

Uso de Levosimendana em Diversos Quadros de Insuficiência Cardíaca Aguda

Levosimendan use in Several Scenarios of Acute Heart Failure

Miguel Tavares, MD¹, Ana Carolina Andrade, MD² e Alexandre Mebazaa, MD, PHD²

Department of Anesthesiology and Critical Care, Hospital Geral de Santo António¹ e University Paris 7 Denis Diderot; Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, Lariboisière Hospital, AP-HP², Porto - Portugal e Paris - França

Abreviaturas

ICA – Insuficiência cardíaca aguda
IAM – Infarto agudo do miocárdio
SARA - Síndrome da angústia respiratória aguda
ATP – Adenosina-trifosfato
AMPc – Adenosina-monofosfato cíclico
CRM – Cirurgia de revascularização miocárdica
DC – Débito cardíaco
IC – Insuficiência cardíaca
LIDO – Levosimendan Infusion versus Dobutamine)
ICP – Intervenção coronária percutânea
PDE – Fosfodiesterase
PCP – Pressão capilar pulmonar
REVIVE – Randomized Multicenter Evaluation of Intravenous Levosimendan Efficacy
SURVIVE – Survival of Patients with Acute Heart Failure In Need of Intravenous Inotropic Support
TnC – Troponina C
TnI – Troponina I

Resumo

Nos países em que é comercializada, a administração precoce de levosimendana deve ser considerada em pacientes que permanecem sintomáticos e com dispnéia em repouso apesar da terapia inicial, principalmente aqueles com história de insuficiência cardíaca crônica ou em tratamento prolongado com betabloqueadores. Pacientes hipotensos ou com isquemia ativa não são os melhores candidatos para receber infusão de levosimendana e precisam, primeiro, ter esses problemas tratados.

Palavras-chave

Levosimendana, baixo débito cardíaco, insuficiência cardíaca congestiva / terapia, beta-agonistas adrenérgicos, inibidores de fosfodiesterase.

Síndromes de insuficiência cardíaca aguda (ICA) são definidas como alterações graduais ou rápidas nos sinais e sintomas de insuficiência cardíaca (IC) que exigem tratamento urgente¹. Essa é a principal causa de internação hospitalar após os 65 anos de idade². O número de hospitalizações por IC cresce todos os anos, e representa 75% dos custos com a doença³. O aumento na incidência de IC pode ser atribuído aos avanços alcançados na abordagem terapêutica do infarto agudo do miocárdio (IAM), que estão aumentando a sobrevida dos pacientes com deficiência cardíaca, e ao envelhecimento crescente da população.

Essas síndromes são heterogêneas e abrangem todo um espectro de pacientes com sintomas que podem ser predominantemente congestivos ou, no caso de doença mais avançada, relacionados com baixo débito cardíaco (DC).

Na última década houve maior interesse por ICA, pois reconheceu-se a necessidade de intervenção precoce e estabilização do paciente para melhorar os sintomas, restaurar a oxigenação e a perfusão tecidual, evitar ou restringir lesões renais e em outros órgãos e dar início a terapias de longo prazo capazes de melhorar a evolução da doença⁴.

Infelizmente, na ausência das etiologias de ICA que podem se beneficiar de um tratamento específico, tem sido difícil aumentar a sobrevida do paciente, e a ICA ainda está associada com um péssimo prognóstico. Isso se aplica especialmente à ICA com baixo débito cardíaco, pois pressão sistólica baixa no momento da internação representa um importante preditor do desfecho clínico^{5,6}. O índice de mortalidade em seis meses da ICA com baixo débito cardíaco é superior a 20%⁵⁻⁷.

Os portadores de IC com pressão sistólica normal ou baixa geralmente têm menor fração de ejeção do ventrículo esquerdo e sinais frequentes de hipoperfusão. Esses pacientes, que muitas vezes se apresentam com hiponatremia, baixa temperatura periférica, insuficiência renal e intolerância a vasodilatadores, são os que têm mais chance de receber inotrópicos por falta de uma alternativa terapêutica e também a maior taxa de mortalidade hospitalar entre os portadores de ICA. Os inotrópicos ou inodilatadores tradicionais, como agonistas beta-adrenérgicos e inibidores da fosfodiesterase (PDE), reduzem as pressões de enchimento e aumentam do débito cardíaco (DC), melhorando os parâmetros hemodinâmicos e os sintomas do paciente. No entanto, na literatura especializada esses agentes têm sido sistematicamente associados com maior mortalidade, qualquer que seja a dose empregada⁸⁻¹⁰. Eles exercem uma ação inotrópica positiva principalmente ao aumentar as concentrações

