Revista da
SOCESP
Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo

INSUFICIÊNCIA CARDÍACA AGUDA (ICA) – DECISÃO TERAPÊUTICA: INOTRÓPICOS OU VASODILATADORES?

THERAPEUTIC DECISION IN ACUTE HEART FAILURE: INOTROPIC AGENTS OR VASODILATOR DRUGS?

Dirceu Rodrigues Almeida[1]
Rafaela Rádner Reis de Oliviera[1]

1. Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência:
Dirceu Rodrigues Almeida
Rua Napoleão de Barros 715
CEP: 04024-002. Disciplina de Cardiologia – Unifesp, São Paulo, SP, Brasil. dirceu-almeida@uol.com.br

Recebido em 25/09/2018
Aceito em 30/10/2018

RESUMO

A insuficiência cardíaca aguda é a principal causa de hospitalização em pacientes acima de 65 anos, além de possuir altos índices de mortalidade hospitalar. Na sua abordagem terapêutica é mandatório um diagnóstico rápido e pronta caracterização do perfil hemodinâmico, baseando-se nos sinais clínicos de congestão e baixo débito cardíaco, para que possamos instituir a terapêutica com drogas endovenosas para alívio rápido dos sintomas, restabelecer a perfusão adequada dos órgãos e reduzir o risco de morte. As drogas a serem administradas de forma isolada ou em combinação são representadas pela furosemida endovenosa em infusão intermitente e contínua, dependendo do grau de congestão pulmonar e/ou sistêmica, as drogas vasodilatadoras e os agentes inotrópicos. As drogas vasodilatadoras, como o nitroprussiato de sódio e a nitroglicerina via endovenosa são, frequentemente, adicionadas aos diuréticos para o tratamento da insuficiência cardíaca aguda com perfil hemodinâmico B, promovendo estabilidade hemodinâmica mais rápida e pronto alívio da dispneia. O nitroprussiato de sódio é preferível nos pacientes com IC perfil B com níveis elevados de resistência vascular periférica e grave congestão pulmonar. Já a nitroglicerina é preferível nos pacientes com cardiopatia isquêmica ou com insuficiência coronariana aguda associada à insuficiência cardíaca. Os agentes inotrópicos positivos estão indicados nos pacientes com IC aguda e evidências de baixo débito cardíaco (perfil hemodinâmico C), a fim de garantir a melhora da perfusão tissular mediante aumento do débito cardíaco, principalmente, nos pacientes hipotensos e com piora da função renal. A associação de inotrópicos com vasodilatadores deve ser considerada quando existe a combinação de baixo débito cardíaco e aumento significativo de resistência vascular pulmonar e ou sistêmica.

Descritores: Insuficiência Cardíaca Aguda; Diuréticos; Inotrópicos; Vasodilatadores.

ABSTRACT

Acute heart failure is the leading cause of hospitalization in patients over 65 years of age and is accompanied by high hospital mortality rates. In its therapeutic approach, rapid diagnosis and prompt characterization of the hemodynamic profile based on clinical signs of congestion and low cardiac output are mandatory so that we can provide intravenous drug therapy for rapid symptom relief to restore adequate organ perfusion and reduce the risk of death. Drugs to be used alone or in combination are represented by intravenous furosemide in intermittent infusion and continue to depend on the degree of pulmonary and/or systemic congestion, vasodilator drugs, and inotropic agents. Vasodilator drugs, such as sodium nitroprusside and intravenous nitroglycerin, are often added to diuretics for the treatment of acute cardiac insufficiency with hemodynamic profile B, promoting faster hemodynamic stability and prompt relief of dyspnea. Sodium nitroprusside is preferable in patients with hemodynamic profile B with high peripheral vascular resistance and severe pulmonary congestion. Nitroglycerin is preferable in patients with ischemic heart disease or acute coronary insufficiency associated with heart failure (HF). Positive inotropic agents are indicated in patients with acute HF and evidence of low cardiac output (hemodynamic profile C) to ensure improvement in tissue perfusion by increasing cardiac output, especially in patients with hypotension and worsening renal function. The association of inotropes and vasodilators should be considered when there is a combination of low cardiac output and significant increase in pulmonary and/or systemic vascular resistance.

