



ARTIGO DE REVISÃO

## Choque cardiogénico – fármacos inotrópicos e vasopressores



José Amado\*, Paula Gago, Walter Santos, Jorge Mimoso, Ilídio de Jesus

*Serviço de Cardiologia, Centro Hospitalar do Algarve, Faro, Portugal*

Recebido a 5 de novembro de 2015; aceite a 26 de agosto de 2016  
Disponível na Internet a 8 de novembro de 2016

### PALAVRAS-CHAVE

Choque cardiogénico;  
Inotrópicos;  
Vasopressores

### KEYWORDS

Cardiogenic shock;  
Inotropes;  
Vasopressors

**Resumo** O choque cardiogénico é caracterizado por uma diminuição da contratilidade miocárdica, apresentando uma mortalidade elevada. A instituição de terapêutica inotrópica e vasopressora é recomendada e utilizada há vários anos no tratamento de doentes em choque, mas continua a ser um tema controverso. Apesar do efeito benéfico na contratilidade miocárdica, os efeitos secundários dos inotrópicos (arritmias e aumento do consumo miocárdico de oxigénio) podem-se associar a um aumento da mortalidade.

A farmacodinâmica dos diferentes agentes inotrópicos sugere benefícios em determinadas situações, no entanto, estas diferenças não foram traduzidas em redução da mortalidade na maioria dos estudos, dificultando a criação de recomendações.

Esta revisão pretende integrar os dados dos diferentes estudos, com fármacos inotrópicos e vasopressores, em doentes com choque cardiogénico, sendo proposto um diagrama para o tratamento farmacológico de doentes em choque cardiogénico, de acordo com o perfil hemodinâmico do doente.

© 2016 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos os direitos reservados.

### Cardiogenic shock: Inotropes and vasopressors

**Abstract** Cardiogenic shock is characterized by a decrease in myocardial contractility, and presents a high mortality rate. Inotropic and vasopressor agents have been recommended and used for several years in the treatment of patients in shock, but they remain controversial. Despite its beneficial effect on myocardial contractility, the side effects of inotropic therapy (arrhythmias and increased myocardial oxygen consumption) may be associated with increased mortality.

The pharmacodynamics of different inotropic agents suggest benefits in specific situations, but these differences have not been reflected in reduced mortality in most studies, making it difficult to formulate recommendations.

\* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: [pina.amado@hotmail.com](mailto:pina.amado@hotmail.com) (J. Amado).

This review integrates data from different studies on the use of inotropes and vasopressors in patients with cardiogenic shock, proposing a therapeutic scheme for the pharmacological treatment of patients in cardiogenic shock according to the patient's hemodynamic profile.  
 © 2016 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

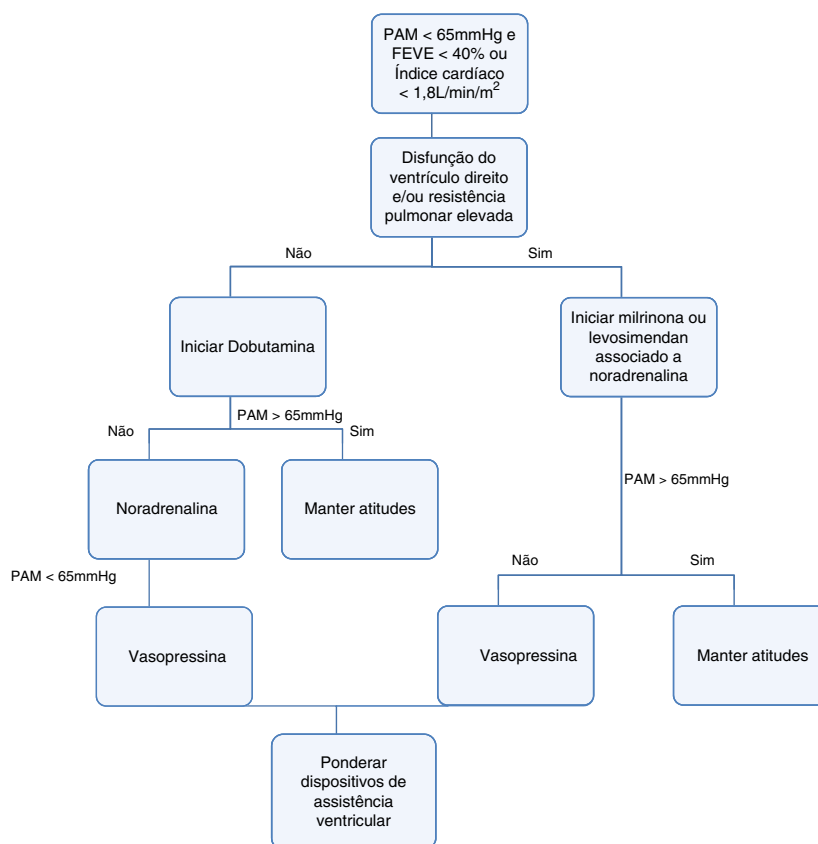
## Introdução

O choque cardiogénico é um estado de hipoperfusão tecidual, condicionado por uma diminuição do débito cardíaco, estando, apesar de um volume intravascular adequado, habitualmente presentes os seguintes parâmetros hemodinâmicos: pressão arterial sistólica inferior a 90 mmHg, por mais de 30 min (sem suporte inotrópico ou vasopressor), índice cardíaco baixo (inferior a 1,8 L/min/m<sup>2</sup> sem assistência ou inferior a 2,2 L/min/m<sup>2</sup> com assistência) e pressões de enchimento do ventrículo esquerdo aumentadas (pressão capilar pulmonar > 18 mmHg)<sup>1,2</sup> (Figura 1).

A causa mais frequente de choque cardiogénico é o enfarte agudo do miocárdio (EAM) que representa quase metade dos casos, podendo ocorrer em 5-15% destes doentes, nas diferentes séries<sup>3</sup>. Desde o *SHOCK trial* que a

terapêutica por angioplastia é a preferida no tratamento dos doentes com EAM em choque cardiogénico<sup>4</sup>. Avanços na terapêutica, nomeadamente no acesso à revascularização, têm diminuído a mortalidade por EAM e a incidência de choque cardiogénico, contudo a sua ocorrência é preditora de uma taxa de mortalidade elevada<sup>3,5,6</sup>.

Na literatura é possível encontrar descrições da utilização de fármacos inotrópicos e vasopressores no tratamento do choque cardiogénico desde a década de 50<sup>7,8</sup>, no entanto, são poucos os estudos clínicos que envolvam este tipo de doentes, pelo que a escolha entre os fármacos a utilizar permanece controversa. Os autores efetuaram uma compilação dos trabalhos encontrados na literatura com fármacos inotrópicos e vasopressores, procurando identificar as indicações para a utilização de cada fármaco.



**Figura 1** Terapêutica proposta para doentes que se mantêm em choque cardiogénico após reposição adequada de fluidos. FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; PAM: pressão arterial média.

