

Tratamento Atual da Insuficiência Cardíaca Descompensada

Current Insights into the Modern Treatment of Decompensated Heart Failure

Fábio Vilas-Boas, MD, PhD¹ e Ferenc Follath, MD, FESC²

Hospital Espanhol – Serviço de Cardiologia¹, Hospital Universitário de Zürich² – Grupo Diretivo de Tratamento Farmacológico Salvador, BA, Brasil - Zürich, Suíça

A insuficiência cardíaca descompensada (ICD) é uma das principais causas de internações hospitalares em todo o mundo, sendo responsável por grande parte dos gastos com saúde pública¹. Dados epidemiológicos indicam que a incidência de insuficiência cardíaca (IC) está aumentando progressivamente, sobretudo em idosos.

ICD é uma síndrome clínica que requer mais investimentos em recursos físicos e humanos. Além disso, as novas opções de tratamento devem ter como objetivo melhorar a qualidade de vida, reduzir o tempo de internação e aumentar a sobrevida dos pacientes.

Até recentemente, havia poucos estudos sobre ICD, e essa síndrome clínica não estava claramente caracterizada. Um dos primeiros documentos a focar essa entidade foi a Diretriz Latino-Americana para Insuficiência Cardíaca Descompensada³. Neste documento, ICD é definida como uma síndrome clínica na qual anomalias cardíacas estruturais ou funcionais fazem com que o coração seja incapaz de ejetar e/ou acomodar o sangue dentro de valores pressóricos fisiológicos, causando, assim, limitação funcional e exigindo intervenção terapêutica imediata. Essa definição ampla abrange três pontos principais: uma explicação fisiopatológica, um quadro clínico de apresentação e a necessidade de intervenção terapêutica em caráter de urgência.

A ICD pode ser dividida em três categorias: 1) insuficiência cardíaca aguda (sem diagnóstico prévio): corresponde ao quadro em que a síndrome clínica de insuficiência cardíaca ocorre em portadores de IC sem sinais e sintomas prévios de IC. 2) Insuficiência cardíaca crônica agudizada (exacerbação aguda de um quadro crônico): corresponde ao quadro clínico em que ocorre exacerbação aguda ou gradual dos sinais e sintomas de IC, em repouso, em pacientes com diagnóstico prévio de IC, exigindo terapia adicional imediata. 3) Insuficiência cardíaca crônica refratária (baixo débito cardíaco crônico e/ou vários graus de congestão): corresponde ao quadro clínico em que pacientes com diagnóstico prévio de IC apresentam baixo débito cardíaco e/ou congestão sistêmica e/ou limitação funcional persistente refratária ao melhor tratamento medicamentoso possível.

PALAVRAS-CHAVE

Insuficiência cardíaca, aguda, descompensada, tratamento.

Dois importantes apresentações clínicas também precisam ser definidas, uma vez que merecem atenção especial: 1) edema agudo de pulmão: caracterizado por rápido aumento da pressão capilar pulmonar, levando a um aumento de líquido nos espaços intersticiais e alveolares dos pulmões, causando dispnéia intensa e repentina em repouso. 2) Choque cardiogênico: caracterizado por grave hipotensão arterial (pressão sistólica < 90 mmHg ou 30% abaixo dos níveis basais) durante pelo menos 30 minutos, com sinais de hipoperfusão tecidual e disfunção orgânica (taquicardia, palidez, extremidades frias, confusão mental, oligúria e acidose metabólica) de fundo cardíaco.

Muitos estudos internacionais tentaram identificar os fatores associados a internações hospitalares por ICD. Em aproximadamente 30% dos casos, entretanto, não é possível identificar as razões das descompensações⁴. As causas mais comuns de descompensação estão relacionadas na tabela 1.

Tabela 1 - Causas de descompensação de IC

Redução inapropriada da terapia
Embolia pulmonar
Arritmias
Infecção sistêmica
Retenção de sódio ou medicamentos cardiopressores
Excessos físicos, emocionais ou ambientais
Desenvolvimento de comorbidades
Infarto agudo do miocárdio
Ruptura/perfuração de valva cardíaca (endocardite)
Miocardite aguda
IC - Insuficiência cardíaca.

O primeiro passo na abordagem de um episódio de descompensação consiste em decidir se o paciente precisa ser internado ou se pode ser tratado no pronto-socorro. Os principais motivos para internação de insuficiência cardíaca aguda descompensada (ICAD) se enquadram em três categorias: 1) hospitalização imediata, quando há risco de vida iminente; 2) hospitalização em caráter de urgência: quando não há risco de vida iminente, mas esse risco pode surgir se não forem realizadas intervenções urgentes; 3) opcional: a necessidade de internação depende da interação das variáveis clínicas e laboratoriais, bem como do prognóstico do paciente:

Correspondência: Fábio Vilas-Boas • Hospital Espanhol – Serviço de Cardiologia - Av. Sete de Setembro, 2152/2002 - 40080-002 - Salvador – BA
Email: fabiovilasboas@cardiol.br Recebido em 07/08/06 • Aceito em 30/08/06

Os critérios para internação hospitalar estão relacionados na Tabela 2.

