

Arnaldo Dubin<sup>1,2</sup>, Bernardo Lattanzio<sup>1</sup>, Luis Gatti<sup>1</sup>

## Espectro dos efeitos cardiovasculares da dobutamina - de voluntários saudáveis a pacientes em choque séptico

*The spectrum of cardiovascular effects of dobutamine - from healthy subjects to septic shock patients*

1. Cátedra de Farmacologia Aplicada, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de La Plata - Buenos Aires, Argentina.  
2. Servicio de Terapia Intensiva, Sanatorio Otamendi y Miroli - Buenos Aires, Argentina.

### RESUMO

A dobutamina é o inotrópico mais comumente utilizado em pacientes com choque séptico, com o objetivo de aumentar o débito cardíaco e corrigir a hipoperfusão. Embora alguns ensaios clínicos tenham demonstrado que a dobutamina pode melhorar a hemodinâmica sistêmica e regional, outras pesquisas identificaram que seus efeitos são heterogêneos e imprevisíveis. Nesta revisão, analisamos as propriedades farmacodinâmicas da dobutamina e seus efeitos fisiológicos. Nosso objetivo foi demonstrar que os efeitos da dobutamina podem diferir entre voluntários saudáveis, estudos experimentais e insuficiência cardíaca clínica, em modelos de estudo em animais e em pacientes com

choque séptico. Discutimos as evidências que suportam a afirmativa de que a dobutamina utilizada no tratamento do choque séptico frequentemente se comporta como fármaco cronotrópico e vasodilatador, sem evidências de ação inotrópica. Como seus efeitos colaterais são muito comuns e os benefícios terapêuticos não são claros, sugerimos que ela deve ser utilizada com cautela no choque séptico. Antes de uma decisão terapêutica definitiva, a eficácia e a tolerabilidade da dobutamina devem ser avaliadas por um tempo curto com monitoramento estrito de seus efeitos positivos e efeitos colaterais negativos.

**Descritores:** Dobutamina; Seps; Choque séptico; Débito cardíaco; Pressão sanguínea; Microcirculação

**Conflitos de interesse:** Nenhum.

Submetido em 3 de janeiro de 2017  
Aceito em 27 de março de 2017

#### Autor correspondente:

Arnaldo Dubin  
Serviço de Terapia Intensiva  
Sanatorio Otamendi y Miroli  
Azcuénaga 870  
Bueno Aires C1115AAB  
Argentina  
E-mail: arnaldodubin@gmail.com

**Editor responsável:** Gilberto Friedman

DOI: 10.5935/0103-507X.20170068

### INTRODUÇÃO

O principal objetivo da ressuscitação no choque séptico é a normalização da perfusão tissular, por meio da administração de fluidos, vasopressores e inotrópicos. A dobutamina é o fármaco inotrópico de primeira linha recomendado pela *Surviving Sepsis Campaign*.<sup>(1)</sup> Segundo estas diretrizes, deve ser realizada uma tentativa de infusão de dobutamina de até 20µg/kg/minuto, ou esta deve ser acrescentada aos vasopressores (se estiverem em uso) na presença de (a) disfunção miocárdica, sugerida por elevação das pressões de enchimento cardíaco e baixo débito cardíaco; ou (b) sinais continuados de hipoperfusão, a despeito da obtenção de um volume intravascular e pressão arterial média adequados.

No entanto, a evidência clínica que dá suporte aos efeitos benéficos da dobutamina nos desfechos de pacientes sépticos é bem limitada. As recomendações se baseiam principalmente no primeiro estudo randomizado e controlado de terapia precoce direcionada por objetivos, na qual apenas 14% dos pacientes receberam dobutamina.<sup>(2)</sup> Acrescentem-se, ainda, que alguns estudos sugerem que a dobutamina tem um baixo perfil de segurança. Uma análise retrospectiva de 420 pacientes com choque séptico demonstrou que o uso de dobutamina se

associou de forma independente com maior mortalidade aos 90 dias, mesmo após ajuste, com escore de propensão para o tratamento inotrópico.<sup>(3)</sup> Em pacientes com insuficiência cardíaca grave, uma metanálise também mostrou tendência a piores desfechos com o uso de dobutamina.<sup>(4)</sup> Mais ainda, alguns estudos observacionais encontraram que ela pode causar variáveis efeitos hemodinâmicos e que tem frequentes efeitos colaterais.<sup>(5-7)</sup>

Embora a dobutamina venha sendo utilizada há quatro décadas no tratamento de choque séptico,<sup>(8)</sup> sua farmacodinâmica ainda não foi adequadamente compreendida. A finalidade desta revisão foi revisitar alguns aspectos de sua farmacologia clínica. Nosso objetivo foi mostrar que os efeitos da dobutamina são frequentemente imprevisíveis, heterogêneos e dependentes da condição de base.

### EFEITOS DA DOBUTAMINA EM VOLUNTÁRIOS SAUDÁVEIS

A dobutamina é utilizada clinicamente como uma mistura racêmica.<sup>(9-11)</sup> Assim, a atividade farmacodinâmica do racemato resulta da interação das propriedades do indivíduo com os isômeros. A (-)-dobutamina é um potente agonista  $\alpha_1$  adrenérgico com fraca atividade  $\beta_1$  e  $\beta_2$ . Em contraste, a (+)-dobutamina predominantemente estimula os adrenoceptores  $\beta_1$  e  $\beta_2$ , e apresenta atividade antagonista de  $\alpha_1$ . Conseqüentemente a ( $\pm$ )-dobutamina se comporta principalmente como um inotrópico. Como parte significativa do efeito inotrópico é relacionado ao aumento da atividade cardíaca  $\alpha_1$ , a dobutamina resulta em menos taquicardia do que outros fármacos adrenérgicos. Ainda, não existe um efeito direto no tônus muscular por conta do efeito oposto de cada um dos enantiômeros: a (-)-dobutamina é um vasoconstritor, e a (+)-dobutamina é um vasodilatador. Coerentemente, as diminuições do tônus vascular e da resistência periférica são ajustes adaptativos aos aumentos simultâneos do débito cardíaco. A figura 1 resume os principais efeitos farmacodinâmicos e cardiovasculares da dobutamina.