**Tabela 1** Fármacos utilizados no choque cardiogénico

	Classe	Mecanismo de ação	Semivida	Dose infusão
Adrenalina	<i>Catecolaminas</i>	Agonista $\alpha$ e $\beta$ adrenérgico	2 min	0,01-1,0 ug/kg/min
Dobutamina	<i>Catecolaminas</i>	Agonista $\beta$ adrenérgico	2-3 min	2-20 ug/kg/min
Dopamina	<i>Catecolaminas</i>	Agonista $\alpha$ e $\beta$ adrenérgico e dopaminérgico	2 min	1-20 ug/kg/min
Milrinona	<i>Inibidores da fosfodiesterase</i>	Aumento de AMPc por inibição de PDE-III	2 h	0,375-0,750 ug/kg/min
Levosimendan	<i>Sensibilizador do cálcio</i>	Aumento da sensibilidade da troponina C ao $Ca^{2+}$ intracelular	1 h (metabolito até 80h)	0,1-0,4 ug/kg/min
Noradrenalina	<i>Catecolaminas</i>	Agonista $\alpha$ adrenérgico	2-2,5 min	0,2-1 ug/kg/min
Vasopressina	<i>Vasopressor</i>	Agonista recetores da vasopressina (V1 e V2)	10-20 min	0,6-6 UI/h

## Inotrópicos

Os fármacos inotrópicos aumentam a contratilidade miocárdica, com conseqüente aumento do débito cardíaco. Muitos destes fármacos aumentam também a frequência cardíaca com o conseqüente aumento do consumo de O<sub>2</sub> pelo miocárdio, o que pode ser prejudicial em alguns doentes. Para além das propriedades inotrópicas, possuem ainda propriedades vasoconstritoras ou vasodilatadoras.

Atualmente, estes fármacos são maioritariamente utilizados para estabilizar doentes com insuficiência cardíaca aguda. Enumeram-se, em seguida, os principais fármacos inotrópicos e respetivas características (Tabela 1).

## Adrenalina

A adrenalina é um fármaco simpaticomimético com afinidade para se ligar aos recetores  $\alpha$  e  $\beta$  adrenérgicos. Este fármaco aumenta a pressão arterial média por aumentar o débito cardíaco e o tônus vascular periférico<sup>9</sup>, sendo por isso considerado o seu uso nos indivíduos em choque. O seu efeito foi testado em ensaios clínicos com doentes em choque séptico, constatando-se uma eficácia e mortalidade semelhantes à da norepinefrina<sup>10,11</sup>.

Levy et al.<sup>12</sup> realizaram um ensaio com 30 doentes em choque cardiogénico, não causado por uma síndrome coronária aguda, comparando a adrenalina com a combinação noradrenalina e dobutamina. A eficácia, em termos de valores de pressão arterial, consumo de oxigénio e melhoria da função renal, foi semelhante e a mortalidade sobreponível. No mesmo estudo, foi ainda observado que os doentes submetidos ao tratamento com adrenalina apresentavam um aumento transitório dos valores de ácido láctico e da glicemia, e uma frequência cardíaca mais elevada (três doentes apresentaram taquiarritmias no grupo da adrenalina e nenhum no outro grupo). O grupo de Morici et al.<sup>13</sup> sugere que este agente é importante na estabilização hemodinâmica dos doentes com choque cardiogénico, apresentando um melhor «perfil» do que os restantes fármacos

habitualmente utilizados, pois para aumentos semelhantes da pressão arterial, o balanço entre o efeito inotrópico e vasoconstritor da adrenalina permitiu não só um aumento da frequência cardíaca menos marcado do que a dopamina, mas também uma vasoconstrição menos intensa do que com noradrenalina e, assim, um menor efeito na «pós-carga».

## Dobutamina

A dobutamina é um fármaco que atua no miocárdio por estimulação dos recetores  $\beta$ 1 adrenérgicos aumentando a sua contratilidade, e ao nível do músculo liso nos recetores  $\beta$ 2 adrenérgicos causando vasodilatação<sup>14</sup>. Foi rapidamente aceite para o tratamento do choque cardiogénico, dado o seu potencial em aumentar o débito cardíaco e diminuir as pressões de enchimento ventricular esquerdo<sup>15,16</sup>.

Francis et al.<sup>17</sup> compararam os efeitos hemodinâmicos da dobutamina com os efeitos da dopamina e descrevem um menor aumento da frequência cardíaca, menor incidência de arritmias, menos vasoconstrição periférica e uma diminuição mais consistente da pressão de enchimento ventricular esquerda, para uma subida semelhante do débito cardíaco.

Richard et al.<sup>18</sup> também concluíram que a combinação dopamina e dobutamina consegue um aumento do débito cardíaco semelhante à infusão isolada de dopamina, mas com um menor consumo de O<sub>2</sub>.

Em doentes a aguardar transplante cardíaco confrontou-se a eficácia da dobutamina *versus* milrinona, com alguns autores a apontarem resultados semelhantes<sup>19</sup> e outros a favorecer a milrinona, tanto na mortalidade<sup>20</sup> como na menor necessidade de dispositivos de assistência ventricular na ponte para transplante<sup>21</sup>.

Numa meta-análise de 2012, Tacon et al.<sup>22</sup> analisaram 14 estudos, num total de 673 doentes com insuficiência cardíaca avançada, em que foi comparada a dobutamina com placebo ou terapêutica convencional, registando-se um aumento da mortalidade nos doentes tratados com dobutamina, embora sem significado estatístico.

## Dopamina

A dopamina é um precursor natural da noradrenalina e da adrenalina, com efeitos dose dependentes. Em doses baixas (1-2 ug/kg/min) a dopamina tem efeitos vasodilatadores ao se ligar a recetores dopaminérgicos. Em doses mais elevadas (5-10 ug/kg/min) tem efeitos agonista  $\beta_1$  adrenérgico e consequentemente efeito inotrópico, tendo em doses ainda mais elevadas (superiores a 10 ug/kg/min) um efeito agonista  $\alpha$  adrenérgico, causando vasoconstrição e subsequente aumento da pressão arterial<sup>14,23</sup>.

Foi durante muito tempo considerado que a dopamina apresentava um efeito benéfico a nível da função renal, efeito que não foi demonstrado em dois ensaios<sup>24,25</sup>, pressuondo que não deverá ser utilizada com esse propósito.

Apesar de longamente utilizado, este fármaco tem vindo a ser cada vez menos preponderante no choque cardiogénico pois, numa subanálise do ensaio SOAPII<sup>26</sup>, os doentes com choque cardiogénico que se encontravam sob este fármaco apresentaram maior número de eventos arritmicos e mortalidade, quando comparados com aqueles tratados com noradrenalina. Uma possível explicação para esta diferença entre a noradrenalina e a dopamina no choque é a diminuída capacidade de resposta a agentes indiretos, como é o caso da dopamina, por défice na libertação de neurotransmissores nos doentes em choque<sup>27</sup>. Apesar destes dados, em 2009, um estudo português de Póvoa et al.<sup>28</sup> demonstrou que em doentes com choque séptico a dopamina se associava a menor mortalidade do que a noradrenalina.

## Milrinona

A milrinona é um fármaco inibidor da fosfodiesterase (PDE). Ao inibir a PDE-3 (enzima que degrada o monofosfato de adenosina cíclico [AMPC]), aumenta os níveis de AMPC, facilitando a entrada de cálcio nos miócitos e aumentando a contratilidade miocárdica. Ao nível do músculo liso vascular periférico, esta menor degradação do AMPC aumenta a remoção do cálcio intracelular, condicionando relaxamento e vasodilatação<sup>29</sup>. Este agente é descrito como sendo inotrópico positivo, vasodilatador periférico e com propriedades lusitrópicas.

O facto de não aumentar a frequência cardíaca como os fármacos catecolaminérgicos, pressupôs sempre a vantagem teórica de que não teria impacto negativo no consumo de oxigénio ao nível miocárdico<sup>30</sup>.

Os primeiros estudos comparativos da milrinona com a dobutamina<sup>31</sup> demonstraram que estes fármacos tinham igual eficácia no aumento do índice cardíaco, mas com uma redução da pressão de enchimento ventricular esquerdo, ventricular direito e da pressão arterial mais marcadas com a milrinona.

