

Ponto
de Vista

Sobrevida a Longo Prazo de Pacientes com Insuficiência Cardíaca Grave Tratada com Levosimendan: Existe benefício adicional com a associação de betabloqueadores?

Long-Term Survival of Patients with Severe Heart Failure Treated with Levosimendan:
Is there any additional benefit of adding a beta-blocker?

*Ricardo Mourilhe Rocha, Roberta Siuffo Schneider, Elias Pimentel Gouvea,
Marcelo Imbroinise Bittencourt, Bruno Viana do Amaral, Roberto Esporcatte, Valéria Martins Soares dos Santos,
Francisco Manes Albanesi Filho, Denilson Campos de Albuquerque*

Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Objetivo: Demonstrar o impacto do uso combinado de betabloqueadores e levosimendan em pacientes com IC avançada.

Métodos: Foram selecionados prospectivamente 10 pacientes com IC descompensada em classe funcional IV da NYHA para receberem levosimendan (dose de ataque seguida de infusão por 24 horas): 4 mulheres e 6 homens, com média de idade de 50±9 anos; seis afro-americanos; sete com etiologia não-isquêmica e com FE <40%; todos os pacientes estavam em uso prévio de inibidores da ECA e diuréticos, sendo que quatro indivíduos utilizavam betabloqueador previamente. Eles foram acompanhados após a alta hospitalar na Clínica de IC do HUPE/UERJ, sendo observada a sobrevida entre 03/2002 e 03/2004. Foram utilizados os testes de Mann-Whitney e o exato de Fisher e a análise de sobrevida através da curva de Kaplan-Meier.

Resultados: Seis pacientes evoluíram para o óbito (um paciente tratado com betabloqueador e cinco sem betabloqueador) durante o tempo de acompanhamento, com uma sobrevida média de 14 meses para toda a população. A sobrevida nos pacientes não tratados previamente com betabloqueador diminuiu para 10 meses. A análise estatística demonstra diferença significativa na curva de sobrevida entre o grupo que usou betabloqueador e aquele que não usou ($p=0,03$).

Conclusão: O uso combinado de betabloqueadores com levosimendan na população estudada aumentou significativamente a sobrevida desses pacientes. Estudos futuros em pacientes com IC avançada em uso de betabloqueadores podem determinar o real impacto desse novo medicamento no tratamento da disfunção ventricular grave.

Palavras-chave: Levosimendan, Insuficiência cardíaca, Bloqueadores betaadrenérgicos

Objective: To demonstrate the impact of the concurrent use of a beta-blockers and levosimendan in patients with advanced HF.

Methods: We prospectively selected ten patients with decompensated HF on NYHA functional class IV to receive levosimendan (loading dose followed by a 24-hour infusion). Patient population was comprised of 4 women and 6 men, mean age 50±9 y, six afro-descendants, seven with non-ischemic etiology of HF and with EF <40%; all were in previous use of ACE inhibitors and diuretics and four individuals were receiving beta-blockers. They were followed up after hospital discharge in a heart failure clinic and mortality rates between 03/2002 and 03/2004 were monitored. We used Mann-Whitney and Fisher exact test and a Kaplan-Meier survival curve to plot the mortality rate.

Results: Six patients died (one treated with beta-blocker and five not receiving beta-blocker) during the follow-up period with an expected survival rate of 14 months for the whole population and reduced survival rate for patients not previously treated with beta-blockers decreased to 10 months. The statistical analysis demonstrates a significant difference in the survival curve between beta-blockers users and non-users ($p=0.03$).

Conclusion: The concurrent use of beta-blockers and levosimendan in this group significantly improved survival. Future studies in patients with advanced heart failure could determine the real impact of this new drug on the treatment of severe ventricular dysfunction.

Key words: Levosimendan, Heart failure, Beta-adrenergic blockers

Endereço para correspondência: rmourilhe@openlink.com.br ou rmourilhe@cardiol.br
Av. 28 de Setembro, 77 - 2º andar - Cardiologia | Vila Isabel, Rio de Janeiro - RJ

Recebido em: 5/04/2006 | Aceito em: 20/04/2006

O levosimendan veio se agregar às medicações disponíveis para a compensação dos pacientes com insuficiência cardíaca (IC), e está indicado nos episódios de descompensação aguda, quando há necessidade de terapia inotrópica. Este medicamento tem vários mecanismos de ação, sendo o predominante a sensibilização pelo miofilamento ao cálcio e conseqüente aumento da contratilidade, o que faz que seja classificado como um medicamento sensibilizador do cálcio¹.