Correspondência: Alexandre Mebazaa •
2, Rue Ambroise Paré, 75010, Paris - França
E-mail: alexandre.mebazaa@lrp.aphp.fr

intracelulares de adenosina-monofosfato cíclico (AMPc) e cálcio nas células miocárdicas, mas em caso de IC grave o uso desses medicamentos pode ser limitado por aumentarem a frequência cardíaca, estimularem a ocorrência de arritmia e terem seu efeito reduzido devido à dessensibilização beta-adrenérgica.

Em vista das limitações do uso de altas doses de diuréticos e vasodilatadores nesses pacientes, foram introduzidas diversas novas intervenções farmacológicas e não-farmacológicas. Outras, voltadas para o tratamento de congestão pulmonar e sistêmica e a restauração do débito cardíaco em portadores de ICA, ainda estão em desenvolvimento ou em fase pré-clínica de pesquisa¹¹.

A levosimendana, o mais estudado sensibilizador de cálcio lançado em diversos países para tratamento de insuficiência cardíaca aguda descompensada (ICAD), tem efeitos inotrópicos e vasodilatadores. Ao contrário dos inodilatadores clássicos, a levosimendana aumenta a eficiência miocárdica sem aumentar a demanda miocárdica de oxigênio, tem propriedades anti-hibernantes, aumenta o fluxo sanguíneo coronariano e não tem efeitos lusitrópicos negativos¹². Vários estudos revelaram benefícios clínicos significativos, como redução da congestão e aumento do débito cardíaco, embora um estudo clínico recente de grande porte não tenha confirmado o benefício de sobrevida a longo prazo. A Sociedade Européia de Cardiologia indica o uso desse medicamento em portadores de ICA para tratamento de insuficiência cardíaca com baixo débito cardíaco secundária à disfunção sistólica e sem hipotensão grave¹³.

Neste estudo, analisaremos o uso de levosimendana em diversos quadros de insuficiência cardíaca aguda.

Farmacologia e mecanismos de ação

O nome químico da levosimendana é [(R)-[4-(1,4,5,6-tetraidro- 4-metil-6-oxo-3-piridazinil)-fenil] hidrazono] propanedinitrilo. O medicamento é um isômero levôgiro da simendana racêmica, um derivado dinitrilo-piridazinônico. A simendana é um composto racêmico formado por dois enantiômeros: dextrosimendana e levosimendana.

A levosimendana pertence ao chamado grupo de "sensibilizadores de cálcio", que abrange várias outras substâncias capazes de aumentar a sensibilidade dos miofilamentos ao cálcio, produzindo maior contratilidade miocárdica sem elevação da concentração intracelular de adenosina-monofosfato cíclico ou cálcio, possivelmente com alguns efeitos inibidores da fosfodiesterase. Esse conceito parece estar associado com menor número de efeitos adversos, menor potencial arritmogênico e um efeito favorável sobre o consumo de oxigênio pelo miocárdio, comparado aos inotrópicos e inodilatadores tradicionais.

A levosimendana apresenta ligação dependente do cálcio ao domínio aminoterminal da troponina C cardíaca (TnC), exibindo maior afinidade quando a concentração de cálcio está alta e menor afinidade quando a concentração de cálcio está baixa¹⁴. Ao estabilizar o complexo cálcio-TnC, a levosimendana inibe o efeito da troponina I (TnI) e prolonga a formação de pontes cruzadas entre os filamentos de actina e miosina. Esse efeito inotrópico positivo é obtido

sem aumento da concentração intracelular de cálcio nem aumento significativo da demanda miocárdica de oxigênio, como ocorre com outros inotrópicos¹⁵⁻¹⁷.

