell Cardiol* 2000;32:479-91.
27. Michaels AD, McKeown B, Kostal M, Vakharia KT, Jordan MV, Gerber IL, Foster E, Chatterjee K. Effects of Intravenous Levosimendan on Human Coronary Vasomotor Regulation, Left Ventricular Wall Stress, and Myocardial Oxygen Uptake. *Circulation*. 2005;111:1504-1509.
28. Lubsen J, Just H, Hjalmarsson AC, et al. Effect of pimobendan on exercise capacity in patients with heart failure: main results from the Pimobendan in Congestive Heart Failure (PICO) trial. *Heart* 1996; 76:223–31.
29. Pagel PS, Hettrick DA, Wartier DC. Influence of levosimendan, pimobendan, and milrinone on the regional distribution of cardiac output in anaesthetized dogs. *Br J Pharmacol* 1996; 119: 609–15.
30. Cleland JG, McGowan J. Levosimendan: a new era for inodilator therapy for heart failure? *Curr Opin Cardiol* 2002;17(3):257-65
31. Hasenfuss G, Pieske B, Kretschmann B, Holubarsch C, Alpert NR, Just H. Effects of calcium sensitizers on intracellular calcium handling and myocardial energetics. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995; 26 (suppl 1):S45–51.
32. Singh BN, Lilleberg J, Sandell EP, et al. Effects of levosimendan on cardiac arrhythmia: electrophysiologic and ambulatory electrocardiographic findings in phase II and phase III clinical studies in cardiac failure. *Am J Cardiol* 1999; 83: 16–20.
33. Hasenfuss G, Pieske B, Castell M, Kretschmann B, Maier LS, Just H. Influence of the novel inotropic agent levosimendan on isometric tension and calcium cycling in failing human myocardium. *Circulation* 1998;98(20):2141-7
34. Nieminen MS, Akkila J, Hasenfuss G, et al. Hemodynamic and neurohumoral effects of continuous infusion of levosimendan in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000;36(6):1903-12
35. Slawsky MT, Colucci WS, Gottlieb SS, et al. Acute hemodynamic and clinical effects of levosimendan in patients with severe heart failure. *Circulation* 2000;102:2222–27.
36. Haikala H, Kaheinen P, Levijoki J, Linden IB. The role of cAMP- and cGMP-dependent protein kinases in the cardiac actions of the new calcium sensitizer, levosimendan. *Cardiovasc Res* 1997;34(3):536-46.
37. Follath F, Cleland JGF, Just H, Papp JGY, Scholz H, Peuhkurinen K et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. *Lancet* 2002;360:196–202
38. Bristow MR, Shakar SF, Linseman JV, Lowes BD. Inotropes and beta-blockers: is there a need for new guidelines? *J Card Fail* 2001;7(2 Suppl 1):8-12
39. Nieminen MS, Moiseyev VS, Andrejevs N et al. Randomized study on safety and effectiveness of levosimendan in patients with left ventricular failure after an acute myocardial infarction (RUSSLAN). *European Heart Journal* 2002;23:1422-32.
40. Zairis MN, Apostolatos C, Anastasiadis P et al. The Effect of a Calcium Sensitizer or an Inotrope or None in Chronic Low Output Decompensated Heart Failure: Results From the Calcium Sensitizer or Inotrope or None in Low Output Heart Failure Study (CASINO). ACC Scientific Sessions 2004 Late Breaking Clinical Trials, New Orleans.
41. Lehmann A, Lang J, Boldt J, Isagro F, Kiessling AH. Levosimendan in patients with cardiogenic shock undergoing surgical revascularization: a case series. *Med Sci Monit*. 2004;10(8)
42. Figgitt D, Gillies PS and Goa KL. Levosimendan. *Drugs* 2001;61(5):613-627.
43. Cleland JGF, Takala A, Apajasalo M, Zethraeus N, Kobelt G. Intravenous levosimendan treatment is cost-effective compared with dobutamine in severe low-output heart failure: an analysis based on the international LIDO trial. *Eur J Heart Fail* 2003;5:101-108
44. Van De Borne P, Somers VK. Dopamine and congestive heart failure: pharmacology, clinical use, and precautions. *Congest Heart Fail*. 1999 Sep;5(5):216-221.
45. Francis GS, Sharma B, Hodges M. Comparative hemodynamic effects of dopamine and dobutamine in patients with acute cardiogenic circulatory collapse. *Am Heart J*. 1982;103(6):995-1000.
46. Kellum JA, M Decker J. Use of dopamine in acute renal failure: a meta-analysis. *Crit Care Med*. 2001;29(8):1526-31.
47. Schreiber W, Herkner H, Koreny M, Bur A, Hirschl MM, Glogar D, Huber K, Laggner NA. Predictors of survival in unselected patients with acute myocardial infarction requiring continuous catecholamine support. *Resuscitation*. 2002;55(3):269-76.
48. Nanas JN, Papazoglou PP, Terrovitis JV, Kanakakis J, Dalianis A, Tsolakis E, Tsagalou EP, Agrios N, Christodoulou K, Anastasiou-Nana MI. Hemodynamic effects of levosimendan added to dobutamine in patients with decompensated advanced heart failure refractory to dobutamine alone. *Am J Cardiol*. 2004;94(10):1329-32
49. W. J. Remme and K. Swedberg. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *European Heart Journal* 2001; 22:1527–1560
50. Revisão das II Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia para o Diagnóstico e Tratamento da Insuficiência Cardíaca. Goiânia. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, 2002;79 (suplemento IV): 1-30.