Estudos recentes^{2,3} procuraram verificar a sua segurança em pacientes no pós-infarto do miocárdio e naqueles com insuficiência cardíaca, mostrando que o medicamento é seguro e eficiente no tratamento da descompensação cardíaca.

Os pilares do tratamento da IC são os inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) e/ou os bloqueadores dos receptores da angiotensina I (BRA), os antagonistas da aldosterona e os betabloqueadores, que mostraram redução de morbidade e mortalidade⁴⁻⁷.

Com a crescente prescrição de betabloqueadores no tratamento da IC, os inotrópicos betaadrenérgicos, que são medicamentos simpaticomiméticos, teriam efeito antagônico se usados de forma combinada, deixando de ser a escolha ideal para o tratamento destes pacientes⁴⁻⁷.

O levosimendan pode ser prescrito para pacientes em uso de betabloqueadores; o seu tempo de administração é só de 24 horas e seu metabólito ativo tem uma meia-vida longa, fazendo com que os efeitos clínicos durem por cinco a sete dias¹.

Experiência do Serviço

Este trabalho visa avaliar os benefícios da associação do betabloqueador com o levosimendan em pacientes portadores de IC em classe funcional IV da NYHA e seu impacto na sobrevida a longo prazo.

Foram estudados prospectivamente 10 pacientes (série de casos) portadores de insuficiência cardíaca congestiva, em classe funcional IV da NYHA, hospitalizados para a compensação do quadro, no Hospital Universitário Pedro Ernesto/UERJ. Os pacientes foram avaliados após a alta hospitalar e acompanhados entre março de 2002 e março de 2004.

Estes pacientes foram selecionados para receber levosimendan em infusão, com dose de ataque (3mcg/kg-12mcg/kg em 10 minutos) e manutenção na dosagem de 0,05mcg/kg a 0,2mcg/kg/min

durante 24 horas. A população estudada compreendia 6 homens e 4 mulheres, com idade média de 50±9 anos; 60% afro-americanos; 70% com insuficiência cardíaca de etiologia não-isquêmica e todos os pacientes com fração de ejeção (Teicholz) inferior a 40%. Todos os pacientes vinham em uso regular prévio de inibidores da enzima conversora de angiotensina e diuréticos de alça, e 40% utilizavam betabloqueadores antes da inclusão no estudo. A medicação prévia dos pacientes era feita a critério de seus médicos do ambulatório. Não havia diferenças de gravidade entre os pacientes. Todos apresentavam disfunção ventricular sistólica grave de longa duração.

A população amostral foi estratificada em dois grupos: Grupo I – com uso prévio de betabloqueador e Grupo II – sem uso prévio de betabloqueador. As características gerais desta população estão descritas na Tabela 1.

Este trabalho foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do HUPE/UERJ antes de ser iniciado.

Tabela 1
Características gerais da população estudada

Variável	n=10
Idade	50±9 anos
Sexo masculino	60%
Afro-americanos	60%
Branco	40%
Etiologia não-isquêmica	70%
Etiologia isquêmica	30%
Uso prévio de digoxina	70%
Uso prévio de betabloqueador	40%
Uso prévio de IECA/BRA	100%

Os critérios de inclusão utilizados foram: termo de consentimento livre e esclarecido assinado pelo paciente e/ou testemunha, e exacerbação aguda grave da IC com necessidade de terapia inotrópica. Os critérios de exclusão adotados foram: insuficiência renal grave com clearance de creatinina inferior a 30ml/min e/ou creatinina sérica maior que 1,5; insuficiência hepática grave, com provas de função acima de três vezes o referencial; hipersensibilidade à medicamento; obstrução mecânica afetando o enchimento ventricular e /ou via de saída; hipotensão grave que não responde a volume; hipocalcemia irresponsiva à reposição venosa de potássio; arritmias malignas ou não-controladas; e gestação ou aleitamento materno.

Os dados de todas as variáveis obtidas foram arquivados e analisados por computador IBM PC

através do programa estatístico SPSS for Windows versão 7.0.1.

Na descrição dos resultados, as medidas de tendência central foram expressas como média \pm desvio-padrão, sendo fixado em 0,05 ou 5% ($p < 0,05$) o nível de rejeição da hipótese de nulidade.

