

## USO DE LEVOSIMENDAN NO TRATAMENTO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA DESCOMPENSADA

\*Dr. Fábio Michaelski Velho

\*\*Dr. Rodrigo Ribeiro

\*\*\*Dr. Luis Eduardo Rohde

\*Cardiologista e Aluno de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Medicina: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares da UFRGS

\*\* Médico Internista. Mestrando do Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da UFRGS

\*\*\* Cardiologista e Professor Adjunto de Medicina Interna da Faculdade de Medicina da UFRGS. Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Medicina: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares da UFRGS

### Endereço para correspondência:

Serviço de Cardiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Faculdade de Medicina da UFRGS. Programa de Pós-Graduação em Medicina: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares da UFRGS

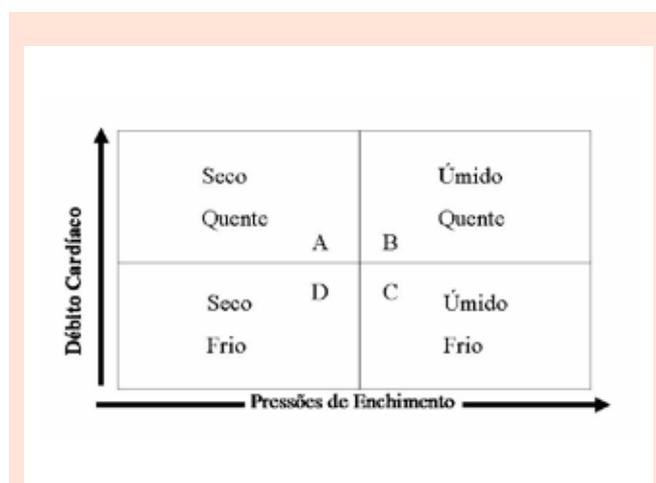
### Introdução

Insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica que resulta da deterioração da função cardíaca, a qual gera uma série de alterações hemodinâmicas e neuro-humorais, manifestando-se por dispnéia e fadiga, redução da capacidade funcional, retenção de líquidos, com conseqüente congestão pulmonar e edema periférico (1). No Brasil, a IC é uma das principais causas de mortalidade sendo também responsável por cerca de 300.000 internações anuais, com crescentes incrementos de custo e letalidade nos últimos 8 anos (2). Fenômeno semelhante é encontrado nos Estados Unidos, apesar do melhor entendimento dos mecanismos fisiopatológicos da doença e dos definidos avanços terapêuticos recentes, como o uso de resincronizadores e cardiodesfibriladores implantáveis (3-4).

Durante o curso da doença, em especial nos casos avançados, ocorrem períodos de descompensação aguda da síndrome, com risco elevado para complicações, arritmias graves e morte. Pacientes com IC descompensada podem se apresentar clinicamente com quadros hemodinâmicos variáveis, envolvendo sinais de (a) congestão sistêmica (associados a aumento das pressões de enchimento intracardíacas), (b) perfusão alterada (associada à redução do débito cardíaco) ou (c) associação destas características. O manejo dos pacientes que se apresentam com ICD e sinais de baixo débito (redução da pressão de pulso, extremidades frias, sensorio alterado, hipotensão, perda de função renal e hiponatremia) é controvertido, não ocorrendo consenso, mesmo entre especialistas, de qual a melhor estratégia de tratamento (5). A Figura 1 abaixo ilustra esquematicamente diferentes combinações de perfis hemodinâmicos na IC descompensada.

### USO DE INOTRÓPICOS NO TRATAMENTO DA IC DESCOMPENSADA

Os pacientes que se apresentam no quadrante inferior direito (C) perfazem cerca de 28% dos casos, sendo, com frequência, manejados em Unidades de Terapia Intensiva. Este subgrupo tem pior prognóstico, com mortalidade quase quatro vezes maior quando comparados aos pacientes do grupo A (6). O princípio terapêutico do tratamento destes pacientes se baseia na redução da pós-carga, com uso de vasodilatadores e conseqüente incremento



**Figura 1 - Perfis hemodinâmicos dos pacientes que se apresentam com insuficiência cardíaca descompensada**

no débito cardíaco, visando restabelecer a condição estável da doença, corrigindo o distúrbio hemodinâmico subjacente. Fármacos que melhoram o desempenho contrátil do coração (inotrópicos positivos) são de maneira freqüente utilizados neste contexto clínico, embora diversos especialistas contestem o uso desta classe farmacológica em IC. A advertência se baseia no fato de que, pela história, a quase totalidade dos inotrópicos positivos estudados em grandes ensaios clínicos aumentou o risco de morte, presumivelmente por causas arrítmicas (7-8).