Keywords: *Heart Failure; Diuretics; Inotropes; Vasodilators agents.*

http://dx.doi.org/10.29381/0103-8559/20182804434-9

INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca aguda (ICA) pode ser definida como o início novo ou a recorrência de sintomas e sinais de desenvolvimento gradual ou rápido de IC que exige terapia intravenosa urgente ou emergente e resulta em hospitalização. Nos Estados Unidos, são registrados aproximadamente um milhão de hospitalizações por ano, sendo que 80% destas são rehospitalizações.[1] Segundo os registros ADHERE e EHFS II a ICA afeta desproporcionalmente idosos, com média de 75 anos, afro-americanos, com semelhança no gênero. Cerca de 70% tem doença arterial coronariana (DAC), 70% tem hipertensão arterial, 40% são diabéticos, 30% tem fibrilação arterial, 30% tem doença renal crônica e 40% tem fração de ejeção ventricular do ventrículo esquerdo preservada.[2-4]

Várias drogas têm sido empregadas para controle dos sintomas e correção dos distúrbios hemodinâmicos nos pacientes com insuficiência cardíaca aguda (ICA), como os diuréticos e agentes vasodilatadores e inotrópicos.[5] A decisão clínica sobre o uso de cada uma delas prende-se fundamentalmente à caracterização do perfil hemodinâmico predominante em cada caso.[6,7] A definição dos perfis clínico-hemodinâmicos em 2-minutos à beira do leito, de forma não invasiva a partir de aspectos do exame físico, é uma estratégia segura e amplamente utilizada para orientar o emprego das drogas vasodilatadoras e/ou agentes inotrópicos nos pacientes com IC aguda.[6,7]

Terapêutica da insuficiência cardíaca aguda

Diferente da terapêutica da insuficiência cardíaca crônica que tem seu tratamento fundamentado na medicina baseada em evidências, a terapêutica da ICA é absolutamente empírica e visa reduzir o risco imediato de morte, estabilização clínica e posterior otimização da terapêutica oral antes da alta hospitalar. Os vários registros demonstram que esta terapêutica esta baseada na utilização endovenosa dos diuréticos em mais de 90% dos pacientes, drogas vasodilatadoras venosa em 40% dos pacientes e drogas inotrópicas em 50% dos casos em e um percentual menor a associação de vasodilatadores e inotrópicos [2,3] A decisão de abordagem terapêutica da ICA depende fundamentalmente de uma adequada avaliação clínica para uma correta caracterização e classificação do perfil hemodinâmico que se baseia na presença, ausência ou associação de congestão ou hipervolemia, hipovolemia com ou sem sinais de baixo debito cardíaco (hipoperfusão).[6,7] (Figura 1)

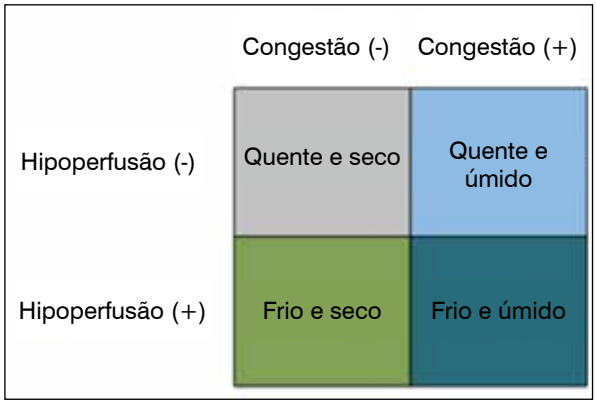

Figura 1. Perfis hemodinâmicos da insuficiência cardíaca aguda.

Classificação do perfil hemodinâmico

As apresentações clínicas da IC podem ser categorizadas de acordo com a adequação da perfusão periférica (quente e frio) e a presença de congestão (úmido e seco). Menos de 10% dos pacientes apresentam perfil quente e seco (Perfil A) ou frio e seco (Perfil L). Mais de 70% dos pacientes com IC evoluem com o perfil quente e úmido (Perfil B). Esse grupo apresenta pressão arterial sistólica normal ou elevada. Em torno de 20% se enquadra no perfil frio e úmido (Perfil C). Isso inclui os pacientes com choque cardiogênico e síndrome de baixo débito cardíaco.