Foram empregados métodos não-paramétricos, sendo utilizados os seguintes testes: teste de Mann-Whitney (U) para a comparação de duas amostras independentes; teste do qui-quadrado (χ^2) para a comparação da distribuição de frequência de variáveis de amostras independentes. Nas tabelas 2x2 foi utilizado o teste exato de Fisher, quando indicado. Para a análise de sobrevida foi utilizada a curva de Kaplan-Meier.

Em relação às características da população estudada, não houve diferenças quanto à idade, sexo, etiologia da IC, presença de hipotensão durante a infusão do levosimendan e magnitude da disfunção ventricular dos dois grupos (com e sem betabloqueadores). Algumas dessas semelhanças podem ser vistas na Tabela 2.

Neste estudo, todos os pacientes toleraram a infusão do medicamento por 24 horas. Durante a infusão do medicamento, 60% dos pacientes fizeram hipotensão, rapidamente resolvida com a redução da dose, suspensão temporária ou reposição de volume, sendo que o uso de diurético intravenoso corroborou com a presença de hipotensão.

Seis pacientes evoluíram para óbito (um paciente tratado com betabloqueador e cinco sem betabloqueador) durante o tempo de acompanhamento, com uma sobrevida média de 14 meses para toda a população.

Metade dos óbitos ocorreu durante a internação e os outros 50% nos 10 meses subsequentes. A sobrevida nos pacientes não tratados previamente com betabloqueadores diminuiu para 10 meses. A análise estatística demonstrou diferença significativa na curva de sobrevida entre o grupo que usou betabloqueador e o que não usou ($p=0,03$) (Figura 1).

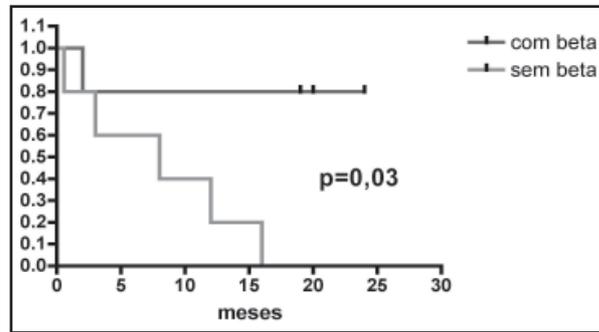


Figura 1

Curva de sobrevida dos pacientes com e sem betabloqueadores

Discussão

Durante a última década, a insuficiência cardíaca tornou-se um dos principais problemas de saúde pública. Segundo estatística americana, estima-se que a insuficiência cardíaca afete mais de três milhões de pacientes nos Estados Unidos - quase 1,5% da população adulta, sendo a principal causa de mortalidade cardiovascular, com 200.000 mortes por ano⁷. A insuficiência cardíaca é a principal causa de incapacidade e morbidade, prejudicando os pacientes no exercício de suas atividades diárias e profissionais⁸.

O tratamento da insuficiência cardíaca consiste, atualmente, em um tratamento combinado individualizado para cada paciente, quando devem ser utilizados, sempre que possível, medicamentos que influenciem a morbimortalidade como os betabloqueadores, IECA e/ou BRA, antagonistas da aldosterona e digitálicos⁹.

O uso do betabloqueador é de grande importância neste tratamento. Os estudos clássicos com betabloqueadores (US Carvedilol¹⁰, MERIT-HF¹¹, CIBIS-II¹²) demonstraram de maneira consistente os benefícios desses medicamentos no tratamento de pacientes com ICC, reduzindo significativamente a mortalidade, quando em classes funcional II e III da NYHA. O estudo COPERNICUS¹³ - Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Trial - em 2289 pacientes com insuficiência cardíaca classe funcional IV da NYHA, com

Tabela 2

Características da população estudada estratificada segundo o uso ou não de betabloqueador

Variável	Uso prévio de betabloqueador	Sem uso prévio de betabloqueador	p
Etiologia não-isquêmica	75%	57%	ns
Uso prévio de IECA	100%	100%	ns
Sexo masculino	50%	67%	ns
Hipotensão durante a infusão	50%	50%	ns

FE<0,25, randomizados para placebo ou carvedilol associados à terapêutica convencional, acompanhados por um período médio de 10,4 meses. Este estudo foi interrompido precocemente pelo Comitê de Monitorização de Dados e Segurança devido às evidências consistentes de efeitos favoráveis ao uso do carvedilol. Houve redução de risco de mortalidade estimado em 35% com o carvedilol (IC 95% de 19% a 48%; $p=0,0014$), além na melhora na fração de ejeção e da capacidade funcional. Houve também a diminuição de 24% de risco combinado de óbito ou hospitalizações com o carvedilol. Anteriormente, os estudos clínicos tinham um número pequeno de pacientes nessa classe, e com este resultado ficou definida a indicação em pacientes com insuficiência cardíaca classe funcional IV da NYHA.