Em animais saudáveis, a dobutamina primariamente aumenta o volume sistólico e o débito cardíaco, por conta de seus efeitos inotrópicos. Ocorre também um pequeno aumento da frequência cardíaca, que é uma contribuição de menor monta para o aumento do débito cardíaco. O débito cardíaco aumentado induz à elevação da pressão arterial e a uma diminuição reflexa da resistência vascular sistêmica.<sup>(11,12)</sup>

Em voluntários saudáveis, o aumento da dose de dobutamina resulta em maior débito cardíaco, linearmente relacionado com suas concentrações plasmáticas.<sup>(13)</sup> Os relacionamentos entre a frequência cardíaca e o volume

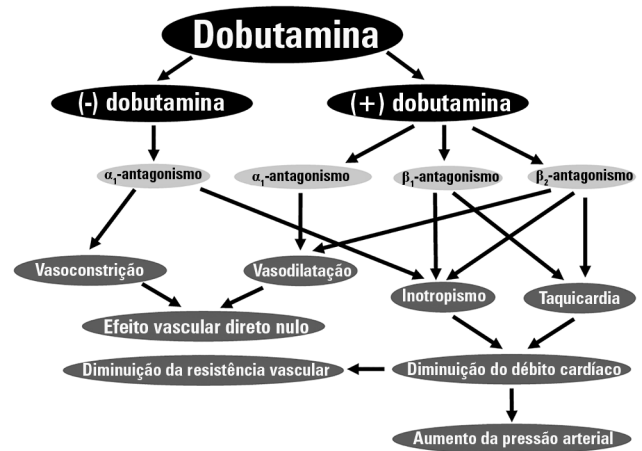


Figura 1 - Diagrama esquemático dos principais efeitos farmacodinâmicos e cardiovasculares da dobutamina.

sistólico com as concentrações plasmáticas são mais complexos. A frequência cardíaca inicialmente permanece inalterada e, então, aumenta com concentrações mais elevadas, enquanto o volume sistólico só aumenta em concentrações mais baixas. Assim, o débito cardíaco e a pressão arterial estão linearmente relacionados com o aumento das doses de dobutamina. Com 2,5µg/kg/minuto, ambas as variáveis aumentam em razão da melhora do volume sistólico. Aumentos adicionais, com doses mais elevadas só dependem da taquicardia.

Além de seus efeitos hemodinâmicos, a dobutamina produz um acentuado efeito gerador de calor, que é consequência de complexos efeitos metabólicos adrenérgicos  $\alpha$  e  $\beta$ . Uma infusão de 10µg/kg/minuto induz a aumento de 33% do dispêndio energético e diminuição do quociente respiratório, secundária ao aumento do metabolismo lipídico.<sup>(14)</sup>

### EFEITOS DA DOBUTAMINA NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Em alguns modelos experimentais de choque cardiogênico, as ações da dobutamina são similares às descritas em voluntários saudáveis: aumento do débito cardíaco e da pressão arterial. Em cães com redução da contratilidade cardíaca, baixo débito cardíaco e hipotensão, a dobutamina produz aumentos relacionados à dose na contratilidade e débito cardíacos, restauração da pressão arterial e redução da resistência periférica total.<sup>(15)</sup>

No entanto, em pacientes com diferentes formas de insuficiência cardíaca, os efeitos não são os mesmos.<sup>(16-18)</sup> Apesar da melhora do débito cardíaco, a pressão arterial não aumenta. Este achado sugere um efeito primário imprevisto no tônus vascular e resistência periférica, que não

se observa nem em voluntários saudáveis nem em modelos experimentais de choque cardiogênico. Nestas circunstâncias, o incremento do débito cardíaco acompanha as elevações da pressão arterial.<sup>(11-13)</sup>

## EFEITOS DA DOBUTAMINA NO CHOQUE SÉPTICO

No choque séptico a dobutamina é tipicamente utilizada para aumentar o débito cardíaco e o transporte de oxigênio. Como a dobutamina tem um efeito termogênico,<sup>(14)</sup> ela também tem sido utilizada para avaliar a condição metabólica de pacientes críticos no assim chamado teste de fluxo de oxigênio com dobutamina. Alguns estudos clínicos identificaram que a falta de aumento do consumo de oxigênio em resposta à dobutamina associa-se com desfechos mais sombrios, como indicação de um grave distúrbio celular subjacente.<sup>(19,20)</sup> Lamentavelmente a utilidade clínica desta avaliação ainda não foi adequadamente estabelecida.

Embora a dobutamina seja recomendada no choque séptico para melhorar o débito cardíaco e corrigir a hipoperfusão,<sup>(1)</sup> há relatos controversos a respeito de seus efeitos nestas condições. Diversos estudos experimentais e clínicos mostraram efeitos benéficos na hemodinâmica sistêmica.<sup>(21-24)</sup> Mais ainda, foram também identificados aumentos da perfusão visceral e oxigenação tissular.<sup>(25-29)</sup> Um estudo realizado em pacientes com choque séptico demonstrou que a dobutamina aumentou o transporte de oxigênio, juntamente de melhoras na acidose intramucosa e hiperlactatemia.<sup>(27)</sup> Além disto, a dobutamina pode ser útil para o recrutamento da microcirculação. Em ratos endotoxêmicos, a dobutamina preveniu o desenvolvimento de constrição arteriolar e manteve o fluxo sanguíneo nas vilosidades.<sup>(30)</sup> Descreveram-se resultados similares na microcirculação sinusoidal hepática.<sup>(31)</sup> Em pacientes com choque séptico, infusão de 5 µg/kg/minuto por 2 horas melhorou a microcirculação sublingual.<sup>(32)</sup> É interessante que os efeitos microvasculares não se correlacionaram com alterações da pressão arterial e do débito cardíaco.

