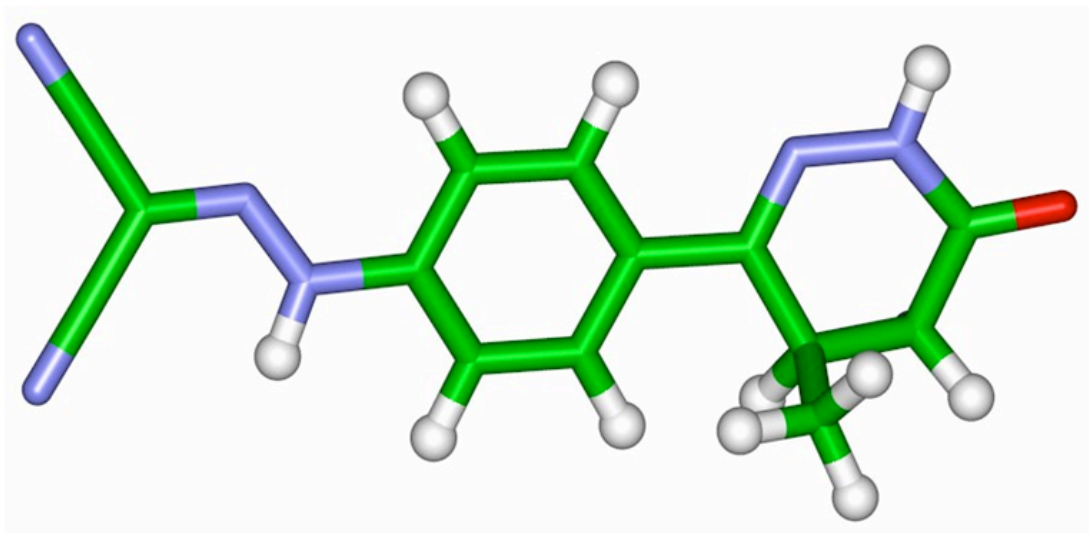


PRINCÍPIOS E RESULTADOS DA UTILIZAÇÃO DO LEVOSIMENDAN NO DOENTE CRÍTICO

João Frederico da Costa Rodrigues Manuel

Interno do 2º ano do internato complementar de Cardiologia



Unidade de Cuidados Intensivos Polivalentes

Hospital Prof. Doutor Fernando da Fonseca

Outubro de 2013

ÍNDICE

ABREVIATURAS	4
ACRÓNIMOS DE ESTUDOS CLÍNICOS.....	4
INTRODUÇÃO	5
INSUFICIÊNCIA CARDÍACA	6
Gravidade e tempo de evolução.....	8
IC aguda.....	10
Agentes inotrópicos na IC aguda	12
PRINCÍPIOS PRÉ-CLÍNICOS.....	13
Sensibilização ao cálcio.....	13
Abertura dos canais de potássio na célula muscular lisa vascular	16
Abertura dos canais de potássio nas mitocôndrias	17
Farmacocinética.....	17
Farmacodinâmica	18
ENSAIOS CLÍNICOS	19
Estudo para avaliação da dose.....	19
Estudo para escalonamento da dose	19
Estudo LIDO	20
Estudo RUSSLAN.....	20
Estudo CASINO	21
Estudos REVIVE	21
Estudo SURVIVE	21
RESULTADOS CLÍNICOS	22
Perfil hemodinâmico.....	22
Sintomas	22
Neurohormonas.....	23
Segurança.....	23
Internamentos.....	24
Mortalidade	24
Farmacoeconomia	26
O LEVOSIMENDAN NA PRÁTICA CLÍNICA DIÁRIA	27

APLICAÇÃO NOUTROS CONTEXTOS CLÍNICOS.....	29
Cirurgia Cardíaca.....	29
Insuficiência cardíaca crónica.....	32
Choque cardiogénico.....	34
Choque séptico.....	36
CONCLUSÕES.....	37
RECOMENDAÇÕES CLÍNICAS.....	40
Tabelas – velocidades de perfusão.....	43
BIBLIOGRAFIA.....	44

ABREVIATURAS

AMPc	Monosfato cíclico de adenosina
ATP	Trifosfato de adenosina
EAM	Enfarte agudo do miocárdio
FE	Fracção de ejeção
IC	Insuficiência cardíaca
NYHA	New York Heart Association
PAS	Pressão arterial sistólica
SEC	Sociedade Europeia de Cardiologia

ACRÓNIMOS DE ESTUDOS CLÍNICOS

BELIEF	The Brazilian Evaluation of Levosimendan Infusion Efficacy
CASINO	Calcium Sensitizer or Inotrope or None in Low-Output Heart Failure
LevoRep	Randomized trial investigating the efficacy and safety of pulsed infusions of levosimendan in outpatients with advanced heart failure
LIDO	Levosimendan Infusion versus Dobutamine
PORTLAND	Portuguese Study on the Tolerability, Safety and Effectiveness of Levosimendan in Daily Clinical Practice
REVIVE I e II	Randomized Multicenter Evaluation of Intravenous Levosimendan Efficacy trials I e II
RUSSLAN	Randomizes study no Safety and Efectiveness of Levosimendan in Patients with Left Ventricular Failure after na Acute Myocardial Infarction
SURVIVE	Survival of Patients with Acute Heart Failure in Need of Intravenous Inotropic Support

INTRODUÇÃO

As linhas de orientação terapêutica na insuficiência cardíaca foram em primeiro lugar desenvolvidas para os doentes com doença crónica, sintomáticos mas estáveis, e com documentação de compromisso da função ventricular esquerda. Estas recomendações baseiam-se sobretudo nos dados fornecidos por ensaios de larga escala, que comprovam o benefício da intervenção sobre o sistema neurohumoral, com recurso a inibidores da enzima da conversão da angiotensina ou a β -bloqueantes. Só mais recentemente é que a insuficiência cardíaca (IC) aguda tem sido alvo de atenção, dado que representa uma das mais importantes causas de hospitalização. A maior parte destes casos, refere-se a situações de IC crónica já conhecida, com episódio agudo de descompensação. O quadro clínico caracteriza-se principalmente por dispneia aguda, congestão pulmonar, baixo débito cardíaco com vasoconstrição periférica e hipoperfusão renal. As primeiras linhas de orientação para a IC aguda foram publicadas pela Sociedade Europeia de Cardiologia (SEC) em 2005. A primeira linha terapêutica consiste na administração endovenosa de diuréticos e agentes vasodilatadores, com o objectivo de proporcionar um alívio rápido da dispneia e da congestão pulmonar. Em casos de baixo débito cardíaco e oligúria, o suporte inotrópico tem representado uma segunda linha; a sua utilização é, no entanto, controversa dado promoverem a ocorrência de disritmias e aumentarem as necessidades energéticas do miocárdico, induzindo isquémia. Uma nova classe farmacológica, os sensibilizadores ao cálcio, representa uma outra opção terapêutica, dado aumentarem a contractilidade miocárdica sem aumentarem o consumo energético, e promoverem a vasodilatação periférica e coronária.

O levosimendan (SIMDAX[®] - Orion Corporation) é um sensibilizador ao cálcio com propriedades inotrópicas, desenvolvido para ser administrado por via endovenosa em doentes internados por IC aguda descompensada. Induz aumento da contractilidade cardíaca por sensibilização da troponina C ao cálcio; provoca vasodilatação através da abertura dos canais de potássio nas

células musculares lisas do leito vascular; provoca abertura dos canais de potássio mitocondriais, com efeitos anti-apoptóticos e cardioprotectores.

Os seus efeitos foram já estudados em cerca de 3500 doentes, a maioria dos quais com IC crónica com descompensação aguda. A sua utilização associa-se a melhoria do perfil hemodinâmico e da evolução clínica, mas apresenta um efeito prognóstico ainda inconclusivo.

INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

A IC afecta até 2% da população adulta dos países desenvolvidos, com uma prevalência que pode chegar aos 10% quando se considera a população com 70 anos ou mais. Consiste na incapacidade de fornecimento de oxigénio em quantidade adequada às exigências metabólicas dos tecidos por parte do coração, apesar da existência de pressões de enchimento adequadas.¹

Tem na sua origem uma alteração da estrutura e/ou função cardíacas. Do ponto de visto clínico, define-se como o síndrome constituído por sintomas e sinais característicos. Entre os sintomas típicos de insuficiência cardíaca encontra-se a dispneia, a ortopneia, a dispneia paroxífrica nocturna, a fadiga e a diminuição da tolerância ao exercício físico. A tosse nocturna, pieira, variação do peso corporal, perda de apetite, confusão ou depressão constituem sintomas menos típicos. A elevação da pressão venosa jugular, presença de refluxo hepatojugular, presença de sopro ou terceiro som cardíaco e deslocamento do choque da ponta constituem sinais específicos. Entre os sinais menos específicos estão incluídos a presença de fervores pulmonares, de hepatomegália, de edema periférico ou de ascite.²

A maior parte dos sintomas de insuficiência cardíaca são pouco discriminativos e representam por si só valor diagnóstico fraco.³ Por esse motivo, a documentação de uma causa cardíaca subjacente, tal como disfunção ventricular sistólica e/ou diastólica, disritmia, disfunção valvular, doença do pericárdio ou do sistema de condução, é fundamental para o

diagnóstico. A identificação da causa subjacente é também importante para a definição adequada da abordagem terapêutica.

A terminologia usada classicamente para caracterizar a IC tem como base a determinação do fracção de ejeção (FE), ou seja o quociente entre o volume sistólico e o volume telediastólico. Nos casos de redução da contracção ou do esvaziamento do ventrículo esquerdo – disfunção sistólica – o volume sistólico é preservado à custa do aumento do volume telediastólico, através da dilatação do ventrículo esquerdo.

A FE é importante na caracterização da IC pelo seu impacto prognóstico e pelo facto de a maior parte dos ensaios clínicos terem em conta este valor para a selecção dos doentes, geralmente $\leq 35\%$. Constituem os casos de IC com fracção de ejeção reduzida. A eficácia das terapêuticas disponíveis actualmente foi sobretudo estudada nestes casos.

Mais recentemente, têm sido estudados doentes com $FE > 40-45\%$, sem evidência de outra alteração cardíaca. Podendo não apresentar uma FE inteiramente normal (definida como $> 50\%$), não apresentam uma redução significativa da FE. Constituem as situações de IC com FE “preservada”. O diagnóstico de IC com FE preservada é mais difícil, dado ser sobretudo de exclusão, obrigando a descartar outras causas, não cardíacas, para os sintomas manifestados. A maioria destes doentes não apresenta dilatação ventricular esquerda; é frequente a presença de hipertrofia ventricular esquerda e aumento de tamanho da aurícula esquerda. A maior parte apresenta também disfunção diastólica, que se admite ser a principal causa de IC, dando origem à expressão “IC diastólica”.

Cerca de metade destes doentes apresenta redução da FE; a IC com FE reduzida constitui o tipo de IC mais bem compreendida em termos de fisiopatologia e terapêutica. A doença arterial coronária é responsável por cerca de dois terços dos casos. Muitas outras causas contribuem para os restantes casos, tais como infecção viral prévia (silenciosa ou não), abuso de álcool, quimioterapia ou miocardiopatia dilatada “idiopática”.