Tabela 2 - Critérios para hospitalização por ICD	
Critérios para internação imediata	
Edema pulmonar ou desconforto respiratório na posição sentada	
Saturação de oxigênio arterial < 90%	
Frequência cardíaca > 120 bpm na ausência de fibrilação atrial crônica	
Pressão arterial sistólica < 80 mmHg	
Alteração mental atribuída à hipoperfusão	
Descompensação na presença de síndromes coronarianas agudas	
ICD aguda	
Critérios para internação de emergência	
Grave distensão hepática, ascite de grande volume ou anasarca	
Presença de descompensação aguda de outras doenças (pulmonar ou renal)	
Aparecimento rápido e progressivo de sintomas de IC	
Considerar a possibilidade de internação mediante:	
Rápida redução do sódio sérico para níveis abaixo de 130 mEq/l	
Rápido aumento da creatinina, acima de 2,5 mg/dl	
Sintomas persistentes em repouso, a despeito de tratamento oral otimizado	
Comorbidades com comprometimento esperado de IC	
<i>Modificado da referência 3; ICD - insuficiência cardíaca descompensada; IC - insuficiência cardíaca.</i>	

TRATAMENTO

O tratamento de IC crônica está bem estabelecido em diretrizes nacionais e internacionais, com base em evidências provenientes de diversos estudos clínicos randomizados⁵⁻⁷. No caso de ICD, existem pouquíssimos dados de ensaios clínicos. Recentemente, diretrizes internacionais foram publicadas, esclarecendo alguns pontos nessa área^{3,8}.

O principal objetivo do tratamento da insuficiência cardíaca descompensada deve ser promover uma rápida melhora dos sintomas, sem agravar a função renal. No paciente com descompensação aguda, não há razão para limitar as intervenções àquelas que possam ter um efeito positivo sobre a mortalidade no médio ou longo prazo. Em contrapartida, mortalidade e segurança a curto prazo constituem questões importantes na ICD. Portanto, qualquer intervenção nova deve melhorar os sintomas e ser no mínimo neutra com relação ao prognóstico, comparada com as opções de tratamento existentes atualmente⁹.

OBJETIVOS DO TRATAMENTO

O tratamento da ICD deve ser voltado para três importantes objetivos:

1) Oxigenação dos tecidos

O primeiro objetivo é melhorar a oxigenação tecidual. Todos os pacientes devem receber oxigênio, para atingir saturação de oxigênio superior a 95%. O papel da pressão positiva contínua das vias aéreas (CPAP) e de outras

formas de ventilação não-invasiva está consagrado no tratamento de edema pulmonar¹⁰, e devem ser instituídas em todos os pacientes que não respondem à oxigenação com máscara. Entubação endotraqueal e ventilação mecânica não devem ser postergadas até que o paciente se torne resistente ao tratamento, pois algumas vezes pode ser tarde demais.

2) Estabilização hemodinâmica

O segundo objetivo consiste em melhorar a hemodinâmica e a perfusão tecidual. Em muitos pacientes com episódios graves de ICD, é difícil identificar clinicamente a presença de hipoperfusão tecidual. Baixo débito cardíaco não-identificado pode causar lesão de órgão-alvo e agravar o quadro de insuficiência cardíaca, piorando o prognóstico. Em particular, a administração concomitante de diuréticos em um paciente com baixo débito cardíaco pode diminuir ainda mais o débito efetivo, levando a uma espiral de deterioração progressiva. A estabilização hemodinâmica pode ser obtida por meio da administração intravenosa de vasodilatadores, agentes inotrópicos ou ambos. Alguns pacientes precisarão de assistência hemodinâmica com dispositivos de suporte circulatório¹¹.

3) Alívio da congestão

O terceiro objetivo é reduzir a sobrecarga hídrica por meio de diuréticos e agentes inotrópicos intravenosos, para aumentar a perfusão renal.

MEDIDAS TERAPÊUTICAS GERAIS

Existem vários tipos de intervenção que devem ser iniciadas em pacientes com ICD (Tabela 3):

Dieta

Todos os pacientes devem fazer uso de dieta hipossódica. No caso de pacientes com resistência a diuréticos, a ingestão de água deve ser restringida ao mínimo tolerado (geralmente 800 a 1.000 ml por dia).

Exercício

Para o paciente com descompensação aguda, o exercício deve ser restrito a fisioterapia. Após estabilização inicial, a atividade física pode ser aumentada progressivamente, permitindo-se que o paciente vá ao banheiro e caminhe pelo quarto. Após a alta hospitalar, deve ser instituído um programa de reabilitação¹².

Inibidores da ECA

Todos os pacientes com disfunção sistólica devem receber inibidores da ECA, e a dose alvo deve ser a empregada nos ensaios clínicos^{13,14}. Durante episódios

Tabela 3 - Abordagem farmacológica inicial ao tratamento de insuficiência cardíaca descompensada

- 1) Suspender todos os medicamentos depressores miocárdicos que possam estar relacionados com o episódio de descompensação.
- 2) Ajustar as doses de diuréticos para eliminar a hipervolemia. Começar com furosemida IV, usando como dose inicial a metade da dose oral diária prévia. Ajustar nas 48 a 72 horas seguintes ou iniciar uma infusão contínua de furosemida. Objetivo: perda de 1 a 2 kg/dia.
- 3) Ajustar a dose de inibidor da ECA: tentar atingir a dose equivalente de enalapril de 20 mg/dia. Começar com 2,5 mg duas vezes ao dia se a PAS for igual ou maior que 85 mmHg ou na ausência de sintomas hipotensivos e disfunção renal.
- 4) Para síndromes de baixo débito cardíaco (náusea, vômito, hipoperfusão tecidual) sem hipotensão significativa (PAS > 90 mmHg), começar com levosimendana.
- 5) Para síndromes de baixo débito cardíaco com hipotensão significativa (PAS < 90 mmHg), começar com dopamina (5 a 10 $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{min}^{-1}$) ou norepinefrina (0,01 $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{min}^{-1}$) associada ou não com dobutamina (5 a 10 $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{min}^{-1}$). Opcionalmente, após a estabilização, introduzir levosimendana para desmame da dobutamina
- 6) Suspender a digoxina até obter os valores séricos.
- 7) Começar/manter a espironolactona, de acordo com a função renal, ficando bastante atento ao desenvolvimento de hipercalemia.
- 8) Se houver contra-indicação aos inibidores da ECA por causa de tosse, iniciar a administração de candesartana 8 a 16 mg/dia.
- 9) Em caso de contra-indicação para IECA/BRA, iniciar hidralazina oral na dose de 50 a 400 mg/dia associada com nitrato oral (dinitrato de isossorbida 20mg duas vezes ao dia).
- 10) Considerar a possibilidade de anticoagulação com heparina de baixo peso molecular em todos os pacientes.
- 11) Corrigir todos os desequilíbrios ácido-base e hidroeletrólíticos.