Foi demonstrado que a milrinona pode permitir a redução da dose de catecolaminas em doentes com choque cardiogénico dependente das mesmas, muitas vezes de difícil desmame. Num estudo de Siostrzonek et al.<sup>32</sup> que envolveu 20 doentes, a utilização da milrinona permitiu inclusivamente a remoção das catecolaminas e alta mais precoce da unidade de cuidados intensivos. Contudo, em alguns doentes foi necessário aumentar o suporte vasopressor.

No maior ensaio até à data que envolveu a milrinona, o OPTIME-CHF<sup>33</sup>, comparou-se a sua eficácia *versus* placebo em doentes internados por descompensação de insuficiência cardíaca crónica (foram, no entanto, excluídos os doentes em choque). A milrinona não demonstrou superioridade no tempo de hospitalização ou na mortalidade a 60 dias, tendo aumentado o número de casos de hipotensão e de taquiarritmias auriculares.

No registo ADHERE<sup>34</sup>, publicado em 2005, que incluiu doentes com insuficiência cardíaca aguda, os agentes inotrópicos registaram maior mortalidade do que os vasodilatadores, no entanto, neste registo apenas 2,5% dos doentes apresentavam pressão arterial sistólica inferior a 90 mmHg, pelo que estes resultados não são extrapoláveis para os doentes em choque. Os agentes inotrópicos utilizados foram a dobutamina e a milrinona, tendo os doentes sob dobutamina apresentado maior mortalidade do que os doentes sob milrinona.

Em doentes com insuficiência cardíaca avançada com necessidade prolongada de inotrópicos, a milrinona oral em ambulatório foi associada a um aumento da mortalidade quando comparada com placebo<sup>35</sup>. Verificou-se, no entanto, boa tolerância quando associado a betabloqueantes<sup>36</sup>. Já mais recentemente foi comparada a sua eficácia em administração endovenosa contínua com a dobutamina, ocorrendo uma mortalidade semelhante em ambos os grupos<sup>37</sup>.

A importância da milrinona em indivíduos com diminuição da função do ventrículo direito e aumento da resistência vascular pulmonar foi descrita por Pamboukian et al.<sup>38</sup>, tendo este resultado sido demonstrado também por Eiran et al.<sup>39</sup>, num ensaio onde se comparou a milrinona com dobutamina, tendo a milrinona apresentado melhoria da função sistólica ventricular direita e redução da pressão na artéria pulmonar.

## Levosimendan

O levosimendan é o mais recente inotrópico disponível para o tratamento de insuficiência cardíaca aguda. Este fármaco aumenta a sensibilidade da troponina c do aparelho contrátil ao cálcio intracelular, apresentando propriedades inotrópicas e lusitrópicas<sup>40-42</sup>. Tem ainda uma ação sobre os canais de potássio dependentes do ATP, promovendo relaxamento do músculo liso vascular e consequentemente vasodilatação coronária e periférica<sup>34</sup>. O efeito do levosimendan é dose-dependente, com impacto demonstrado no perfil hemodinâmico de doentes com insuficiência cardíaca<sup>43</sup>, podendo o efeito do seu metabolito ativo durar cinco dias após a suspensão do fármaco<sup>44</sup>.

Em doentes com insuficiência cardíaca aguda, alguns ensaios<sup>45-50</sup> demonstraram que este fármaco não tem impacto na mortalidade quando comparado com placebo, com resultados controversos quando comparado com outros fármacos inotrópicos. No estudo REVIVE II<sup>45</sup> o grupo tratado com levosimendan teve um benefício precoce ao nível da sintomatologia dos doentes e redução do valor BNP quando adicionado levosimendan ao tratamento *versus* placebo, mas com tendência para um aumento da mortalidade. No estudo LIDO<sup>46</sup>, o levosimendan foi comparado com a dobutamina, em doentes com insuficiência cardíaca descompensada e necessidade de terapêutica inotrópica. Aos

180 dias, o levosimendan apresentou menor mortalidade e maior número de dias até novo internamento. O estudo LEAF<sup>47</sup> avaliou a eficácia do levosimendan *versus* placebo em doentes submetidos a angioplastia primária após EAM complicado de insuficiência cardíaca, observando-se uma melhoria da contratilidade miocárdica, mas sem benefício em termos de mortalidade. Neste estudo apenas nove doentes apresentaram choque cardiogénico, não tendo havido diferenças significativas entre os grupos. Também em Portugal foi realizado um estudo com levosimendan, o estudo PORTLAND<sup>48</sup>, onde foram incluídos 129 doentes com insuficiência cardíaca aguda e função do ventrículo esquerdo deprimida, mas excluídos os doentes em choque cardiogénico, neste observou-se que este é um fármaco seguro, com aparente melhoria sintomática dos doentes e diminuição de internamentos no *follow-up* a seis meses. No entanto, neste estudo o levosimendan não foi comparado com outras terapêuticas, mas sim com os dados dos internamentos por insuficiência cardíaca existentes no país.

Samimi-Fard et al.<sup>49</sup> compararam os resultados aos 12 meses de *follow-up* entre o levosimendan e a dobutamina, em 22 doentes com choque cardiogénico após EAM, submetidos a angioplastia coronária primária, não sendo evidenciado diferenças significativas. Fuhrmann et al.<sup>50</sup> compararam o levosimendan com a enoximona em 32 doentes com choque cardiogénico, descrevendo uma diminuição da mortalidade nos doentes tratados com levosimendan aos 30 dias.

Para além dos efeitos na função ventricular esquerda, foi também demonstrado<sup>51</sup>, num pequeno estudo com 25 doentes, que o levosimendan pode melhorar a função do ventrículo direito e reduzir a resistência vascular pulmonar, podendo ter um papel na disfunção do ventrículo direito em doentes em choque cardiogénico após EAM.

## Vasopressores

Os fármacos vasopressores são considerados o tratamento a instituir a doentes em choque, com resistências vasculares sistémicas baixas, que não respondem à administração de líquidos. No choque cardiogénico reconhece-se que pode persistir um estado pró-inflamatório sistémico que condiciona vasoplegia<sup>52</sup>, o que conduz à necessidade de utilização de agentes vasopressores com o objetivo de manter a pressão arterial dos doentes. Os agentes inotrópicos com propriedades vasoconstritoras como a dopamina e a adrenalina podem ser usados com esta finalidade, mas o fármaco que tem demonstrado maior impacto na mortalidade de doentes em choque é a noradrenalina<sup>26</sup>. Descrevem-se a seguir os dois fármacos com propriedades vasoconstritoras mais utilizados atualmente (Tabela 1).

## Noradrenalina

A noradrenalina é uma catecolamina com efeito  $\alpha$  adrenérgico, sendo utilizado como um agente vasopressor com o objetivo de aumentar a pressão arterial em doentes em choque. Em 1953<sup>7</sup>, aparece a descrição do primeiro caso clínico de um doente em choque cardiogénico após um EAM tratado com noradrenalina. Apesar do falecimento do doente (choque cardiogénico complicado por sépsis), é descrita uma

melhoria do perfil hemodinâmico após o início da infusão deste fármaco.

Complicações da infusão de noradrenalina como a diminuição do fluxo sanguíneo renal e esplâncnico, em especial em doentes com necessidade de volume, são amplamente conhecidas<sup>53</sup>.