Tratamento da insuficiência cardíaca aguda

O tratamento farmacológico da ICA tem por objetivo aliviar rapidamente a congestão, melhorar a hemodinâmica para prevenir ou tratar danos isquêmicos aos órgãos alvos com rins, miocárdio e sistema visceral. A implementação da terapia endovenosa se baseia nos perfis hemodinâmicos. (Figura 2)

Os diuréticos são drogas imprescindíveis para alívio imediato e controle dos fenômenos congestivos sistêmicos e pulmonares, promovendo uma rápida excreção de sódio e água.[8,9] O diurético que atua na alça de Henle (furosemida) é o mais potente, aumentando a excreção renal de sódio em 20 a 35%, mantêm sua eficácia mesmo em pacientes com disfunção renal moderada (clearance de creatinina < 30ml/min) tem início de ação rápido e meia vida curta, devendo ser utilizados pela via endovenosa em intervalos curtos para uma maior eficiência diurética. A sua dosagem é dependente da gravidade da congestão e da presença, persistência ou recorrência de fenômenos congestivos, com doses variando de 40 a 320 mg/dia.[9] Nas situações de congestão severa (anasarca) ou necessidade rápida de alivio da congestão a utilização da infusão endovenosa continua na dose de 20 a 80 mg/hora é mais efetiva e favorece uma perda hídrica mais previsível.[8,9] Seus efeitos adversos mais importantes são desidratação, ativação do Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA), depleção de potássio e hiperuricemia e gota. Nas situações de resistência ao diurético de alça a associação de diurético tiazídico na dose diária de 25 a 50 mg/dia ou mesmo a infusão de solução hipertônica de cloreto de sódio pode ser necessária. Durante a terapia com diuréticos é imprescindível a monitorização do paciente em relação a evidência de congestão, oxigenação, peso diário, diurese, dieta hipossódicas e restrição hídrica, se necessário. Atentar para os efeitos colaterais como distúrbios eletrolíticos, hipotensão sintomática, piora da função renal e alcalose metabólica.

Os vasodilatadores (Nitroprussiato de sódio ou Nitroglicerina) pela via endovenosa podem ser necessários e são muito úteis no manejo da ICA, podem ser necessários para corrigir pressões de enchimento muito elevadas e/ou aumento da pós-carga ventricular esquerda em pacientes com ICA em perfil hemodinâmico quente e úmido ou em situações extremas de pós-carga muito elevada.[10]

Potente vasodilatador arterial e venoso atua reduzindo rapidamente e drasticamente a pré e pós-carga e resistências vascular pulmonar e sistêmica, queda das pressões de enchimento e aumento do debito cardíaco. As indicações para terapia vasodilatadora no contexto de IC com esta droga incluem o seguinte: a terapia vasodilatadora rápida e