IV - intravenoso; ECA - enzima conversora de angiotensinogênio; PAS - pressão arterial sistólica; BRA - bloqueador dos receptores da angiotensina.

de descompensação aguda, a administração de inibidores da ECA não deve ser suspensa, mas a dose inicial deve ser ajustada de acordo com a pressão arterial, função renal e níveis de potássio¹⁵. Uma vez que esses parâmetros estejam estabilizados, a dose deve ser aumentada novamente para o máximo tolerado¹⁶. É importante salientar que alguns pacientes podem não tolerar inibidores da ECA (hipotensão e disfunção renal) se tiverem sido submetidos a uma diurese excessiva.

Bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA)

Os bloqueadores dos receptores da angiotensina são reservados para pacientes intolerantes aos IECAs. Entretanto, em pacientes descompensados, refratários à terapia convencional, mas que ainda mantêm pressão arterial adequada, a associação rigorosamente monitorada de BRA e inibidor da ECA pode melhorar os sintomas e diminuir o número de reinternações^{17,18}.

Antagonistas da aldosterona

Espironolactona ou eplerenona devem fazer parte do tratamento de todos os pacientes com IC avançada, a menos que haja contra-indicação^{19,20}. Durante episódios de descompensação, esses fármacos podem ajudar a aumentar a diurese e reduzir o risco de hipocalemia induzida pela furosemida.

Betabloqueadores

Existem fortes evidências favorecendo o uso de

betabloqueadores (BB) em todos os estágios da IC²¹⁻²³. É cada vez mais comum portadores de IC grave, em tratamento com BB, serem atendidos no pronto-socorro com ICD. Os BB aprovados para IC sistólica são carvedilol, succinato de metoprolol e bisoprolol. Não devem ser usados outros agentes para esse quadro²⁴.

A questão de se a administração de BB deve ou não ser suspensa durante um episódio de descompensação é objeto de intensa discussão. Análises retrospectivas de ensaios clínicos randomizados indicam que a suspensão ou redução da dose de BB enquanto o paciente está descompensado pode estar associada com maior mortalidade²⁵. Portanto, deve-se envidar todos os esforços no sentido de manter a dose de BB que o paciente estava recebendo ou de reduzir a dose caso seja constatada hipotensão. Em caso de choque cardiogênico ou de pacientes com grave quadro hipotensivo, a administração de BB deve ser suspensa. É preciso lembrar também que muitos pacientes que precisam de medicamento inotrópico estão em tratamento crônico com BB, e não responderão adequadamente aos agonistas β -adrenérgicos^{26,27}.

Digoxina

O papel da digoxina em pacientes com ICD é objeto de controvérsia. É provável que esse medicamento não tenha vez no tratamento agudo, exceto para fibrilação atrial com alta resposta. Após a estabilização clínica, a digoxina pode ser reiniciada, contanto que os níveis séricos estejam normais e os pacientes continuem sintomáticos

mesmo com tratamento de IECA, betabloqueadores e diuréticos²⁸.

TRATAMENTO INTRAVENOSO

A maior parte dos fármacos tradicionalmente utilizados no tratamento intravenoso de ICD foi aprovada com base em seus efeitos hemodinâmicos. Até recentemente, não havia estudos clínicos randomizados com desfechos sólidos (como melhora sintomática, mortalidade, tempo de internação e reinternações) para guiar o tratamento de forma eficaz.

As opções terapêuticas são semelhantes na maior parte do mundo, com exceção de alguns fármacos mais novos. A levosimendana, um agente sensibilizante ao cálcio, é vendida em muitos países da Europa, América Latina e Ásia. O uso de milrinona na América Latina não é tão comum como nos Estados Unidos e em outras partes do mundo. O peptídeo natriurético sintético nesiritida é disponível nos Estados Unidos e alguns países da América Latina. Além disso, a questão do preço dos medicamentos mais novos pode constituir uma grande limitação ao seu uso pelo sistema de saúde de países em desenvolvimento.

Diuréticos

Todos os pacientes com indícios de sobrecarga hídrica devem receber diuréticos intravenosos. É preciso estabelecer a dose mínima eficaz para cada paciente. Como a maior parte dos pacientes com IC faz uso crônico de diuréticos orais, espera-se encontrar níveis crescentes de resistência diurética. Nesses casos, a dose deve ser aumentada para permitir um fluxo urinário contínuo e eficaz. Uma forma fácil de iniciar a administração de diuréticos intravenosos consiste em aplicar um “bolus” de metade da dose diária que o paciente estava recebendo nos dias anteriores à internação. A escolha entre infusão contínua ou intermitente deve basear-se na gravidade da congestão e na disponibilidade dos recursos hospitalares²⁹. Um paciente com congestão branda pode ser adequadamente tratado com injeções IV intermitentes, ao passo que um paciente com sobrecarga hídrica significativa deve receber infusão contínua. A combinação de diuréticos com diferentes mecanismos e locais de ação deve ser levada em consideração quando o paciente demonstra menor resposta a um único agente diurético (resistência diurética)³⁰. É preciso reconhecer que, embora os diuréticos melhorem os sintomas e o quadro de congestão, o seu uso pode levar a agravamento da função renal e a distúrbios eletrolíticos potencialmente fatais^{31,32}. A dose deve ser reduzida assim que desaparecem os sinais de hipervolemia.

