

Levosimendan: Uma nova alternativa no manejo da insuficiência cardíaca em terapia intensiva

Artigo
Original

Levosimendan: A new alternative for managing cardiac insufficiency in intensive care

10

André Moreira Regazzi Gerck, Aloysio Guimarães da Fonseca, Ana Rosa Ventura de Andrade, Ana Santinho Soares, André Pereira Duque Estrada, Carlos Eduardo Gracindo de Oliveira, Claudia Guerra Murad, Felipe Ribeiro Henriques, Fernando Figueiredo de Oliveira Filho, Helena Correa Cardoso, Jaime Alonso de Souza Neto, Jorge Luis Bodstein, Jorge Renato de Souza, Márcia Mostaphia e Vinício Elia Soares

Hospital Santa Cruz da Sociedade Portuguesa de Niterói (RJ)

Introdução: O uso de levosimendan em pacientes criticamente enfermos e, principalmente, nos que se apresentam com pressão arterial média inferior a 60mmHg, ainda não teve a sua eficácia e a sua segurança estabelecidas.

Objetivo: Avaliar a resposta do levosimendan em cardiopatas graves já em uso de dobutamina e noradrenalina.

Métodos: Foram avaliados de forma prospectiva 37 pacientes internados em ambiente de terapia intensiva geral e cardiológica, sendo 51,3% (n=19) do sexo masculino e 48,7% (n=18) do sexo feminino. A média de idade foi de 65,3 anos, variando entre 49 e 84 anos, todos em classe funcional IV, segundo a classificação da NYHA, e dependentes da infusão venosa contínua de dobutamina com doses superiores a 5µg/kg/min, sendo que 15 deles (40,5%) estavam dependentes também de noradrenalina (dose acima de 0,05µg/kg/min).

Resultados: Houve melhora clínica significativa, expressa pela mudança de classe funcional bem como pela possibilidade de suspensão da infusão de dobutamina até 3 horas após o início da dose de ataque, sendo tais resultados também traduzidos em parâmetros ecocardiográficos pela redução, estatisticamente significativa, na medida do ventrículo esquerdo durante a sístole bem como da fração de ejeção.

Conclusão: É prematura a afirmação de que o levosimendan esteja contra-indicado em pacientes severamente enfermos, hipotensos, ou dependentes da infusão de aminas vasoativas.

Palavras-chave: Levosimendan, Inotrópicos, Insuficiência cardíaca, Pacientes críticos, Choque

Introduction: The use of levosimendan in critically ill patients mainly in those with mean arterial blood pressure less than 60mmHg has not yet been proven safe and effective.

Objective: To evaluate the levosimendan response in patients with severe heart failure using dobutamine and norepinephrine.

Methods: We evaluated prospectively 37 patients admitted in critical care units (general and cardiological), 51.3% (n=19) males and 48.7% (n=18) females. Their mean age varied between 49 and 84 (65.3) years. All of them belonged to class IV according to The New York Heart Association heart failure classification and were in use of continuous venous dobutamine infusion (doses higher than 5µg/kg/min) and 15 (40.5%) were also dependent on norepinephrine (doses higher than 0.05µg/kg/min).

Results: There was a dramatic improvement evidenced by the change in functional class as well as by the possibility of withdrawal of venous dobutamine infusion within up to 3 hours after initial attack dose. Such results meet echocardiographic parameters due to the statistically significant reduction in the measure of the left ventricle during systole as well as the reduction of the ejection fraction.

Conclusion: It is premature the affirmation that levosimendan could not be used in severe ill patient with hypotension or using vasoactive drugs.

Key words: Levosimendan, Inotropics, Cardiac heart failure, Critically ill patients, Shock

A insuficiência cardíaca congestiva é uma das grandes síndromes cardiológicas, cuja incidência e prevalência têm crescido ao longo dos anos^{1,2}, principalmente por ser a via efetora comum da história natural de muitas outras doenças (hipertensão arterial sistêmica, doença arterial coronariana, etc) que evoluem, de maneira inexorável, para a cardiomiopatia dilatada em uma expressiva parcela dos pacientes¹.

Nos últimos anos e cada vez mais, surgem drogas que têm impacto positivo sobre a curva de mortalidade, porém nenhuma delas foi capaz de melhorar efetivamente a qualidade de vida dos pacientes^{1,2}. As poucas que obtiveram tal êxito, como ibopamina, pimobendan e xamoterol o fizeram à custa de um inaceitável aumento nas taxas de mortalidade²⁻⁴.