### Agentes inotrópicos

Os agentes inotrópicos são drogas utilizadas há vários séculos para tratamento de IC, sendo o protótipo desta classe os digitálicos. No contexto da IC descompensada, com sinais de baixo débito, são, de maneira inequívoca, efetivos na melhora de parâmetros hemodinâmicos, embora alguns especialistas temam potenciais riscos de sua administração, mesmo por intervalos curto de infusão. Os agentes inotrópicos utilizados de modo corriqueiro são o agente catecolaminérgico dobutamina, o agente sensibilizador

de cálcio levosimendan e os inibidores da fosfodiesterase, como o milrinone.

### Levosimendan

O Levosimendan é um medicamento da classe dos sensibilizadores de cálcio, disponível comercialmente no Brasil desde 2002. Por meio da ação sensibilizadora da troponina C ao cálcio, dependente da concentração deste no miocárdio, o Levosimendan poderia melhorar a contratilidade cardíaca na sístole, quando é alta a concentração de cálcio, sem prejudicar o relaxamento na diástole, quando diminui a concentração de cálcio. Além disso, teria ação vasodilatadora, o que resultaria em melhora do débito cardíaco sem aumentar a demanda miocárdica de oxigênio. Um metabólito ativo da droga (OR1896) mantém a resposta clínica por 7 a 9 dias após infusão endovenosa contínua por 24 horas (9-10).

Principais estudos comparativos com Dobutamina. As características dos estudos incluídos nas comparações de levosimendan versus dobutamina estão listadas na Tabela 1. Os estudos de maior porte foram os ensaios LIDO e SURVIVE W. O estudo LIDO (11) foi um ensaio clínico randomizado, multicêntrico (26 centros em 11 países europeus) controlado por placebo (*double-dummy*) que comparou infusão de Levosimendan com Dobutamina em 203 pacientes com IC com baixo débito. O desfecho principal avaliado foi a proporção de pacientes com melhora hemodinâmica em 24 horas, o que foi observado em 28% dos pacientes do grupo Levosimendan e em 15% do grupo Dobutamina (RR = 1,9; IC 95% 1,1-3,3). O SURVIVE-W (12) foi o maior estudo realizado até o momento, com objetivo de avaliar potenciais benefícios clínicos com o uso do Levosimendan. Neste ensaio clínico randomizado, paralelo, duplo-cego, foram incluídos 1327 pacientes com insuficiência cardíaca aguda tratados com Levosimendan (n = 663) ou Dobutamina (n = 664). O desfecho primário avaliado foi mortalidade total em 6 meses. Surpreendentemente, após este período de acompanhamento, a mortalidade não foi diferente entre os grupos, ocorrendo em 26,1% dos pacientes do grupo Levosimendan e em 27,9% do grupo Dobutamina (p = 0,40). Não ocorreram também diferenças significativas em seguimento de curto prazo dos pacientes (5 e 31 dias). Os pacientes alocados para uso de Levosimendan tiveram, com maior frequência, fibrilação atrial e hipocalcemia. Aspecto importante a ser considerado é o de que a Dobutamina pode não ser a estratégia de comparação mais adequada, uma vez que seu uso pode potencialmente causar malefício em comparação

com placebo, como demonstrado de modo recente pelos dados preliminares do estudo CASINO (14).