A IC com FE preservada apresenta um perfil fisiopatológico e etiológico diferente; os doentes são geralmente mais velhos, e é mais frequente afectar mulheres e doentes obesos. É mais comum a existência de hipertensão e de

fibrilhação auricular, e menos comum a existência de doença arterial coronária.^{4, 5}

Nas situações de disfunção sistólica, as alterações adaptativas que ocorrem após a lesão miocárdica, ao nível dos miócitos e da matriz extracelular, conduzem à remodelagem do ventrículo, com dilatação e compromisso da contractilidade. A disfunção sistólica apresenta carácter evolutivo, com agravamento progressivo ao longo do tempo – aumento da dilatação e do declínio da FE – mesmo na ausência de sintomas. A progressão da doença pode dever-se tanto à recorrência dos eventos que causam lesão miocárdica, como às respostas sistémicas induzidas pela activação neurohumoral, sobretudo o eixo renina-angiotensina-aldosterona e o sistema nervoso simpático. Estas respostas sistémicas são, elas próprias, causa de lesão miocárdica, e apresentam também efeitos deletérios sobre outros sistemas, tais como os vasos sanguíneos, a medula óssea, o rim, o pulmão, ou o fígado. Contribuem para a criação de um ciclo vicioso do ponto de vista fisiopatológico, e são responsáveis por muitos dos aspectos clínicos da IC. A intervenção sobre estes mecanismos constitui a base para grande parte do tratamento efectivo da IC.^{6, 7} Do ponto de vista clínico, a activação dos sistemas neurohumorais associa-se à instalação dos sintomas e ao seu agravamento gradual, à diminuição da qualidade de vida, ao declínio da capacidade funcional, e a episódios sucessivos de descompensação.

Previamente aos anos 90, até 70% dos casos culminava em morte até cinco anos após o diagnóstico. O surgimento de terapêutica efectiva desde então permitiu uma pequena mas significativa redução na mortalidade, bem como uma diminuição de 30-50% das hospitalizações em anos mais recentes.^{8,}

⁹

Gravidade e tempo de evolução

Muitos outros aspectos são usados para caracterizar a IC. São frequentemente aplicados termos a que são atribuídos diferentes significados pelos clínicos. O termo “aguda” é disso exemplo, e tem gerado alguma confusão pelo facto de poder denotar gravidade ou denotar tempo de evolução

- descompensação, agravamento ou início recente. Os termos aguda, descompensada ou “de novo” não devem ser usados indiferentemente na IC. Uma classificação útil distingue IC crónica de IC transitória e de IC “de novo”.

A IC crónica refere-se aos casos com longo tempo de evolução; se o quadro clínico permanece inalterado por pelo menos um mês, pode denominar-se “estável”. Se se verificar agravamento clínico, pode-se caracterizar como “descompensada”. A descompensação de IC crónica constitui a principal causa de internamento hospitalar por IC, podendo, ou não, ocorrer de forma “aguda”.

A IC transitória refere-se às situações clínicas com resolução completa, de que são exemplos a miopericardite viral ou a miocardiopatia dilatada “idiopática” com recuperação da função após instituição de terapêutica.

A IC “de novo” pode apresentar-se também de forma “aguda” (como complicação de enfarte agudo do miocárdio [EAM], por exemplo) ou alternativamente, de forma gradual (subaguda), geralmente em doentes que se encontravam assintomáticos mas apresentavam já disfunção cardíaca prévia, com tempo de evolução indeterminado.

A remissão dos sinais e sintomas não implica a resolução da disfunção cardíaca de base, apresentando estes doentes um risco permanente de descompensação.

A classificação funcional da New York Heart Association (NYHA), baseada na gravidade dos sintomas manifestados e na tolerância à actividade física, tem sido amplamente usada na selecção de doentes para os ensaios clínicos, permitindo aferir os casos de resposta efectiva à terapêutica.

Verifica-se uma associação entre a gravidade da sintomatologia e a mortalidade, apesar de correlação com a função ventricular ser fraca. Doentes que manifestam sintomas de forma apenas ligeira, apresentam mesmo assim risco absoluto de hospitalização e de morte elevados.^{6, 10} O quadro clínico pode alterar-se subita e drasticamente, tanto por descompensação (que se pode dever a diversos factores, tais como surgimento de disritimia, síndrome coronário agudo, crise hipertensiva, infecção, lesão renal aguda ou agudização de doença pulmonar obstrutiva crónica), como por resposta francamente favorável a instituição de terapêutica.

Com o tratamento da IC pretende-se cumprir dois objectivos principais: a melhoria do quadro clínico (idealmente com obtenção de remissão completa dos sintomas) e a diminuição da morbilidade, dos internamentos hospitalares e da mortalidade.

IC aguda

A IC aguda é o termo utilizado para descrever um quadro clínico de evolução temporal rápida, quer se trate de agravamento de um quadro pré-existente, quer se trate de um caso de início recente. Pode tratar-se de uma situação em que está em causa o risco de vida, exigindo assistência médica emergente. Na maior parte dos casos, resulta na deterioração clínica em doentes com diagnóstico prévio de IC, frequentemente associada a um factor precipitante para a descompensação aguda, tal como surgimento de disritmia, infecção ou interrupção da terapêutica. O tempo de evolução pode variar, podendo alguns doentes apresentar um quadro mais subagudo, com deterioração clínica ao longo de algumas semanas. Os quadros manifestados são variáveis, desde o choque cardiogénico ou o edema pulmonar agudo, que põem em causa o prognóstico vital, até ao agravamento do edema periférico (quadro congestivo).

Durante a avaliação inicial, é geralmente necessária a monitorização dos sinais vitais e é frequente o internamento em unidade de cuidados intensivos, polivalentes ou cardíacos. Os objectivos imediatos da terapêutica consistem na melhoria sintomática, na estabilização do perfil hemodinâmico do doente, no restabelecimento da oxigenação e perfusão dos órgãos vitais, limitando quanto possível a lesão cardíaca e renal.

O tratamento da IC aguda apresenta uma ligação mais ténue com a evidência clínica, quando comparado com as bem estudadas alternativas disponíveis para a abordagem da IC crónica.

É fundamental identificar causas precipitantes que exijam correcção imediata e podem requerer uma abordagem específica, tais como o síndrome coronário agudo ou as disritmias.

O tratamento é iniciado frequentemente ainda durante o momento em que se procede à avaliação inicial. Consiste primordialmente em terapêutica vasodilatadora, diurética e em aporte suplementar de oxigênio.

O oxigênio deve ser usado apenas para correção de hipoxémia, associada a um aumento da mortalidade a curto-prazo. O seu emprego de forma rotineira não se encontra recomendado.¹¹

Os vasodilatadores, como o dinitrato de isossorbido, contribuem para o aumento do volume sistólico ao reduzirem a pré e a pós-carga. Encontram-se associados ao desenvolvimento de tolerância. São sobretudo utilizados em doentes que apresentam perfil tensional elevado, devendo ser evitados se a pressão arterial sistólica < 110 mmHg.

Nos casos de dispneia associada ao edema pulmonar agudo, é possível obter-se um alívio rápido da sintomatologia após administração de diurético endovenoso, graças à sua capacidade de remoção de fluido e de venodilatação. A dosagem e a via administração ideais não foram ainda definidas, mas parece existir maior eficácia quando são escolhidas doses mais elevadas (à custa de um maior compromisso da função renal).¹²

Não existem ensaios clínicos de larga escala comparando a eficácia da terapêutica diurética endovenosa com a terapêutica vasodilatadora. Estudos de menores dimensões sugerem, contudo, alguma vantagem na escolha de vasodilatadores.^{13, 14}

Os opiáceos podem ser úteis nalgumas situações, dado contribuírem para redução da ansiedade (associada à dispneia) e possuírem algum efeito venodilatador.

A necessidade de suporte mecânico para a ventilação e para a circulação é menos frequente. A principal indicação para entubação orotraqueal e ventilação invasiva é a ocorrência de falência respiratória com insuficiência respiratória global e acidose. A ventilação não-invasiva pode contribuir para o alívio sintomático e aumento dos níveis da saturação de oxigênio, sobretudo nos casos de edema pulmonar agudo. No entanto, há dados recentes que apontam para a inexistência de redução da mortalidade ou do número de entubações orotraqueais com o seu uso.¹⁵ A utilização do balão intra-aórtico encontra-se destinada a fornecer suporte circulatório nos casos em que se

prevê correção rápida do perfil hemodinâmico: isquemia miocárdica, com perspectiva de revascularização (percutânea ou cirúrgica), complicação mecânica de enfarte agudo do miocárdio com previsão de intervenção cirúrgica urgente ou episódio de miocardite aguda grave. Não foi demonstrado benefício na utilização do balão intra-aórtico noutras causas de choque cardiogénico.¹⁶

Agentes inotrópicos na IC aguda

As linhas de orientação da SEC recomendam a utilização de fármacos inotrópicos, nomeadamente a dobutamina, em doentes com redução da pressão arterial sistólica ou do débito cardíaco, quando associados a um quadro clínico de hipoperfusão ou congestão. A sua utilização deve estar reservada aos casos mais graves, e devem ser suspensos logo que se alcance um grau de perfusão adequado ou a resolução do quadro congestivo. A utilização do levosimendan, à semelhança da milrinona, é apresentada como uma alternativa possível à dobutamina nos casos em que é necessário contrariar o efeito de um β -bloqueante, constituindo uma recomendação classe IIb, com nível de evidência C.¹

A dobutamina, uma amina simpaticomimética, é um dos fármacos mais utilizados nestas situações. Em baixas doses apresenta efeito vasodilatador e inotrópico positivo.¹⁷ Encontra-se, no entanto, associada a aumento de isquemia ou disritmias, pelo facto de aumentar os níveis intracelulares de monofosfato cíclico de adenosina (AMPc) e cálcio (Ca^{2+}).¹⁸ Encontra-se também associada a desenvolvimento de tolerância, e na presença de terapêutica com β -bloqueantes a sua eficácia é afectada. É rapidamente eliminada do organismo, com desaparecimento do efeito logo após a suspensão da sua perfusão. Existem alguns dados que apontam para uma possível associação com aumento da mortalidade, mas que são ainda inconclusivos.¹⁹

A milrinona é um inibidor da fosfodiesterase III, que aumenta a contractilidade miocárdica e induz relaxamento das células musculares lisas ao inibir a eliminação do AMPc.²⁰ Permite reduzir a resistência vascular sistémica e pulmonar e as pressões de enchimento diastólico. Permite aumentar o

volume sistólico e a complacência ventricular durante a diástole - efeito lusitrópico. Tal como a dobutamina, associa-se a aumento do AMPc e do cálcio intracelulares, predispondo ao surgimento de disritmias¹⁷, e a sua ligação com aumento mortalidade foi também documentada.^{21, 22}

PRINCÍPIOS PRÉ-CLINICOS

O levosimendan é uma molécula moderadamente lipofílica, pertencente a uma nova classe de fármacos, os sensibilizadores ao cálcio. Pouco solúvel em água, é diluído em etanol para administração.²³ Apresenta três mecanismos de acção autónomos mas complementares: sensibilização ao cálcio, abertura dos canais de potássio nas células musculares lisas do leito vascular e abertura dos canais de potássio nas mitocôndrias dos miócitos.²⁴

Uma vez que não aumenta a quantidade de cálcio intracelular ao nível dos miócitos, não se encontra associado a aumento da necessidade de oxigénio, isquémia ou tolerância.

Sensibilização ao cálcio

Cerca de três quartos da massa ventricular é constituída por miócitos, contendo no seu interior miofibrilhas que se estendem ao longo do comprimento das células e que são compostos por uma estrutura que se repete sequencialmente, o sarcómero. O citoplasma do miócito apresenta outros consituíntes celulares, entre os quais um núcleo único de localização central, mitocôndrias em quantidade elevada e um sistema membranar intracelular, o retículo sarcoplasmático.