Ao longo das últimas décadas também mudou a compreensão dos mecanismos que levam o paciente ao quadro de insuficiência cardíaca congestiva²⁻⁴. Entretanto, no ambiente de terapia intensiva, apesar dos avanços no diagnóstico e no acompanhamento (BNP e pró-BNP, lactato, SvCO₂, etc)^{1,2,5} dos pacientes com insuficiência cardíaca, é conhecido na prática médica diária, sobretudo na terapia intensiva que, desde o surgimento da dobutamina^{4,5} há mais de uma década, não se conseguiram outras drogas capazes de atuar no paciente agudamente enfermo com disfunção miocárdica.

O Levosimendan

Trata-se de uma molécula moderadamente lipofílica, com duplo mecanismo de ação: sensibilização dos miofilamentos ao cálcio, sendo assim inotrópico positivo, além de vasodilatação coronariana e periférica, através da abertura dos canais de potássio sensíveis ao ATP. Tudo isso sem efetivo aumento do consumo miocárdico de oxigênio⁶.

Com uma meia vida de eliminação de cerca de 1 hora, seu metabólito ativo (OR 1896) permanece atuando por 14 a 18 dias após 24 horas de infusão. Esse efeito residual tem se mostrado cada vez mais útil, conferindo não só um perfil de estabilidade ao paciente, como também uma salutar “janela” para que sejam maximizadas outras estratégias terapêuticas, muitas vezes inviáveis no paciente em classe funcional IV ou mesmo III da classificação da *New York Heart Association* (NYHA)⁵.

Seu efeito inotrópico positivo se dá principalmente através da ligação da droga à troponina C, aumentando a sua afinidade de ligação ao cálcio, o

que se faz sem significativa elevação do conteúdo intracelular desse íon^{5,6} (Figura 1)

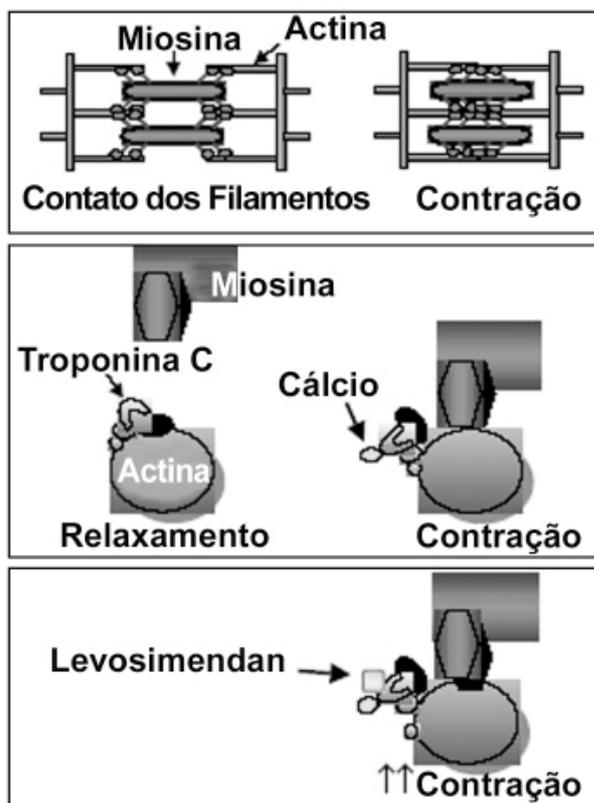


Figura 1

Sensibilização ao cálcio das fibras contráteis no músculo cardíaco pelo Levosimendan (Kivikko M; 2003)⁶

Seu mecanismo vasodilatador se dá através da abertura dos canais de potássio ATP dependentes na musculatura lisa vascular, somando-se a um efeito vasodilatador decorrente do acúmulo de AMP cíclico na musculatura vascular^{5,6,7}.

Outro efeito também encontrado é a inibição da fosfodiesterase tipo II, porém isto só ocorre em doses superiores àquelas empregadas na prática clínica, sendo, portanto, um mecanismo de ação considerado pouco relevante para as doses recomendadas.