Os efeitos benéficos da levosimendana também estão relacionados com seus efeitos vasodilatadores sobre as artérias sistêmicas^{18,19}, coronárias^{20,22}, pulmonares²³, renais¹⁹, esplênicas¹⁹ e cerebrais¹⁹ e sobre as veias sistêmicas^{18,24,25} e portais²⁶. Esse efeito é mediado pela abertura dos canais de potássio sensíveis à adenosina-trifosfato nas células da musculatura lisa²⁷ das artérias de baixa resistência e pela abertura dos canais de potássio ativados pelo cálcio e canais de potássio sensíveis à voltagem em vasos de grande condutância^{28,29}. A hiperpolarização da membrana induzida pelos canais abertos de potássio inibe a entrada de cálcio e ativa a troca entre sódio e cálcio, diminuindo o cálcio intracelular e induzindo vasodilatação.

Essa redução induzida na pós-carga ventricular direita e esquerda parece ser benéfica para o coração de pacientes com insuficiência cardíaca^{30,31}.

A meia-vida da levosimendana gira em torno de 1,3 horas³². O medicamento é metabolizado no fígado, formando dois metabólitos ativos, OR-1855 e OR-1896, que têm uma meia-vida longa de 75 a 78 horas, são excretados pelos rins e prolongam a duração dos efeitos hemodinâmicos do fármaco original^{32,33}. Essa meia-vida longa é acentuadamente maior em pacientes com insuficiência renal crônica grave ou doença renal terminal sob diálise, em comparação com indivíduos saudáveis³⁴.

Estudos clínicos

Insuficiência cardíaca aguda

Vários estudos clínicos demonstraram o efeito benéfico da levosimendana sobre os sinais clínicos e hemodinâmicos de curto prazo em portadores de ICA. Kivikko e colegas relataram³⁵ aumento de 40% no débito cardíaco e de 30% na pressão capilar pulmonar (PCP) 24 horas após a infusão do medicamento em pacientes com classe funcional III e IV de insuficiência cardíaca. O estudo duplo-cego LIDO (Levosimendan Infusion versus Dobutamine) comparou os efeitos da levosimendana com os da dobutamina em 203 pacientes com IC e baixo débito cardíaco durante 24 horas³⁶. Vinte e oito por cento dos pacientes do grupo de levosimendana e 15% dos pacientes do grupo de dobutamina ($p=0.022$) atingiram o desfecho primário de melhora dos parâmetros hemodinâmicos (aumento de pelo menos 30% no débito cardíaco e redução de pelo menos 25% na pressão capilar pulmonar). É interessante observar que a análise de subgrupo revelou que o uso de betabloqueadores aumentou os efeitos hemodinâmicos da levosimendana, mas reduziu os efeitos hemodinâmicos da dobutamina. Nesse estudo, o tratamento com levosimendana também foi associado com redução significativa da taxa de mortalidade³⁷. No 31º dia, a mortalidade por todas as causas foi significativamente menor com a levosimendana do que com a dobutamina (razão de risco 0,43 [IC 95% 0,18-1,00] $p = 0,049$). Os pacientes também foram acompanhados retrospectivamente durante 180 dias, e essa análise revelou que 26% dos pacientes do grupo de levosimendana morreram, comparado com 38%

Artigo de Revisão

dos pacientes do grupo de dobutamina (razão de risco 0,57 [IC 95% 0,34-0,95] $p = 0,029$).

Vale ressaltar que, no estudo LIDO, os efeitos inodilatadores da levosimendana foram acentuados pelo uso concomitante de agentes betabloqueadores. No estudo REVIVE (*Randomized Multicenter Evaluation of Intravenous Levosimendan Efficacy*), a levosimendana diminuiu os sinais e sintomas clínicos de IC descompensada aguda em um prazo de cinco dias, conforme avaliação dos próprios pacientes e dos médicos⁷. No estudo SURVIVE (*Survival Of Patients With Acute Heart Failure In Need Of Intravenous Inotropic Support*), foi observada uma diferença estatisticamente significativa logo nos primeiros cinco dias, sobretudo em pacientes em tratamento crônico com betabloqueador, mas não em relação à sobrevida em 180 dias⁷.

Em portadores de IC crônica avançada à espera de transplante cardíaco, a levosimendana melhora a função renal por um período de três meses após a administração do medicamento³⁸.