As *guidelines* da Sociedade Europeia de Cardiologia de EAM com supradesnívelamento de ST<sup>54</sup> são confusas no que se refere à terapêutica de doentes em choque cardiogénico, pois no texto é referido que a noradrenalina será o fármaco a eleger em doentes em choque cardiogénico com pressão arterial baixa; no entanto, aparece a dopamina com classe de recomendação IIa/C e a noradrenalina como IIb/B.

Como já referido, no estudo SOAPII<sup>26</sup>, a noradrenalina exibiu menor mortalidade do que a dopamina em doentes em choque cardiogénico. É considerado, assim, o fármaco de eleição em doentes em choque cardiogénico, podendo ser associado a um agente inotrópico.

## Vasopressina

A vasopressina é um agente com afinidade para recetores próprios. Ao se ligar aos recetores V1, causa vasoconstrição pela contração do músculo liso vascular<sup>23,55</sup>, e pela ligação aos recetores V2 promove a reabsorção de água ao nível do sistema excretor renal<sup>55</sup>. Em doentes com choque séptico provou ser uma terapêutica eficaz e segura, em associação à noradrenalina<sup>23</sup>, permitindo reduzir as doses de outros vasopressores<sup>55</sup>.

Na paragem cardiorrespiratória, verificou-se que a vasopressina tem uma eficácia semelhante à adrenalina na reanimação de doentes em fibrilhação ventricular ou atividade elétrica sem pulso e uma eficácia superior na presença de assistolia<sup>56</sup>.

Num pequeno estudo<sup>57</sup> retrospectivo de doentes com choque cardiogénico foi descrito que, naqueles sob dopamina, a adição de vasopressina não é inferior em relação à noradrenalina, quando avaliado o aumento da pressão arterial média e os restantes parâmetros hemodinâmicos, sem haver contudo um benefício na mortalidade.

Constatou-se também boa resposta à administração de vasopressina em doentes hipotensos após implantação de dispositivos de assistência ventricular esquerda, permitindo uma diminuição da necessidade de noradrenalina<sup>58</sup>.

No entanto, até à data, não existem ensaios clínicos randomizados em doentes com choque cardiogénico tratados com vasopressina.

## Discussão

Os vários estudos sobre esta temática tornam bem evidentes as muitas incertezas que existem na utilização destes fármacos no choque cardiogénico (Tabela 2).

Avaliando os resultados descritos, nenhum agente inotrópico foi sugerido como superior ao placebo, tendo, no entanto, quando comparados com outros fármacos havido alguns com efeitos benéficos. Estes dados podem, em parte, ser explicados porque nos estudos *versus* placebo o que foi feito, na realidade, foi acrescentar o fármaco em estudo à terapêutica convencional do centro, demonstrando que

**Tabela 2** Estudos com fármacos inotrópicos e vasopressores

Nome do estudo, autores, ano	Objetivos	Tipo estudo	n	População		Endpoints	Resultados
				Critérios inclusão	Critérios exclusão		
Levy et al. 2011 <sup>12</sup>	Comparar os efeitos hemodinâmicos, metabolismo de lactatos e impacto na perfusão sistêmica da adrenalina e combinação dobutamina-noradrenalina	Randomizado	30	Índice cardíaco < 2,2 L/min/m <sup>2</sup> PAM < 60 mmHg Sinais de hipoperfusão sistêmica Ausência de hipovolemia	Síndrome coronária aguda	Frequência cardíaca Pressão arterial PCO <sub>2</sub> mucosa gástrica Níveis lactatos	Efeitos hemodinâmicos semelhantes da associação noradrenalina-dobutamina e adrenalina. A adrenalina provocou aumento transitório de lactatos, da frequência cardíaca e, diminuiu a perfusão da mucosa gástrica
Myburgh et al. 2008 <sup>10</sup>	Detetar quais as diferenças entre a adrenalina e a noradrenalina no alcance de PAM em doentes internados em cuidados intensivos	Randomizado	280	Doentes internados em cuidados intensivos candidatos a terapêutica com noradrenalina ou adrenalina	Pós-paragem cardiorrespiratória Anafilaxia a um dos fármacos Feocromocitoma Hipoadrenalismo Terapêutica com inibidores da MAO (monoamina oxidase)	Tempo até alcançar PAM. Mortalidade aos 28 e aos 90 dias	Não foram encontradas diferenças em nenhum dos endpoints
Annane et al. 2007 <sup>11</sup>	Eficácia e segurança da combinação noradrenalina-dobutamina versus adrenalina no choque séptico	Randomizado	330	Doentes com diagnóstico de choque séptico	Gravidez Cardiomiopatia obstrutiva Síndrome coronário agudo Outros tipos de choque	Mortalidade aos 28 dias	Mortalidade semelhante nos dois grupos
Francis et al. 1982 <sup>17</sup>	Comparar os efeitos hemodinâmicos da dobutamina com a dopamina no choque cardiogénico	Randomizado	13	Doentes com diagnóstico de choque cardiogénico	Outros tipos de choque	Frequência cardíaca Arritmias Perfusão periférica Pressão enchimento VE Débito cardíaco	Dobutamina apresentou maior aumento do débito e do índice cardíaco que a dopamina.

Tabela 2 (Continuação)

Nome do estudo, autores, ano	Objetivos	Tipo estudo	n	População		Endpoints	Resultados
				Critérios inclusão	Critérios exclusão		
Richard et al. 1983 <sup>18</sup>	Determinar a eficácia da combinação dobutamina-dopamina no choque cardiogénico	Randomizado	8	Doentes em choque cardiogénico sob ventilação invasiva	N/A	PAM PCP Índice cardíaco Frequência cardíaca	A combinação dobutamina-dopamina permitiu um aumento da PAM e manteve a PECP dentro de limites normais.
Aranda et al. 2003 <sup>19</sup>	Compara «outcomes» clínicos associados com o uso de dobutamina ou milrinona em doentes hospitalizados à espera de transplante cardíaco	Randomizado	36	Doentes em lista de transplante cardíaco dependentes de terapêutica inotrópica	Intolerância a dobutamina ou milrinona Instabilidade hemodinâmica com necessidade de dispositivos de suporte mecânico	Perfil hemodinâmico Arritmias ventriculares Necessidade de terapêutica vasodilatadora ou inotrópica adicional	Não foram encontradas diferenças entre os dois fármacos
Mehra et al. 1997 <sup>21</sup>	Avaliar a segurança da milrinona i.v. durante mais de 72 h e avaliar a utilidade deste fármaco como ponte para transplante cardíaco na IC avançada	Observacional	71	Dependência de terapêutica inotrópica Estabilidade hemodinâmica > 72 h Utilização de milrinona > 72 h	N/A	Necessidade de suporte circulatório mecânico Efeitos adversos cardíacos	A milrinona demonstrou ser um fármaco seguro por períodos > 72 h Diminuiu a necessidade de terapêutica de suporte circulatório
SOAP II De Backeret al. 2010 <sup>26</sup>	Avaliar se a escolha de noradrenalina versus dopamina como agente vasopressor de 1.ª linha diminui a taxa da mortalidade nos doentes em choque	Randomizado	1679	PAM < 70 mmHg após 1000 ml de cristaloides ou 500 ml de coloides e sinais de hipoperfusão tecidual	< 18 anos Terapêutica vasopressora prévia por mais de 4 h Arritmias não controladas Taquicardia ventricular Morte cerebral	Taxa mortalidade aos 28 dias, aos seis e 12 meses. Eventos adversos	Taxa mortalidade semelhante entre os dois fármacos. Dopamina associou-se a mais arritmias.  Análise subgrupo choque cardiogénico dopamina teve mortalidade superior à da noradrenalina