O sarcómero constitui a unidade funcional e estrutural da contracção muscular. Consiste em dois conjuntos sobrepostos de miofilamentos; os mais espessos constituídos sobretudo por miosina, formando a banda A (evidenciada em microscopia), e os mais finos constituídos fundamentalmente por actina, formando a banda I. Estes filamentos podem-se ligar em pontes cruzadas, que podem ser visualizados por microscopia electrónica (ao nível da

banda A). O modelo aceite para a contracção muscular propõe a manutenção do comprimento de ambos os filamentos durante o período de contracção e de relaxamento, e o deslizamento dos mesmos um sobre o outro, através do avanço dos filamentos de actina para a banda A. Esta encontra-se flanqueada por bandas I; enquanto a primeira mantém um comprimento constante, as segundas acabam por sofrer um encurtamento. A actina combina-se reversivelmente com a miosina na presença de trifosfato de adenosina (ATP) e Ca^{2+} . A miosina apresenta porções globulares que formam as pontes cruzadas com a actina e que constituem locais para acção de uma ATPase. A actina apresenta moléculas reguladoras, as troponinas C, T e I, localizadas ao longo da sua extensão em intervalos regulares e encontra-se organizada em pares, numa estrutura em dupla-hélice e enquadrada por outra molécula reguladora, a tropomiosina, que na sua conformação basal, “esconde” os locais de ligação da actina. Durante a activação do miócito, o Ca^{2+} liga-se à troponina C, provocando uma alteração na conformação da tropomiosina, e permitindo a exposição dos locais de ligação. A interacção repetitiva entre as extensões de miosina e os locais de ligação da actina provoca o deslizamento dos filamentos e conseqüentemente o encurtamento da fibra muscular ou a criação de tensão. Na presença de ATP, as pontes cruzadas entre os filamentos são criadas e destruídas ciclicamente, desde que exista Ca^{2+} em quantidade suficiente. Quando a concentração de cálcio diminui, a tropomiosina regressa à sua conformação habitual, não permitindo interacção entre os filamentos.

O cálcio activa também a ATPase, permitindo obtenção da energia necessária para a contracção. A actividade desta enzima determina a taxa de formação e destruição das pontes cruzadas, e portanto, da velocidade da contracção muscular.

O retículo sarcoplasmático consiste numa rede de canais intracelulares dispostos horizontalmente, sem continuidade com o exterior da célula e que rodeiam as miofilamentos. Armazena no seu interior cálcio em quantidade elevada.

Em repouso, o miócito encontra-se polarizado. O potencial transmembranar de cerca de -80 -100 mv é mantido pela acção de uma bomba de sódio e potássio que retira activamente o sódio da célula, provocando uma

carga negativa no seu interior. A corrente despolarizante propaga-se pela superfície da célula através da membrana celular - o sarcolema – e pelo seu interior de invaginações tubulares e ramificantes do sarcolema - o sistema T. A quantidade de cálcio que entra na célula através do sarcolema e do sistema T é insuficiente para activar o aparato contráctil. Permite, no entanto, despoletar a libertação de cálcio do retículo sarcoplasmático em grande quantidade, que se difunde em redor dos miofilamentos para se combinar com a troponina C. O rearmazenamento ulterior de cálcio é um processo activo, carente de energia, mediado por uma bomba de Ca^{2+} no retículo sarcoplasmático. Diminui a sua concentração intracitoplasmática a um nível que não permite a interação entre os filamentos, conduzindo ao relaxamento muscular.

A acção conjunta do sarcolema, do sistema T e do retículo sarcoplasmático, através da sua capacidade de transmitir o potencial de acção, mobilizar e rearmazenar Ca^{2+} , é fundamental para a contracção e o relaxamento rítmicos do miocárdio.

A quantidade de cálcio intracitoplasmático é o principal factor na determinação do estado inotrópico do coração. A maioria dos agentes farmacológicos tradicionais que aumentam a contractilidade, ou seja, que possuem efeito inotrópico positivo (digitálicos ou β -agonistas adrenérgicos) aumentam a concentração de cálcio na vizinhança dos miofilamentos, estimulando a criação de pontes cruzadas.²⁵

Ao contrário dos agentes inotrópicos tradicionais, o levosimendan apresenta aumenta a contractilidade sem interferir na quantidade de cálcio intra-celular. Apresenta um mecanismo de acção inovador: actua por sensibilização da troponina C ao cálcio. Este efeito foi demonstrado em diversos modelos *in vitro*, desde fibras isoladas a corações individualizados. O levosimendan liga-se à troponina C e estabiliza o complexo troponina C- Ca^{2+} . Como consequência, aumenta a sensibilidade do miofilamento e facilita a formação das pontes cruzadas. A ligação do levosimendan à troponina C é dependente do cálcio, e o seu efeito verifica-se apenas quando a concentração intracelular de Ca^{2+} o permite.²⁶ Por este facto, não tem qualquer interferência no relaxamento diastólico, altura em que os níveis de Ca^{2+} se reduzem.²⁷ Dado não provocar aumento do cálcio intracelular, não aumenta o consumo de

energia e apresenta um perfil pro-disrrítmico baixo, ao contrário de outros agentes inotrópicos positivos.²⁸

Abertura dos canais de potássio na célula muscular lisa vascular

A célula muscular lisa vascular, o tipo de célula predominante na camada média dos vasos sanguíneos, contribui activamente para a fisiopatologia vascular. A contracção e o relaxamento destas células ao nível das artérias musculares desempenha um papel importante no controlo da pressão arterial, do fluxo arterial regional e da pós-carga exercida sobre o ventrículo esquerdo. O tónus vasomotor venoso, também controlado por estas células, regula a capacitância do leito venoso e determina a pré-carga exercida sobre ambos os ventrículos.

A célula muscular lisa não se limita a reagir a estímulos inflamatórios ou vasomotores elaborados por outros tipos de células. À semelhança da célula endotelial, constitui ela própria fonte destes estímulos. Apresenta capacidade de elaboração de citocinas e outros mediadores inflamatórios por activação inflamatória, como sucede na exposição à endotoxina bacteriana. Após activação inflamatória, verifica-se também produção de moléculas com papel importante na modulação da coagulação e fibrinólise.

A célula muscular lisa controla o tónus vascular; contrai quando estimulada pelo aumento da concentração do cálcio intracelular, provocado pela sua entrada do exterior através da membrana celular e pela sua mobilização a partir de reservas intraceculares. A despolarização da membrana celular, regulada por bombas de prótons dependentes de energia, abre os canais de cálcio tipo-L dependentes de voltagem. A contracção é provocada pela fosforilação da cadeia leve da miosina, obtida pela acção da respectiva quinase, activada pelo cálcio, e que aumenta a actividade da ATPase da miosina. A diminuição do tónus da célula muscular lisa vascular pode ser obtido através de diversos mecanismos moleculares, de que são exemplos a inactivação da quinase da cadeia leve da miosina pelos monofosfatos cíclicos de adenosina e de guanosina, ou a hiperpolarização da membrana celular pela activação dos canais de potássio dependentes do cálcio. A regulação do tónus

vascular é controlada pelo sistema nervoso autónomo e pelo endotélio; o primeiro actua através da libertação de neurotransmissores (adrenalina, noradrenalina, acetilcolina), que agindo sobre receptores localizados na célula muscular lisa, modulam a concentração do cálcio intracelular. O segundo actua através da produção directa de efectores parácrinos (óxido nítrico, prostaciclina, endotelina), estimulada por factores mecânicos ou bioquímicos.²⁵

O levosimendan induz relaxamento ao nível da célula muscular lisa vascular através da abertura dos canais de potássio dependentes de ATP - ao nível dos vasos de baixa resistência - e dos canais de potássio dependentes de voltagem e de cálcio – ao nível dos vasos mais calibrosos. O seu efeito vasodilatador nos leitos arterial, venoso e coronário foi demonstrado tanto farmacológica como electrofisiologicamente. Reduz a pré e a pós-carga e aumenta o fornecimento de oxigénio ao miocárdio.^{29, 30, 31}

Abertura dos canais de potássio nas mitocôndrias

Protege os miócitos da lesão mediada pelo efeito de isquémia-reperfusão ao abrir os canais de potássio dependentes de ATP nas mitocôndrias, prevenindo e limitando a apoptose miocitária em situações de agressão (IC aguda ou crónica).³²

Farmacocinética

O levosimendan sofre intensa metabolização previamente à sua eliminação do organismo. Conjuga-se com o glutatião para formar metabolitos inactivos, sendo esta a via de metabolização principal.³³ Pode também ser metabolizado ao nível do intestino (com envolvimento da flora intestinal), dando origem a um metabolito intermédio, o OR-1855, que por sua vez é acetilado para formar outro metabolito, o OR-1896; este último é activo, possuindo propriedades hemodinâmicas e farmacológicas semelhantes às da molécula original.³¹ A maior parte do levosimendan é excretado, na forma conjugada, na urina e nas fezes.

Apresenta elevada taxa de ligação às proteínas plasmáticas, e a sua concentração plasmática é proporcional à dose administrada.

A semi-vida de eliminação é de cerca de uma hora, e desaparece rapidamente de circulação após a interrupção da perfusão. A semi-vida de eliminação do OR-1896 é de cerca de 80 horas.³⁴

Não foram encontradas diferenças farmacocinéticas determinadas pela idade, pelo sexo ou pela origem étnica.

Verifica-se um aumento de 1.5 vezes da semi-vida do metabolito OR-1896 em casos de insuficiência hepática ligeira, insuficiência renal grave e hemodiálise crónica; a semi-vida da molécula original permanece constante.^{35,}

36

Em doentes com IC submetidos a cirurgia cardíaca, verifica-se um atraso na formação dos metabolitos OR-1855 e OR-1896, com picos de concentração mais tardios, que pode estar relacionado com a redução da flora bacteriana intestinal, pelo jejum ou pela antibioticoterapia.³⁷

Não existe evidência de interferência do citocromo P450 no metabolismo do levosimendan ou do OR-1896. Não se documentaram interacções farmacológicas – varfarina, captopril, carvedilol, mononitrato de isossorbido, álcool - com repercussão farmacocinética ou clínica.

Farmacodinâmica

O levosimendan provoca aumento do débito cardíaco, do volume sistólico e da frequência cardíaca, e provoca diminuição da pressão de encravamento da artéria pulmonar, da pressão arterial média sistémica e pulmonar, da pressão média na aurícula direita e da resistência periférica total. Estes efeitos são dependentes de dose, demoram poucos minutos a manifestar-se, podem prolongar-se durante vários dias graças à formação do metabolito activo OR-1896, e não se produzem nem à custa do desenvolvimento de tolerância nem do aumento do consumo energético por parte do coração, o que foi demonstrado através de estudos com utilização de tomografia com emissão de positrões.^{38, 39}

Foi demonstrado que a função diastólica não se deteriora com o uso do fármaco, e que, pelo contrário, pode até sofrer ligeira melhoria.⁴⁰

Foi também documentado efeito benéfico ao nível da melhoria da função segmentar do miocárdio “atorado” por enfarte agudo, tratado com revascularização percutânea bem sucedida.⁴¹

ENSAIOS CLÍNICOS

O levosimendan foi já amplamente estudado em diversos ensaios clínicos, que englobaram no total cerca de 3500 doentes, com largas diferenças no que se refere ao modo de selecção e nas doses de carga e manutenção aplicadas. Nos estudos mais antigos – LIDO, RUSSLAN e CASINO – foi demonstrada uma vantagem na utilização do levosimendan na abordagem da IC aguda, em termos de mortalidade, quando comparado com placebo ou dobutamina. Estudos mais recentes – REVIVE e SURVIVE – não confirmaram os primeiros dados, não tendo sido documentado benefício em termos de sobrevida.

Estudo para avaliação da dose

O intervalo terapêutico do levosimendan foi avaliado num estudo controlado, randomizado e duplamente cego, que incluiu 151 doentes com insuficiência cardíaca crónica estável (classe III NYHA) por cardiopatia isquémica, submetidos a uma perfusão de 24 horas com doses de 0.05 a 0.6 µg/kg/min.⁴²

Estudo para escalonamento da dose

Foi estudado o escalonamento da dose, a manutenção e a suspensão do levosimendan num estudo controlado, randomizado e duplamente cego, que incluiu 146 doentes internados por IC descompensada (classe III ou IV NYHA) por cardiopatia isquémica ou cardiomiopatia dilatada. Foram submetidos a perfusão com doses de 0.1 a 0.4 µg/kg/min. Nas primeiras 6 horas, doses sucessivamente maiores foram comparadas com placebo. Entre as 6 e as 24 horas, os doentes do braço do levosimendan (n=98) mantiveram a perfusão.