Após intervenção coronária percutânea ou cirurgia de revascularização miocárdica

A levosimendana aumenta o fluxo sanguíneo coronariano^{20,39-46}, diminui a extração miocárdica de oxigênio²⁰ e melhora o desempenho do miocárdio isquêmico^{20,39,40,42-46}. Esses efeitos foram demonstrados primeiro em animais^{39-41,46} e seres humanos saudáveis²⁰. Mais tarde, porém, foram demonstrados em portadores de IC congestiva¹⁷, IAM⁴³ e após intervenção coronária percutânea (ICP) em pacientes com IAM e disfunção ventricular esquerda⁴², melhorando a função diastólica do ventrículo esquerdo do miocárdio atordado desses pacientes⁴⁷.

Em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica (CRM) programada, a levosimendana aumenta o débito cardíaco e o volume sistólico e diminui a resistência vascular sistêmica sem aumentar o consumo de oxigênio pelo miocárdio nem provocar a deterioração da utilização do substrato miocárdico⁴⁴.

Insuficiência cardíaca diastólica

Em estudos pré-clínicos realizados em animais e seres humanos, a levosimendana melhorou a função diastólica, e seu efeito inotrópico está associado com maior taxa de relaxamento e menor tempo de relaxamento, melhorando, assim, o enchimento diastólico⁴⁸⁻⁵¹.

Em portadores de IC grave com enchimento ventricular esquerdo restritivo determinado por ecocardiografia Doppler de onda pulsada do fluxo mitral e cateterização simultânea da artéria pulmonar, a levosimendana melhorou as funções sistólica e diastólica, aumentando o enchimento do ventrículo esquerdo, o volume sistólico ($-24\% \pm 9$) e o débito cardíaco ($29\% \pm 14$), ao mesmo tempo em que diminuiu a PCP ($-29\% \pm 6$). As mudanças percentuais na relação entre a velocidade máxima do fluxo transmitral no início e no final da diástole (E/A), bem como no tempo de relaxamento isovolumétrico, foram preditores independentes do aumento no débito cardíaco nessa série⁵².

Cardiomiopatia periparto

É sempre difícil usar novos medicamentos em pacientes

com doenças raras, e existem apenas alguns relatos isolados sobre o uso bem-sucedido de levosimendana em portadoras de cardiomiopatia periparto⁵³⁻⁵⁵. ICA é um evento potencialmente fatal que raramente ocorre durante ou após o parto. Nesses casos publicados de pacientes com grave episódio de ICA, a levosimendana melhorou o desempenho miocárdico, promovendo alívio sintomático e hemodinâmico ou melhora ecocardiográfica na função ventricular. A levosimendana induziu uma redução gradual da PCP aumentada, seguida por aumento definitivo no volume sistólico e pela recuperação da paciente.

Insuficiência cardíaca do ventrículo direito e choque cardiogênico

A levosimendana tem sido empregada também para restaurar a função ventricular direita ou esquerda de pacientes submetidos à cirurgia cardíaca⁵⁶ e pacientes com choque cardiogênico resistente ao tratamento por falência do enxerto após transplante cardíaco^{57,58}.

Em pacientes com síndrome de baixo débito cardíaco durante ou após cirurgia cardíaca a céu aberto, embora o uso de levosimendana melhore o estado hemodinâmico e funcional dos dois grupos de pacientes, ela está associada com maior sobrevida e menor tempo de UTI e hospitalização quando iniciada precocemente ainda no centro cirúrgico, e não depois, em pacientes que dependem do suporte de inotrópicos clássicos e balão intra-aórtico (BIA)⁵⁹.

Em portadores de síndrome da angústia respiratória aguda (SARA), hipertensão pulmonar e disfunção ventricular direita foram associadas com desfechos ruins⁶⁰⁻⁶². Em um estudo clínico piloto, prospectivo, randomizado e controlado com placebo de pacientes com choque séptico que necessitavam de suporte respiratório mecânico em decorrência de SARA, a levosimendana diminuiu a pressão média da artéria pulmonar, o índice de resistência vascular pulmonar e o volume sistólico final do ventrículo direito, aumentando o débito cardíaco, a fração de ejeção do ventrículo direito e a saturação de oxigênio venoso misto³⁰.