Mais recentemente, os benefícios também foram estendidos para os pacientes com disfunção ventricular pós-infarto do miocárdio (estudo CAPRICORN¹⁴). Em uma avaliação dos efeitos do carvedilol na redução da morbimortalidade em pacientes idosos e não-idosos, não houve diferenças em relação à faixa etária. Os benefícios foram iguais em todos os pacientes idosos¹⁵ e, mais recentemente, com o nebivolol no estudo SENIORS¹⁶, devendo os betabloqueadores serem associados aos IECA e/ou BRA, o que promoverá um remodelamento ventricular reverso mais precoce e, conseqüentemente, um prognóstico melhor.

A descompensação cardíaca faz parte da história natural da IC e a maioria delas é decorrente de modificações no tratamento, seja pelo uso incorreto dos medicamentos, ou pela prescrição de doses inadequadas⁷.

Na descompensação aguda da IC crônica ou na IC de recente começo, dependendo da intensidade dos sintomas, os pacientes podem precisar ser hospitalizados e alguns poderão necessitar de tratamento com medicamentos intravenosos. Na presença da descompensação cardíaca, o objetivo é a estabilização do paciente, a restauração da função hemodinâmica e o alívio (controle) dos sintomas. Nas diretrizes de IC^{4,6}, o uso dos betabloqueadores é amplamente recomendado, e em caso de descompensação clínica, não se deve suspendê-lo, exceto em casos de choque ou outros sinais de hipoperfusão periférica. Sugere-se uma redução de 50% da dose utilizada previamente^{4,6}. A utilização de inotrópicos se impõe na presença de má resposta à terapêutica com diuréticos e vasodilatadores venosos ou sinais de baixo débito, e deve-se buscar inotrópicos que sejam seguros para a administração concomitante com betabloqueadores, já que o seu benefício é incontestável, existindo evidências de

que quando suspensos, determinam um aumento da mortalidade^{4,6}.

Para se atingir estes objetivos, na fase de descompensação cardíaca, há opções com os diuréticos, os vasodilatadores e os agentes inotrópicos. É importante lembrar que os diuréticos e os vasodilatadores são muito úteis para controlar agudamente os sintomas, mas como não modificam as causas intrínsecas da doença, seus benefícios podem não se manter por longo tempo e não evitar a progressão da disfunção ventricular.

Os agentes inotrópicos são de grande utilidade na estabilização hemodinâmica e na melhora aguda dos sintomas, porém há aumento de mortalidade a longo prazo¹⁷. A dobutamina é um agente inotrópico de ação direta que estimula os receptores beta-1 do coração, aumentando a contratilidade do miocárdio e o volume de ejeção, dando lugar a um aumento do gasto cardíaco. Embora este fármaco seja eficaz, alguns estudos vêm demonstrando que a dobutamina pode promover aumento da mortalidade. Isto porque atua através do aumento do cálcio intracelular, aumentando o consumo de oxigênio miocárdico, podendo precipitar isquemia miocárdica e/ou arritmias cardíacas¹⁸. Outro aspecto importante é que por ser a dobutamina um medicamento betaadrenérgico, não deve ser associada ao betabloqueador².

A noradrenalina é usada primariamente por seu efeito alfa-agonista - aumenta a resistência vascular periférica (RVP) sem aumentar significativamente o débito cardíaco (DC), sendo utilizada nos casos de RVP baixa, como choque distributivo, com DC tendendo ao normal. Pode ser usada nos casos de choque refratário de qualquer etiologia, porém vale ressaltar que faz vasoconstrição coronariana, com isso aumentando o índice de complicações isquêmicas e /ou arritmia maligna¹⁹.