As doses habitualmente empregadas foram estabelecidas através do estudo LIDO⁷ e tem determinado grande ganho hemodinâmico em pacientes com grave disfunção ventricular esquerda, traduzido por melhora da fração de ejeção, redução da resistência vascular sistêmica, além de pronunciada queda na pressão capilar pulmonar, com conseqüente melhora na pressão diastólica final do ventrículo esquerdo.

Todos esses achados se traduzem clinicamente por um ganho de um a dois estágios de classe funcional

conforme classificação da NYHA que, em conjunto com seu perfil de efeito residual por um período médio de 14 dias⁷⁻⁸, fornece uma grande oportunidade para novas abordagens, visando prolongar esse ganho de classe funcional (procedimentos de revascularização, titulação de drogas como vasodilatadores e betabloqueadores, etc).

Devido ao seu perfil de não elevar o consumo miocárdico de oxigênio⁵⁻⁸, fica evidente que o grupo de pacientes que mais obteve benefícios com o uso do levosimendan foi aquele portador de cardiomiopatia dilatada com um componente isquêmico⁷⁻⁹, sobretudo quando a proposta de revascularização era dificultada pelo grave estado clínico de insuficiência cardíaca.

Outros grupos como os portadores de cardiopatias infiltrativas, diabetes, chagásicos e miocardites também obtiveram benefícios, ainda que em escalas significativamente menores, necessitando ainda de mais estudos para determinar a sua correta efetividade. Não há nível de evidência que permita a utilização do levosimendan em pacientes com insuficiência renal, necessitando de procedimentos de depuração extracorpórea^{7,9}.

Apesar da melhora hemodinâmica observada com o emprego do levosimendan na insuficiência cardíaca descompensada, o papel desse fármaco em pacientes cardiopatas hipotensos e criticamente enfermo não é bem estudado. Na realidade, em estudos iniciais, a hipotensão figura como contraindicação para a utilização do levosimendan^{6,7,10}. No entanto, os efeitos do levosimendan foram estudados por Delle et al.¹⁰ no cenário de pacientes criticamente enfermos, com choque cardiogênico e infusão venosa contínua de amins. Os autores documentaram significativa melhora do débito cardíaco e redução da resistência vascular sistêmica, através de medidas com o cateter de Swan-Ganz, ao longo de infusão venosa contínua de levosimendan por período de 24 horas, em uma série de 10 pacientes com choque cardiogênico e emprego de amins¹⁰⁻¹³.

Objetivos

Avaliar, com base em dados clínicos e ecocardiográficos, a resposta de cardiopatas graves, todos em uso de dobutamina, muitos deles hipotensos, em uso de noradrenalina, internados em regime de terapia intensiva, ao uso de levosimendan.

Metodologia

Foram estudados, de forma prospectiva, 37 pacientes internados em unidades de terapia intensiva geral e cardiológica, sendo 51,3% (n=19) do sexo masculino e 48,7% (n=18) do sexo feminino. A média de idade foi de 65,3 anos, variando entre 49 e 84 anos.

Todos os pacientes se apresentavam em classe funcional IV (NYHA), estavam em uso venoso contínuo de dobutamina com infusão superior a 5µg/kg/min, sendo que 15 deles (40,5%) estavam dependentes de noradrenalina (dose acima de 0,05µg/kg/min).

Para o uso do levosimendan, foi utilizado protocolo com infusão inicial de 12µg/kg/min por 10min, seguida de 0,1µg/kg/min por 24 horas conforme já estabelecido no estudo Lido^{6,7}.

Foi procedida uma avaliação clínica, sempre por dois examinadores diferentes, da classe funcional e a mensuração ecocardiográfica, sempre pelo mesmo ecocardiografista, da fração de ejeção pelo método de Simpson, antes e 7 dias após a infusão do fármaco.

Foi empregado na análise estatística o cálculo do erro-padrão de percentagem (s(p)) na avaliação das frequências e o teste t de Student no confronto entre médias, com o *GraphPad InStat*.

Os diagnósticos etiológicos são apresentados na Figura 2.