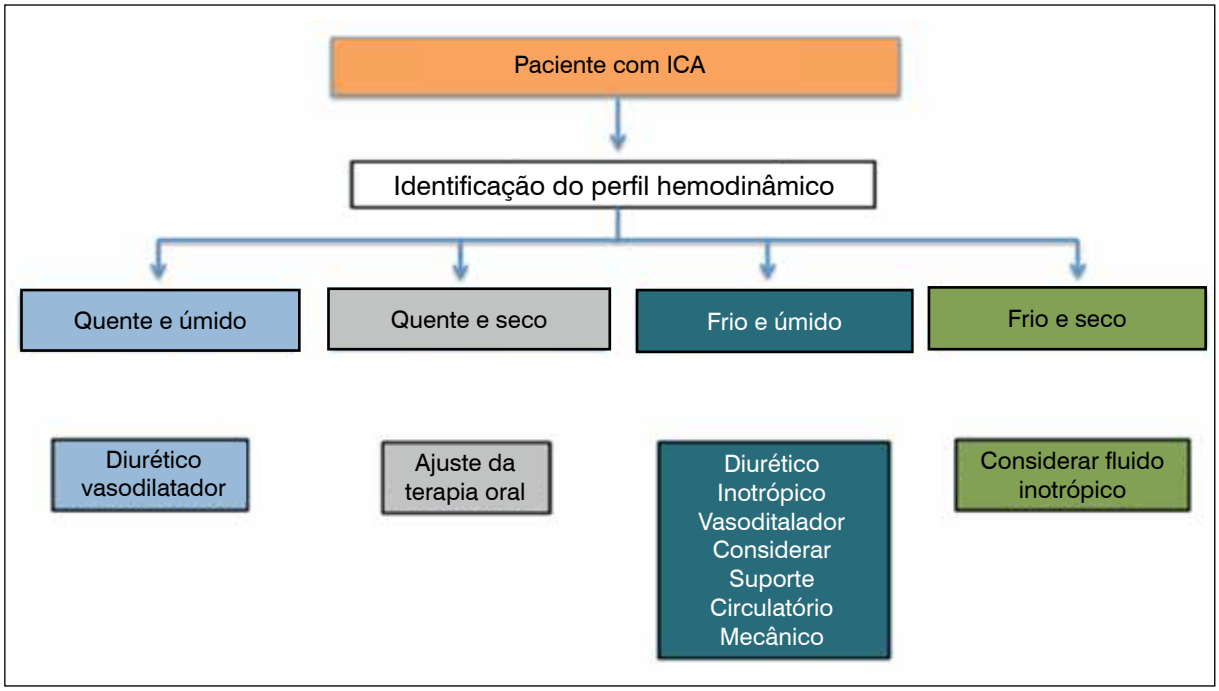

Figura 2. Manejo dos pacientes com ICA baseado nos perfis hemodinâmicos.

precoce com nitroprussiato de sódio é recomendada para pacientes com necessidade urgente de redução da pós-carga (por exemplo, hipertensão grave ou emergência hipertensiva com edema agudo de pulmão); a terapia vasodilatadora também é um componente da terapia para pacientes com IC refratária e baixo débito cardíaco mesmo na vigência de uso de inotrópicos que persistem com elevadas pressões de enchimento ou sinais de hipoperfusão, devendo ser utilizado o nitropeussiato de sódio em doses progressivas de 0.5 a 15 mcg/kg/min.[6,7] Sugerimos a terapia vasodilatadora precoce (tipicamente, nitroprussiato) em pacientes com hipertensão grave, regurgitação mitral aguda ou regurgitação aórtica aguda e complicações mecânicas do infarto como comunicação interventricular e insuficiência mitral aguda. Na ICA decorrente da estenose valvar aórtica severa o nitroprussiato de sódio também deve ser empregado em doses baixas para redução de pré e pós-carga.[11] Estes agentes devem ser reduzidos ou descontinuados se ocorrer hipotensão sintomática. A principal limitação para o uso de nitroprussiato na ICA é a necessidade de monitoração pressórica invasiva em ambiente de terapia intensiva é o seu metabolismo em cianeto. O acúmulo de metabólitos de nitroprussiato pode levar ao desenvolvimento de cianureto, ou raramente tiocianato, toxicidade, que pode ser fatal em doses elevadas e uso prolongado. Doses acima de 10 mcg/min geralmente não proporcionam maior benefício e podem aumentar o risco de toxicidade ao tiocianato.

A nitroglicerina atua causando maior vasodilatação venosa e redução da pressão de enchimento dos ventrículos por venodilatação e reduzindo a pós-carga por vasodilatação arterial. Em doses mais altas, os nitratos reduzem a resistência vascular sistêmica e a pós-carga podendo aumentar o volume sistólico e o débito cardíaco. Tem indicação prioritária na ICA decorrente de cardiopatia isquêmica ou na vigência de insuficiência coronariana aguda complicada com insuficiência cardíaca. Recomenda-se uma dose inicial de 5 a 10 mcg/min de nitroglicerina intravenosa com a dose aumentada em incrementos de 5 a 10 mcg/min a cada três a cinco minutos, conforme necessário e tolerado (faixa de dose de 10 a 200 mcg/min).[10] A taquifilaxia pode ocorrer em questão de horas com a administração de altas doses de nitroglicerina. Potenciais efeitos adversos da nitroglicerina incluem hipotensão e cefaleia. A terapia com nitrato deve ser evitada ou usada com cautela em situações nas quais a hipotensão é provável ou pode resultar em descompensação grave, como infarto do ventrículo direito ou estenose aórtica. A administração de nitrato é contraindicada após o uso de inibidores de fosfodieterase-5, como o sildenafil e similares.