A dopamina é o precursor imediato da noradrenalina e da adrenalina com afinidades por receptores que depende da dose utilizada. Altas doses têm efeito inotrópico positivo, atua sobre receptores beta-1 causando aumento de pressão. A resistência periférica total não é afetada quando administrada em baixas doses, provavelmente por reduzir a resistência arterial regional no mesentério e nos rins, produzindo pequenos aumentos nos outros leitos vasculares. É um inotrópico mais acessível do ponto de vista de custo, porém com menos efeito vasopressor do que a noradrenalina e a adrenalina¹⁹.

Todos estes agentes inotrópicos betaadrenérgicos, assim como os inibidores da fosfodiesterase

(amrinona e milrinona) aumentam o cálcio intracelular, aumentando o consumo de oxigênio miocárdico, podendo precipitar isquemia miocárdica e/ou arritmias cardíacas, e, conseqüentemente aumentando a mortalidade a longo prazo¹⁷.

O levosimendan é um inotrópico que teve sua eficácia comprovada e que pode ser prescrito para pacientes em uso dos betabloqueadores; no entanto, vem sendo pouco utilizado². Neste estudo, foram avaliados pacientes portadores de insuficiência cardíaca em classe IV da NYHA, medicados com levosimendan associado ou não com betabloqueador.

O levosimendan tem dois mecanismos de ação principais, sendo o predominante a sensibilização pelo miofilamento ao cálcio e conseqüente aumento da contratilidade, o que o classifica como um medicamento sensibilizador do cálcio. Atua também abrindo os canais de potássio ATPase, causando assim vasodilatação e aumentando a vascularização de órgãos-alvo. Sua ação também se faz pela inibição da fosfodiesterase, modulação do tônus do sistema nervoso autônomo e supressão da liberação da endotelina pela vasculatura, embora estes mecanismos pareçam ser estimulados somente em doses elevadas, superiores às usualmente empregadas na clínica para a compensação dos pacientes^{1,20}. O levosimendan aumenta a contratilidade ventricular e promove a vasodilatação sistêmica, inclusive coronariana, reduz a resistência vascular sistêmica, a pressão de enchimento ventricular e aumenta a performance cardíaca, aumentando o volume ejetado e o débito cardíaco. Como não há aumento importante do influxo celular de cálcio, mas apenas a sensibilização da troponina ao cálcio, ocorre aumento da contratilidade com menor dispêndio energético e sem aumento da ocorrência de arritmias. Embora outros medicamentos possam ser categorizados como sensibilizadores do cálcio, o levosimendan tem se mostrado superior nos vários estudos concluídos²⁰. A meia-vida do levosimendan é de aproximadamente uma hora, o que facilita o seu manuseio clínico²⁰.

Uma grande vantagem do medicamento é que deve ser infundido em 24 horas, não sendo necessária a sua manutenção por períodos maiores. O seu efeito se mantém por até sete dias, pois um dos seus metabólitos também é inotrópico positivo e mantém o efeito por mais de 72 horas²¹.

Três ensaios atuais mostram os potenciais benefícios do levosimendan. O primeiro trabalho relevante foi o estudo LIDO, em que foram tratados pacientes

com IC e baixo débito, comparando-se o efeito do levosimendan ao da dobutamina. O estudo mostrou que nos pacientes com IC e baixo débito, o levosimendan melhorou o desempenho hemodinâmico e de maneira mais eficaz que a dobutamina. Este benefício foi acompanhado de uma menor mortalidade em 30 dias (redução de 50%) e em seis meses de seguimento.

Neste mesmo estudo foi realizada uma subanálise, comparando a associação de betabloqueadores com levosimendan e dobutamina, mostrando melhora do débito cardíaco ($p=0,01$) e redução da pressão capilar pulmonar no grupo do levosimendan+betabloqueador ($p=0,03$), enquanto no grupo da dobutamina+betabloqueador, mostrou queda do débito e aumento da pressão capilar pulmonar quando feita a associação. Ocorreu redução de risco de mortalidade no grupo que usou o levosimendan².

O estudo RUSLAN³ analisou pacientes com IC aguda após infarto do miocárdio, procurando analisar a segurança do medicamento quanto a induzir hipotensão e isquemia. A incidência de hipotensão foi semelhante à observada com placebo (10,8% vs. 13,4%). Os pacientes em uso de levosimendan apresentaram menos dispnéia. Um achado importante foi a redução do risco combinado de morte e piora da ICC nas 24 horas após a randomização, que foi significativamente menor ($p=0,025$) com levosimendan do que com placebo. Esta redução de mortalidade continuava significativa no 14º dia pós-infarto (11,4% vs. 19,6%; $p=0,029$).