Porém, alguns dados sugerem que os efeitos da dobutamina no choque séptico não são tão previsíveis. O efeito inotrópico pode estar embotado na sepse. Estudo experimental mostrou que o efeito inotrópico, porém não o cronotrópico, estava reduzido após teste com endotoxina.<sup>(21)</sup>

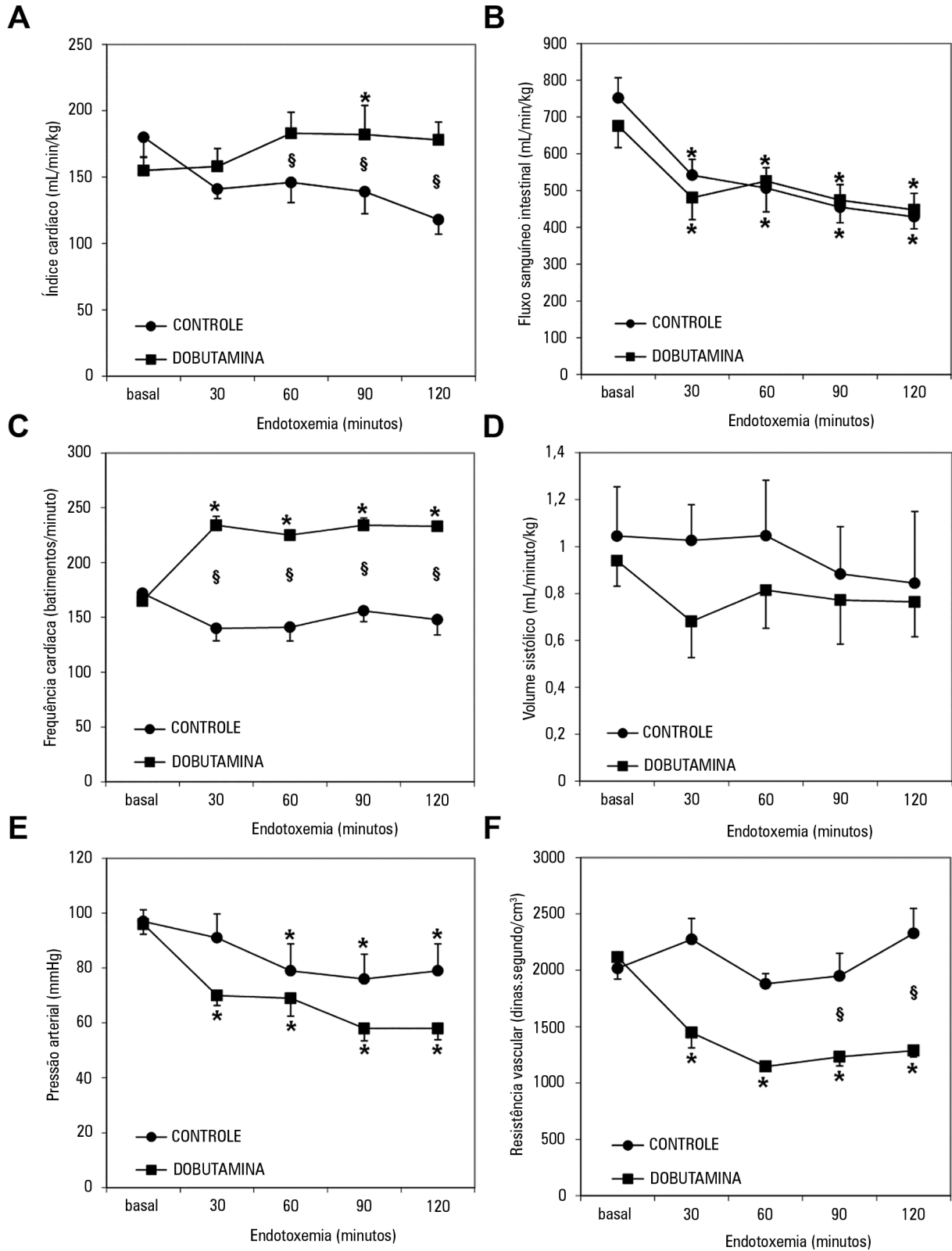
Um estudo realizado em carneiros com endotoxemia mostrou que a dobutamina aumentou o débito cardíaco, mas reduziu a fração de fluxo sanguíneo direcionada para os intestinos.<sup>(33)</sup> Mais ainda, o efeito no débito cardíaco foi completamente explicado pela taquicardia, uma vez que o volume sistólico não se alterou. Também

ocorreram diminuições da pressão arterial e da resistência vascular sistêmica. A redução da pressão arterial e da resistência vascular sistêmica, juntamente da preservação do débito cardíaco, implica que, primariamente, a dobutamina causou vasodilatação (Figura 2). Neste estudo, a dobutamina induziu vasodilatação e taquicardia, mas não mostrou evidências de efeito inotrópico. Mais ainda, não houve melhora da perfusão intestinal. Semelhantemente, em um modelo experimental de oclusão parcial da artéria mesentérica superior, a dobutamina, sem ressuscitação hídrica, aumentou o débito cardíaco, mas diminuiu a fração de fluxo sanguíneo direcionada para a artéria mesentérica superior, e piorou o pH intramucoso e o gradiente venoarterial de lactato no sistema porta.<sup>(34)</sup>

Em pacientes com choque séptico, a dobutamina pode produzir vasodilatação grave. Este fenômeno foi evidente em estudo controlado e randomizado, no qual se utilizaram doses entre 5 e 200 µg/kg/minuto de dobutamina para obter valores supranormais de transporte de oxigênio. Esta abordagem terapêutica não apenas aumentou a mortalidade, mas também foram necessárias doses mais altas de noradrenalina nos pacientes designados ao braço terapêutico com dobutamina, em comparação com o grupo controle.<sup>(35)</sup> Coerentemente, as doses máximas de noradrenalina foram, respectivamente, de 1,20 e 0,23 µg/kg/minuto. Em três grandes ensaios randomizados e controlados, nos quais se utilizou dobutamina como parte do EGDT, não foi relatado qualquer efeito adverso relacionado à dobutamina.<sup>(36-38)</sup> Entretanto, a necessidade de doses maiores de vasopressores no grupo EGDT em comparação ao grupo controle pode refletir vasodilatação induzida pela dobutamina.