Tabela 2 (Continuação)

Nome do estudo, autores, ano	Objetivos	Tipo estudo	n	População		Endpoints	Resultados
				Critérios inclusão	Critérios exclusão		
SACiUCI Póvoa et al. 2009 <sup>28</sup>	Avaliar qual o impacto da escolha da terapêutica vasopressora na mortalidade do choque séptico	Observacional	458	Todos os doentes admitidos por choque séptico	N/A	Mortalidade hospitalar e aos 28 dias	Noradrenalina apresentou maior mortalidade hospitalar e aos 28 dias que a dopamina
Colucci et al. 1986 <sup>31</sup>	Avaliar os efeitos hemodinâmicos da milrinona e dobutamina na insuficiência cardíaca avançada	Prospetivo Não randomizado	15	Doentes com IC NYHA III-IV	N/A	Índice cardíaco Pressões enchimento VE e VD Resistência vascular periférica	Igual aumento do índice cardíaco Milrinona teve maior descida dos valores das pressões de enchimento do VE e VD e das resistências vasculares periféricas
OPTIME-CHF Cuffe et al. 2002 <sup>33</sup>	Avaliar o impacto da utilização de milrinona ou placebo em adição à terapêutica « <i>standard</i> » em doentes hospitalizados por insuficiência cardíaca	Randomizado	949	Hospitalização por IC NYHA II-IV FEVE < 40%	Necessidade de inotrópico i.v. Síndrome coronária aguda FA mal controlada Taquicardia ventricular/fibrilhação ventricular	Dias de hospitalização nos 60 dias após randomização. Eventos adversos	Sem diferenças nos dias de hospitalização. Milrinona apresentou mais efeitos adversos
ADHERE Adams et al. 2005 <sup>34</sup>	Compara a mortalidade em doentes com IC aguda medicados com um de quatro agentes vasoativos (nitroglicerina, nesiritide, milrinona e dobutamina)	Registo	65 180	Doentes admitidos em hospitais de agudos cardíacos e com o diagnóstico de IC	Diagnóstico principal não ser IC	Mortalidade hospitalar  Tempo de estadia hospitalar	Maior mortalidade e tempo de estadia hospitalar nos doentes sob inotrópicos do que nos sob vasodilatadores (milrinona 12,3%, mobutamina 13,9%, nitroglicerina 4,7%, nesiritide 7,1%)



Tabela 2 (Continuação)

Nome do estudo, autores, ano	Objetivos	Tipo estudo	n	População		Endpoints	Resultados
				Critérios inclusão	Critérios exclusão		
PROMISE Packer et al. 1991 <sup>35</sup>	Determinar o efeito da milrinona oral ( <i>versus</i> placebo) na mortalidade de doentes com IC avançada que se mantêm sintomáticos apesar da terapêutica convencional	Randomizado	1008	NYHA III-IV FEVE < 35% Sob digoxina, diuréticos e IECA	Doença valvular obstrutiva Miocardite aguda Cardiomiopatia hipertrófica Amiloidose cardíaca Patologia tiroideia não controlada	Mortalidade cardiovascular hospitalar	Aumento da mortalidade nos doentes sob milrinona
Gorodeski et al. 2009 <sup>37</sup>	Investigar o impacto na mortalidade entre a escolha de milrinona ou dobutamina em doentes com IC dependentes de inotrópicos	Caso-controlo	112	IC dependente de inotrópicos	N/A	Sobrevida	Sem diferenças na mortalidade entre dobutamina e milrinona
Pamboukian et al. 1999 <sup>38</sup>	Determinar os efeitos da milrinona na resistência vascular pulmonar	Observacional Retrospectivo	19	Doentes candidatos a transplante cardíaco com hipertensão pulmonar	N/A	Resistência vascular pulmonar Débito cardíaco Pressão art. Pulmonar PECP	A milrinona diminui a resistência vascular pulmonar, a pressão da art. pulmonar e a PECP com aumento do débito cardíaco
REVIVE II Packer et al. 2013 <sup>45</sup>	Avaliar a eficácia e segurança do levosimendan ( <i>versus</i> placebo) em doentes com IC aguda	Randomizado	700	Hospitalização por IC aguda FEVE < 35%	Entubação orotraqueal PAS ≤ 90 mmHg FC > 120 bpm Angina nas 6 h prévias CVE nas 4 h prévias Obstrução valvular AVC/AIT Insuficiência hepática Insuficiência renal (Cr. >5 mg/dl) DPOC severa Anemia Hb < 10 g/dl Infecção ativa K <sup>+</sup> < 3,5/ > 5,4 mEq/L História de <i>torsades de pointes</i>	Morte Sintomas Agravamento IC BNP	Mortalidade aos 14 dias semelhante Grupo do Levosimendan: - alta mais precoce - diminuição do BNP aos 5 dias mais marcada  Níveis de BNP aos 31 dias sobreponíveis

Tabela 2 (Continuação)

Nome do estudo, autores, ano	Objetivos	Tipo estudo	n	População		Endpoints	Resultados
				Critérios inclusão	Critérios exclusão		
LIDO Follath et al. 2002 <sup>46</sup>	Comparar os efeitos do levosimendan com os da dobutamina na performance hemodinâmica e «outcome» clínico em doentes com baixo débito cardíaco	Randomizado	203	Hospitalização por IC com baixo débito cardíaco e necessidade de inotrópicos Deterioração de IC crónica apesar de terapêutica óptima IC severa após cirurgia cardíaca IC aguda com FEVE < 35% Índice cardíaco < 2,5 L/min/m <sup>2</sup> PECP > 15 mmHg	Idade < 21 anos Idade fértil se mulher Cardiomiopatia hipertrófica ou restritiva Doença valvular estenótica Dor torácica na randomização TV/FV nas últimas duas semanas FC > 120 bpm PAS < 85 mmHg Insuficiência renal severa Insuficiência hepática Tamponamento cardíaco Choque séptico SDRA	Melhoria hemodinâmica às 24 h: - aumento de 30% ou mais no débito cardíaco - diminuição da PECP de 25%  Mortalidade Número de dias até novo internamento	Levosimendan conseguiu melhoria hemodinâmica superior à dobutamin. Menor mortalidade aos 180 dias com o levosimendan (26 versus 38%)
LEAF Husebye et al. 2012 <sup>47</sup>	Avaliar a eficácia e segurança do levosimendan (versus placebo) em doentes com EAM com SST, submetidos a angioplastia 1.º, complicada por IC sintomática	Prospetivo Não randomizado	61	EAM com SST após angioplastia 1.º com: - abertura de vaso <i>culprit</i> - alterações em pelo menos três segmentos do VE - insuficiência cardíaca com um dos seguintes: Edema agudo de pulmão, Necessidade de CPAP ou ventilação invasiva, necessidade de diuréticos ev por congestão, oligúria persistente - choque: PAS < 90 mmHg, hipoperfusão sistémica	< 20 anos FC > 120 bpm Choque séptico SDRA Cr. > 450 umol/L Insuficiência hepática severa Obstrução saída do VE significativa Alergia a um dos fármacos Anemia Gravidez	Alteração do índice de motilidade do VE Alteração do NT-Pro BNP Tamanho enfarte aos 42 dias Tempo até MACE (morte, EAM não fatal, revascularização, reospitalização por IC)	Levosimendan melhora o índice de motilidade do VE pós EAM.  MACE igual nos dois grupos

Tabela 2 (Continuação)