Uso terapêutico

O tratamento com levosimendana geralmente é iniciado com uma dose de ataque em bolus de 3 a 6 mcg/kg administrada durante dez minutos seguida por infusão contínua durante 24 horas de 0,05 a 0,2 mcg/kg por minuto. No caso de paciente hipotenso, deve-se pular a dose de ataque ou associá-la a uma dose baixa de norepinefrina. Se não houver sinais de resposta volêmica, deve-se considerar a possibilidade de uma administração cuidadosa e devidamente monitorada de líquido. A maioria dos pacientes apresenta melhora da função hemodinâmica durante as 24 horas seguintes, caracterizada por aumento acentuado da diurese e redução significativa da PCP. Esse efeito diurético muitas vezes provoca um desequilíbrio eletrolítico, que foi associado com arritmia. Deve-se considerar a administração profilática de magnésio e potássio para evitar hipopotassemia e arritmia, a menos que haja alguma contra-indicação, como insuficiência renal.

Como um poderoso vasodilatador, a levosimendana pode ser um medicamento nocivo. Embora esse medicamento esteja

associado com pouca demanda miocárdica de oxigênio, em pacientes com isquemia ativa ou coronariopatia obstrutiva a levosimendana induziu hipotensão, principalmente em pacientes hipovolêmicos, podendo causar taquicardia, agravar a isquemia e aumentar a lesão miocárdica, piorando o prognóstico a longo prazo. Pacientes hipotensos ou com isquemia ativa não são os melhores candidatos à administração de levosimendana. Primeiro, é preciso que esses problemas sejam tratados.

Resumo

Em pacientes que permanecem sintomáticos e com dispnéia em repouso apesar da terapia inicial, principalmente aqueles com história de IC crônica ou em tratamento crônico com betabloqueadores, deve-se considerar a infusão precoce de levosimendana⁶³. Pacientes hipotensos ou com isquemia ativa não são os melhores candidatos à administração de levosimendana. Primeiro, é preciso que esses problemas sejam tratados.