Poucos ensaios clínicos tentaram identificar respostas cardiovasculares heterogêneas, levando em conta as respostas individuais. Nestes estudos observacionais, o uso da dobutamina se associou com respostas erráticas e efeitos colaterais frequentes.<sup>(5-7)</sup> Em um destes estudos, foram realizadas 19 tentativas de aumentar a dose de dobutamina em 12 pacientes.<sup>(5)</sup> Em 12 casos, a dobutamina foi suspensa em razão de hipotensão ou taquicardia. Em sua maioria, os pacientes não tiveram aumento do volume sistólico. Outro estudo também demonstrou efeitos cardiovasculares imprevisíveis.<sup>(6)</sup> Mais uma vez, na maior parte dos pacientes, a dobutamina produziu taquicardia e vasodilatação, sem efeitos inotrópicos.

O terceiro estudo avaliou os efeitos de doses crescentes de dobutamina em 23 pacientes com choque séptico.<sup>(7)</sup> As respostas das variáveis hemodinâmicas à dobutamina foram dicotomizadas, segundo alterações, acima ou abaixo de 10% em relação ao basal, até a dose máxima.



**Figura 2** - Comportamento das variáveis hemodinâmicas nos carneiros endotoxêmicos controle e tratados com dobutamina. (A) Índice cardíaco; (B) fluxo sanguíneo na artéria mesentérica superior; (C) frequência cardíaca; (D) volume sistólico; (E) pressão arterial média; (F) resistência vascular sistêmica. Fonte: Traduzida e modificada de: Dubin A, Murias G, Sottile JP, Pozo MO, Barán M, Edul VS, et al. Effects of levosimendan and dobutamine in experimental acute endotoxemia: a preliminary controlled study. *Intensive Care Med.* 2007;33(3):485-94.<sup>(33)</sup>

A posologia máxima de 10µg/kg/minuto só foi atingida em oito pacientes. Na maioria dos pacientes, o estudo não pôde ser concluído, em função da ocorrência de efeitos colaterais, principalmente quedas da pressão arterial e aumentos da frequência cardíaca. A dobutamina aumentou o débito cardíaco em 70% dos pacientes. Os efeitos na pressão arterial média foram opostos: ela diminuiu em 43% dos pacientes e aumentou em 22% deles. O volume sistólico só melhorou em metade dos pacientes. Na maioria deles, a frequência cardíaca aumentou, e a resistência vascular sistêmica diminuiu (Figura 3). Não se observaram diferenças na hemodinâmica basal entre os pacientes com aumento do volume sistólico em resposta à dobutamina e os não responsivos. Aqueles que tiveram resposta do volume sistólico, entretanto, apresentaram fração de ejeção ventricular esquerda mais baixa, e tiveram disfunção sistólica e disfunção sistólica grave mais frequentemente do que os que não responderam. Coerentemente, as modificações do volume sistólico em resposta à dobutamina se correlacionaram com a fração de ejeção ventricular esquerda na avaliação basal. Pacientes que tiveram resposta do volume sistólico apresentaram maior elevação do índice cardíaco e tendência a aumento da pressão arterial. Nos que não responderam, o débito cardíaco permaneceu quase inalterado, e a pressão arterial caiu. Estes achados indicam que a dobutamina se comportou como um inotrópico em indivíduos que responderam, enquanto foi apenas um vasodilatador sem efeitos inotrópicos nos pacientes que não tiveram resposta (Figura 4).