Após 24 horas, estes últimos foram aleatoriamente divididos em dois braços; num dos grupos, manteve-se a perfusão de levosimendan por mais 24 horas; no outro braço os doentes receberam placebo pelo mesmo tempo.⁴³

Estudo LIDO

O levosimendan foi comparado com a dobutamina num estudo multicêntrico, randomizado e duplamente cego, envolvendo 203 doentes com IC por qualquer causa, com baixo débito, que necessitaram de suporte inotrópico e que foram submetidos a monitorização hemodinâmica invasiva. Os doentes apresentavam FE $\leq 35\%$, índice cardíaco < 2.5 l/min/m² e pressão de encravamento da artéria pulmonar > 15 mmHg. Os doentes tratados com levosimendan, receberam uma dose de carga de 24 $\mu\text{g/kg}$, seguida de perfusão de 24 horas, com doses de 0.1 a 0.2 $\mu\text{g/kg/min}$. Os doentes tratados com dobutamina receberam uma perfusão de 5-10 $\mu\text{g/kg/min}$, também durante 24 horas. A IC era de causa isquémica em 47% dos doentes, e de causa idiopática (miocardiopatia dilatada) em 47% dos casos. Os critérios de exclusão incluíram pressão arterial sistólica < 90 mmHg e frequência cardíaca > 120 bpm. Para o *end-point* primário, interessava documentar melhoria do perfil hemodinâmico: aumento de débito cardíaco em pelo menos 30%, e diminuição simultânea da pressão de encravamento da artéria pulmonar de pelo menos 25%, num prazo de 24 horas.⁴⁴

Estudo RUSSLAN

A segurança do fármaco foi avaliada neste estudo randomizado e duplamente cego, contra placebo, que incluiu 504 doentes com necessidade de suporte inotrópico por falência ventricular esquerda decorrente de EAM, dentro dos 5 primeiros dias após esse evento. Os doentes tratados com levosimendan receberam entre 0.1 e 0.4 $\mu\text{g/kg/min}$ em perfusão de 6 horas.⁴⁵

Estudo CASINO

O estudo CASINO incluiu doentes com IC descompensada em classe IV NYHA, com FE < 35%, e destinava-se a comparar a segurança e eficácia do levosimendan às da dobutamina e de placebo. Os doentes tratados com levosimendan receberam uma dose de carga de 16 µg/kg seguida de uma perfusão de 0.2 µg/kg/min durante 24 horas. Os doentes tratados com dobutamina receberam uma perfusão a 10 µg/kg/min. Desenhado inicialmente para incluir 600 doentes, foi precocemente interrompido pelo facto de avaliações intercalares terem permitido constatar um claro benefício sobre a mortalidade. Acabou por contar com a participação de 299 doentes.⁴⁶

Estudos REVIVE

O REVIVE I e o REVIVE II, estudos americanos randomizados e duplamente cegos, destinaram-se a avaliar a eficácia do levosimendan na regressão dos sintomas de IC, em comparação com placebo. A todos os doentes foi também aplicada a terapêutica convencional. O primeiro incluiu 100 doentes, estabelecendo *end-points* clínicos. O segundo integrou 600 doentes sem melhoria clínica após terapêutica vasodilatadora e diurética. A dose administrada variou entre 0.1 e 0.2 µg/kg/min, em perfusão de 24 horas (após dose de carga de 6-12 µg/kg/min durante 10 minutos). Dos critérios de inclusão faziam parte doentes internados por IC aguda, com documentação prévia (pelo menos um ano) de FE reduzida ($\leq 35\%$) e dispneia em repouso. Os critérios de exclusão incluíram obstrução grave da câmara de saída do ventrículo esquerdo, choque cardiogénico, necessidade de ventilação mecânica, pressão arterial sistólica < 90 mmHg e frequência cardíaca > 120 bpm.^{47, 48}

Estudo SURVIVE

Estudo multi-cêntrico, duplamente cego e randomizado, que pretendeu comparar o levosimendan com a dobutamina. Envolveu 1327 doentes com falência cardíaca grave, sem resposta satisfatória após terapêutica vasodilatadora e diurética. Os critérios de inclusão foram semelhantes aos dos REVIVE II, mas foram também incluídos doentes com disfunção sistólica de

novo, e doentes com necessidade de ventilação mecânica. A maioria foi incluída por apresentar dispneia em repouso. Os doentes tratados com levosimendan foram submetidos a 24 horas de perfusão com doses entre 0.1 e 0.2 µg/kg/min, após um bólus de 12 µg/kg.⁴⁹

RESULTADOS CLÍNICOS

Perfil hemodinâmico

O levosimendan provoca aumento do débito cardíaco, do volume sistólico e da frequência cardíaca, reduzindo a pressão capilar pulmonar, a pressão arterial média sistémica e pulmonar, a pressão na aurícula direita e a resistência periférica. Os efeitos são detectados rapidamente após o início da instituição da perfusão; não se documentou instalação de tolerância, mesmo com uma perfusão com 48 horas de duração. Os efeitos hemodinâmicos persistem ao longo de vários dias, graças à formação do metabolito activo OR-1896. Quando comparado com a dobutamina, verifica-se que provoca um incremento ligeiramente superior no débito cardíaco e uma redução muito mais significativa da pressão capilar pulmonar. Ao contrário da dobutamina, não é afectado por terapêutica concomitante com β-bloqueantes.^{38, 42, 44, 50}

Sintomas

Nos estudos de escalonamento e suspensão, constatou-se um maior número de casos com melhoria da dispneia com a administração do levosimendan quando comparado com placebo.⁴³

No estudo LIDO, não se verificou diferença estatisticamente significativa na melhoria da dispneia ou da fadiga, entre o levosimendan ou a dobutamina.⁴⁴

No estudo REVIVE II, documentou-se melhoria significativa dos sintomas, quando comparado com placebo. Neste estudo, o endpoint primário consistiu num conjunto de pontos que atestavam evolução dos sinais e dos sintomas apresentados pelo doente após o início do tratamento. Constataram-

se mais casos de melhoria e menos casos de agravamento, quando comparado com placebo.⁴⁷

Neurohormonas

Os péptido natriuréticos constituem marcadores úteis para o diagnóstico e monitorização da evolução da IC. Vários estudos haviam já apontado para uma redução rápida e sustentada dos níveis plasmáticos dos péptidos natriuréticos associada ao levosimendan, Esses dados foram confirmados pelos resultados dos estudos SURVIVE e REVIVE II, que demonstraram uma redução do NT-proBNP plasmático, mantida até 5 dias após o início da terapêutica.^{38, 47, 49}

Segurança

O levosimendan está contra-indicado em casos de hipotensão e taquicardia importantes, em casos de obstrução mecânica à ejeção ou ao enchimento ventricular esquerdo, em casos de insuficiência hepática grave e de insuficiência renal com depuração de creatinina < 30 mL/min.

No ensaio REVIVE II, 53% dos doentes manifestaram reacções adversas; esta proporção foi de 18% no SURVIVE. A partir dos dados fornecidos por estes estudos, conclui-se que a associação do levosimendan com hipotensão é mais frequente quando comparado com placebo, mas menos frequente quando comparado com a dobutamina. Quando comparado com placebo e com dobutamina, está associado a maior número de casos de fibrilhação auricular. Está também associado a maior número de casos de taquicardia ventricular que o placebo, e com frequência semelhante à dobutamina. O uso de levosimendan pode estar na origem de desvios analíticos apenas modestos, nomeadamente descida da hemoglobina e do hematócrito, e dos níveis séricos de potássio.⁴⁹

A análise dos diversos ensaios permite concluir que para além da hipotensão e da taquicardia ventricular, o levosimendan associa-se muito frequentemente a cefaleia. Outros efeitos adversos comuns, mas menos frequentes, incluem insónia, tonturas e sintomas gastrintestinais.

Internamentos

Os dados do ensaio LIDO, demonstram um impacto positivo do levosimendan na redução das hospitalizações, quando comparado com a dobutamina. Em média, os doentes tratados com levosimendan permaneceram 157 dias em ambulatório (e com vida), enquanto que esse valor para os doentes tratados com dobutamina foi de 133 dias.⁴⁴

No ensaio REVIVE II, o número médio de dias de internamento do grupo levosimendan foi de 7.0, quase dois dias a menos em média que o grupo placebo (8.9). No grupo levosimendan, registou-se também maior número de altas dentro dos primeiros 5 dias, e menor número de internamentos prolongados.⁴⁷

A meta-análise por Landoni et al concluiu que o uso de levosimendan está associado a uma redução média do internamento de 1.59 dias.⁵¹

Mortalidade

A mortalidade aos 31 dias foi definida como *end-point* secundário no ensaio LIDO, e foi posteriormente também avaliada ao fim de 180 dias. Os resultados mostraram um efeito benéfico e estatisticamente significativo na mortalidade por parte do levosimendan, quando comparado com a dobutamina. Ao fim de 31 dias, a mortalidade para os doentes do braço levosimendan foi de 8% e para os doentes do braço dobutamina foi de 17%. Ao fim de 180 dias, esses valores foram de 26% e de 38% respectivamente.⁴⁴

No ensaio RUSSLAN, foi avaliado o impacto na mortalidade do levosimendan quando comparado com placebo. A taxa de mortalidade ao fim de 14 dias nos doentes tratados com o fármaco foi de 12%, enquanto a dos doentes tratados com placebo foi de 20%. No entanto, verificou-se uma ligeira atenuação desta diferença quando se estende a análise aos 180 dias: 23 vs 31% respectivamente.⁴⁵

Pelos dados fornecidos pelo CASINO, verificou-se um efeito claramente positivo por parte do levosimendan sobre a mortalidade. Ao primeiro mês, esteve associado a uma taxa de mortalidade de 6.1%. A dobutamina pareceu

apresentar um efeito deletério, com uma taxa de mortalidade de 12.8%, significativamente superior ao placebo – 8.2%. A avaliação efectuada ao fim de seis meses confirmou esta tendência e com significado estatístico, com valores de 15.3% para o levosimendan, de 39.6% para a dobutamina e de 24.7% para o placebo.

O ensaio REVIVE II não demonstrou diferença estatisticamente significativa na mortalidade aos 90 dias, entre os doentes tratados com levosimendan e os doentes tratados com placebo: 15 vs 12% respectivamente. Os dados do estudo REVIVE II demonstraram uma redução importante do perfil tensional por parte do levosimendan quando comparado com placebo. Concluiu-se também que valores basais de pressão arterial sistólica (PAS) < 100mmHg e de pressão arterial diastólica (PAD) < 60mmHg estão associados a maior mortalidade. Nestes casos a taxa de mortalidade foi de 27% para o levosimendan, enquanto que para o placebo foi de 16%. Se se considerar uma PAS > 100 mmHg e uma PAD > 60 mmHg, verifica-se uma inversão deste resultado, com uma taxa de mortalidade de 8 e de 9% respectivamente.^{47, 52}

O ensaio SURVIVE também não permitiu concluir que houvesse uma diferença com relevo estatístico na taxa de mortalidade, aos 180 dias, entre o levosimendan – 26% - e a dobutamina -28%. No entanto, se se tiver em conta uma história progressiva de IC crónica (ou seja, um episódio agudo de descompensação) ou o uso concomitante de β -bloqueantes, a taxa de mortalidade foi significativamente menor para o levosimendan.^{49, 53}

Têm sido fornecidos mais dados sobre o impacto na mortalidade através da publicação de diversos estudos independentes, a juntar aqueles retirados dos grandes ensaios. Uma meta-análise recente, por Landoni et al., que incluiu 4100 doentes participantes em 23 estudos randomizados, em contexto cardiológico (não-cirúrgico) demonstrou redução significativa da mortalidade nos doentes tratados com levosimendan quando comparado com o grupo de controlo: 20.0 vs 25.6% respectivamente. Os efeitos sobre a mortalidade são mais evidentes quando o fármaco é administrado a uma perfusão ≤ 0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$; esta conclusão vai de encontro à constatação de que se regista aumento significativo de casos de hipotensão associados a perfusões de maior velocidade e à administração da dose de carga.⁵¹

Farmacoeconomia

O elevado custo do levosimendan tem levantado alguma resistência à sua aplicação. O custo médio de uma perfusão de 24 horas é de cerca de 800 euros, um valor muito superior ao custo da dobutamina, em quantidades semelhantes. Algumas reflexões sobre o custo-efectividade do fármaco foram já apresentadas, com especial incidência ao nível do impacto na sobrevida, no tempo de hospitalização e no número de reinternamentos.