Principais estudos comparativos com Placebo. As características dos estudos que comparam Levosimendan com placebo estão listados na Tabela 2. Os estudos de maior porte foram os ensaios RUSSLAN e REVIVE II. O estudo *RUSSLAN* (17) randomizou 504 pacientes, em 21 centros da Rússia e Látvia, com infarto agudo do miocárdio nos últimos cinco dias, complicado por insuficiência cardíaca esquerda, para tratamento com Levosimendan (6-24 µg/kg em bolus + 0,1-0,4 µg/kg/min) ou placebo em infusão contínua por 6 horas. O estudo teve como desfechos principais hipotensão e isquemia miocárdica. Foi observada diferença significativa em favor do Levosimendan apenas na comparação entre os pacientes que receberam doses mais altas da droga em relação ao placebo. A análise de desfechos secundários mostrou diminuição de mortalidade geral após 14 dias (11,7 versus 19,6%; OR=0,56; p=0,031) e, em análise retrospectiva, após 180 dias (22,6 versus 31,4%; OR=0,67; p=0,053). O REVIVE II (18) foi um ensaio clínico randomizado, paralelo, duplo-cego, que arrolou 600 pacientes com insuficiência cardíaca aguda, tratados com Levosimendan (n=299) ou placebo (n=301). O desfecho principal (melhora clínica cinco dias após randomização) foi mais freqüente no grupo tratado com Levosimendan. Porém, a mortalidade em 90 dias, desfecho secundário previamente definido pelos investigadores, não foi diferente entre os grupos (15,1% dos pacientes do grupo Levosimendana e 11,6% do grupo Dobutamina).

### CONSIDERAÇÕES FINAIS

O tratamento de pacientes com IC descompensada e sinais de baixo débito permanece cenário clínico desafiador para o cardiologista. O uso de fármacos inotrópicos positivos, embora controverso, ainda é prática corrente. Grande expectativa foi gerada com os achados promissores dos estudos iniciais utilizando o fármaco Levosimendan. No entanto, resultados desapontadores dos ensaios clínicos REVIVE II e SURVIVE-W, delineados, em parte, para avaliar eficácia sobre desfechos duros, limitam a aplicabilidade clínica desta droga no contexto da IC descompensada. Considerando todos os estudos em conjunto, não se identificam evidências científicas inequívocas de que o uso de Levosimendan reduza, de modo substancial, mortalidade total, mortalidade cardiovascular, tempo de internação ou taxas de readmissões por IC em pacientes internados com quadros de descompensação clínica. Dessa forma, frente ao

**Tabela 1. Características metodológicas dos estudos de levosimendan versus dobutamina**

Estudo	Qualidade Metodológica			Grupo Dobutamina		Grupo Levosimendan
	Alocação sigilosa	Cálculo de tamanho de amostra	Análise por intenção de tratamento	Cegamento	Óbitos/Total de pacientes	Óbitos/Total de pacientes
Nieminen, 2000 (13)	Não/Não claro	Sim	Sim	Sim	1/20	1/95
LIDO, 2002 (11)	Sim	Sim	Sim	Sim	38/100	27/103
CASINO, 2004 (14)	Não/Não claro	Não	Não	Não/Não claro	12/96	6/98
SURVIVE, 2007 (12)	Sim	Sim	Sim	Sim	185/663	173/664
Adamopoulos, 2006 (15)	Não/Não claro	Não	Não	Não/Não claro	5/23	2/23
Álvarez, 2006 (16)	Não/Não claro	Sim	Não	Não/Não claro	1/20	1/21

alto custo do fármaco e a incerteza de benefícios clínicos sobre desfechos clínicos relevantes, o seu uso em pacientes com IC descompensada não se justifica como rotina.

**Tabela 2. - Características metodológicas dos estudos de Levosimendan versus placebo**

Estudo	Qualidade Metodológica			Grupo Placebo		Grupo Levosimendan	
	Alocação sigilosa	Cálculo de tamanho de amostra	Análise por intenção de tratamento	Cegamento	Óbitos/Total de pacientes	Óbitos/Total de pacientes	pacientes
Nieminen, 2000 (13)	Não/Não claro	Sim	Sim	Sim	0/21	1/95	
RUSSLAN, 2002 (17)	Não/Não claro	Não	Sim	Sim	32/102	91/402	
Kivikko, 2003 (19)	Não/Não claro	Não	Não	Sim	3/48	2/98	
CASINO, 2004 (14)	Não/Não claro	Não	Não	Não/Não claro	8/97	6/98 *	
REVIVE II, 2005 (18)	Não/Não claro	Não	Não	Não/Não claro	35/301	45/299	
Adamopoulos, 2006 (15)	Não/Não claro	Não	Não	Não/Não claro	4/23	2/23	
Flevari, 2006 (20)	Não/Não claro	Não	Não	Não/Não claro	1/15	3/30	

\* desfechos em 1 mês de acompanhamento, dados de 6 meses completos não publicados.