Agentes inotrópicos intravenosos disponíveis como dobutamina, milrinone e levosimendan, que apresentam diferentes mecanismos de ação, (Figura 3) são indispensáveis e formalmente indicados como uma medida salvadora em pacientes com disfunção sistólica ventricular esquerda e/ou direita graves em síndrome de baixo débito cardíaco ou choque cardiogênico (perfis hemodinâmico frio e úmido (C) ou frio e seco junto ou após a reposição volêmica.[12-15] O suporte inotrópico intravenoso temporário é recomendado para pacientes com ICA com sinais de baixo débito cardíaco ou em choque cardiogênico para manter a perfusão tecidual sistêmica e preservar o desempenho do órgão até que ocorra a compensação ou a instituição de terapia definitiva (por exemplo, revascularização coronariana, suporte circulatório mecânico ou transplante cardíaco). Os agentes inotrópicos podem aumentar a frequência cardíaca e o consumo de oxigênio pelo miocárdio, podendo causar isquemia em pacientes com doença cardíaca isquêmica. Além disso, os agentes inotrópicos podem aumentar as arritmias atriais e ventriculares.[12-14] Dadas estas preocupações, a seleção cuidadosa do paciente é necessária para a escolha e o uso correto do agente inotrópico.[15]

A dobutamina é um agente inodilatador, age principalmente nos receptores beta-1 adrenérgicos, com efeitos mínimos

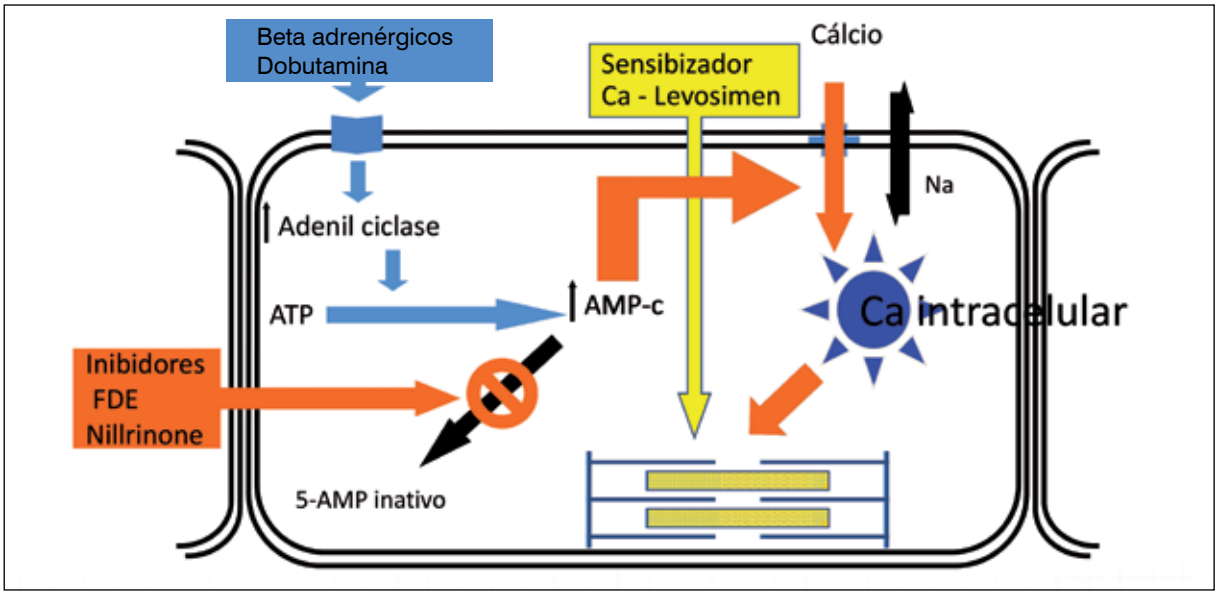

Figura 3. Inotrópicos: mecanismos de ações.

sobre os receptores beta-2 e alfa-1. Os efeitos hemodinâmicos da dobutamina incluem aumentos no volume sistólico e no débito cardíaco e reduções na resistência vascular sistêmica e na pressão capilar pulmonar.[12-15] Deve ser iniciado na dose de 5 mcg/kg por minuto e, se tolerado e necessário, pode ser gradualmente aumentado para 20 mcg/kg por min. Seus efeitos adversos mais frequentes são doses dependente e podem ser taquicardia, arritmias ventriculares e supraventriculares, é importante ressaltar que não causa hipotensão, seu efeito vasodilatador é compensado pelo aumento do volume sistólico e debito cardíaco. A dobutamina é o agente inotrópico de escolha na maioria dos casos, principalmente na vigência de choque cardiogênico, hipotensão severa, hipoperfusão severa com insuficiência renal e congestão pulmonar.[15,-18] Mesmo os pacientes em uso de betabloqueadores se beneficiam amplamente dos efeitos hemodinâmicos da dobutamina e também apresentam menor risco de arritmias, portanto os betabloqueadores não devem ser suspensos na descompensação aguda da IC. Raramente, em uso prolongado com ponte para transplante a dobutamina pode causar uma síndrome de hipersensibilidade com eosinofilia, rush cutâneo, febre e miocardite eosinofilica. Diante deste quadro é recomendado a substituição da mesma pela milrinone. Na vigência de miocardite eosinofilica confirmada com biópsia recomenda-se o tratamento com corticoides.