Referências

1. Nieminen MS, Bohm M, Cowie MR, Drexler H, Filippatos GS, Jondeau G, et al. Diagnosis and treatment of acute heart failure. Guidelines of the European Society of Cardiology. *Kardiol Pol.* 2005; 63: 143-86.
2. Rich MW. Management of heart failure in the elderly. *Heart Fail Rev.* 2002; 7 (1): 89-97.
3. Thom T, Haase N, Rosamond W, Howard VJ, Rumsfeld J, Manolio T, et al. Heart disease and stroke statistics--2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation.* 2006; 113: e85-151.
4. Mebazaa A, Gheorghide M, Piña I, Harjola VP, Hollenberg S, Follath F, et al. Practical recommendations for prehospital and early in-hospital management of patients presenting with acute heart failure syndromes. *Crit Care Med.* 2008; in press.
5. Zannad F, Mebazaa A, Juilliere Y, Cohen-Solal A, Guize L, Alla F, et al. Clinical profile, contemporary management and one-year mortality in patients with severe acute heart failure syndromes: The EFICA study. *Eur J Heart Fail.* 2006; 8: 697-705.
6. Gheorghide M, Abraham WT, Albert NM, Greenberg BH, O'Connor CM, She L, et al. Systolic blood pressure at admission, clinical characteristics, and outcomes in patients hospitalized with acute heart failure. *JAMA.* 2006; 296: 2217-26.
7. Cleland JG, Freemantle N, Coletta AP, Clark AL. Clinical trials update from the American Heart Association: REPAIR-AMI, ASTAMI, JELIS, MEGA, REVIVE-II, SURVIVE, and PROACTIVE. *Eur J Heart Fail.* 2006; 8: 105-10.
8. Cuffe MS, Califf RM, Adams KF, Bourge RC, Colucci W, Massie B, et al. Rationale and design of the OPTIME CHF trial: outcomes of a prospective trial of intravenous milrinone for exacerbations of chronic heart failure. *Am Heart J.* 2000; 139: 15-22.
9. Cuffe MS, Califf RM, Adams KF Jr, Benza R, Bourge R, Colucci WS, et al. Short-term intravenous milrinone for acute exacerbation of chronic heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2002; 287: 1541-7.
10. Shin DD, Brandimarte F, De Luca L, Sabbah HN, Fonarow GC, Filippatos G, et al. Review of current and investigational pharmacologic agents for acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol.* 2007; 99: S4-S23.
11. Tavares M, Rezlan E, Vostroknoutova I, Khouadjia H, Mebazaa A. New pharmacologic therapies for acute heart failure. *Crit Care Med.* in press.
12. Toller WG, Stranz C. Levosimendan, a new inotropic and vasodilator agent. *Anesthesiology.* 2006; 104: 556-69.
13. Nieminen MS, Bohm M, Cowie MR, Drexler H, Filippatos GS, Jondeau G, et al. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: the Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2005; 26: 384-416.
14. Kass DA, Solaro RJ. Mechanisms and use of calcium-sensitizing agents in the failing heart. *Circulation.* 2006; 113: 305-15.
15. Hasenfuss G, Pieske B, Castell M, Kretschmann B, Maier LS, Just H. Influence of the novel inotropic agent levosimendan on isometric tension and calcium cycling in failing human myocardium. *Circulation.* 1998; 98: 2141-7.
16. Ukkonen H, Saraste M, Akkila J, Knuuti MJ, Lehtikainen P, Nagren K, et al. Myocardial efficiency during calcium sensitization with levosimendan: a noninvasive study with positron emission tomography and echocardiography in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther.* 1997; 61: 596-607.
17. Ukkonen H, Saraste M, Akkila J, Knuuti J, Karanko M, Iida H, et al. Myocardial efficiency during levosimendan infusion in congestive heart failure. *Clin Pharmacol Ther.* 2000; 68: 522-31.
18. Slawsky MT, Colucci WS, Gottlieb SS, Greenberg BH, Haeusslein E, Hare J, et al. Acute hemodynamic and clinical effects of levosimendan in patients with severe heart failure. *Study Investigators. Circulation.* 2000; 102: 2222-7.
19. Pagel PS, Hettrick DA, Warltier DC. Influence of levosimendan, pimobendan, and milrinone on the regional distribution of cardiac output in anesthetized dogs. *Br J Pharmacol.* 1996; 119: 609-15.
20. Michaels AD, McKeown B, Kostal M, Vakharia KT, Jordan MV, Gerber IL, et al. Effects of intravenous levosimendan on human coronary vasomotor regulation, left ventricular wall stress, and myocardial oxygen uptake. *Circulation.* 2005; 111: 1504-9.
21. Kaheinen P, Pollesello P, Levijoki J, Haikala H. Levosimendan increases diastolic coronary flow in isolated guinea-pig heart by opening ATP-sensitive potassium channels. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2001; 37: 367-74.
22. Gruhn N, Nielsen-Kudsk JE, Theilgaard S, Bang L, Olesen SP, Aldershvile J. Coronary vasorelaxant effect of levosimendan, a new inodilator with calcium-sensitizing properties. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1998; 31: 741-9.
23. De Witt BJ, Ibrahim IN, Bayer E, Fields AM, Richards TA, Banister RE, et al. An analysis of responses to levosimendan in the pulmonary vascular bed of the cat. *Anesth Analg.* 2002; 94: 1427-33.
24. Hohn J, Pataricza J, Petri A, Toth GK, Balogh A, Varro A, et al. Levosimendan interacts with potassium channel blockers in human saphenous veins. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2004; 94: 271-3.
25. Pagel PS, Hettrick DA, Warltier DC. Comparison of the effects of levosimendan, pimobendan, and milrinone on canine left ventricular-arterial coupling and mechanical efficiency. *Basic Res Cardiol.* 1996; 91: 296-307.
26. Pataricza J, Hohn J, Petri A, Balogh A, Papp JG. Comparison of the vasorelaxing effect of cromakalim and the new inodilator, levosimendan, in human isolated portal vein. *J Pharm Pharmacol.* 2000; 52: 213-7.
27. Yokoshiki H, Katsube Y, Sunagawa M, Sperelakis N. Levosimendan, a novel Ca²⁺ sensitizer, activates the glibenclamide-sensitive K⁺ channel in rat arterial myocytes. *Eur J Pharmacol.* 1997; 333: 249-59.
28. Pataricza J, Krassoi I, Hohn J, Kun A, Papp JG. Functional role of potassium channels in the vasodilating mechanism of levosimendan in porcine isolated coronary artery. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2003; 17: 115-21.
29. Yokoshiki H, Sperelakis N. Vasodilating mechanisms of levosimendan. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2003; 17: 111-3.
30. Morelli A, Teboul JL, Maggiore SM, Vieillard-Baron A, Rocco M, Conti G, et al. Effects of levosimendan on right ventricular afterload in patients with acute respiratory distress syndrome: a pilot study. *Crit Care Med.* 2006; 34: 2287-93.