Vasodilatadores intravenosos

Terapias com medicamentos vasodilatadores não são muito comuns na prática cotidiana, embora haja uma

clara base fisiológica para o seu uso^{33,34}. No entanto, existem algumas limitações a esse tipo de terapia:

- a) geralmente o paciente precisa ser internado na UTI para monitoramento da pressão arterial;
- b) muitas vezes é necessário usar cateter de artéria pulmonar (CAP) para ajustar a terapia aos parâmetros hemodinâmicos de pacientes gravemente enfermos;
- c) a utilização de recursos hospitalares, inclusive custos da UTI, é maior com essa abordagem.

Dados retrospectivos indicam que a inserção de CAP está associada com maior taxa de mortalidade; por esse motivo, determinou-se a suspensão temporária desse procedimento³⁵. O papel do CAP no tratamento de ICD foi esclarecido recentemente em um estudo clínico randomizado. Comparado com o tratamento convencional, baseado em exame físico e alguns critérios não-invasivos, o tratamento guiado por CAP não mostrou qualquer benefício³⁶.

Nitroglicerina

A nitroglicerina é um vasodilatador arterial e venoso que atua aumentando a concentração de GMPc. É útil no tratamento de ICD de etiologia isquêmica, como pacientes pós-infartados³⁷. A dose inicial é de 0,5 µg/Kg/min⁻¹ e pode ser ajustada de acordo com os sintomas e a pressão arterial. A nitroglicerina não deve ser usada em pacientes hipotensos ou com infarto do ventrículo direito³⁸. Não há dados sobre a sua eficácia em desfechos sólidos.

Nitroprussiato de sódio

O nitroprussiato de sódio é um vasodilatador mais potente que a nitroglicerina. Os dados sobre a sua segurança e eficácia no tratamento de ICD baseiam-se apenas em desfechos substitutos e praticamente não existem dados sobre melhora da taxa de mortalidade e dos sintomas. É útil em pacientes com hipertensão sistêmica ou pulmonar, insuficiência mitral ou aórtica aguda e, naqueles com evidências objetivas de resistência vascular sistêmica. Deve ser usado com cautela em pacientes com insuficiência renal em virtude do risco de intoxicação por cianeto. A dose inicial é de 0,2 µg/Kg/min⁻¹ e deve ser ajustada a cada cinco minutos³⁹.

Nesiritida

A forma sintética do peptídeo natriurético endógeno tipo B tem sido usada nos Estados Unidos nos últimos cinco anos e, recentemente, passou a ser disponibilizada em alguns países da América Latina e Europa. Diversos estudos clínicos de pequeno porte com desfechos substitutos indicam que a nesiritida é provavelmente segura e eficaz em relação a vários parâmetros importantes do tratamento de ICD⁴⁰⁻⁴². No entanto, esse fármaco nunca foi testado em um grande estudo clínico randomizado voltado para desfechos sólidos. Em um

pequeno estudo randomizado, a nesiritida foi superior ao placebo em relação à melhora sintomática em três horas, porém semelhante à nitroglicerina; a pressão capilar pulmonar diminuiu mais significativamente com nesiritida do que com nitroglicerina, à custa de hipotensão mais prolongada⁴³. Há pouco tempo surgiram dúvidas quanto à sua segurança. Dados retrospectivos indicam possíveis efeitos adversos da nesiritida sobre a função renal e a mortalidade^{44,45}. Anunciou-se recentemente que, em 2007, será iniciado um estudo clínico randomizado e controlado sobre mortalidade com esse fármaco⁴⁶. A nesiritida é um agente novo promissor, mas o seu perfil de segurança precisa ser mais bem demonstrado antes do seu emprego ser disseminado amplamente.

VASOPRESSORES

Os fármacos vasoativos mais encontrados na maior parte do mundo são a dopamina e norepinefrina. São indicados para portadores de ICD com hipotensão sintomática com ou sem choque refratário à correção volêmica. Nesse caso, o tratamento inicial pode consistir de dopamina ou norepinefrina, dependendo da gravidade da hipotensão.

a) Dopamina

A dopamina pode ser empregada em doses de 2 a 20 $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{min}^{-1}$, mas suas ações α -adrenérgicas são mais pronunciadas acima de $>10 \mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{min}^{-1}$ ⁴⁷. Ela também tem efeitos β -adrenérgicos, que ocorrem à custa de um aumento no influxo de cálcio para o citoplasma. A dopamina está associada a aumento da frequência cardíaca, do consumo de oxigênio pelo miocárdio, de isquemia miocárdica e de arritmias ventriculares⁴⁸. Existem controvérsias em relação aos seus efeitos vasodilatadores renais, que justificariam o uso de baixas doses de dopamina em portadores de ICD com disfunção renal. As evidências indicam que esse efeito não existe e, conseqüentemente, essa prática deve ser abandonada⁴⁹.

b) Norepinefrina

A norepinefrina tem alta afinidade pelos receptores α -adrenérgicos e afinidade moderada pelos receptores β -adrenérgicos, causando maior vasoconstrição, aumento da frequência cardíaca, maior inotropismo e maior captação de oxigênio miocárdico. A vasoconstrição induzida pela norepinefrina pode acarretar redução na perfusão tecidual periférica ou até mesmo déficits microcirculatórios. Existem evidências de que as catecolaminas podem induzir uma resposta inflamatória sistêmica. Em vista desses efeitos potencialmente negativos, a norepinefrina só deve ser usada no tratamento de choque cardiogênico refratário a outras medidas de suporte circulatório, inclusive restauração da volemia e uso de medicamentos inotrópicos⁵⁰. Na ICD, deve ser associada com outros agentes inotrópicos.