Nome do estudo, autores, ano	Objetivos	Tipo estudo	n	População		Endpoints	Resultados
				Critérios inclusão	Critérios exclusão		
PORTLAND Silva-Cardoso et al. 2009 <sup>48</sup>	Avaliar a eficácia clínica e segurança do levosimendan no tratamento da IC aguda sistólica na prática clínica diária	Prospetivo Não randomizado	129	NYHA III-IV FEVE < 40% Descompensação de IC com necessidade de inotrópicos	Choque Taquiarritmia não controlada Angina em repouso ou pós EAM História de <i>torsades de pointes</i> Obstrução mecânica do enchimento ou da ejeção do VE Insuficiência renal severa (Cr. > 3 mg/dl) Insuficiência hepática severa Anemia (Hb < 9 g/dl) Gravidez Alergia ao levosimendan	Proporção de doentes nos quais o levosimendan é seguro e eficaz às 24h  Proporção de doentes nos quais o levosimendan é seguro e eficaz aos cinco dias	Levosimendan foi eficaz e seguro com aparente melhoria sintomática.  Redução de internamentos aos seis meses nos doentes tratados com levosimendan
Samimi-Fard et al. 2007 <sup>49</sup>	Determinar o efeito na sobrevida a longo prazo do levosimendan comparado com dobutamina em doentes com EAM com supraST e angioplastia primária que desenvolvem choque cardiogénico	Randomizado	22	EAM com SST submetido a angioplastia 1.º e choque cardiogénico	Enfarte com disfunção do ventrículo direito Taquicardia ventricular Regurgitação mitral significativa	Mortalidade aos 12 meses	Mortalidade aos 12 meses igual entre os dois grupos

Tabela 2 (Continuação)

Nome do estudo, autores, ano	Objetivos	Tipo estudo	n	População		Endpoints	Resultados
				Critérios inclusão	Critérios exclusão		
Fuhrmann et al. 2008 <sup>50</sup>	Investigar os efeitos do levosimendan e da enoximona no choque cardiogênico refratário que complica o EAM	Randomizado	32	Choque cardiogênico refratário após revascularização, balão intra-aórtico, fluidoterapia e inotrópicos. Índice cardíaco < 2,5 L/min/m <sup>2</sup> PECP ≥ 8 mmHg Sinais de hipoperfusão	Complicação mecânica do EAM Doença valvular estenótica Taquicardia ventricular Hemorragia major Insuficiência hepática severa Sépsis Choque cardiogênico > 24 h	Mortalidade aos 30 dias	Levosimendan apresentou menor mortalidade que enoximona (31,3 <i>versus</i> 62,5%)
Russ et al. 2009 <sup>51</sup>	Comparar os efeitos do levosimendan na função do VE e VD em doentes com choque cardiogênico após EAM	Observacional	25	EAM e choque cardiogênico	N/A	Índice cardíaco do VE e VD Resistência vascular pulmonar	Levosimendan melhora os parâmetros hemodinâmicos na função do VE e do VD
Jolly et al. 2005 <sup>57</sup>	Examinar os efeitos da vasopressina no índice cardíaco e débito urinário em doentes com choque após EAM	Retrospectivo	30	Choque nos 1.ºs cinco dias após EAM. Terapêutica com dopamina que necessitou de noradrenalina ou vasopressina Doentes com cateter arterial pulmonar	N/A	PAM Índice cardíaco PECP	Vasopressina teve aumento da PAM, sem efeitos no índice cardíaco ou na PECP

AIT: acidente isquêmico transitório; AVC: acidente vascular cerebral; CVE: cardioversão elétrica; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; EAM: enfarte agudo do miocárdio; EAM com SST: enfarte agudo do miocárdio com supradesnívelamento do segmento ST; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; FC: frequência cardíaca; IC: insuficiência cardíaca; N/A: não apresentados; PAM: pressão arterial média; PAS: pressão arterial sistólica; PECP: pressão de encravamento capilar pulmonar; VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo.

provavelmente o efeito aditivo de inotrópicos não traz benefícios na mortalidade da insuficiência cardíaca avançada.

Contudo, na falta de alternativas os agentes inotrópicos e vasopressores continuam a ser essenciais no manuseamento de doentes em choque cardiogénico<sup>59</sup>, com o objetivo de evitar hipoperfusão tecidual e consequente disfunção multiorgânica, devendo para isso ser mantida uma pressão arterial média acima de 65-70 mmHg<sup>60</sup>.

Nas *guidelines* de insuficiência cardíaca europeias<sup>61</sup>, recomendam nos doentes hipotensos, com hipoperfusão ou em choque a utilização de um inotrópico (dando o exemplo da dobutamina), classe IIa, e a utilização de um vasopressor (noradrenalina ou dopamina) em doentes sob terapêutica com inotrópico, com o objetivo de elevar a pressão arterial e melhorar a perfusão, classe IIb. As *guidelines* de insuficiência cardíaca americanas (ACC/AHA)<sup>62</sup> recomendam, classe I, a utilização de fármacos inotrópicos, sem fazerem referência a nenhum fármaco em específico, quanto a fármacos vasopressores aparecem no texto como podendo ser utilizados, sem classe de recomendação e sem referência a qualquer fármaco em específico.

Assim, atualmente, a utilização dos fármacos para este fim varia de acordo com a experiência dos profissionais de saúde e condições de cada centro, como ficou demonstrado por Xian-Bo et al.<sup>63</sup>, sendo sugerido que se devia melhorar a formação médica na área dos agentes vasoativos no choque cardiogénico e uniformizar o tratamento.

Como consequência de tudo o que foi exposto, os autores acreditam que, à luz dos conhecimentos atuais, será recomendável a utilização de fármacos inotrópicos e vasopressores nas doses mínimas e apenas durante o período de tempo estritamente necessário, seguindo-se o esquema terapêutico proposto no diagrama<sup>1</sup>.

A noradrenalina, como sugerem as *guidelines* da Sociedade Europeia de Cardiologia<sup>54</sup> e após os dados do estudo SOAP II<sup>26</sup>, deverá ser o fármaco de escolha em doentes em choque cardiogénico, hipotensos e com vasoplegia. Deverá também ser ponderada a associação de vasopressina naqueles com necessidade de doses elevadas de noradrenalina ou nos doentes instáveis do ponto de vista do ritmo cardíaco, nos quais seja pouco seguro aumentar a dose de noradrenalina.

Quanto aos agentes inotrópicos, deverão ser reservados para situações de baixo débito cardíaco como terapêutica provisória. A dobutamina poderá ser o fármaco a considerar em doentes com disfunção ventricular esquerda isolada, enquanto em doentes com resistência pulmonar elevada e disfunção ventricular direita parece haver benefício na utilização de inibidores da PDE ou levosimendan. Estes dois fármacos são ainda a opção mais pertinente em doentes sob terapêutica prévia com betabloqueante, uma vez que atuam independentemente dos recetores beta-adrenérgicos.

A adrenalina demonstrou também ser um fármaco que poderá ser utilizado em situações de choque cardiogénico com segurança semelhante aos restantes, sendo, por isso, de ponderar a sua utilização em associação aos descritos caso estes não resultem na subida de pressão arterial.

A dopamina aparenta ser o fármaco com mais efeitos adversos e sem aparentes benefícios, pelo que merece ter cada vez mais, um papel limitado no tratamento de doentes em choque, assim como fica evidente nas *guidelines* de EAM com supradesnívelamento de ST americanas (ACC/AHA)<sup>64</sup>,

onde não é sugerida a utilização de nenhum inotrópico ou vasopressor específico, mas é salientado que a dopamina deve ser evitada.