A partir da análise dos dados fornecidos pelo ensaio LIDO, concluiu-se que os doentes tratados com levosimendan mantiveram-se vivos por mais tempo, e permaneceram mais tempo em ambulatório, do que aqueles tratados com dobutamina, ao fim de 180 dias de terapêutica. O impacto na sobrevida aos 6 meses foi de 0.0265 anos de vida ganhos (LYG), com uma projecção total de 0.35 LYG. Estimou-se assim que o custo adicional do levosimendan por ano de vida salva (LYS) é relativamente baixo quando comparado com outras intervenções já bem estabelecidas - 3205€/ LYS.

A análise económica dos ensaios SURVIVE e REVIVE II pode ter em conta as diferenças encontradas na mortalidade quando se considera toda a população tratada ou apenas os doentes com pressão arterial sistólica ≥ 100 mmHg e pressão arterial diastólica ≥ 60 mmHg. Nestes ensaios, dependendo da população escolhida, o tempo médio da primeira hospitalização foi reduzido em 7-46 horas. No REVIVE II, o tempo de permanência na unidade de cuidados intensivos do grupo levosimendan foi reduzido em 8 horas, representando um turno de trabalho a menos. Com o uso do levosimendan, o tempo de hospitalização total média, para os dois ensaios, ao longo dos 180 dias de seguimento, foi reduzido entre 12 e 22 horas.^{52, 54}

Os custos totais dos cuidados hospitalares do grupo levosimendan foram ligeiramente superiores no LIDO e no SURVIVE, quando comparados com os da terapêutica convencional (em euros, 12853 vs 12728 e 5396 vs 5275, respectivamente). Já no REVIVE II, os custos foram significativamente mais pequenos para o grupo levosimendan (em dólares americanos, 23073 vs 26068).

Uma avaliação por Landoni et al., que incluiu todos os 17 estudos que reportam o tempo de internamento, concluiu que o levosimendan se associa a

uma redução média de 1.31 dias de hospitalização.⁵¹ Maharaj e Metaxa avaliaram 8 estudos com utilização do levosimendan após revascularização coronária e concluíram uma redução de significativa no tempo de hospitalização, 26 horas.⁵⁵ Fedele et al., a partir da análise dos dados de doentes tratados para IC aguda, recolhidos a partir de um único centro italiano, concluiu que o custo de tratamento per-capita com levosimendan foi 79€ mais caro no primeiro internamento, mas 280€ mais barato se se tiver em conta os re-internamentos. O tempo de hospitalização médio foi de 12.1 dias para o grupo levosimendan e de 13.6 dias para o grupo de controlo. No grupo levosimendan, verificou-se menor número de re-internamentos ao fim de um ano e menor número de óbitos ao fim de um mês (7.6 vs 14.3% e 2.1 vs 6.9%, respectivamente).⁵⁶

Uma selecção criteriosa dos doentes e do tempo de actuação é fundamental quando se considera o uso do levosimendan; a sua utilização como terapêutica de última recurso, em contexto de falência orgânica já irreversível, pode comprometer significativamente algum benefício adicional. Tendo em conta estas limitações, os dados apontam para uma relação custo-benefício pelo menos não desfavorável, como alternativa terapêutica a medidas convencionais na IC aguda.

O LEVOSIMENDAN NA PRÁTICA CLÍNICA DIÁRIA

Existem alguns estudos observacionais e com “open-label” que documentam a aplicabilidade do levosimendan na prática clínica diária.

Um trabalho brasileiro com participação de 182 doentes com IC descompensada, sob terapêutica convencional e nalguns casos já com suporte inotrópico prévio mal-sucedido, verificou que o levosimendan se associou a uma resposta clínica favorável: 76.4% dos doentes apresentaram melhoria da dispneia e dos sinais auscultatórios de congestão pulmonar. Este resultado foi ainda melhor, no subgrupo de doentes sob β -bloqueante: 83.3%.⁵⁷

O estudo PORTLAND⁵⁸ é um estudo prospectivo e multi-cêntrico realizado em Portugal, destinando a avaliar a eficácia e a segurança do

levosimendan na prática clínica diária, em doentes com IC aguda sistólica. Foram admitidos doentes internados, sob terapêutica otimizada, com IC classe III ou IV NYHA, com FE \leq 40% e manifestações de descompensação susceptível de suporte inotrópico. Os critérios de exclusão incluíram choque ou hipotensão grave (pressão arterial sistólica $<$ 85%), taquidistritmia não controlada, obstrução mecânica do enchimento ou da ejeção ventricular, insuficiência renal grave de causa não pré-renal, ou insuficiência ou dano hepáticos importantes. Os doentes foram submetidos a uma dose de carga (12 μ g/kg) e perfusão contínua durante 24 horas. Os *Endpoints* primários consistiram na apreciação da proporção de doentes que beneficiaram do tratamento com levosimendan de forma eficaz e segura, 24 horas após a instituição da perfusão, e apreciação da proporção de doentes em que essa segurança e eficácia se manteve 5 dias após o início do tratamento. A eficácia clínica foi avaliada através de um sistema de pontuação com inclusão de oito parâmetros, dois subjectivos e seis objectivos, incluindo evolução da classe funcional NYHA, do peso corporal, da congestão pulmonar ou da creatinina sérica. Foram também avaliados a tolerabilidade, segurança (ocorrência de reacções adversas) e número e a duração dos reinternamentos por IC nos seis meses seguintes (comparados com os seis meses anteriores ao tratamento).

Foram incluídos 129 doentes; a dose de carga foi excluída em 35% dos casos. Foi possível alcançar o *endpoint* primário às 24 horas em 104 doentes (80.6%), e aos 5 dias em 102 doentes (79.7%). As doses de manutenção usadas foram de 0.05 (16%), 0.1 (71%) e 0.2 μ g/kg/min (13%). Nas primeiras 24 horas, verificou-se um rápido aumento da diurese, mesmo em doentes previamente oligúricos (volume urinário médio: 2512 \pm 1107 mL); verificou-se também um efeito positivo sobre a função renal, com diminuição dos valores da creatinina sérica, às 24 horas e aos 5 dias. 76% dos doentes que se encontravam sob terapêutica inotrópica (n=25) no início do tratamento, deixaram de necessitar deste suporte às 24 horas. Apenas 6% dos doentes apresentou reacções adversas graves (sobretudo hipotensão grave), não completando a perfusão de 24 horas. Constatou-se também um efeito benéfico e com significado estatístico sobre o número e a duração dos reinternamentos por IC, quando comparados com os seis meses anteriores ao tratamento.

Os dados fornecidos por estes estudos observacionais apontam para a possibilidade de uma utilização eficaz e segura do levosimendan na prática clínica diária.

APLICAÇÃO NOUTROS CONTEXTOS CLÍNICOS

Cirurgia Cardíaca

A disfunção cardíaca aguda no período peri-operatório é um evento que ocorre em mais de 20% dos doentes submetidos a cirurgia cardíaca, sem no entanto se enquadrar nos critérios de IC aguda. É fundamental preservar ao máximo, e com recurso a medidas agressivas se necessário, a função cardíaca, e detectar precocemente os mecanismos envolvidos no desenvolvimento de disfunção. Deve-se procurar: atingir um estado euolémico com administração de colóides ou de cristalóides; corrigir a hipotensão induzida por vasoplegia, com recurso à noradrenalina; compensar a disfunção cardíaca, com recurso a inotrópicos (classicamente, a adrenalina, a dobutamina ou a milrinona). Em casos de suspeita de hipoperfusão coronária, o balão intra-aórtico pode também ser útil. No entanto, o benefício da utilização de aminas inotrópicas e vasopressoras em contexto peri-operatório permanece uma questão controversa e ainda insuficientemente fundamentada, e a utilização do balão intra-aórtico está associada a muitas complicações, tais como a lesão ou perfuração aórtica, embolização periférica, isquémia do membro ou isquémia visceral.⁵⁹

Existem dados recentes que favorecem a utilização do levosimendan nestas situações, e este apresenta potencial para se tornar o fármaco de eleição quando se pretende efeito inotrópico no peri-operatório de doentes submetidos a cirurgia cardíaca.

Os dados disponíveis sugerem que o levosimendan é superior aos inotrópicos tradicionais, na medida em que permite uma melhoria sustentada

do perfil hemodinâmico, diminuiu o dano miocárdico e reduz o número de dias de internamento.

O fabricante do produto conduziu quatro estudos com utilização de levosimendan na cirurgia cardíaca.

Num desses ensaios, o levosimendan foi administrado durante 6 horas em doses de 0.2 a 0.3 µg/kg/min após uma impregnação inicial, nos pós-operatório de 18 doentes submetidos a revascularização cirúrgica, e com boa função cardíaca. Quando comparado com placebo, verificou-se, de forma significativa, um aumento do débito cardíaco e do volume sistólico, e redução da resistência vascular periférica. Não se registaram eventos disrítmicos. Ambas as dosagens foram eficazes, mas a mais alta associou-se a mais casos de hipotensão.⁶⁰

Noutros dois ensaios contra placebo, foi utilizado o levosimendan em bólus, numa ou em duas administrações de 24 µg/kg ou 8+24 µg/kg, a doentes no pós-operatório de cirurgia de revascularização, provocando um aumento transitório do débito cardíaco e redução das resistências vasculares sistémica e pulmonar.⁶¹

Foi comparado com placebo num estudo randomizado e duplamente cego de 60 doentes com doença arterial coronária de três vasos e FE < 50%. Foi administrado em bólus de 12 µg/kg (logo após a indução anestésica) seguido de perfusão de 0.2 µg/kg/min durante 24 horas. O desmame do bypass cardiopulmonar foi mais bem sucedido (maior número de casos de sucesso na 1ª tentativa) no grupo de doentes que receberam levosimendan. Associou-se também a menores níveis de lactato e troponina T, indiciando melhor perfusão tecidual e menor lesão miocárdica.³⁷

Outros estudos independentes contribuíram com dados para o papel do levosimendan na cirurgia cardíaca.