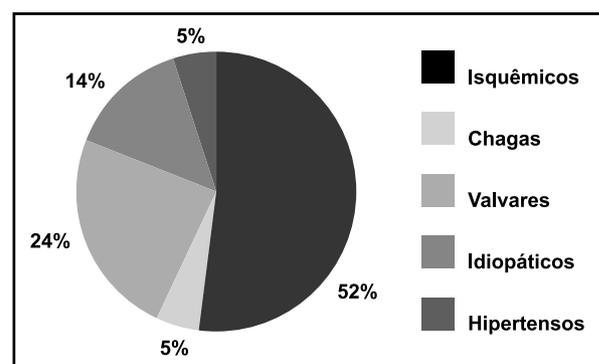


Figura 2
Distribuição percentual dos pacientes estudados segundo os diagnósticos etiológicos

Resultados

Parâmetros Clínicos

Da população amostral (n=37), houve melhora da classe funcional após a infusão em 32 pacientes (86,5% - s(p)=1,1%) (Figura 3).

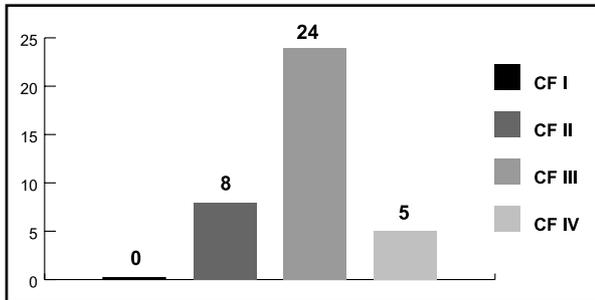


Figura 3
Classe funcional conforme critérios da AHA⁵, 7 dias após a infusão de levosimendan

Durante a dose de ataque, 31 pacientes (83,8% - s(p)=0,6%) evoluíram com hipotensão arterial sintomática (PAM ≤60mmHg)⁵. Todos os pacientes responderam à reposição volêmica feita com infusão de cristalóide em volume suficiente para manter a pressão arterial média acima de 60mmHg, sem que houvesse a necessidade de interromper a dose de ataque. O limite para reposição de volume foram os sinais clínicos de congestão pulmonar.

Em todos os pacientes foi possível a suspensão da infusão de dobutamina até a 3ª hora do início do levosimendan. Em 10 dos 15 pacientes (66,6% - s(p)=1,1%) dependentes de noradrenalina, esta foi suspensa antes do término das 24 horas de infusão de levosimendan.

Parâmetros Ecocardiográficos

Fração de Ejeção

O exame ecocardiográfico evidenciou, após a infusão do levosimendan, significativa melhora da fração de ejeção do ventrículo esquerdo estimada pela técnica de Simpson (de 36% para 42% p=0,0064) (Figuras 4 e 5).

Medidas do Ventrículo Esquerdo ao Ecocardiograma Unidimensional

A análise comparativa entre as medidas do ventrículo esquerdo imediatamente antes e 7 dias após a infusão do levosimendan revelou uma redução estatisticamente significativa (p=0,047) da medida do ventrículo esquerdo durante a sístole, ao ecocardiograma unidimensional (Figuras 6 e 7).

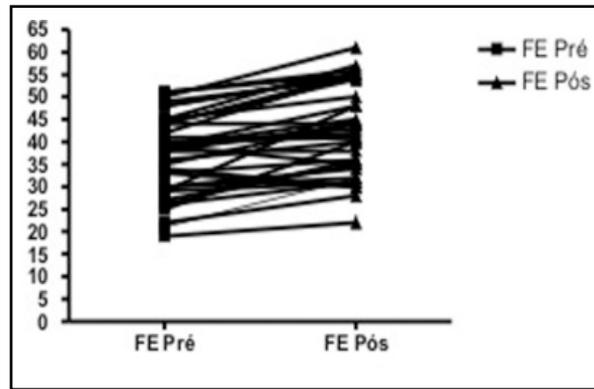


Figura 4
Evolução das medidas da fração de ejeção estimada pelo método de Simpson no ecocardiograma, imediatamente antes e 7 dias após a infusão de levosimendan