O agente inotrópico «ideal» será aquele que consiga aumentar o débito cardíaco e diminuir as pressões de enchimento ventricular, sem efeitos secundários e com redução da mortalidade, continuando a ser um objeto de investigação no tratamento do choque cardiogénico<sup>65</sup>. O omecantiv mecarbil é um novo fármaco com resultados promissores na insuficiência cardíaca estável, que apresenta efeito inotrópico ao ativar a miosina cardíaca<sup>29</sup>. As terapêuticas genéticas constituem outra inovação na área da insuficiência cardíaca, com resultados favoráveis em estudos de fase II<sup>66</sup>. Aguardam-se resultados de estudos com estes novos agentes terapêuticos.

No ensaio IABP-SHOCK II<sup>67</sup> ficou demonstrado que cerca de 40% dos doentes em choque sob terapêutica inotrópica ou vasopressora acabam por morrer. A maioria dos doentes em choque cardiogénico falece nos primeiros três dias<sup>6,67</sup>, sendo por isso necessário, além de instituir a terapêutica farmacológica, ponderar a implantação de dispositivos de suporte circulatório mecânico o mais precocemente possível. Nos estudos com dispositivos de suporte circulatório mecânico<sup>68</sup>, os resultados descritos em termos hemodinâmicos parecem ser promissores, sendo a sua implantação recomendada nos doentes que permanecem em choque após a instituição de terapêutica inotrópica e vasopressora. Ainda assim, a mortalidade destes doentes permanece elevada, fazendo pensar que nem sempre a instituição destas terapêuticas trará os benefícios pretendidos<sup>69,70</sup>. Aguardam-se resultados de ensaios clínicos que indiquem quais os melhores dispositivos em cada situação e qual o momento ideal para a sua implantação.

Em Portugal foram publicados, em 2009, dados do registo nacional de síndromes coronárias agudas<sup>71</sup>, com 22 482 doentes inseridos entre 2002-2008. Neste registo, 7% dos doentes foram medicados com catecolaminas, 50% dos quais por choque cardiogénico. Apesar da falta de dados no nosso país quanto à utilização de suporte circulatório mecânico, sabe-se que o número de doentes com acesso a estas terapêuticas é pequeno, sendo, seguramente, benéfica a criação de redes de referência para o choque cardiogénico.

## Conclusões

O único tratamento que demonstrou diminuição da mortalidade no choque cardiogénico, até à data, foi a revascularização emergente.

A escolha do fármaco, ou combinação de fármacos, mais adequado ao tratamento do choque cardiogénico permanece ainda controversa, sendo necessários mais estudos aleatorizados nesta área.

Os doentes em choque cardiogénico refratário a terapêutica médica têm um prognóstico reservado, podendo alguns beneficiar de terapêuticas de suporte circulatório mecânico.

## Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

## Bibliografia

- Reynolds HR, Hochman JS. Cardiogenic shock: current concepts and improving outcomes. *Circulation*. 2008;117:686–97.
- Thiele H, Allam B, Chatellier G, et al. Shock in acute myocardial infarction: the Cape Horn for trials? *Eur Heart J*. 2010;31:1828–35.
- Thiele H, Ohman EM, Desch S, et al. Management of cardiogenic shock. *Eur Heart J*. 2015;36:1223–30.
- Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, et al. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock. *N Engl J Med*. 1999;341:625–34.
- Harjola VP, Lassus J, Sionis A, et al. Clinical picture and risk prediction of short-term mortality in cardiogenic shock. *Eur J Heart Fail*. 2015;17:501–9.
- Redfors B, Angerås O, Råmunddal T, et al. 17-year trends in incidence and prognosis of cardiogenic shock in patients with acute myocardial infarction in western Sweden. *Int J Cardiol*. 2015;185:256–62.
- English A. Treatment of cardiogenic shock by prolonged administration of norepinephrine. *Can Med Assoc J*. 1953;68:596–8.
- Gorlin R, Robin ED. Cardiac glycosides in the treatment of cardiogenic shock. *Br Med J*. 1955;1:937–9.
- Lipman J, Roux A, Kraus P. Vasoconstrictor effects of adrenaline in human septic shock. *Anaesth Intensive Care*. 1991;19:61–5.
- Myburgh JA, Higgins A, Jovanovska A, et al. A comparison of epinephrine and norepinephrine in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2008;34:2226–34.
- Annane D, Vignon P, Renault A, et al. Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: a randomised trial. *Lancet*. 2007;370:676–84.
- Levy B, Perez P, Perny J, et al. Comparison of norepinephrine-dobutamine to epinephrine for hemodynamics, lactate metabolism, and organ function variables in cardiogenic shock. A prospective, randomized pilot study. *Crit Care Med*. 2011;39:400–5.
- Morici N, Sacco A, Oliva F, et al. Epinephrine for acute decompensated heart failure and low output state: friend or foe? *Int J Cardiol*. 2011;149:384–5.
- McGhie AL, Goldstein RA. Pathogenesis and management of acute heart failure and cardiogenic shock: role of inotropic therapy. *Chest*. 1992;102/5:626S–32S.
- Akhtar N, Mikulic E, Cohn JN, et al. Hemodynamic effect of dobutamine in patients with severe heart failure. *Am J Cardiol*. 1975;36:202–5.
- Fowler MB, Timmis AD, Crick JP, et al. Comparison of haemodynamic responses to dobutamine and salbutamol in cardiogenic shock after acute myocardial infarction. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1982;284:73–6.
- Francis GS, Sharma B, Hodges M. Comparative hemodynamic effects of dopamine and dobutamine in patients with acute cardiogenic circulatory collapse. *Am Heart J*. 1962;103:995–1000.
- Richard C, Ricome JL, Rimailho A, et al. Combined hemodynamic effects of dopamine and dobutamine in cardiogenic shock. *Circulation*. 1983;67:3.
- Aranda JM, Schofield RS, Pauly DF, et al. Comparison of dobutamine versus milrinone therapy in hospitalized patients awaiting cardiac transplantation: A prospective, randomized trial. *Am Heart J*. 2003;145:324–9.
- Higginbotham MB, Russel SD, Mehra MR, et al. Bridging patients to cardiac transplantation. *Congest Heart Fail*. 2000;6:238–42.
- Mehra MR, Ventura HO, Kapoor C, et al. Safety and clinical utility of long-term intravenous milrinone in advanced heart failure. *Am J Cardiol*. 1997;80:61–4.
- Tacon CL, McCaffrey J, Delaney A. Dobutamine for patients with severe heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Intensive Care Med*. 2012;38:359–67.
- Hollenberg SM. Vasoactive drugs in circulatory shock. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:847–55.
- Bellomo R, Chapman M, Finfer S, et al., Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Clinical Trials Group. Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: a placebo-controlled randomised trial. *Lancet*. 2000;356:2139–43.
- Friedrich J, Adhikari N, Herridge M, et al. Meta-analysis: low-dose dopamine increases urine output but does not prevent renal dysfunction or death. *Ann Intern Med*. 2005;142:510–52, 4.
- De Backer D, Biston P, Devriendt J, et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med*. 2010;362:9.
- Port JD, Gilbert EM, Larrabee P, et al. Neurotransmitter depletion compromises the ability of indirect-acting amines to provide inotropic support in the failing human heart. *Circulation*. 1990;81:929–38.
- Povoa PR, Carneiro AH, Ribeiro OS, et al. Influence of vasopressor agent in septic shock mortality: results from the Portuguese Community-acquired Sepsis Study (SACiUCI study). *Crit Care Med*. 2009;37:410–6.
- Francis GS, Bartos JA, Adatya S. Inotropes. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2069–78.
- Meissner A, Schmelzle T, Simon R. Differential diagnose des kardiogenen Schocks mit Dopamin/Milrinon im Vergleich zu Dopamin/Dobutamin. *Z Kardiol*. 1996;85:839–46.
- Colucci WS, Wright RF, Jaski BE, et al. Milrinone and dobutamine in severe heart failure: differing hemodynamic effects and individual patient responsiveness. *Circulation*. 1986;73:III175–83.
- Siostrzonek P, Koreny M, Delle-Karth G, et al. Milrinone therapy in catecholamine-dependent critically ill patients with heart failure. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2000;44:403–9.
- Cuffe MS, Califf RM, Adams K.F. Jr, et al. Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure (OPTIME-CHF) Investigators. Short-term intravenous milrinone for acute exacerbation of chronic heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;287:1541–7.
- Adams KF, Fonarow GC, Emerman CL, et al. ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J*. 2005;149:209–16.
- Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ, et al. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. The PROMISE Study Research Group. *N Engl J*. 1991;325:1468–75.
- Zewail AM, Nawar M, Vrtovec B, et al. Intravenous milrinone in treatment of advanced congestive heart failure. *Tex Heart Inst J*. 2003;30:109–13.
- Gorodeski EZ, Chu EC, Reese JR, et al. Prognosis on Chronic Dobutamine or Milrinone Infusions for Stage D Heart Failure. *Circ Heart Fail*. 2009;2:320–4.
- Pamboukian SV, Carere RG, Webb JG, et al. The use of milrinone in pre-transplant assessment of patients with congestive heart failure and pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant*. 1999;18:367–71.
- Eichhorn EJ, Konstam MA, Weiland DS, et al. Differential effects of milrinone and dobutamine on right ventricular preload, afterload and systolic performance in congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 1987;60:1329–33.
- Givertz MM, Andreou C, Conrad CH, et al. Direct myocardial effects of levosimendan in humans with left ventricular dysfunction: alteration of force-frequency and relaxation-frequency relationships. *Circulation*. 2007;115:1218–24.