Foi comparado com a milrinona num estudo randomizado e cego, em doentes submetidos a cirurgia electiva com bypass cardiopulmonar e FE < 30%, com perfusões administradas durante a cirurgia (o levosimendan foi administrado numa dose baixa – 0.1 µg/kg/min, sem dose de carga). Os efeitos sobre o volume sistólico foram semelhantes nas primeiras horas da cirurgia e após o fim do bypass cardiopulmonar, mas foram melhores para o

levosimendan às 12, 24 e 48 horas após a chegada do doente à unidade de cuidados intensivos. A mortalidade foi mais elevada entre os doentes que receberam milrinona.⁶²

Levin et al, publicou um estudo randomizado, que incluiu doentes que desenvolveram síndrome de baixo débito cardíaco (pressão em cunha capilar pulmonar ≥ 16 mmHg, índice cardíaco < 2.2 l/min/m² e saturação venosa $< 60\%$) no pós-operatório, e que comparou o levosimendan com a dobutamina. Foram avaliadas 1004 cirurgias, e o referido síndrome foi diagnosticado em 137 casos. O levosimendan evidenciou um efeito superior sobre o índice cardíaco e sobre a saturação venosa, menor necessidade de utilização de outro fármaco inotrópico, de um fármaco vasopressor ou de balão intra-aórtico. A mortalidade e o tempo de internamento na unidade de cuidados intensivos foram significativamente inferiores para o levosimendan.⁶³

Uma meta-análise publicada por Zangrillo e tal. com avaliação de 139 doentes cirúrgicos incluídos em 5 estudos randomizados demonstrou aumento menos acentuado da troponina após a intervenção.⁶⁴

Landoni et al. publicou uma meta-análise publicou uma meta-análise com 440 doentes submetidos a cirurgia cardíaca. O levosimendan associou-se a menor mortalidade que os doentes de controlo, e associou-se também a menor número de casos pós-operatórios de EAM, fibrilhação auricular, e lesão renal aguda.⁶⁵

Outra meta-análise, realizada por Maharaj e Metaxa, associou o levosimendan a menor mortalidade após cirurgia de revascularização coronária – dados recolhidos a partir de 17 estudos e de 729 doentes. Verificou-se também menor tempo de internamento na unidade de cuidados intensivos, menor número de casos de fibrilhação auricular e menor elevação de troponina.⁵⁵

A meta-análise mais recente e abrangente com avaliação do impacto do levosimendan na mortalidade foi publicada por Landoni et al. Incluiu 1233 de 17 estudos diferentes; verifica-se menor taxa de mortalidade para o levosimendan comparativamente ao braço de controlo, com uma diferença que é significativamente estatística.⁵¹

Alguns estudos prospectivos de pequena dimensão sugerem que a utilização profilática do levosimendan é segura e eficaz na optimização perioperatória de doentes com IC estabelecida e submetidos a cirurgia não-cardíaca electiva não-cardíaca.

Insuficiência cardíaca crónica

Certos doentes com IC crónica apresentam uma resposta débil à terapêutica médica optimizada, com rápida recorrência de sintomas ou com ausência completa de regressão dos mesmos. Mantêm-se sintomáticos em repouso ou com a mínima actividade, apresentam fadiga extrema, intolerância para qualquer actividade diária, requerem internamentos por descompensação com frequência e podem exhibir caquécia cardíaca. Considera-se que estes doentes apresentam uma IC refractária; durante os internamentos hospitalares, recebem muitas vezes tratamento com inotrópicos e vasodilatadores, de forma a melhorar a performance cardíaca e aumentar a diurese. Nestes casos o levosimendan pode apresentar vantagem sobre a dobutamina (e a milrinona), uma vez que: apresenta efeito hemodinâmico, neurohormonal e sintomático benéfico (já anteriormente caracterizado); não aumenta o cálcio intracelular e portanto, não aumenta a necessidade de oxigénio nem a propensão disrítmica; apresenta um efeito mais prolongado (graças à formação do metabolito activo); não é afectado pela terapêutica com β -bloqueante; tem efeito benéfico sobre a função renal e a perfusão orgânica. Os dados da literatura apontam para uma diminuição da mortalidade nos casos de IC aguda, quando comparado com a dobutamina ou placebo.⁶⁶

Alguns estudos independentes e de pequena escala foram publicados, nos quais se procedeu à administração do levosimendan de forma repetida na IC crónica num estágio avançado.

Um trabalho publicado por Nanas et al. revelou um efeito benéfico no prolongamento da sobrevivência em doentes com IC crónica classe IV NYHA que receberam perfusões intermitentes de levosimendan (n=18). Esses doentes haviam recebido já uma dose inicial de dobutamina e de levosimendan (perfusão de 24 + 24 horas), tendo recebido posteriormente perfusões

intermitentes, de duas em duas semanas; a dose usada foi de 0.2 µg/kg/min. Os dados foram comparados com aqueles fornecidos de doentes que nas mesmas circunstâncias receberam perfusões intermitentes de dobutamina. 177

Mavrogeni et al. realizou um estudo que incluiu 50 doentes com IC classe III ou IV NYHA sob terapêutica médica otimizada. A metade dos doentes foi administrada uma perfusão mensal de levosimendan (24 horas, a 0.1-0.2 µg/kg/min), durante seis meses. Verificou-se que esse grupo apresentou maior número de casos de melhoria dos sintomas (65 vs 20%), de aumento da FE e uma taxa de mortalidade inferior (2 vs 8 doentes).⁶⁷

Parle et al. registou uma melhoria significativa da classe funcional e dos níveis séricos de péptidos natriuréticos em 44 doentes com IC e disfunção sistólica, que receberam perfusões consecutivas de levosimendan. No entanto, as doses utilizadas neste trabalho e o número de administrações sofreu uma variação considerável, e não foi usado um grupo de controlo, o que dificulta a interpretação dos resultados. O fármaco foi, na generalidade, bem tolerado.⁶⁸

Um estudo randomizado e contra placebo efectuado em 25 doentes com IC crónica descompensada, conduzido por Parissis et al., revelou diminuição significativa nos volumes tele-sistólico e tele-diafólico, bem como aumento da FE, associados a 5 perfusões de levosimendan (bólus 6 µg/kg/min, seguido de 0.1 µg/kg/min) de três em três semanas. Verificou-se também uma descida significativa dos níveis de péptidos natriuréticos, proteína C-reactiva e de interleucina-6 neste grupo.⁶⁹

Os efeitos da utilização da dobutamina, do levosimendan e de uma combinação de ambos foram avaliados num estudo que incluiu 63 doentes submetidos a uma perfusão semanal de 6 horas durante seis meses. Os doentes foram divididos de forma igual pelos três grupos; a dose usada para o levosimendan foi de 0.3 µg/kg/min, quando utilizado sozinho, e de 0.2 µg/kg/min, quando usado em combinação com a dobutamina. A sobrevida aos seis meses foi superior no grupo levosimendan - 80%. A sobrevida no grupo dobutamina foi de 48% e no grupo combinado foi de 43%.⁷⁰

O LevoRep (Altenberger et al.) 183, é um estudo multicêntrico, randomizado, contra placebo, com participação de 120 doentes que receberam perfusões de 6 horas de levosimendan a 0.2 µg/kg/min, duas vezes por

semana, durante seis semanas. Os resultados foram apresentados em Maio de 2013 no *Heart Failure Congress* em Lisboa. Foram alcançados os *end-points* secundários, com comprovação da segurança do fármaco em ambulatório e aumento do tempo livre de eventos em 50%. No entanto, não conseguiu demonstrar melhoria significativa na capacidade funcional nem na qualidade de vida – os *end-points* primários.

Choque cardiogénico

Nos ensaios iniciais, para o estabelecimento da dose e para a avaliação terapêutica na IC aguda, a existência de pressão arterial sistólica < 90 mmHg constituiu critério de exclusão. Posteriormente, o estudo observacional BELIEF demonstrou que os doentes com pressão arterial sistólica < 90 mmHg apresentam uma probabilidade quatro vezes inferior de responder ao levosimendan.⁵⁷

No entanto, dados fornecidos por alguns estudos independentes sugerem que a utilização do levosimendan no choque cardiogénico, quando associado a terapêutica adjuvante, tal como a noradrenalina ou o balão intra-aórtico, é aparentemente segura e tem uma repercussão hemodinâmica positiva, com manutenção de pressões de perfusão adequadas.

Delle Karth et al. publicou um estudo com inclusão de 10 doentes em choque cardiogénico após cirurgia cardíaca ou EAM, com revascularização mal sucedida. O levosimendan foi administrado a 0.1 µg/kg/min, após ter-se alcançado uma pressão arterial média > 65 mmHg, com optimização da volémia, colocação de balão intra-aórtico e utilização de noradrenalina. Verificou-se um aumento significativo do débito cardíaco, sendo possível descontinuar terapêutica adjuvante em 6 casos.⁷¹

Fuhrmann et al publicou um estudo comparando a utilização do levosimendan a um inibidor da fosfodiesterase III, a enoximona, no choque cardiogénico refractário por EAM, em 32 doentes já submetidos a revascularização e com colocação de balão intra-aórtico. Verificou-se que o levosimendan se associava a uma taxa de mortalidade significativamente

inferior aos 30 dias (69 vs 37%), bem como a menor disfunção orgânica, quando comparado com a enoximona.⁷²

Num trabalho não randomizado que incluiu 22 doentes por Christoph A et al., os resultados da utilização do levosimendan – bólus de 12 µg/kg mais perfusão de 24 horas a 0.1 µg/kg/min – demonstraram uma maior precocidade dos efeitos hemodinâmicos (aumento do índice cardíaco e diminuição da resistência vascular sistémica logo às 3 horas) quando comparados com os da utilização de balão intra-aórtico, no choque cardiogénico por EAM.⁷³

Outro trabalho, por Samimi-Fard et al., submeteu 22 doentes em choque cardiogénico após angioplastia coronária primária a perfusão de levosimendan (0.1 µg/kg/min) ou de dobutamina (5 µg/kg/min) durante 24 horas. O grupo levosimendan registou uma melhoria significativa dos parâmetros hemodinâmicos, invasivos e ecocardiográficos (melhoria da FE), quando comparado com o grupo dobutamina. No entanto, ao fim de um ano, o primeiro grupo registou maior número de óbitos (3 vs 1 doente).⁷⁴

O estudo efectuado por Omerovic et al., não randomizado, com 46 doentes tratados com levosimendan (em 2004-2005) e outros 48 doentes tratados sem este fármaco (em 2005-2006) não demonstrou qualquer efeito sobre a mortalidade, no casos de choque cardiogénico por EAM com elevação do segmento ST.⁷⁵

Estes e outros trabalhos publicados apontam para um benefício potencial do levosimendan como terapêutica adjuvante no choque cardiogénico, mas deve ainda assim ser usado com precaução em doentes com baixo perfil tensional de base e com elevado risco de hipotensão grave. Os dados disponíveis são referentes a poucos estudos de pequena escala, não permitindo retirar conclusões quanto ao seu efeito sobre a mortalidade, sobretudo quando comparado com a dobutamina.

Choque séptico

A utilização do levosimendan no choque séptico baseia-se no princípio de que pode potencialmente contrariar o efeito negativo que a sépsis possui sobre a capacidade de resposta dos receptores β às catecolaminas e sobre a sensibilidade dos miofilamentos ao cálcio. O mecanismo pelo qual a sépsis induz estas alterações não está ainda perfeitamente esclarecido, admitindo-se a intervenção de citocinas inflamatórias sobre a homeostasia do cálcio intracelular. Dados que apontam para uma indução de depressão miocárdica através da dessensibilização ao cálcio, foram já fornecidos por experiências conduzidas em modelos animais.⁷⁶ A perturbação nas vias de sinalização β -adrenérgicas simpáticas no miocárdio diminui o efeito das catecolaminas endógenas e exógenas. Por outro lado, o levosimendan pode ainda atenuar a resposta inflamatória e inibir a apoptose. Assim, parece existir uma vantagem teórica na aplicação de levosimendan, em relação ao uso da dobutamina. Existem contudo poucos dados na literatura que confirmem este benefício potencial: alguns casos clínicos e apenas três estudos randomizados.

Morelli et al. publicou dois estudos em que utiliza uma perfusão de 24 horas de levosimendan (0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) em doentes com choque séptico refractário. No primeiro⁷⁷, são incluídos 28 doentes com disfunção cardíaca, tratados com levosimendan (n=15) ou com dobutamina (n=13), após 48 horas de tratamento convencional (incluindo a própria dobutamina a 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$). A dobutamina não teve impacto sobre as variáveis hemodinâmicas sistémicas e regionais. O levosimendan, por seu turno, para a mesma pressão arterial média, provocou diminuição da pressão arterial média pulmonar e aumento do índice cardíaco; diminuiu o volume tele-diastólico e a concentração de lactato; aumentou a FE, o fluxo na mucosa gástrica, a depuração de creatinina e o débito urinário. Os resultados mostraram que o levosimendan melhora o perfil hemodinâmico sistémico e a perfusão regional, em condições em que a administração de dobutamina a uma dose de 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ já não é eficaz, podendo representar uma alternativa ao aumento da dose de dobutamina. O segundo trabalho⁷⁸ avaliou 35 doentes sépticos sob ventilação mecânica por síndrome de desconforto respiratório agudo que receberam perfusão de 24 horas de levosimendan (0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) ou placebo, e concluiu que a uma

pressão arterial média entre 70 e 80 mmHg (mantida com perfusão de noradrenalina) o levosimendan aumenta o índice cardíaco, a FE ventricular direita e a saturação venosa mista em oxigénio; diminui a pressão arterial pulmonar média, a resistência vascular pulmonar e o volume tele-sistólico do ventrículo direito.