O estudo CASINO²², desenhado para comparar a segurança e a eficácia do levosimendan, da dobutamina e do placebo em pacientes com insuficiência cardíaca descompensada, deveria incluir 600 pacientes, mas foi suspenso precocemente devido ao claro benefício sobre a mortalidade observada em favor do levosimendan. A mortalidade observada em seis meses com placebo foi de 24,7%, com dobutamina de 39,6% e com levosimendan de 15,3%.

Mais recentemente, os estudos REVIVE-II^{23,24} e SURVIVE^{24,25} foram desenhados para confirmar os benefícios do levosimendan mostrados por outros trabalhos²³.

O estudo REVIVE-II^{23,24} comparou levosimendan a placebo em pacientes admitidos com IC descompensada com fração de ejeção menor que 35%, que mantinham dispnéia em repouso após o uso de diuréticos e de vasodilatadores. Pacientes que necessitaram de suporte ventilatório mecânico

ou pacientes com PAS inferior a 90mmHg foram excluídos. Foram randomizados 600 pacientes com fração ventricular média de 23%. O objetivo primário era melhora clínica do paciente em 6 horas, 24 horas e cinco dias, e foi atingido com significância estatística ($p=0,015$). O benefício foi modesto, e aqueles pacientes que receberam levosimendan cursaram com mais hipotensão e fibrilação atrial comparado ao placebo. O benefício mais importante foi a redução do tempo de permanência no hospital. Houve redução do BNP, o que pode ser considerado um sinal de bom prognóstico, porém o estudo mostrou uma tendência a aumento de mortalidade, o que contrasta com os achados dos estudos prévios com levosimendan^{23,24}.

O SURVIVE^{24,25} comparou levosimendan com dobutamina em pacientes admitidos em IC descompensada, com fração de ejeção inferior a 30%, que se mantinham dispneicos em repouso após a administração de vasodilatadores e de diuréticos. O estudo incluiu 1327 pacientes com idade média de 67 anos, com fração de ejeção média de 24%, sendo que 76% tinham IC de etiologia isquêmica. O objetivo primário foi mortalidade em 180 dias. Houve diminuição importante dos níveis séricos do BNP favorável ao grupo do levosimendan, com redução relativa do risco de morte nos primeiros 30 dias comparado ao grupo da dobutamina, porém sem diminuição da mortalidade em 180 dias. O índice de pacientes que cursaram com fibrilação atrial e piora da IC foi maior no grupo do levosimendan ($p=0,05$ e $p=0,02$, respectivamente)^{24,25}. A avaliação do REVIVE-II^{23,24} e SURVIVE^{24,25} sugere que o levosimendan melhora os sintomas e o curso clínico da doença em relação a placebo, diminui os níveis séricos de BNP mais do que a dobutamina; no entanto, parece aumentar os índices de FA e aumentar a mortalidade em relação ao placebo e diminuir em relação à dobutamina.

Considerações Finais

Atualmente há evidências de que o tratamento com levosimendan é seguro e que pode, a longo prazo, promover uma redução de mortalidade em relação ao observado com o emprego da dobutamina.

Como é possível a associação do levosimendan com os betabloqueadores - que são medicamentos que mudam a mortalidade na IC -, e que não é possível com os outros agentes inotrópicos, sugere-se o uso combinado dos dois medicamentos nos casos de descompensação, tendo sido mostrado este benefício no presente trabalho.

O uso combinado de betabloqueadores com levosimendan na população estudada aumentou significativamente a sobrevida destes pacientes. Estudos futuros em pacientes com IC avançada em uso de betabloqueadores podem determinar o real impacto deste novo medicamento no tratamento da disfunção ventricular grave.

Limitações do estudo

Apesar de os resultados encontrados terem sido semelhantes aos da literatura, o presente estudo utilizou uma casuística pequena, o que impediu a realização de análise estatística multivariada. Além disso, não há poder estatístico suficiente nesta amostra para se ter a confiabilidade dos resultados. Entretanto, destaca-se a importância desses resultados, que estudos futuros poderão confirmar.

Agradecimentos

Esta foi uma experiência inicial do Serviço de Cardiologia do HUPE/UERJ com o levosimendan e fez parte de um projeto nacional de utilização do medicamento no pré-lançamento no Brasil (projeto de acesso expandido da ANVISA), com apoio do Laboratório ABBOTT. Este trabalho foi parcialmente financiado pelo Laboratório ABBOTT e teve o apoio do Serviço/Disciplina de Cardiologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto/ UERJ. Sem esta cooperação, não teria sido possível a realização deste trabalho.