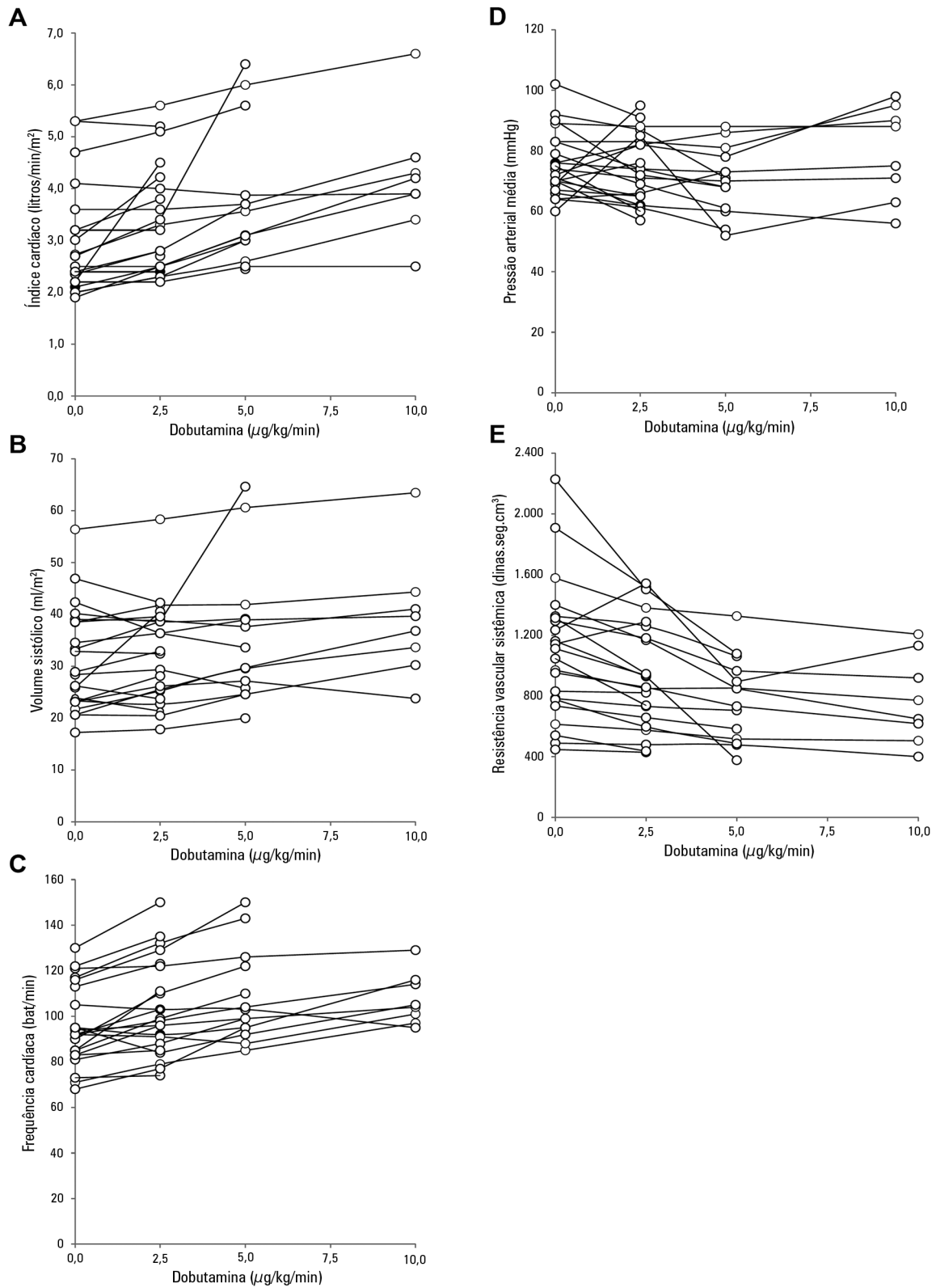
Este estudo também avaliou os efeitos da dobutamina na microcirculação sublingual. No grupo como um todo, ocorreram alterações importantes nas variáveis microcirculatórias, mas as respostas individuais foram variáveis. O comportamento da microcirculação foi independente da hemodinâmica sistêmica. As modificações na densidade de perfusão capilar não se correlacionaram com as modificações nem do débito cardíaco, nem da pressão arterial. Em contraste, as alterações dependeram da condição basal da microcirculação. Assim, pacientes com microcirculação comprometida na avaliação basal tiveram resposta positiva à dobutamina. Por outro lado, um estudo controlado cruzado em pacientes com choque séptico identificou efeitos deletérios da dobutamina na perfusão muscular e hepática; falta de melhora da perfusão periférica; e tendência não significativa a aumento da proporção de capilares sublinguais perfundidos.<sup>(39)</sup>

As explicações para as respostas heterogêneas à dobutamina no choque séptico ainda não são claras. Uma razão possível é o padrão fisiopatológico inconstante no choque séptico. O perfil hemodinâmico do choque séptico resulta

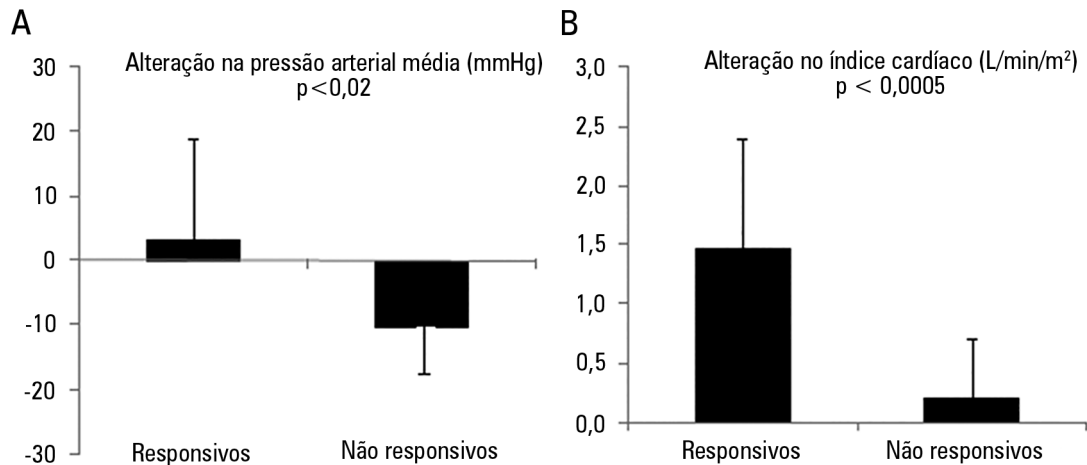
de interações entre componentes variáveis de hipovolemia, alterações do tônus vascular e disfunção miocárdica. Após ressuscitação hídrica, a maior parte dos pacientes demonstra hipotensão, taquicardia e débito cardíaco normal ou elevado. Apesar da preservação do transporte sistêmico de oxigênio, os pacientes com choque séptico frequentemente morrem por falência de múltiplos órgãos ou colapso cardiovascular. Tipicamente o óbito por choque séptico está relacionado à persistência do estado hiperdinâmico, com vasodilatação refratária e progressiva.<sup>(40)</sup> Pacientes sépticos morrem por incapacidade de regular sua circulação periférica, e não por baixo débito cardíaco. Neste contexto, a disfunção miocárdica pode ser um contribuinte para a instabilidade hemodinâmica, porém não a principal causa. Acrescente-se que as modificações cardíacas no choque séptico compreendem disfunção diastólica e sistólica,<sup>(41)</sup> obstrução dinâmica intraventricular esquerda<sup>(42)</sup> e miocardiopatia aguda.<sup>(43)</sup> A disfunção diastólica é comum nos pacientes sépticos (48%) e está relacionada a aumento da mortalidade. Em contraste, a disfunção sistólica é menos frequente (30%), e não influencia nos desfechos.<sup>(41)</sup> A obstrução dinâmica ventricular esquerda é encontrada em 22% dos pacientes com choque séptico, sendo associada com piores prognósticos.<sup>(42)</sup> Apenas a disfunção sistólica pode ser melhorada com a utilização de dobutamina; a disfunção diastólica, a obstrução dinâmica ventricular esquerda e a miocardiopatia aguda por estresse podem ser pioradas. Assim, a dobutamina não é útil para a maioria das alterações cardíacas no choque séptico. Como dão suporte os resultados de um estudo observacional,<sup>(7)</sup> apenas pacientes com disfunção sistólica têm respostas positivas do volume sistólico. Esta observação pode ser uma explicação para as respostas heterogêneas à dobutamina.