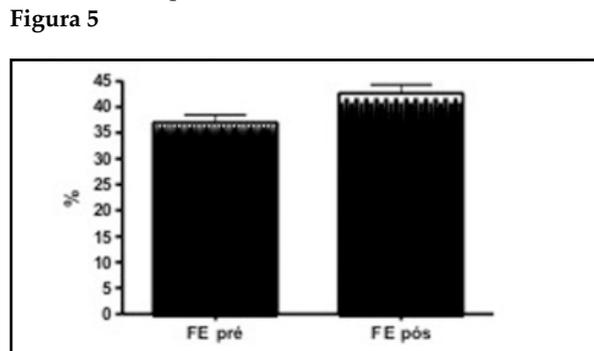


Figura 5
Evolução da média das medidas de fração de ejeção estimada pelo método de Simpson no ecocardiograma, imediatamente antes e 7 dias após a infusão de levosimendan (p=0,0064)

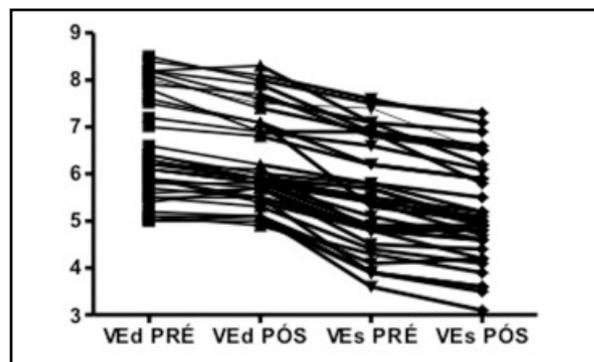


Figura 6
Evolução das medidas da cavidade ventricular esquerda ao ecocardiograma unidimensional, imediatamente antes e 7 dias após a infusão de levosimendan.

Tabela 1

Distribuição dos pacientes conforme os principais parâmetros utilizados para análise estatística

Paciente	Idade (anos)	Sexo	Classe Funcional NYHA D0 e D7	Etiologia	VEd D0(cm)	VEd D7(cm)	VEs D0(cm)	VEs D7(cm)	FE D0(%)	FE D7(%)
1	68	M	IV / III	ICC	8,4	8,1	7,6	7,1	22	28
2	56	F	IV / III	ICC	7,2	6,9	6,6	6,1	26	31
3	68	M	IV / III	ICC	8,2	7,6	7,1	6,2	26	36
4	68	M	IV / IV	ICC	8,5	8	7,5	7,3	19	22
5	71	M	IV / II	ICC	5,5	5,5	3,9	3,5	51	56
6	73	F	IV / III	ICC	6,1	5,8	5,1	4,6	45	57
7	56	F	IV / IV	IAM	6,2	6,1	4,8	4,2	44	55
8	77	M	IV / III	ICC	7,5	7,1	6,2	5,9	38	44
9	63	M	IV / II	IAM	5,1	5,1	3,6	3,1	50	61
10	55	M	IV / III	Pós-RVM	5	5	3,9	3,6	48	55
11	73	F	IV / IV	ICC	7,9	7,7	6,8	6,5	33	36
12	84	M	IV / IV	ICC	8,2	8,3	7,1	6,9	29	31
13	66	F	IV / IV	ICC	7,6	7,1	5,3	5	45	50
14	67	F	IV / III	ICC	7	6,8	6,2	5,9	39	48
15	70	M	IV / III	PNP	8,2	7,9	6,9	6,6	39	45
16	59	F	IV / III	PNP	6,6	6,2	5,8	5,5	39	43
17	65	F	IV / III	TEP	5,2	5,1	3,9	3,6	48	55
18	59	M	IV / II	IAM	5,6	5,7	4,5	4,4	40	41
19	81	M	IV / III	Chagas	8,1	7,4	6,9	6,5	35	44
20	69	F	IV / III	IAM	5	5,1	4,1	4,2	38	38
21	58	M	IV / II	ICC	6,2	5,9	5,5	5,2	27	35
22	49	F	IV / III	ICC	5,9	5,4	4,8	4,6	39	42
23	65	F	IV / II	TEP	5,5	5,3	4,4	4,1	51	55
24	61	M	IV / III	Chagas	7,8	6,9	6,9	5,8	49	54
25	78	F	IV / III	ICC	6,3	5,8	5,5	4,9	44	54
26	49	F	IV / III	IAM	5,9	5,7	4,8	4,8	39	35
27	57	M	IV / III	IAM	5,8	5,8	4,9	4,9	41	41
28	59	M	IV / II	IAM	6,1	5,8	5,4	4,7	29	48
29	63	M	IV / II	ICC	6,4	6	5,8	5,2	30	34
30	69	F	IV / III	ICC	5,9	5,5	4,9	4,8	33	30
31	58	M	IV / III	ICC	5,7	5,5	4,8	4,6	44	44
32	77	F	IV / III	ICC	6,4	5,9	5,7	4,9	36	40
33	73	F	IV / III	IAM	5,4	5,7	4,8	4,9	34	30
37	69	F	IV / II	IAM	5,1	4,9	4,3	3,9	42	55
35	74	M	IV / III	ICC	6,1	5,9	5,7	5	25	40
36	56	F	IV / III	ICC	6,3	5,9	5,4	5,1	30	32
37	54	M	IV / III	ICC	8	7,5	7,4	6,5	21	32