41. De Luca L, Collucci WS, Nieminen MS, et al. Evidence-based use of levosimendan in different clinical settings. *Eur Heart J*. 2006;27:1908–20.
42. Gheorghiade M, Teerlink JR, Mebazaa A. Pharmacology of new agents for acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol*. 2005;96:68G–73G.
43. Slawsky MT, Colucci WS, Gottlieb SS, et al. Acute hemodynamics and clinical effects of levosimendan in patients with severe heart failure. *Circulation*. 2000;102:2222–7.
44. Lilleberg J, Laine M, Palkama T, et al. Duration of the haemodynamic action of a 24-h infusion of levosimendan in patients with congestive heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2007;9:75–82.
45. Packer M, Colucci W, Fisher L, et al. Effect of levosimendan on the short-term clinical course of patients with acutely decompensated heart failure. *JACC Heart Fail*. 2013;1:103–11.
46. Follath F, Cleland JG, 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.
47. Husebye T, Eritsland J, Müller C, et al. Levosimendan in acute heart failure following primary percutaneous coronary intervention treated acute ST-elevation myocardial infarction. Results from the LEAF trial: a randomized, placebo-controlled study. *Eur J Heart Fail*. 2013;15:565–72.
48. Silva-Cardoso J, Ferreira J, Oliveira-Soares A, et al. Effectiveness and safety of levosimendan in clinical practice. *Rev Port Cardiol*. 2009;28:143–54.
49. Samimi-Fard S, García-González MJ, Domínguez-Rodríguez A, et al. Effects of levosimendan versus dobutamine on long-term survival of patients with cardiogenic shock after primary coronary angioplasty. *Int J Cardiol*. 2008;127:284–7.
50. Fuhrmann JT, Schmeisser A, Schulze MR, et al. Levosimendan is superior to enoximone in refractory cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *Crit Care Med*. 2008;36:2257–66.
51. Russ MA, Prondzinsky R, Carter JM, et al. Right ventricular function in myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: improvement with levosimendan. *Crit Care Med*. 2009;37:3017–23.
52. Leurent G. Choc cardiogénique ischémique. Où en est-on en 2012? *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2012;61:417–22.
53. Hollenberg SM, Ahrens TS, Annane D, et al. Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients: 2004 update. *Crit Care Med*. 2004;32:1928–48.
54. Steg PG, James SK, Atar D, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2012;33:2569–619.
55. Meyer S, McGuire W, Gottschling S, et al. The role of vasopressin and terlipressin in catecholamine-resistant shock and cardiocirculatory arrest in children: Review of the literature. *Wien Med Wochenschr*. 2011;161:192–203.
56. Wenzel V, Krismer AC, Arntz HR, et al. A comparison of vasopressin and epinephrine for out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation. *N Engl J Med*. 2004;350:105–13.
57. Jolly S, Newton G, Horlick E, et al. Effect of vasopressin on hemodynamics in patients with refractory cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2005;96:1617–20.
58. Argenziano M, Choudhri AF, Oz MC, et al. A prospective randomized trial of arginine vasopressin in the treatment of vasodilatory shock after left ventricular assist device placement. *Circulation*. 1997;96:11286–90.
59. Guglin M, Kaufman M. Inotropes do not increase mortality in advanced heart failure. *Int J Gen Med*. 2014;7:237–51.
60. Asfar P, Meziani F, Hamel J-F, et al. High versus low blood pressure target in patients with septic shock. *N Engl J Med*. 2014;370:1583–93.
61. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur Heart J*. 2012;33:1787–847.
62. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. *Circulation*. 2013;128:e240–327.
63. Pei XB, Ma PL, Li JG, et al. Extensive variability in vasoactive agent therapy: a nationwide survey in Chinese intensive care units. *Chin Med J (Engl)*. 2015;128:1014–20.
64. O’Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;127:e362–425.
65. Arrigo M, Mebazaa A. Understanding the differences among inotropes. *Intensive Care Med*. 2015;41:912–5.
66. Jessup M, Greenberg B, Mancini D, et al. Calcium Upregulation by percutaneous administration of gene therapy in cardiac disease (CUPID): a phase 2 trial of intracoronary gene therapy of sarcoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup> + -ATPase in patients with advanced heart failure. *Circulation*. 2011;124:304–13.
67. Thiele H, Zeymer U, Neumann F-J, et al. Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *N Engl J Med*. 2012;367:1287–96.
68. Rihal CS, Naidu SS, Givertz MM, et al. 2015 SCAI/ACC/HFSA/STS Clinical Expert Consensus Statement on the Use of Percutaneous Mechanical Circulatory Support Devices in Cardiovascular Care (Endorsed by the American Heart Association, the Cardiological Society of India, and Sociedad Latino Americana de Cardiología Intervención; Affirmation of Value by the Canadian Association of Interventional Cardiology-Association Canadienne de Cardiologie d’intervention). *J Card Fail*. 2015;21:6.
69. Werdan K, Gielen S, Ebelt H, et al. Mechanical circulatory support in cardiogenic shock. *Eur Heart J*. 2014;35:156–67.
70. Berg DD, Sukul D, O’Brien M, et al. Outcomes in patients undergoing percutaneous ventricular assist device implantation for cardiogenic shock. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2016;5:108–16.
71. Santos JF, Aguiar C, Gavina C, et al. Registo nacional de síndromes coronárias agudas: sete anos de actividade em Portugal. *Rev Port Cardiol*. 2009;28:1465–504.