AGENTES INOTRÓPICOS

Para pacientes com síndromes de baixo débito cardíaco, os agentes inotrópicos são os mais usados⁵¹. Muitos portadores de ICD podem sofrer de baixo débito cardíaco, com hipoperfusão tecidual não-detectada⁵². Esse quadro é mais comum em pacientes com ICD crônica do que com ICD aguda e talvez seja resultado de uma adaptação crônica ao baixo débito com ativação de mecanismos compensatórios que dificultam a identificação. As conseqüências desse estado de baixo débito “adaptado” costumam ser devastadoras para o organismo, inclusive com piora da função renal e hepática e aumento da ativação pró-inflamatória devido à hipoperfusão mesentérica e periférica.

A maior parte dos agentes inotrópicos aumenta os níveis intracelulares de cálcio⁵³. Por esse motivo, geralmente são associados a efeitos colaterais significativos, como maior consumo de oxigênio miocárdico, arritmias e maior mortalidade a longo prazo^{54,55}. A disponibilidade de novos agentes inotrópicos exige uma reconsideração do seu papel no tratamento de ICD⁵⁶.

Dobutamina

Embora muitos dados apontem para a existência de possíveis efeitos adversos sobre a mortalidade, a dobutamina ainda é o agente inotrópico mais usado. Algumas das possíveis razões para o uso disseminado de um agente com perfil de segurança questionável são: 1) Eficácia hemodinâmica com aumento do débito cardíaco dose-dependente, embora não existam dados que correlacionem melhora hemodinâmica e desfechos sólidos (mortalidade, reinternações hospitalares)⁵⁷; 2) Os médicos ficam tentados a adotar uma estratégia que garante uma rápida obtenção de “parâmetros hemodinâmicos ideais”, sem levar em consideração o fato de que essa estratégia não está associada com melhora de nenhum tipo de desfecho sólido, clinicamente relevante⁵⁸; 3) Uma posologia cômoda, com doses facilmente ajustáveis que não causam hipotensão, passa uma sensação de segurança ao médico e à equipe de enfermagem. Todos esses aspectos não parecem suficientes para justificar o uso disseminado de uma estratégia que só traz benefícios a curtíssimo prazo, mas com possíveis efeitos adversos a longo prazo^{59,60}. Como mencionado anteriormente, a administração de dobutamina a pacientes em tratamento com BB representa uma opção equivocada^{26,27}.

Por essa razão, acreditamos que a dobutamina deva ser reservada ao tratamento de ICD com hipotensão ou a pacientes com choque cardiogênico. Esse fármaco freqüentemente precisa ser associado a um agente vasoativo (dopamina ou norepinefrina). Assim que o paciente estiver estabilizado, a dose de dobutamina deverá ser reduzida lentamente. A dose inicial é de 5 $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{min}^{-1}$, podendo ser aumentada para 20 $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{min}^{-1}$. Os principais efeitos colaterais da dobutamina são

taquicardia, arritmias ventriculares e atriais e isquemia miocárdica.

Milrinona

A milrinona é um inibidor da fosfodiesterase com propriedades inotrópicas e vasodilatadoras (inodilatador). Esse fármaco nunca foi muito popular na América Latina, possivelmente em razão do preço e de dados recentes que indicam possíveis efeitos adversos sobre a mortalidade^{61,62}. A milrinona parece útil em portadores de ICD com hipertensão pulmonar e pacientes previamente tratados com betabloqueadores⁶³. Em virtude de seus efeitos vasodilatadores, não deve ser usada em pacientes hipotensos. As doses usuais oscilam entre 12,5 e 25 $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{min}^{-1}$, com ou sem doses em bolus.

Levosimendana

A levosimendana é um novo agente que exerce efeito inotrópico ao aumentar a sensibilidade da troponina C ao cálcio⁶⁴. Esse fármaco tem também propriedades vasodilatadoras, devido à ativação dos canais de potássio dependentes do ATP na parede arterial. Seus mecanismos de ação podem melhorar as condições clínicas e hemodinâmicas a custos metabólicos e celulares modestos^{65,66}. A levosimendana aumenta a contratilidade miocárdica a um nível comparável ao de outros agonistas β -adrenérgicos e inibidores da fosfodiesterase, e seus efeitos duradouros podem trazer algumas vantagens no tratamento inicial após a hospitalização⁶⁷.

Estudos clínicos randomizados indicaram que a levosimendana é segura e eficaz em diversas etiologias de ICD, principalmente em pacientes que já tomam betabloqueadores⁶⁸⁻⁷⁰. Seus principais efeitos colaterais estão relacionados aos seus efeitos vasodilatadores, particularmente hipotensão. É interessante observar, entretanto, que em muitos estudos publicados, a incidência de hipotensão foi comparável à da dobutamina⁶⁸.

Dois grandes estudos clínicos randomizados realizados com a levosimendana para tratamento de ICD foram apresentados recentemente e merecem considerações especiais. O estudo REVIVE⁷¹ comparou levosimendana com placebo em pacientes considerados refratários ao tratamento inicial com diuréticos intravenosos. A porcentagem de pacientes que atingiram o desfecho primário de melhora sintomática durante a internação foi 33% maior no grupo de levosimendana do que no grupo de placebo. De forma semelhante, uma porcentagem 29% inferior de pacientes piorou no mesmo período. Os níveis de peptídeo natriurético tipo B diminuíram significativamente mais no grupo levosimendana e o tempo de internação hospitalar desses pacientes foi quase duas vezes mais curto. Em contrapartida, episódios de hipotensão, bem como de arritmias ventriculares e atriais foram mais frequentes no grupo levosimendana. Observou-se uma tendência para maior número de mortes, porém sem significância estatística. Esses dados devem ser analisados levando-