VEd= ventrículo esquerdo em diástole; VEs= ventrículo esquerdo em sístole; FE= fração de ejeção; D0= dia inicial; D7= 7º dia;

ICC= insuficiência cardíaca congestiva; IAM= infarto agudo do miocárdio; Chagas= doença de Chagas;

TEP= tromboembolismo pulmonar; PNP= disfunção sistólica na vigência de sepsis pulmonar; RVM= Revascularização do miocárdio

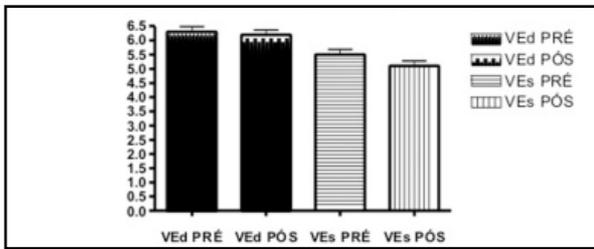


Figura 7

Evolução das médias das medidas da cavidade ventricular esquerda durante o final da diástole (NS) e o final da sístole ($p=0,047$), ao ecocardiograma unidimensional, imediatamente antes e 7 dias após a infusão de levosimendan.

Desfechos Clínicos

Mortalidade

A mortalidade hospitalar na população estudada foi de 32,4% ($s(p)=1,4\%$).

Intervenções

Além da melhora na performance cardiovascular, 17 pacientes (46%) se beneficiaram com a oportunidade de serem submetidos a procedimentos que antes estavam contra-indicados pela alta classe funcional em que se apresentavam conforme demonstrado na Figura 8.

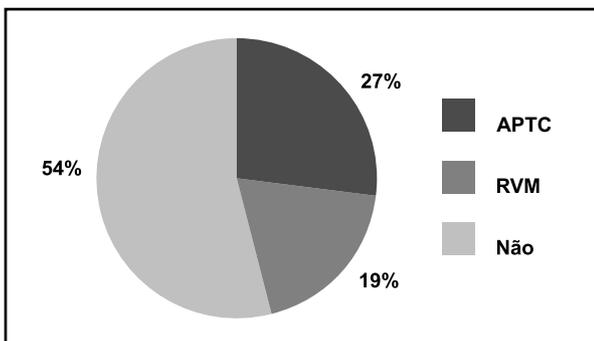


Figura 8

Distribuição do grupo de pacientes em que houve melhora da classe funcional 7 dias após a infusão de levosimendan, segundo os procedimentos terapêuticos invasivos (APTC e CABG) a que foram submetidos.

APTC= angioplastia coronariana transluminal percutânea;
RVM= cirurgia de revascularização miocárdica

Discussão e conclusões

O levosimendan é uma droga que surgiu como fruto de uma melhor compreensão dos diferentes sinais, sintomas e mecanismos que concorrem na gênese da chamada síndrome de insuficiência cardíaca congestiva, entretanto, seu emprego em pacientes criticamente enfermos, naqueles

internados no ambiente de terapia intensiva, e principalmente naqueles que se apresentam hipotensos, ainda é um terreno bastante incerto. Alguns trabalhos⁷⁻⁸⁻¹⁰, têm trazido a experiência de alguns grupos pioneiros que se aventuraram em vislumbrar no uso do levosimendan uma alternativa para os pacientes criticamente enfermos, mesmo aqueles evoluindo com hipotensão arterial, para os quais a dobutamina, a noradrenalina e a adrenalina eram as únicas opções consagradas pela literatura.

Neste trabalho, o emprego de levosimendan em cardiopatas críticos, hipotensos e com necessidade de aminas vasoativas foi factível e respondeu por melhora clínica, expressa pela melhora da classe funcional, em mais de 80% dos casos.