## Referências Bibliográficas

- Hunt et SA. ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult. *J Am Coll Cardiol*.2005;46:e1-82.
- <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sih/cnv/mruf.def> Acesso em 11 de abril de 2007.
- Schocken DD, Arrieta MI, Leaverton PE, Ross EA. Prevalence and mortality rate of congestive heart failure in the United States. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:301-306.
- Haldeman GA, Croft JB, Giles WH, Rashidee A. Hospitalization of patients with heart failure: National Hospital Discharge Survey, 1985 to 1995. *Am Heart J* 1999;137:352-60.
- I Diretriz Latino-Americana para Avaliação e Conduta na Insuficiência Cardíaca Descompensada. *Arq Bras Cardiol* 2005; 85, Supl III: S1-S48.
- Nohria A; Tsang SW, Fang JC, Lewis EF, Jarcho JA, Mudge GH, et al. Clinical assessment identifies hemodynamic profiles that predict outcomes in patients admitted with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1797-1804.
- Bayram M, De Luca L, Massie MB, Gheorghide M. Reassessment of dobutamine, dopamine, and milrinone in the management of acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol*. 2005;96(6A): 47G-58G.
- Cuffe MS, Califf RM, Adams KF Jr, et al. Short-term intravenous milrinone for acute exacerbation of chronic heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;287:1541-1547.
- Grace L Earl, et al. Levosimendan: a novel inotropic agent for treatment of acute, decompensated heart failure. *Ann Pharmacother* 2005; 39(11):1888-96.
- Innes CA, Wagstaff AJ. Levosimendan. A review of its use in the management of acute decompensated heart failure. *Drugs* 2003;23:2651-71.
- 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(9328):196-202.
- Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M, et al. Levosimendan vs. dobutamine for patients with acute decompensated heart failure. The SURVIVE Randomized Trial. *JAMA* 2007;297:1883-91.
- Nieminen MS, Akkila J, Hasenfuss G, et al. Hemodynamic and neurohumoral effects of continuous infusion of levosimendan in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000;36(6):1903-12.
- Cleland JG, Ghosh J, Freemantle N, et al. Clinical trials update and cumulative meta-analyses from the American College of Cardiology: WATCH, SCD-HeFT, DINAMIT, CASINO, INSPIRE, STRATUS-US, RIO-Lipids and cardiac resynchronisation therapy in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2004;6(4):501-8.
- Adamopoulos S, Parissis JT, Iliodromitis EK, et al. Effects of levosimendan versus dobutamine on inflammatory and apoptotic pathways in acutely decompensated chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2006;98(1):102-6.
- Alvarez J, Bouzada M, Fernandez AL, et al. [Hemodynamic effects of levosimendan compared with dobutamine in patients with low cardiac output after cardiac surgery]. *Rev Esp Cardiol* 2006;59(4):338-45.
- Moiseyev VS, Poder P, Andrejevs N, et al. Safety and

efficacy of a novel calcium sensitizer, levosimendan, in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction. A randomized, placebo-controlled, double-blind study

18. Cleland JG, Freemantle N, Coletta AP, Clark AL. Clinical trials update from the American Heart Association: REPAIR-AMI, ASTAMI, JELIS, MEGA, REVIVE-II, SURVIVE, and PROACTIVE. *Eur J Heart Fail* 2006;8(1):105-10. 12

(RUSSLAN). *Eur Heart J* 2002;23(18):1422-32. 9

19. Kivikko M, Lehtonen L, Colucci WS. Sustained hemodynamic effects of intravenous levosimendan. *Circulation* 2003;107(1):81-6. 10

20. Flevari P, Parissis JT, Leftheriotis D, Panou F, Kourea K, Kremastinos DT. Effect of levosimendan on ventricular arrhythmias and prognostic autonomic indexes in patients with decompensated advanced heart failure secondary to ischemic or dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2006;98(12):1641-5. 14