O milrinone é um inibidor da fosfodiesterase que aumenta o inotropismo miocárdico ao inibir a degradação do monofosfato de adenosina. Outros efeitos diretos do milrinone incluem a redução da resistência vascular sistêmica e pulmonar (via inibição da fosfodiesterase periférica) e melhora da complacência diastólica ventricular esquerda.[12,13,16-18] Essas alterações levam a um aumento no índice cardíaco e diminuição das pressões de pós-carga e enchimento do ventrículo esquerdo. Os pacientes devem receber uma dose de ataque de 50mcg/kg em 10 minutos, seguidos por uma dose de manutenção de 0,375 a um máximo de 0,750 mcg/kg por minuto. O ajuste da dose é necessário na presença de insuficiência renal, hipotensão ou arritmias. Nos pacientes mais hipotensos deve se evitar a dose de ataque e iniciar com doses baixas e aumento progressivo da dose de manutenção. Os efeitos do milrinone são semelhantes aos da dobutamina, exceto por promover mais vasodilatação pulmonar e sistêmica, podendo causar mais hipotensão.[13] Tem preferência sobre a dobutamina em caos de hipertensão pulmonar com disfunção ventricular direita. Por ser um inotrópico que atua sem dependência do receptor adrenérgico pode ser preferido em pacientes com ICA em uso de betabloqueadores adrenégicos.[6,7,17,18] Em situações de baixo débito cardíaco extremos a combinação de dobutamina e milrinone podem ser cautelosamente utilizadas em associação e com maior potencial para efeitos adversos.

A levosimendana é um agente sensibilizador ao cálcio que exerce seus efeitos hemodinâmicos sensibilizando as proteínas contrateis à ação do cálcio intracelular ligando-se a proteína C e portanto, determinando seu efeito hemodinâmico sem aumentar o cálcio intracelular o que teoricamente reduziria o risco de arritmias cardíacas.[19] Determina também efeito vasodilatador através da abertura dos canais de adenosina trifosfato sensíveis na parede dos vasos promovendo relaxamento e vasodilatação. Quando comparado à dobutamina a levosimendana não se mostrou superior ou mais segura no tratamento da insuficiência cardíaca descompensada. Como principal limitação do seu uso é o efeito hipotensor importante nas doses iniciais, portando deve ser evitada em pacientes em choque cardiogênico ou muito hipotensos. A levosimendana deve ser diluída, antes da administração, em solução aquosa de glicose 5%. O tratamento deve ser iniciado com uma dose de ataque de 12 a 24 mcg/kg, infundida em 10 minutos (por via intravenosa periférica ou central), seguida por uma infusão contínua de 0,1 mcg/kg/min, por 24 horas. Não há experiência de administração repetida de levosimendana. Se a resposta hemodinâmica for excessiva (hipotensão, taquicardia), a velocidade de infusão pode ser diminuída para 0,05 mcg/kg/min. Se a dose inicial for tolerada e for requerido um aumento

no efeito hemodinâmico, a velocidade de infusão pode ser aumentada para 0,2 mcg/kg/min.[19]

A decisão terapêutica deve ser baseada numa criteriosa avaliação clínica individual que leva em consideração: a etiologia da cardiopatia, o perfil hemodinâmico, a frequência cardíaca, a pressão arterial sistêmica, o grau de congestão pulmonar, a pressão arterial pulmonar, os sinais e gravidade do baixo débito cardíaco e a gravidade da congestão pulmonar e uso de betabloqueador. (Figuras 4 e 5) Nos pacientes onde existe a combinação de baixo débito cardíaco com grandes sobrecargas volêmicas a combinação de diurético, inotrópico e vasodilatador deve ser usada, pois obedece a princípios fisiopatológicos clássicos envolvidos na insuficiência cardíaca aguda.[15-17] Cabe ressaltar que é obrigatório uma avaliação criteriosa e continua dos efeitos terapêuticos desejáveis, titulação cuidadosa de doses e monitoração de efeitos adversos.