Mais recentemente, um estudo randomizado, conduzido por Alhashemi et al., com inclusão de 42 doentes em choque séptico internados na unidade de cuidados intensivos, demonstrou uma diminuição na mortalidade quando ao suporte com noradrenalina se associa o levosimendan (em comparação com a dobutamina, 48% vs 62%).⁷⁹

Apesar das vantagens teóricas que o levosimendan apresenta nesta situação, como alternativa à dobutamina, e como adjuvante ao suporte vasopressor, o seu benefício carece ainda de conformação num estudo randomizado e controlado de larga escala.

CONCLUSÕES

A informação recolhida dos diversos ensaios clínicos realizados até à data, com inclusão de cerca de 3500 doentes, sugere que o levosimendan é um fármaco eficaz e bem tolerado; o seu efeito sobre o estado hemodinâmico foi amplamente documentado. Ao nível do ventrículo esquerdo, associa-se a um aumento consistente da função e a uma diminuição das pressões de enchimento, sem compromisso significativo em caso de terapêutica concomitante com β -bloqueante. Permite diminuir os valores dos péptidos natriuréticos e não está associado a desenvolvimento de tolerância nem a aumento do consumo energético por parte do miocárdio. Não está sujeito a variabilidade por idade, sexo ou etnia. Uma perfusão de 24 horas permite a formação do metabolito activo em quantidade suficiente para atingir níveis terapêuticos, que persistem por pelo menos uma semana.

Apesar destes benefícios comprovados, o seu efeito prognóstico permanece ainda duvidoso, com resultados variáveis entre os vários ensaios

realizados. Os ensaios mais antigos, demonstraram uma associação a uma menor taxa de mortalidade quando comparado com placebo (LIDO), com dobutamina (RUSSLAN), ou com ambos (CASINO). Esta conclusão foi desmentida pelos resultados dos dois ensaios mais recentes, e de maior escala, que não verificaram impacto com significado estatístico quando comparado com placebo (REVIVE II) ou com dobutamina (SURVIVE). O estudo SURVIVE permite, no entanto, concluir benefício na sobrevida no subgrupo de doentes que se encontravam sob β -bloqueante, e naqueles admitidos por IC crónica agudamente descompensada. Essa variabilidade pode ser explicada pelo facto de a IC aguda ser uma entidade complexa, com diversas causas e manifestações diferentes, e que carece classicamente de uma definição clara e consistente, o que limitou a homogeneização das populações seleccionadas para os ensaios clínicos. A abordagem terapêutica da IC aguda apresenta também muita variabilidade entre os vários centros. As primeiras linhas de orientação, por parte da Sociedade Europeia de Cardiologia, para a IC aguda, foram publicadas apenas em 2005, e deixam ainda assim a maior parte das decisões concretas ao critério dos clínicos. Em relação ao uso de fármacos inotrópicos, este deve estar reservado aos doentes com compromisso grave do débito cardíaco e da perfusão de órgãos vitais (doentes que estão, na maioria dos casos, hipotensos ou em choque). Há apenas referência a um potencial benefício teórico do levosimendan caso exista necessidade de contrariar o efeito da terapêutica com β -bloqueante; a dose de carga inicial que deve ser evitada no caso de pressão arterial sistólica < 90 mmHg.

A aplicação da dose de carga do levosimendan tem suscitado alguma controvérsia, e dificulta a interpretação dos resultados globais dos ensaios conduzidos, sobretudo em casos de elevado risco de hipotensão. Perante os resultados dos ensaios anteriores, a implementação da dose de carga foi incluída no protocolo do REVIVE II e SURVIVE. No primeiro, esteve associada a hipotensão significativa em metade dos doentes; no segundo, esteve associada a maior propensão para disritmias. Estes dois estudos incluíram doentes sintomáticos, refractários à terapêutica vasodilatadora e diurética, e que portanto apresentavam maior probabilidade de depleção do volume intravascular e maior risco de hipotensão. Por outro lado, não foi utilizada

monitorização hemodinâmica invasiva (cateterismo da artéria pulmonar), que assegurasse um estado de euvolemia previamente ao tratamento (em estudos mais antigos, este tipo de monitorização tinha sido utilizada). Um elevado risco de hipotensão, associado ao facto de estes dois estudos terem optado por doses de carga e manutenção mais elevadas, pode explicar os efeitos deletérios verificados sobre o perfil hemodinâmico e disrítico, não permitindo evidenciar qualquer benefício sobre a mortalidade. Para duas subpopulações específicas do SURVIVE é, no entanto, possível constatar um impacto positivo no prognóstico (em comparação com a dobutamina): doentes com IC crónica agudamente descompensada e doentes sob β -bloqueante. A recente meta-análise por Landoni et al., constata a existência de um benefício global do levosimendan sobre o placebo ou a dobutamina, mais pronunciado para doses de manutenção $\leq 0.1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$.

Assim, a leitura dos ensaios realizados, sugere que a documentação de um efeito inequívoco atribuível ao levosimendan só é possível após a optimização prévia de alguns parâmetros clínicos: a correcção efectiva do estado de hipovolemia que se instala frequentemente após instituição de terapêutica vasodilatadora e diurética agressiva (se necessário com recurso a aminas vasopressoras), a não administração do bólus inicial em doentes com elevado risco de resposta hipotensora ou a correcção antecipada de eventuais desvios electrolíticos.

Com base na evidência actual, o levosimendan está recomendando na IC crónica agudamente descompensada, nos casos refractários à terapêutica convencional, e em que se considera apropriada a instituição de suporte inotrópico. Recomenda-se o seguinte regime terapêutico: dose de carga (6-12 $\mu\text{g}/\text{kg}$ durante 10 minutos), apenas se for pretendido efeito imediato e na presença de pressão arterial sistólica (PAS) $> 100 \text{ mmHg}$; a dose de carga mais pequena (6 $\mu\text{g}/\text{kg}$) deve ser escolhida em casos de terapêutica concomitante com vasodilatadores ou inotrópicos; perfusão com duração de 24 horas e com dosagem individualizada – aconselha-se iniciar a $0.1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, com possibilidade aumentar para 0.2 ou diminuir para $0.05 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, consoante evolução clínica – *tabelas 1 e 2*. A resposta do doente deve ser aferida após a dose de carga, e entre 30 a 60 minutos após cada ajuste da

dosagem. A monitorização hemodinâmica, electrocardiográfica e do débito urinário deve ser mantida por 3 dias após o fim da perfusão; em casos de insuficiência renal ou hepática a monitorização deve manter-se por 5 dias, no mínimo.

À luz dos dados actuais, não é possível recomendar a utilização do levosimendan a todos os doentes com IC aguda. Tem, no entanto, a potencialidade de proporcionar rápida estabilidade hemodinâmica e melhoria clínica quando utilizado como terapêutica co-adjuvante, e quando se considera o início de suporte inotrópico. Os doentes que mais beneficiarão desta terapêutica apresentam descompensação aguda de IC crónica e baixo débito cardíaco, cumprem β -bloqueante e estão normotensos e euvolémicos.

Os dados sobre a utilização do levosimendan em contexto de cirurgia cardíaca sugerem uma superioridade sobre o uso dos inotrópicos convencionais.

Os dados referentes à sua aplicação na IC crónica estável “avançada”, através de repetidas administrações seriadas, não demonstraram ainda um impacto positivo na morbilidade ou na mortalidade.

RECOMENDAÇÕES CLÍNICAS

Indicação
IC crónica agudamente descompensada
PAS > 90 mmHg e PA média > 60 mmHg
Baixo débito e elevação das pressões de enchimento
Refractoriedade à terapêutica convencional - persistência de sintomas e débito urinário < 60mL/h

Previamente à administração	
Garantia do estado de euvolemia	aporte de volume, se necessário
	aminas vasopressoras: noradrenalina ou dopamina, necessário
Correcção de desvios electrolíticos	hipocaliémia e hipomagnesémia
Controlo de taquidisritmias	β -bloqueantes, amiodarona, se necessário

Dose de carga		
Apenas se for pretendido efeito hemodinâmico imediato		
Contra-indicada se a PAS é inferior a 100 mmHg, à excepção dos casos de edema pulmonar agudo (EPA)		
Duração de 10 minutos		
Dosagem (<i>tabelas 1 e 2</i>)	6 μ g/kg	PAS > 100 mmHg
		EPA com PAS 90-100 mmHg
	12 μ g/kg	EPA ou sobrecarga significativa com PAS > 100 mmHg

Perfusão contínua	
Duração de 24 horas	
Dosagem individualizada (<i>tabelas 1 e 2</i>)	iniciar a 0.1 μ g/kg/min
	ajuste da dosagem consoante evolução clínica e do perfil tensional – possibilidade de aumentar ou diminuir para 0.2 ou para 0.05 μ g/kg/min respectivamente

Vigilância	
Aferição da resposta clínica	após a dose de carga; entre 30 a 60 minutos após cada ajuste da dosagem
Monitorização hemodinâmica, electrocardiográfica e do débito urinário	durante três dias
	durante cinco dias em caso de insuficiência renal ou hepática significativa

Em caso de hipotensão (PAS < 80 mmHg) durante o tratamento		
Suspensão da perfusão		
Reavaliação ao fim de 10 minutos	PAS < 90 mmHg	aporte de volume aminas vasopressoras, se necessário
	PAS > 90 mmHg	reinício da perfusão com redução da dose

Outras indicações
IC aguda complicando EAM
IC aguda pós-cirurgia cardíaca
Condicionamento cardíaco pré-operatório (cirurgia não cardíaca) em doentes com IC crónica

Tabelas – velocidades de perfusão

Tabela 1 – velocidades de perfusão com preparação a 0.05 mg/mL

Peso corporal (kg)	Dose de carga (ml/h)		Perfusão contínua (ml/h)		
	6 µg/kg	12 µg/kg	0.05 µg/kg/min	0.1 µg/kg/min	0.2 µg/kg/min
40	29	58	2	5	10
50	36	72	3	6	12
60	43	86	4	7	14
70	50	101	4	8	17
80	58	115	5	10	19
90	65	130	5	11	22
100	72	144	6	12	24
110	79	158	7	13	26
120	86	173	7	14	29

Tabela 2 – velocidades de perfusão com preparação a 0.025 mg/mL

Peso corporal (kg)	Dose de carga (ml/h)		Perfusão contínua (ml/h)		
	6 µg/kg	12 µg/kg	0.05 µg/kg/min	0.1 µg/kg/min	0.2 µg/kg/min
40	58	115	5	10	19
50	72	144	6	12	24
60	86	173	7	14	29
70	101	202	8	17	34
80	115	230	10	19	38
90	130	259	11	22	43
100	144	288	12	24	48
110	158	317	13	26	53
120	173	346	14	29	58