Referências

1. Greenberg B, Borghi C, Perrone S. Pharmacotherapeutic approaches for decompensated heart failure: a role for the calcium sensitizer, levosimendan? *Eur J Heart Fail.* 2003;5:13-21.
2. 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 randomized double-blind trial. *Lancet.* 2002;360:196-202.
3. 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 (RUSSLAN). *Eur Heart J.* 2002;23:1422-432.
4. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Revisão das II Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia para o Diagnóstico e Tratamento da Insuficiência Cardíaca. *Arq Bras Cardiol.* 2002;79 (Supl. IV):1-30.

5. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005. Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2005;112(12):E154-235.
6. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, et al. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure: Executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2005;26 (11):1115-140.
7. Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Latin American Guidelines for the Assessment and Management of Decompensated Heart Failure. *Arq Bras Cardiol*. 2005;85(Suppl 3):49-94.
8. Pereira-Barretto AC, Ramires JAF. Insuficiência Cardíaca – Um problema de Saúde Pública. *Rev Bras Cardiol*. 2000;2:142-47.
9. Albanesi Filho FM. Epidemiologia da Insuficiência Cardíaca. In: Pereira-Barretto AC, Bocchi EA. *Insuficiência Cardíaca*. São Paulo: Segmento; 2003:13-22.
10. Packer M, Bristow MR, Cohn J, et al., for the US Carvedilol Heart Failure Study Group. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med*. 1996;334:1349-355.
11. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: metoprolol CR/XL randomized intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *Lancet*. 1999;353:2001-2007.
12. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. *Lancet*. 1999;353:9-13.
13. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation*. 2002;106:2194-199.
14. CAPRICORN Investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomized trial. *Lancet*. 2001;357:1385-390.
15. Rocha RM, Silva GV, Perin EC, et al. Effects of carvedilol therapy on QT-interval dispersion in congestive heart failure: is there a difference in the elderly? *Tex Heart Inst J*. 2003;30:176-79.
16. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J*. 2005;26:215-25.
17. Ewy GA. Inotropic infusions for chronic congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33:572-75.
18. O'Connor CM, Gattis WA, Uretsky BF, et al. Continuous intravenous dobutamine is associated with an increased risk of death in patients with advanced heart failure: insights from the Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). *Am Heart J*. 1999;138:78-86.
19. De Backer D, Creteur J, Silva E, et al. Effects of dopamine, norepinephrine and epinephrine on the splanchnic circulation in septic shock: Which is best? *Crit Care Med*. 2003;31:1659-67.
20. Figgitt DP, Gillies PS, Goa KL. Levosimendan. *Drugs*. 2001;61:613-27.
21. Slawsky MT, Colucci WS, Gottlieb ST, et al. Acute hemodynamic and clinical effects of levosimendan in patients with severe heart failure. *Circulation*. 2000;102: 2222-227.
22. Zairis MN, Apostolatos C, Anastasiadis P, et al. The Effect of a Calcium Sensitizer or an Inotrope or None in Chronic Low Output Decompensated Heart Failure: Results From the Calcium Sensitizer or Inotrope or None in Low Output Heart Failure Study (CASINO). Proceedings of the American College of Cardiology Scientific Sessions; 2004 Mar 7-10; New Orleans, Louisiana: Late Breaking Clinical Trials; 2004.
23. Packer M. REVIVE II: Multicenter placebo-controlled trial of levosimendan on clinical status in acutely decompensated heart failure. Proceedings of the American Heart Association Scientific Sessions; 2005 Nov 13-16; Dallas, Texas: Late Breaking Clinical Trials II; 2005.
24. Cleland JG, Freemantle N, Coletta AP, et al. Clinical trials update from the American Heart Association: REPAIR-AMI, ASTAMI, JELIS, MEGA, REVIVE-II, SURVIVE, and PROACTIVE. *Eur J Heart Fail*. 2006;8:105-10.
25. Mebazaa A. The SURVIVE-W Trial: Comparison of dobutamine and levosimendan on survival in acute decompensated heart failure. Program and abstracts from the American Heart Association Scientific Sessions; 2005 Nov 13-16; Dallas, Texas: Late Breaking Clinical Trials IV; 2005.