A análise ecocardiográfica foi eleita como o parâmetro armado de mensuração de tal melhora, de forma que se evidenciou, com significância estatística, aumento da fração de ejeção e redução do volume sistólico final do ventrículo esquerdo.

Adicionalmente observou-se que a hipotensão arterial verificada após o início da infusão do levosimendan, embora freqüente, não foi um fator limitante, pois todos os pacientes responderam à infusão de volume, sendo possível em poucas horas, suspender a infusão de dobutamina que vinha sendo concomitantemente utilizada, bem como a infusão de noradrenalina, numa parcela expressiva dos casos. Essa é, talvez, a maior crítica a muitos dos trabalhos que mostraram resultados pouco animadores com o uso do levosimendan em pacientes críticos, pois uma análise cuidadosa dos mesmos revela que, provavelmente, por uma dificuldade em se manipular a hipotensão arterial durante a dose de ataque do fármaco, esta era interrompida em expressivo número de pacientes.

Outro dado relevante foi a possibilidade que a melhora da classe funcional, nesse grupo de pacientes críticos, ofereceu para que muitos deles pudessem ser encaminhados a procedimentos terapêuticos invasivos, antes inviabilizados pela elevada mortalidade associada no pacientes em classe funcional IV.

Assim, entende-se que é prematura a afirmação que o levosimendan esteja contra-indicado em pacientes severamente enfermos, hipotensos, ou dependentes da infusão de aminas vasoativas, e verifica-se que a melhora clínica encontrada na população aqui estudada teve respaldo não só nos parâmetros ecocardiográficos e estatísticos, mas também no aspecto em que para cerca da metade desses

pacientes foi possível agregar o benefício de outros procedimentos que atuassem nas diferentes etiologias de seus quadros clínicos.

Referências:

1. Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I: diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function. *Circulation*. 2002;105(11):1387-393.
2. Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part II: causal mechanisms and treatment. *Circulation*. 2002;105(12):1503-508.
3. Lubsen J, Just H, Hjalmarsson AC, La Framboise D, Remme WJ, Heinrich-Nols J, et al. Effect of pimobendan on exercise capacity in patients with heart failure: main results from the Pimobendan in Congestive Heart Failure (PICO) trial. *Heart*. 1996;76(3):223-31.
4. The Xamoterol in Severe Heart Failure Study Group. Xamoterol in severe heart failure. *Lancet*. 1990;336(8706):1-6.
5. Braunwald E (ed). *Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 7thed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2005:569.
6. Kivikko M. Hemodynamic effects and pharmacokinetics of Levosimendan and its metabolites in patients with severe heart failure. [Academic Dissertation]. Finland: University of Helsinki; 2003.
7. Follath F, Cleland JG, Just H, Papp JG, Scholz H, Peuhkurinen K, et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomized doubleblind trial. *Lancet*. 2002;360(9328):196-202.
8. Slawsky MT, Colucci WS, Gottlieb SS, Greenberg BH, Haeusslein E, Hare J, et al. Acute hemodynamic and clinical effects of levosimendan in patients with severe heart failure. *Circulation*. 2000;102(18):2222-227.
9. Moiseyev VS. 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 (RUSSLAN). *Eur Heart J*. 2002;23:1422-432.
10. Delle Karth G, Buberl A, Geppert A, Neunteufl T, Huelsmann M, Kopp C, et al. Hemodynamic effects of a continuous infusion of levosimendan in critically ill patients with cardiogenic shock requiring catecholamines. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2003;47(10):1251-256.
11. Levijoki J, Pollesello P, Kaivola J, Tilgmann C, Sorsa T, Annala A, et al. Further evidence for the cardiac troponin C mediated calcium sensitization by levosimendan: Structure-response and binding analysis with analogs of levosimendan. *J Moll Cell Cardiol*. 2000;32(3):479-91.
12. Husten L. ATLAS shows global under treatment of heart failure. *Lancet*. 1998;351(9108):1035.
13. Hasenfuss G, Pieske B, Castell M, Kretschman B, Maier L, Hanjörg J. Influence of the novel inotropic agent levosimendan on isometric tension and calcium cycling in failing human myocardium. *Circulation*. 1998;98(20):2141-147.