No entanto, diversos outros fatores podem contribuir para a variabilidade das respostas. A sepse caracteriza-se por alterações dos receptores adrenérgicos, que, subsequentemente, podem modificar a resposta às catecolaminas.<sup>(44-46)</sup> Polimorfismos genéticos também podem estar envolvidos na resposta hemodinâmica. Em voluntários saudáveis, as respostas da frequência cardíaca em repouso a 6µg/kg/minuto de dobutamina foram 4,7 vezes maiores nos homozigotos Arg389Arg do que nos Gly389Gly.<sup>(47)</sup> Outro estudo demonstrou que a dobutamina resultou em maior frequência cardíaca e aumentos da contratilidade, e diminuições da pressão arterial diastólica em indivíduos Arg389 em comparação a indivíduos Gly389-beta1AR.<sup>(48)</sup> Por outro lado, foi relatado que os polimorfismos não influenciam substancialmente na magnitude da resposta hemodinâmica à dobutamina durante ecocardiografia de estresse com dobutamina.<sup>(49)</sup> Além disto, foi associado ao





**Figura 3** - Comportamento individual das variáveis hemodinâmicas em pacientes com choque séptico tratados com doses crescentes de dobutamina. (A) Índice cardíaco; (B) volume sistólico; (C) frequência cardíaca; (D) pressão arterial média; (E) resistência vascular sistêmica. Fonte: Traduzida e modificada de: Enrico C, Kanoore Edul VS, Vazquez AR, Pein MC, Pérez de la Hoz RA, Ince C, et al. Systemic and microcirculatory effects of dobutamine in patients with septic shock. *J Crit Care*. 2012;27(6):630-8.<sup>(9)</sup>



**Figura 4** - Diferença no comportamento hemodinâmico do volume sistólico em pacientes responsivos e não responsivos com dose máxima de dobutamina. Nos responsivos, a dobutamina comportou-se como um inotrópico, aumentando a pressão arterial e o índice cardíaco. Nos não responsivos, ela atuou principalmente como vasodilatador, já que a pressão arterial decresceu e o índice cardíaco aumentou marginalmente. (A) Alteração na pressão arterial média; (B) alteração no índice cardíaco. Fonte: Baseado nos dados do artigo: Enrico C, Kanoore Edul VS, Vazquez AR, Pein MC, Pérez de la Hoz RA, Ince C, et al. Systemic and microcirculatory effects of dobutamine in patients with septic shock. *J Crit Care.* 2012;27(6):630-8.<sup>(7)</sup>

processo de envelhecimento um embotamento da resposta inotrópica à dobutamina, porém com preservação ou manutenção da resposta cronotrópica.<sup>(50,51)</sup> As diminuições relacionadas à idade da função contrátil em resposta à dobutamina podem ser explicadas pela incapacidade de aumentar a utilização miocárdica de glicose.<sup>(51)</sup> Avaliação realizada por meio de ressonância magnética mostrou que a dobutamina diminuiu de forma acentuada a função passiva de esvaziamento atrial esquerdo e, de forma correspondente, aumentou a função de esvaziamento ativo em voluntários saudáveis adultos mais velhos (60 a 70 anos), porém não em mais jovens (20 a 30 anos).<sup>(52)</sup> Coerentemente, os adultos mais velhos têm um débito cardíaco menor durante o estresse com dobutamina. Finalmente, as mulheres podem ter uma maior resposta cronotrópica,<sup>(53)</sup> porém os dados a este respeito são inconclusivos.<sup>(54)</sup>

## CONCLUSÕES

Pacientes com choque séptico comumente apresentam variadas respostas à dobutamina. Frequentemente, vasodilatação e taquicardia são os efeitos mais proeminentes, sem evidência de melhora do desempenho cardíaco. Estes achados sugerem um baixo perfil de eficácia e segurança. Acrescente-se que os efeitos na perfusão regional e microcirculatória também são imprevisíveis. A presença de disfunção sistólica ecocardiográfica e distúrbios microvasculares graves pode ajudar na identificação de pacientes que poderiam beneficiar-se do uso de dobutamina. Antes de uma decisão terapêutica definitiva, a eficácia e a tolerabilidade da dobutamina devem ser avaliadas durante um breve tempo, com monitoramento estrito de seus efeitos colaterais positivos e negativos.

## ABSTRACT

Dobutamine is the inotrope most commonly used in septic shock patients to increase cardiac output and correct hypoperfusion. Although some experimental and clinical studies have shown that dobutamine can improve systemic and regional hemodynamics, other research has found that its effects are heterogenous and unpredictable. In this review, we analyze the pharmacodynamic properties of dobutamine and its physiologic effects. Our goal is to show that the effects of dobutamine might differ between healthy subjects, in experimental and clinical cardiac failure, in animal models and

in patients with septic shock. We discuss evidence supporting the claim that dobutamine, in septic shock, frequently behaves as a chronotropic and vasodilatory drug, without evidence of inotropic action. Since the side effects are very common, and the therapeutic benefits are unclear, we suggest that dobutamine should be used cautiously in septic shock. Before a definitive therapeutic decision, the efficacy and tolerance of dobutamine should be assessed during a brief time with close monitoring of its positive and negative side effects.