se em consideração o bolus inicial e as altas doses de manutenção empregadas nesse estudo, diferentemente do que ocorre na prática clínica. Além disso, a levosimendana foi usada junto com outros vasodilatadores e inibidores da fosfodiesterase após intensa diurese, o que pode ter feito com que a hipovolemia e vasodilatação maciça passassem despercebidas. O outro estudo, o SURVIVE⁷², comparou a levosimendana com dobutamina em pacientes considerados candidatos a suporte inotrópico. O desfecho primário de mortalidade em 180 dias não foi alcançado, mas houve uma tendência para menor taxa de mortalidade hospitalar. Reiterando, é preciso levar em consideração a baixa dose de dobutamina empregada nesse estudo ($6 \mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{min}^{-1}$) e a alta dose de manutenção da levosimendana ($0,2 \mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{min}^{-1}$), o que contrasta com as doses de levosimendana empregadas em países com experiência diária com esse fármaco. Nos dois estudos, não foi efetuado monitoramento hemodinâmico, apesar da inclusão de pacientes gravemente enfermos, o que não reflete a prática clínica no “mundo real”, onde o composto foi aprovado e tem sido usado clinicamente.

As evidências acumuladas sobre a levosimendana indicam que sua dose de manutenção deve ser reduzida para $0,1 \mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{min}^{-1}$ e que deve ser evitada em pacientes hipotensos. A dose de ataque também deve ser reduzida para 6 a 12 $\mu\text{g}/\text{kg}$, infundida durante 10 minutos, restringida a pacientes com pressão sistólica acima de 110 mmHg e que precisam apresentar uma resposta imediata. É necessário que sejam realizados outros estudos para validar essa prática.

COMBINAÇÃO DE AGENTES

A eficácia e segurança de todos os agentes comercializados dependem da dose, ou seja, doses maiores produzem melhoras mais acentuadas no débito cardíaco, mas podem causar mais arritmias e outros efeitos colaterais. A combinação de diferentes agentes inotrópicos pode potencializar os efeitos hemodinâmicos benéficos, mas causa também toxicidade sinérgica. Isso se aplica particularmente à associação de dobutamina e milrinona, agentes que aumentam a concentração de cálcio intracelular. A associação de dobutamina e levosimendana, porém, parece mais atraente, pois permite a redução das doses de dobutamina⁷³.

COMO ESCOLHER UM TRATAMENTO INTRAVENOSO COM BASE EM PARÂMETROS CLÍNICOS E HEMODINÂMICOS

O fluxograma apresentado na figura 1 permite uma racionalização do tratamento de ICD com base em parâmetros clínicos e hemodinâmicos.

Pacientes que se apresentam com extremidades quentes e congestão pulmonar ou sistêmica, mas sem hipotensão, são tratados inicialmente com diuréticos intravenosos e otimização da terapia oral. O uso de vasodilatadores intravenosos ou levosimendana é opcional. Se a resposta

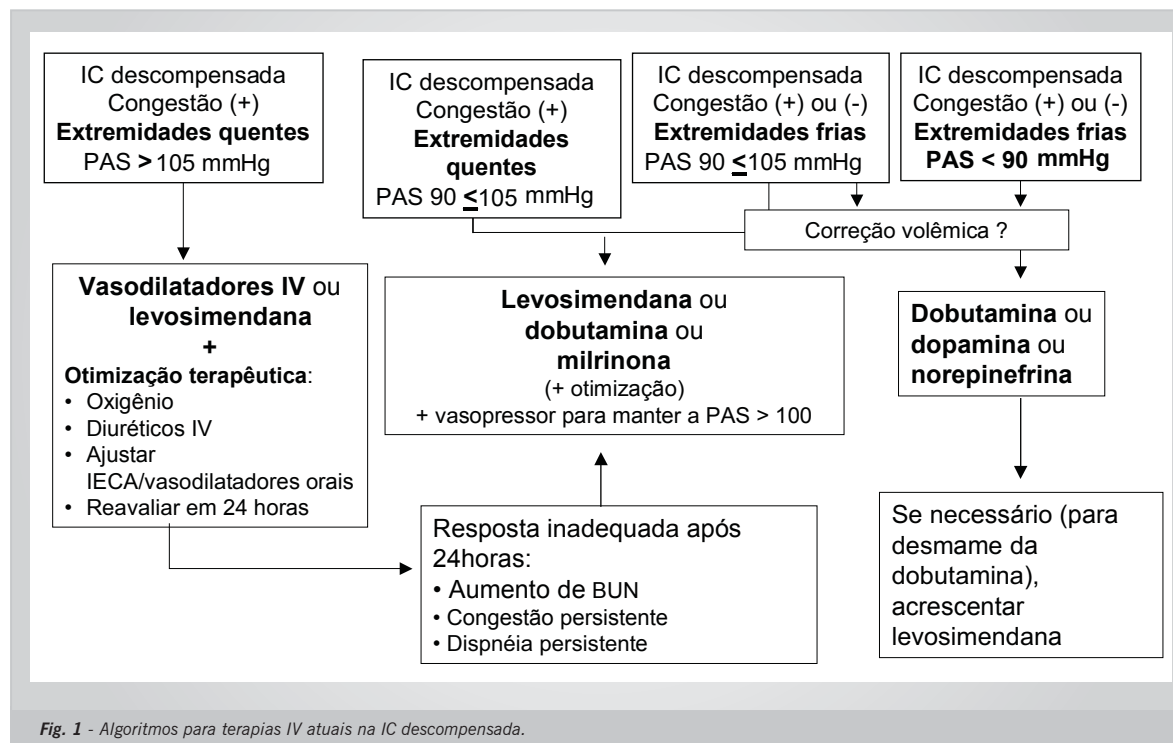


Fig. 1 - Algoritmos para terapias IV atuais na IC descompensada.

ao tratamento inicial for considerada insuficiente após um período de 24 a 48 horas (piora da função renal, congestão persistente e dispnéia), a levosimendana, se estiver disponível e ainda não tiver sido usada, deve ser a opção seguinte.