BIBLIOGRAFIA

1. Dickstein K et al ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2008; 10:933-989.
2. Fonseca C. Diagnosis of heart failure in primary care. *Heart Fail Rev* 2006;11:95-107.
3. Kelder JC et al. The diagnostic value of physical examination and additional testing in primary care patients with suspected heart failure. *Circulation* 2011;124:2865-2873.
4. Hogg K et al. Heart failure with preserved left ventricular systolic function; epidemiology, clinical characteristics, and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:317-327.
5. Lam CS et al. Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2011;13:18-28.
6. McMurray JJ. Clinical practice. Systolic heart failure. *N Engl J Med* 2010; 362:228-238
7. Shah AM et al. In search of new therapeutic targets and strategies for heart failure: recent advances in basic science. *Lancet* 2011;378:704-712.
8. Stewart S et al. More "malignant" than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001;3:315-322
9. Jhund PS et al. Long-term trends in first hospitalization for heart failure and subsequent survival between 1986 and 2003: a population study of 5.1 million people. *Circulation* 2009;119:515-523
10. Dunlay SM et al. Hospitalizations after heart failure diagnosis a community perspective. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1695-1702
11. Park JH et al. Potentially detrimental cardiovascular effects of oxygen in patients with chronic left ventricular systolic dysfunction. *Heart* 2010;96:533-538
12. Felker GM et al. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* 2011;364:797-805
13. Cotter G et al. Randomised trial of high-dose isosorbide dinitrate plus low-dose furosemide plus low dose isosorbide dinitrate in severe pulmonary oedema. *Lancet*. 1998;351(9100):389-93

14. Nhoria A et al. Medical management of advanced heart failure. *JAMA*. 2002;287(5):628-40
15. Gray A et al. Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *N Eng J Med* 2008;(359):142-51
16. Sjauw KD et al. A systematic review and meta-analysis of intra-aortic balloon pump therapy in ST-elevation myocardial infarction: should we change the guidelines? *Eur Heart J* 2009;(30):459-68
17. Leier CV and Binkley PF. Parenteral inotropic support for advanced congestive heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 1998;41(3):207-24
18. Tanigawa T et al. Mechanism of preserved positive lusitropy by cAMP-dependent drugs in heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2000; 278(2):H313-20
19. Tacon C et al. Dobutamine for patients with severe heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Intensive Care Med*. 2011 DOI 10.1007/s00134-011-2435-6[Epub ahead of print]
20. Yano M et al. Effect of milrinone on left ventricular relaxation and Ca (2+) uptake function of cardiac sarcoplasmic reticulum. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2000;279(4):H1898-905.
21. Zangrillo A et al. Milrinone and mortality in adult cardiac surgery: a meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2011
22. Packer M et al. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. The PROMISE study research group. *N Engl J Med*. 1991;325(21):1468-75.
23. Lehtonen LA. Levosimendan; a parenteral calcium-sensitising drug with additional vasodilatory properties. *Expert Opin Investig Drugs*. 2001; 10(5):955-70
24. Papp Z et al. Pharmacological mechanisms contributing to the clinical efficacy of levosimendan. *Cardiovasc Drug Rev*. 2005;23(1):71-98
25. Loscalzo J et al. Basic biology of the cardiovascular system. In: Fauci AS et al. *Harrison's principles of internal medicine*. 17th ed. New York: McGraw Hill; 2008. p. 1365-71
26. Levijoki et al. Further evidence for the cardiac troponin C mediated calcium sensitization by levosimendan: structure-response and binding analysis with analogs of levosimendan. *J Mol Cell Cardiol*. 2000; 32(3):479-91

27. Haikala H et al. Troponin C-mediated calcium sensitization induced by levosimendan does not impair relaxation. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1995; 25(5):794-801
28. Haikala H and Linden IB Mechanisms of action of calcium sensitizing drug, levosimendan. *J Mol Cell Cardiol.* 1995; 27(9):1859-66
29. Pataricza J et al. Comparison of the vasorelaxing effect of cromakalim and the new inodilator, levosimendan, in human isolated portal vein. *J Pharm Pharmacol.* 2000; 52(2):213-7
30. Kaheinen P et al. Levosimendan increases diastolic coronary flow in isolated guinea-pig heart by opening ATP-sensitive potassium channels. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2001; 37(4):367-74
31. Erdei N et al. The levosimendan metabolite OR-1896 elicits vasodilation by activating the K(ATP) and BK(Ca) channels in rat isolated arterioles. *Br J Pharmacol.* 2006;148(5):696-702
32. Kopustinskiene DM et al. Potassium-specific effects of levosimendan on heart mitochondria. *Biochem Pharmacol.* 2004; 68(5):807-12
33. Antila S et al. Site dependent bioavailability and metabolism of levosimendan in dogs. *Eur J Pharm Sci.* 1999; 9:85-91
34. Kivikko M et al. Pharmacodynamics and safety of a new calcium sensitizer, levosimendan, and its metabolites during an extended infusion in patients with severe heart failure. *J Clin Pharmacol.* 2002; 42(1):43-51
35. Puttonen J et al. Effect of severe renal failure and haemodialysis on the pharmacokinetics of levosimendan and its metabolites. *Clin Pharmacokint.* 2007; 46(3):235-46
36. Puttonen J et al. Pharmacokinetics of intravenous levosimendan and its metabolites in subjects with hepatic impairment. *J Clin Pharmacol.* 2008; 48(4):445-54
37. 37 146 Eriksson HI et al. Levosimendan facilitates weaning from cardiopulmonary bypass in patients undergoing coronary artery bypass grafting with impaired left ventricular function: *Ann Thorac Surg.* 2009; 87(2):448-54
38. Lilleberg J et al. Duration of the haemodynamic action of a 24-h infusion of levosimendan in patients with congestive heart failure. *Eur J Heart Failure.* 2007; 9(1):75-82
39. Ukkonen H et al. Myocardial efficiency during levosimendan infusion in congestive heart failure. *Clin Pharmacol Ther.* 2000; 68(5):522-31

40. Givertz MM et al. Direct myocardial effects of levosimendan in humans with left ventricular dysfunction: alteration of force-frequency and relaxation-frequency relationships. *Circulation*. 2007; 115(10):1218-24
41. Sonntag S et al. The calcium sensitizer levosimendan improves the function of stunned myocardium after percutaneous transluminal coronary angioplasty in acute myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43(12):2177-82
42. Nieminen MS 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
43. Slawsky MT et al. Acute hemodynamic and clinical effects of levosimendan in patients with severe heart failure. Study Investigators. *Circulation*. 2000; 102(18):2222-7
44. Follath F 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(9328):196-202
45. Moiseyev VS 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(18):1422-32
46. Zairis MN 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 an inotrope or none in chronic low output decompensated heart failure study (CASINO). *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43:A206-207
47. Packer M (2005) REVIVE II: multicenter placebo-controlled trial of levosimendan on clinical status in acutely decompensated heart failure. American Heart Association. Dallas, Texas, USA
48. Packer M et al. Development of a comprehensive new endpoint for the evaluation of new treatments for acute decompensated heart failure: results with levosimendan in the REVIVE 1 study. *J Card Fail*. 2003; 9(5 Supplement 1):S61
49. Mebazaa A et al. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE randomized trial. *JAMA*. 2007; 297(17):1883-91
50. Bergh CH et al. Intravenous levosimendan vs. dobutamine in acute decompensated heart failure patients on beta-blockers. *Eur J Heart Fail*. 2010; 12(4):404-10
51. Landoni G et al. Effects of levosimendan on mortality and hospitalization. A meta-analysis of randomized controlled studies [Epub ahead of print]. *Crit Care Med*. 2011

52. de Lissovoy G et al. Hospital costs for treatment of acute heart failure: economic analysis of the REVIVE II study. *Eur J Health Econ.* 2010; 11(2):185-93
53. Mebazaa A et al. Levosimendan vs dobutamine: outcomes for acute heart failure patients on beta-blockers in SURVIVE. *Eur L Heart Fail.* 2009; 11(3):304-11
54. de Lissovoy G et al. The costs of treating acute heart failure: an economic analysis of the SURVIVE trial. *J Med Econ.* 2008; 11(3):415-29
55. Maharaj R and Metaxa V Levosimendan and mortality after coronary revascularization: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Crit Care.* 2011; 15(3)R140
56. Fedele F et al. Cost-effectiveness of levosimendan in patients with acute heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2011; 58(4)363-6
57. Bocci AE et al. Levosimendan in decompensated heart failure patients: efficacy in a Brazilian Cohort. Results of the BELIEF study. *Arq Bras Cardiol* 2008; 90:182-90
58. Portland Silva-Cardoso J, Ferreira J, Oliveira-Soares A et al. Effectiveness and safety of levosimendan in clinical practice. *Rev Port cardiol* 2009;28(2):143-154
59. Mebazaa A et al. Clinical review: practical recommendations on the management of perioperative heart failure in cardiac surgery. *Crit Care.* 2010;14(2):201
60. Nijhawan N et al. Levosimendan enhances cardiac performance after cardiopulmonary bypass: a prospective, randomized placebo-controlled trial. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1999; 34(2)219-28
61. Lilleberg J et al. Effects of a new calcium sensitizer, levosimendan, on haemodynamics, coronary blood flow and myocardial substrate utilization early after coronary artery bypass grafting. *Eur Heart J.* 1998; 19(4):660-8
62. De Hert SG et al. The effects of levosimendan in cardiac surgery patients with poor left ventricular function. *Anesth Analg.* 2007; 104(4):766-73
63. Levin R et al. [The calcium sensitizer levosimendan gives superior results to dobutamine in postoperative low cardiac output syndrome]. *Rev Esp Cardiol.* 2008; 61(5):471-9
64. Zangrillo A et al. Levosimendan reduces cardiac troponin release after cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled studies. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2009; 23(4):474-8
65. Landoni G et al. Reducing mortality in cardiac surgery with levosimendan: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2010; 24(1):51-7

66. Jessup M et al. 2009 focused update ACCF/AHA Guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation*. 2009; 119(14):1977-2016
67. Mavrogeni S et al. A 6-month follow-up of intermittent levosimendan administration effect on systolic function, specific activity questionnaire, and arrhythmia in advanced heart failure. *J Card Fail*. 2007; 13(7):556-9
68. Parle NM et al. Repeated infusions of levosimendan: well tolerated and improves functional capacity in decompensated heart failure – a single center experience. *Heart Lung Circ*. 2008; 17(3):206-10
69. Parissis JT et al. Effects of serial levosimendan infusions on left ventricular performance and plasma biomarkers of myocardial injury and neurohormonal and immune activation in patients with advanced heart failure. *Heart*. 2006; 92(12):1768-72
70. Bonios MJ et al. Comparison of three different regimens of intermittent inotrope infusions for end stage heart failure. *Int J Cardiol*. 2011; [Epub ahead of print]
71. Delle Karth G et al. Hemodynamic effects of a continuous infusion of levosimendan in critically ill patients with cardiogenic shock requiring catecholamines. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2003; 47:1251-56
72. Fuhrmann JT et al. Levosimendan is superior to enoximone in refractory cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *Crit Care Med*. 2008; 36:2257-66
73. Christoph A et al. Early and sustained haemodynamic improvement with levosimendan compared to intraaortic ballon counterpulsation in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction, *Acute Card Care*. 2008; 10 (1):49-57
74. Parissis JT et al. Effects of levosimendan on right ventricular function in patients with advanced heart failure. *Am J Cardiol*. 2006; 98(11):186-92
75. Omerovic E et al. Levosimendan neither improves nor worsens mortality in patients with cardiogenic shock due to ST-elevation myocardial infarction. *Vasc Health Risk Manag*. 2010; 6:657-63
76. Barraud D et al. Levosimendan restores both systolic and diastolic cardiac performance in lipopolysaccharide-treated rabbits: comparison with dobutamine and milrinone. *Crit Care Med*. 2007; 35:1376-82

77. Morelli A et al. Effects of levosimendan on systemic and regional hemodynamics in septic myocardial depression. *Intensive Care Med.* 2005; 31(5):638-44
78. Morelli A et al. Effects of levosimendan on right ventricular afterload in patients with acute respiratory distress syndrome: a pilot study, *Crit Care Med.* 2006; 34(9):2287-93
79. Alhashemi JA et al. Levosimendan versus dobutamine in septic shock. *Crit Care* 2009; 12:171