**Keywords:** Dobutamine; Sepsis; Shock, septic; Cardiac output; Blood pressure; Microcirculation

## REFERÊNCIAS

1. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit Care Med.* 2017;5(3):486-552.
2. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M; Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2001;345(19):1368-77.
3. Wilkman E, Kaukonen KM, Pettilä V, Kuitunen A, Varpula M. Association between inotrope treatment and 90-day mortality in patients with septic shock. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2013;57(4):431-42.
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(3):359-67.
5. Jellema WT, Groeneveld AB, Wesseling KH, Thijs LG, Westerhof N, van Lieshout JJ. Heterogeneity and prediction of hemodynamic responses to dobutamine in patients with septic shock. *Crit Care Med.* 2006;34(9):2392-8.
6. Kumar A, Schupp E, Bunnell E, Ali A, Milcarek B, Parrillo JE. Cardiovascular response to dobutamine stress predicts outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care.* 2008;12(2):R35.
7. Enrico C, Kanoore Edul VS, Vazquez AR, Pein MC, Pérez de la Hoz RA, Ince C, et al. Systemic and microcirculatory effects of dobutamine in patients with septic shock. *J Crit Care.* 2012;27(6):630-8.
8. Dupeyron JP, Pottecher T, Haberer JP, Gauthier-Lafaye JP. [Use of dobutamine in the treatment of septic shock]. *Anesth Analg (Paris).* 1977;34(5):917-27. French.
9. Ruffolo RR Jr, Spradlin TA, Pollock GD, Waddell JE, Murphy PJ. Alpha and beta adrenergic effects of the stereoisomers of dobutamine. *J Pharmacol Exp Ther.* 1981;219(2):447-52.
10. Ruffolo RR Jr, Yaden EL. Vascular effects of the stereoisomers of dobutamine. *J Pharmacol Exp Ther.* 1983;224(1):46-50.
11. Ruffolo RR Jr, Messick K. Systemic hemodynamic effects of dopamine, (+/-)-dobutamine and the (+)- and (-)- enantiomers of dobutamine in anesthetized normotensive rats. *Eur J Pharmacol.* 1985;109(2):173-81.
12. Robie NW, Nutter DO, Moody C, McNay JL. In vivo analysis of adrenergic receptor activity of dobutamine. *Circ Res.* 1974;34(5):663-71.
13. Ahonen J, Aranko K, Iivanainen A, Maunuksela EL, Paloheimo M, Olkkola KT. Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship of dobutamine and heart rate, stroke volume and cardiac output in healthy volunteers. *Clin Drug Investig.* 2008;28(2):121-7.
14. Green CJ, Frazer RS, Underhill S, Maycock P, Fairhurst JA, Campbell IT. Metabolic effects of dobutamine in normal man. *Clin Sci (Lond).* 1992;82(1):77-83.
15. Tuttle RR, Mills J. Dobutamine: development of a new catecholamine to selectively increase cardiac contractility. *Circ Res.* 1975;36(1):185-96.
16. Beregovich J, Bianchi C, D'Angelo R, Diaz R, Rubler S. Haemodynamic effects of a new inotropic agent (dobutamine) in chronic cardiac failure. *Br Heart J.* 1975;37(6):629-34.
17. Stoner JD 3rd, Bolen JL, Harrison DC. Comparison of dobutamine and dopamine in treatment of severe heart failure. *Br Heart J.* 1977;39(5):536-9.
18. Fowler MB, Timmis AD, Crick JP, Vincent R, Chamberlain DA. Comparison of haemodynamic responses to dobutamine and salbutamol in cardiogenic shock after acute myocardial infarction. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1982;284(6309):73-6.
19. Vallet B, Chopin C, Curtis SE, Dupuis BA, Fourrier F, Mehdaoui H, et al. Prognostic value of the dobutamine test in patients with sepsis syndrome and normal lactate values: a prospective, multicenter study. *Crit Care Med.* 1993;21(12):1868-75.
20. Rhodes A, Lamb FJ, Malagon I, Newman PJ, Grounds RM, Bennett ED. A prospective study of the use of a dobutamine stress test to identify outcome in patients with sepsis, severe sepsis, or septic shock. *Crit Care Med.* 1999;27(11):2361-6.
21. McCaig D, Parratt JR. A comparison of the cardiovascular effects of dobutamine and a new dopamine derivative (D4975) during shock induced by *E. coli* endotoxin. *Br J Pharmacol.* 1980;69(4):651-6.
22. Vincent JL, Van der Linden P, Domb M, Bleic S, Azimi G, Bernard A. Dopamine compared with dobutamine in experimental septic shock: relevance to fluid administration. *Anesth Analg.* 1987;66(6):565-71.
23. Regnier B, Safran D, Carlet J, Teisseire B. Comparative haemodynamic effects of dopamine and dobutamine in septic shock. *Intensive Care Med.* 1979;5(3):115-20.
24. Jardin F, Sportiche M, Bazin M, Bourokba A, Margairaz A. Dobutamine: a hemodynamic evaluation in human septic shock. *Crit Care Med.* 1981;9(4):329-32.
25. Nevière R, Chagnon JL, Vallet B, Lebleu N, Marechal X, Mathieu D, et al. Dobutamine improves gastrointestinal mucosal blood flow in a porcine model of endotoxic shock. *Crit Care Med.* 1997;25(8):1371-7.
26. Nevière R, Mathieu D, Chagnon JL, Lebleu N, Wattel F. The contrasting effects of dobutamine and dopamine on gastric mucosal perfusion in septic patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154(6 Pt 1):1684-8.
27. Gutierrez G, Clark C, Brown SD, Price K, Ortiz L, Nelson C. Effect of dobutamine on oxygen consumption and gastric mucosal pH in septic patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;150(2):324-9.
28. Levy B, Nace L, Bollaert PE, Dousset B, Mallie JP, Larcan A. Comparison of systemic and regional effects of dobutamine and dopexamine in norepinephrine-treated septic shock. *Intensive Care Med.* 1999;25(9):942-8.
29. Joly LM, Monchi M, Cariou A, Chiche JD, Bellenfant F, Brunet F, et al. Effects of dobutamine on gastric mucosal perfusion and hepatic metabolism in patients with septic shock. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160(6):1983-6.
30. Secchi A, Wellmann R, Martin E, Schmidt H. Dobutamine maintains intestinal villus blood flow during normotensive endotoxemia: an intravital microscopic study in the rat. *J Crit Care.* 1997;12(3):137-41.
31. Secchi A, Ortanderl JM, Schmidt W, Walthers A, Gebhard MM, Martin E, et al. Effects of dobutamine and dopexamine on hepatic micro- and macrocirculation during experimental endotoxemia: an intravital microscopic study in the rat. *Crit Care Med.* 2001;29(3):597-600.
32. De Backer D, Creteur J, Dubois MJ, Sakr Y, Koch M, Verdant C, et al. The effects of dobutamine on microcirculatory alterations in patients with septic shock are independent of its systemic effects. *Crit Care Med.* 2006;34(2):403-8.
33. Dubin A, Murias G, Sottile JP, Pozo MO, Barán M, Edul VS, et al. Effects of levosimendan and dobutamine in experimental acute endotoxemia: a preliminary controlled study. *Intensive Care Med.* 2007;33(3):485-94.
34. Heino A, Hartikainen J, Merasto ME, Koski EM, Tenhunen J, Alhava E, et al. Effects of dobutamine on splanchnic tissue perfusion during partial superior mesenteric artery occlusion. *Crit Care Med.* 2000;28(10):3484-90.
35. Hayes MA, Timmins AC, Yau EH, Palazzo M, Hinds CJ, Watson D. Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N Engl J Med.* 1994;330(24):1717-22.
36. ARISE Investigators; ANZICS Clinical Trials Group, Peake SL, Delaney A, Bailey M, Bellomo R, Cameron PA, Cooper DJ, et al. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med.* 2014;371(16):1496-506.
37. ProCESS Investigators, Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, Barnato AE, Weissfeld LA, Pike F, et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med.* 2014;370(18):1683-93.
38. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, Harrison DA, Sadique MZ, Grieve RD, Jahan R, Harvey SE, Bell D, Bion JF, Coats TJ, Singer M, Young JD, Rowan KM; ProMISE Trial Investigators. Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med.* 2015;372(14):1301-11.
39. Hernandez G, Bruhn A, Luengo C, Regueira T, Kattan E, Fuentealba A, et al. Effects of dobutamine on systemic, regional and microcirculatory perfusion parameters in septic shock: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *Intensive Care Med.* 2013;39(8):1435-43.