Em pacientes com extremidades frias, com ou sem hipotensão, primeiro é preciso verificar a condição volêmica. Se a presença de congestão não for óbvia, deve-se verificar a existência de hipovolemia e a necessidade de reposição volêmica. No caso de pacientes com congestão sistêmica ou pulmonar, sem hipotensão, a melhor opção parece ser a levosimendana ou um vasodilatador intravenoso. Entretanto, se houver hipotensão, a opção inicial deve recair sobre uma combinação de dobutamina com dopamina ou norepinefrina. Após a estabilização inicial, a levosimendana pode ser adicionada para retirada gradual da dobutamina. Em pacientes que já estão recebendo dobutamina, costumamos iniciar a administração de levosimendana com uma dose de 0,05 a 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{min}^{-1}$ e, depois de 6 horas de infusão simultânea, começamos a retirada gradual da dobutamina, de modo que, depois de 24 horas, ela possa ser suspensa. Se ocorrer hipotensão, a velocidade de infusão pode ser reduzida ou então, como preferimos, a dose de dopamina ou norepinefrina pode ser acrescentada ou aumentada.

No caso de pacientes que estão em tratamento oral crônico com betabloqueador e precisam de terapia inotrópica, a opção deve recair sobre a levosimendana ou milrinona (porque seus mecanismos de ação são

pós-receptores e, portanto, não são atenuados pelos bloqueadores). Os custos hospitalares da levosimendana são semelhantes aos da dobutamina, apesar de ser um medicamento mais caro, o que indica que o preço do medicamento não deve ser o único fator a pesar na escolha do agente utilizado^{74,75}.

RESUMO

O tratamento de ICD representa um desafio até mesmo para o médico experiente. Os avanços alcançados nas pesquisas propiciaram novas opções de tratamento que estão ajudando a mudar paradigmas. As evidências indicam que novos fármacos como a levosimendana e nesiritida representarão importantes alternativas ou complementos ao tratamento com medicamentos inotrópicos tradicionais, como a dobutamina. O médico responsável pelo tratamento desses pacientes deve aprender a usar as melhores evidências disponíveis para individualizar o tratamento com segurança e eficácia.

Potencial Conflito de Interesses

- F. Vilas-Boas participa do Conselho Científico Internacional e tem recebido honorários por palestras para a Abbott; participa também de reuniões de Conselho Científico da Janssen-Cilag América Latina;

- F. Follath tem participado do Conselho Científico e recebido honorário para palestras do Laboratório Abbott.

REFERÊNCIAS

- Cleland JG, Gemmell I, Khand A, Boddy A. Is the prognosis of heart failure improving? *Eur J Heart Fail* 1999; 1: 229-41.
- Barker WH, Mullooly JP, Getchell W. Changing incidence and survival for heart failure in a well-defined older population, 1970-1974 and 1990-1994. *Circulation*. 2006;113(6):799-805.
- Bocchi EA, Vilas-Boas F, Perrone S, et al. I Latin American Guidelines for the Assessment and Management of Decompensated Heart Failure. *Arq Bras Cardiol*. 2005;85 Suppl 3:49-94; 1-48.
- Sarmiento PM, Fonseca C, Marques F, Ceia F, Aleixo A. Acutely decompensated heart failure: characteristics of hospitalized patients and opportunities to improve their care. *Rev Port Cardiol*. 2006;25(1):13-27.
- Swedberg K, Cleland J, Dargie H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2005;26(11):1115-40.
- Revisão das II Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia para o Diagnóstico e Tratamento da Insuficiência Cardíaca. *Arq Bras Cardiol*. 2002;79 (supl IV): 1-30.
- Hunt AS, et al. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(6):e1-82.
- Nieminen MS, Bohm M, Cowie MR, et al. ESC Committee for Practice Guideline (CPG). Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: the Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2005;26(4):384-416.
- Jaagsild 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.
- Pang D, Keenan SP, Cook DJ, et al. The effect of positive pressure airway support on mortality and the need for intubation in cardiogenic pulmonary edema: a systematic review. *Chest* 1998;114:1185-1192.
- Stevenson LW, Colucci WS. Management of patients hospitalized with heart failure. In: Smith TW, ed. *Cardiovascular Therapeutics*. Philadelphia, Penna: Saunders; 1996:199-209.
- Piepoli MF, Davos C, Francis DP, Coats AJ. ExTraMATCH Collaborative. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH). *BMJ*. 2004;328(7433):189.
- The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987;316:1429-35.
- The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:293-302.
- Pflugfelder PW, Baird MG, Tonkon MJ, DiBianco R, Pitt B, for the Quinapril Heart Failure Trial Investigators. Clinical consequences of angiotensin-converting enzyme inhibitor withdrawal in chronic heart failure: a double-blind, placebo-controlled study of quinapril. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1557-63.
- Massie BM, Armstrong PW, Cleland JG, et al. Toleration of high doses of angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with chronic heart failure: results from the ATLAS trial: the Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival. *Arch Intern Med* 2001;161:165-71.
- Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1667-75.
- McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular systolic function taking angiotensin-converting enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003; 362:767-71.
- Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al, for the Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:709-17.
- Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:1309-1321
- Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al, for the U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996;334:1349-55.
- Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001;357:1385-90.
- Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1651-8.
- Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomized controlled trial. *Lancet* 2003;362:7-13.
- Gattis WA, O'Connor CM, Leimberger JD, Felker GM, Adams KF, Gheorghiadu M. Clinical. Outcomes in patients on beta-blocker therapy admitted with worsening chronic heart failure. *Am J Cardiol*. 2003;91(2):169-74.
- 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.
- Metra M, Nodari S, D'Aloia A, et al. Beta-blocker therapy influences the hemodynamic response to inotropic agents in patients with heart failure: a randomized comparison of dobutamine and enoximone before and after chronic treatment with metoprolol or carvedilol. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1248-1258.
- The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997;336:525-534.
- Dormans TP, van Meyel JJ, Gerlag PG, Tan Y, Russel FG, Smits P. Diuretic efficacy of high dose furosemide in severe heart failure: bolus injection versus continuous infusion. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:376-82.
- Ellison DH. The physiologic basis of diuretic synergism: its role in treating diuretic resistance. *Ann Intern Med* 1991;114:886-94.
- Kishore J, Harjai MBBS, Homeyar K et al. The prognostic implications of outpatient diuretic dose in heart failure. *Int J Cardiol* 1999;71:219-25.
- Cooper HA, Dries DL, Davis CE, Shen YL, Domanski MJ. Diuretics and risk of arrhythmic death in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation*. 1999;100(12):1311-5.
- 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.
- 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.
- Chernow B. Pulmonary artery flotation catheters: A statement by the American College of Chest Physicians and the American Thoracic Society. *Chest* 1997;111:261.
- Binanay C, Califf RM, Hasselblad V, et al. Evaluation study of congestive heart failure and pulmonary artery catheterization effectiveness: the ESCAPE trial. *JAMA*. 2005;294(13):1625-33.
- Jugdutt BI. Intravenous nitroglycerin unloading in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1991;68(14):52D-63D.