PERSPECTIVAS FUTURAS

A despeito dos avanços terapêuticos, a insuficiência cardíaca continua a apresentar taxas elevadíssimas de hospitalizações, re-hospitalizações e mortalidade hospitalar, demandando fortemente a necessidade urgente de novas drogas para tratamento da insuficiência cardíaca aguda. Neste contexto, fracassaram as experiências com os pepitideos seralaxina, niseretiide e uralatide, que a despeito de efeitos hemodinâmicos e natriuréticos interessantes não foram capazes de

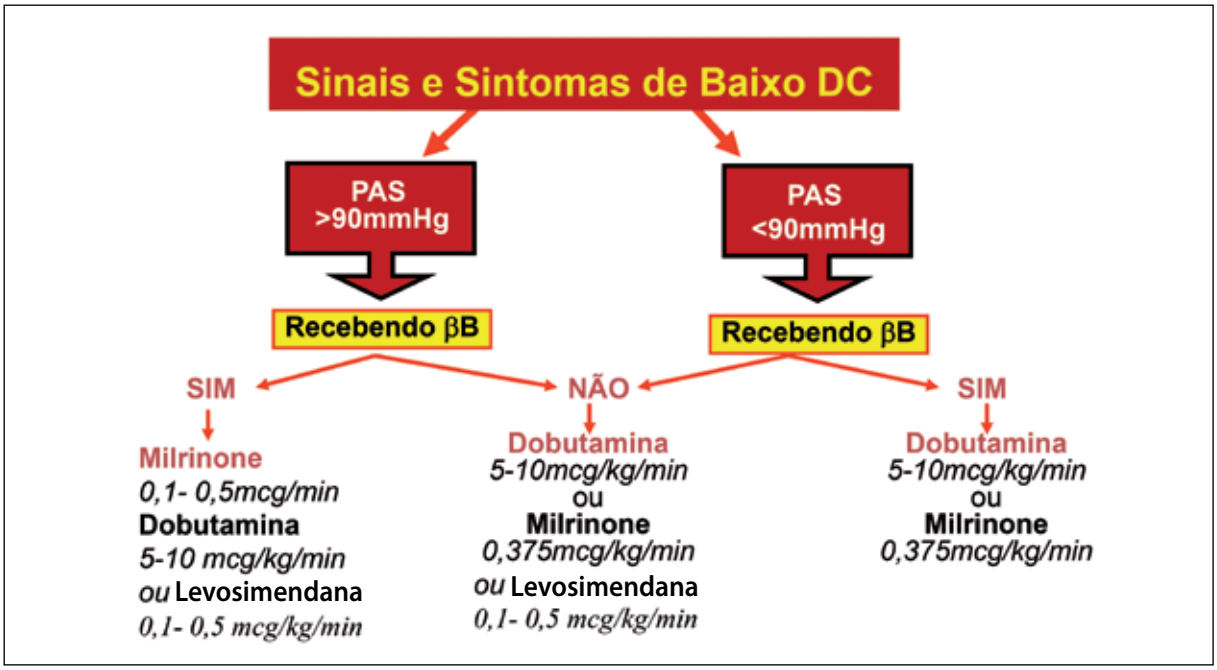

Figura 4. Escolha do inotrópico na insuficiência cardíaca descompensada.

Cenário clínico	Droga preferencial
• Choque cardiogênico ou na presença de hipotensão	Dobutamina
• IC crônica descompensada em uso de betabloqueador	Milrinone / Dobutamina
• IC descompensada com hipertensão pulmonar	Milrinone / Nipride
• IC e isquemia miocárdica	Nitroglicerina
• Hipertensão Arterial (EAP)	Nitroprussiato

Figura 5. Individualização das drogas vasoativas na ICA.

reduzir mortalidade.[20] Mais recentemente, o agente omecamtiv mercabil, um agente inotrópico que aumenta a contratilidade miocárdica por ativar a miosina cardíaca e a ligação e conformação com a actína determinam aumento da contratilidade cardíaca sem aumentar o cálcio intracelular. Em estudos de fase II a formulação endovenosa e oral desta molécula se mostraram seguras e promoveram efeitos hemodinâmicos significativos quando comparada ao placebo.[20] No tocante aos vasodilatadores, a molécula riociguat que atua ativando a molécula guanylato ciclase solúvel no endotélio vascular renal, pulmonar e sistêmico aumentando o GMPciclico e promovendo vasodilatação. Esta droga já foi aprovada nos Estados Unidos para tratamento da hipertensão pulmonar e foi testada na insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida e preservada e com hipertensão pulmonar em estudos de fase II. Nestes estudos, se documentou efeitos hemodinâmicos positivos importantes e boa tolerância quando comparada ao placebo.[20] Portanto, estudos de fase III, já em andamento são aguardados para se avaliar redução de morbidade e mortalidade na insuficiência cardíaca aguda.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