40. Parker MM, Shelhamer JH, Natanson C, Alling DW, Parrillo JE. Serial cardiovascular variables in survivors and nonsurvivors of human septic shock: heart rate as an early predictor of prognosis. *Crit Care Med.* 1987;15(10):923-9.
41. Mosley WJ 2nd, Manucehry A, McEvoy C, Rigolin V. Takotsubo cardiomyopathy induced by dobutamine infusion: a new phenomenon or an old disease with a new name. *Echocardiography.* 2010;27(3):E30-3.
42. Sanfilippo F, Corredor C, Fletcher N, Landesberg G, Benedetto U, Foex P, et al. Diastolic dysfunction and mortality in septic patients: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2015;41(6):1004-13. Erratum in: *Intensive Care Med.* 2015;41(6):1178-9.
43. Chauvet JL, El-Dash S, Delastre O, Bouffandeau B, Jusserand D, Michot JB, et al. Early dynamic left intraventricular obstruction is associated with hypovolemia and high mortality in septic shock patients. *Crit Care.* 2015;19:262.
44. Bucher M, Kees F, Taeger K, Kurtz A. Cytokines down-regulate alpha1-adrenergic receptor expression during endotoxemia. *Crit Care Med.* 2003;31(2):566-71.
45. Weiss M, Arendt P, Hassna R. Effect of disease states on  $\alpha$ 1-adrenoceptor binding and signal transduction parameters in isolated perfused heart: quantification by pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling. *J Pharm Pharmacol.* 2014;66(5):668-76.
46. Tang C, Yang J, Wu LL, Dong LW, Liu MS. Phosphorylation of beta-adrenergic receptor leads to its redistribution in rat heart during sepsis. *Am J Physiol.* 1998;274(4 Pt 2):R1078-86.
47. Yogev D, Basheer M, Blotnick S, Caraco Y, Muszkat M. Effects of sex and the common ADRB1 389 genetic polymorphism on the hemodynamic response to dobutamine. *Pharmacogenet Genomics.* 2015;25(11):555-63.
48. Bruck H, Leineweber K, Temme T, Weber M, Heusch G, Philipp T, et al. The Arg389Gly beta1-adrenoceptor polymorphism and catecholamine effects on plasma-renin activity. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(11):2111-5.
49. Aquilante CL, Yarandi HN, Cavallari LH, Andrisin TE, Terra SG, Lewis JF, et al. Beta-adrenergic receptor gene polymorphisms and hemodynamic response to dobutamine during dobutamine stress echocardiography. *Pharmacogenomics J.* 2008;8(6):408-15.
50. Hees PS, Fleg JL, Mirza ZA, Ahmed S, Siu CO, Shapiro EP. Effects of normal aging on left ventricular lusitropic, inotropic, and chronotropic responses to dobutamine. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(7):1440-7.
51. Soto PF, Herrero P, Kates AM, Dence CS, Ehsani AA, Dávila-Román V, et al. Impact of aging on myocardial metabolic response to dobutamine. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2003;285(5):H2158-64.
52. Ahtarovski KA, Iversen KK, Lønborg JT, Madsen PL, Engstrøm T, Vejlstrup N. Left atrial and ventricular function during dobutamine and glycopyrrolate stress in healthy young and elderly as evaluated by cardiac magnetic resonance. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2012;303(12):H1469-73.
53. Tsutsui JM, Falcão SN, Dourado PM, Lima MF, Alves AA, Guerra VC, et al. Gender differences in chronotropic and hemodynamic responses during dobutamine-atropine stress echocardiography. *Echocardiography.* 2007;24(8):843-50.
54. Aquilante CL, Humma LM, Yarandi HN, Andrisin TE, Lewis JF, Hamilton KK, et al. Influence of gender and race on hemodynamic response to dobutamine during dobutamine stress echocardiography. *Am J Cardiol.* 2004;94(4):535-8.