38. Abrams J. How to use nitrates. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2002;16(6):511-4.
39. Mills RM. The failing heart and the hemodynamic response to vasodilator therapy. *Clin Cardiol.* 2003;26(6):257-8.
40. 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, randomized crossover trial. *Circulation* 1996;94:3184-9.
41. 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.
42. 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.
43. The VMAC investigators. Intravenous nesiritide vs nitroglycerin for the treatment of decompensated congestive heart failure. *JAMA* 2002;287:1531-1540.
44. 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.
45. Sackner-Bernstein JD, Kowalski M, Fox M, Aaronson K. Short-term Risk of Death After Treatment With Nesiritide for Decompensated Heart Failure. A Pooled Analysis of Randomized Controlled Trials. *JAMA.* 2005;293:1900-1905.
46. Scios. Scios announces international outcomes trial of NATRECOR® (nesiritide) [press release]. June 1, 2006. Available at: http://www.sciosinc.com/scios/pr_1149131419
47. 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.
48. Van De Borne P, Somers VK. Dopamine and congestive heart failure: pharmacology, clinical use, and precautions. *Congest Heart Fail.* 1999;5(5):216-221.
49. Kellum JA, M Decker J. Use of dopamine in acute renal failure: a meta-analysis. *Crit Care Med.* 2001;29(8):1526-31.
50. Schreiber W, Herkner H, Koreny M, et al. Predictors of survival in unselected patients with acute myocardial infarction requiring continuous catecholamine support. *Resuscitation.* 2002;55(3):269-76.
51. Leier CV, Binkley PF. Parenteral inotropic support for advanced congestive heart failure. *Prog Cardiovasc Dis.* 1998;41:207-224.
52. Ander DS, Jaggi M, Rivers E, et al. Undetected cardiogenic shock in patients with congestive heart failure presenting to the emergency department. *Am J Cardiol.* 1998;82(7):888-91.
53. Holubarsch C. New inotropic concepts: rationale for and differences between calcium sensitizers and phosphodiesterase inhibitors. *Cardiology* 1997;88 (suppl 2):12-20.
54. Dies F, Krell MJ, Whitlow P, et al. Intermittent dobutamine in ambulatory outpatients with chronic cardiac failure. *Circulation* 1986;74: II-38.
55. 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.
56. Packer M. The search for the ideal positive inotropic agent. *N Engl J Med.* 1993;329:201-202.
57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. 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.
62. Felker GM, Benza RL, Chandler AB, et al. Heart failure etiology and response to milrinone in decompensated heart failure: results from the OPTIME-CHF study. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:997-1003.
63. Lowes BD, Tsvetkova T, Eichhorn EJ, Gilbert EM, Bristow MR. Milrinone versus dobutamine in heart failure subjects treated chronically with carvedilol. *Int J Cardiol.* 2001;81(2-3):141-9.
64. Figgitt D, Gillies PS, Goa KL. Levosimendan. *Drugs* 2001;61(5):613-627.
65. 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.
66. Michaels AD, McKeown B, Kostal M, et al Effects of Intravenous Levosimendan on Human Coronary Vasomotor Regulation, Left Ventricular Wall Stress, and Myocardial Oxygen Uptake. *Circulation.* 2005;111:1504-1509.
67. 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.
68. Follath F, Cleland JGF, Just H, 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.
69. 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.
70. Lehmann A, Lang J, Boldt J, Isgro F, Kiessling AH. Levosimendan in patients with cardiogenic shock undergoing surgical revascularization: a case series. *Med Sci Monit.* 2004;10(8):MT89-93.
71. Packer M. REVIVE II: Multicenter placebo-controlled trial of levosimendan on clinical status in acutely decompensated heart failure. Program and abstracts from the American Heart Association Scientific Sessions 2005; November 13-16, 2005; Dallas, Texas. Late Breaking Clinical Trials II.
72. Mebazaa A. The SURVIVE Trial: Comparison of dobutamine and levosimendan on survival in acute decompensated heart failure. Program and abstracts from the American Heart Association Scientific Sessions 2005; November 13-16, 2005; Dallas, Texas. Late Breaking Clinical Trials IV.
73. Nanas JN, Papazoglou PP, Terrovitis JV, et al. 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.
74. 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.
75. Oliveira MT Jr, Follador W, Martins ML, et al. Cost analysis of the treatment of acute decompensated heart failure : Levosimendan versus Dobutamine. *Arq Bras Cardiol.* 2005;85(1):9-14.