REFERÊNCIAS

1. Felker GM, Adams KF Jr, Konstam MA, O'Connor CM, Gheorghiade M. The problem of descompensated heart failure: nomenclature, classification, and risk stratification. Am Hearth J. 2003; 145(2 Suppl.): S18-25.
2. Fayssoil A, Annane D. Insuficiência Cardíaca Aguda. EMC: Tratado de Medicina. 2015; 17(3):1-6.
3. Fayssoil A, Annane D. Insufficiencies Cardíaca Aguda. EMC: Tratado de Medicina. 2015;17(3): 1-6.
4. Abraham WT, Adams KF, Fonarow GC, Costanzo MR, Berkowitz RL, LeJemtel TH, et al. In-hospital mortality in patients with acute decompensated heart failure requiring intravenous vasoactive medications: an analysis from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). J Am Coll Cardiol. 2005;46(1):57-64.
5. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H, Follath F, Harjola VP, et al. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. Eur Heart J. 2006;27(22):2725-36.
6. Montera MW, Almeida DR, Tinoco EM, Rocha RM, Moura LA, Réa-Neto A, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. II Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Aguda. Arq Bras Cardiol. 2009; 93(3 supl.3): 2-65.
7. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Eur J of Heart Fail. 2016;18(8):891-975.
8. Matsue Y, Damman K, Voors AA, Kagiyama N, Yamaguchi T, Kuroda S, et al. Time-to-furosemide treatment and mortality in patients hospitalized with acute heart failure. J Am Coll Cardiol. 2017; 69(25):3042-3051.
9. Felker GM, Lee KL, Bull DA, Redfielde MM, Stevenson LW, Goldsmith SR, et al. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. N Engl J Med. 2011;364(9):797-805.
10. Leier CV, Bambach D, Thompson MJ, Cattaneo SM, Goldberg RJ, Unverferth DV. Central and regional hemodynamic effects of intravenous isosorbide dinitrate, nitroglycerin and nitroprusside in patients with congestive heart failure. Am J Cardiol. 1981;48(6):1115-23.
11. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, Skouri HN, Starling RC, Young JB, et al. Sodium nitroprusside for advanced low-output heart failure. J Am Coll Cardiol. 2008;52(3):200-7.
12. Parissis JT, Rafouli-Stergiou P, Stasinos V, Psarogiannakopoulos P, Mebazaa A. Inotropes in cardiac patients: update 2011. Curr Opin Crit Care. 2010;16(5):432-41.
13. Elkayam U, Tasissa G, Binanay C, Stevenson LW, Gheorghiade M, Warnica JW, et al. Use and impact of inotropes and vasodilator therapy in hospitalized patients with severe heart failure. Am Heart J. 2007;153(1):98-104.
14. Stevenson LW. Clinical use of inotropic therapy for heart failure: looking backward or forward? Part I: inotropic infusions during hospitalization. Circulation. 2003;108(3):367-72.
15. Bayram M, De Luca L, Massie MB, Gheorghiade M. Reassessment of dobutamine, dopamine, and milrinone in the management of acute heart failure syndromes. Am J Cardiol. 2005;96(6A):47G-58G.
16. Tariq S, Aronow WS. Use of inotropic agents in treatment of systolic heart failure. Int J Mol Sci. 2015,16(2): 29060-68.
17. Pinney SP, Stevenson LW. Chronic inotropic therapy in the current era. Old Wines With New Pairings. Circ Heart Fail. 2015,8(5):843-6.
18. Goldhaber JI, Hamilton MA. Role of inotropic agents in the treatment of heart failure. Circulation .2010; 121(14):1655-60.
19. Nieminen MS, Akkila J, Hasenfuss G, Kleber FX, Lehtonen LA, Mitrovic V, 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.
20. Greenberg B. Novel therapies for heart failure. - Where Do They Stand? Circ J. 2016; 80(9):1882-91.