Artigo de Revisão

31. Kerbaul F, Rondelet B, Demester JP, Fesler P, Huez S, Naeije R, et al. Effects of levosimendan versus dobutamine on pressure load-induced right ventricular failure. *Crit Care Med*. 2006; 34: 2814-9.
32. Kivikko M, Antila S, Eha J, Lehtonen L, Pentikainen PJ. Pharmacokinetics of levosimendan and its metabolites during and after a 24-hour continuous infusion in patients with severe heart failure. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2002; 40: 465-71.
33. Lehtonen L, Poder P. The utility of levosimendan in the treatment of heart failure. *Ann Med*. 2007; 39: 2-17.
34. Puttonen J, Kantele S, Kivikko M, Hakkinen S, Harjola VP, Koskinen P, et al. Effect of severe renal failure and haemodialysis on the pharmacokinetics of levosimendan and its metabolites. *Clin Pharmacokinet*. 2007; 46: 235-46.
35. Kivikko M, Lehtonen L, Colucci WS. Sustained hemodynamic effects of intravenous levosimendan. *Circulation*. 2003; 107: 81-6.
36. Follath F, Candinas R, Meyer B. Drug therapy in supraventricular arrhythmia. *Schweiz Rundsch Med Prax*. 1992; 81: 579-81.
37. Follath F, Cleland JG, Just H, Papp JG, Scholz H, Peuhkurinen K, et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. *Lancet*. 2002; 360: 196-202.
38. Zemljic G, Bunc M, Yazdanbakhsh AP, Vrtovec B. Levosimendan improves renal function in patients with advanced chronic heart failure awaiting cardiac transplantation. *J Card Fail*. 2007; 13: 417-21.
39. Tassani P, Schad H, Heimisch W, Bernhard-Abt A, Ettner U, Mendler N, et al. Effect of the calcium sensitizer levosimendan on the performance of ischaemic myocardium in anaesthetised pigs. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2002; 16: 435-41.
40. Jamali IN, Kersten JR, Pagel PS, Hettrick DA, Warltier DC. Intracoronary levosimendan enhances contractile function of stunned myocardium. *Anesth Analg*. 1997; 85: 23-9.
41. Grossini E, Caimmi PP, Molinari C, Teodori G, Vacca G. Hemodynamic effect of intracoronary administration of levosimendan in the anesthetized pig. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2005; 46: 333-42.
42. De Luca L, Proietti P, Celotto A, Bucciarelli-Ducci C, Benedetti G, Di Roma A, et al. Levosimendan improves hemodynamics and coronary flow reserve after percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction. *Am Heart J*. 2005; 150: 563-8.
43. Kersten JR, Montgomery MW, Pagel PS, Warltier DC. Levosimendan, a new positive inotropic drug, decreases myocardial infarct size via activation of K(ATP) channels. *Anesth Analg*. 2000; 90: 5-11.
44. Lilleberg J, Nieminen MS, Akkila J, Heikkila L, Kuitunen A, Lehtonen L, 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: 660-8.
45. Harkin CP, Pagel PS, Tessmer JP, Warltier DC. Systemic and coronary hemodynamic actions and left ventricular functional effects of levosimendan in conscious dogs. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1995; 26: 179-88.
46. du Toit E, Hofmann D, McCarthy J, Pineda C. Effect of levosimendan on myocardial contractility, coronary and peripheral blood flow, and arrhythmias during coronary artery ligation and reperfusion in the in vivo pig model. *Heart*. 2001; 86: 81-7.
47. De Luca L, Sardella G, Proietti P, Battagliese A, Benedetti G, Di Roma A, et al. Effects of levosimendan on left ventricular diastolic function after primary angioplasty for acute anterior myocardial infarction: a Doppler echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2006; 19: 172-7.
48. Barraud D, Faivre V, Damy T, Welschbillig S, Gayat E, Heymes C, 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.
49. Tachibana H, Cheng HJ, Ukai T, Igawa A, Zhang ZS, Little WC, et al. Levosimendan improves LV systolic and diastolic performance at rest and during exercise after heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005; 288: H914-922.
50. Hasenfuss G, Pieske B, Kretschmann B, Holubarsch C, Alpert NR, Just H. Effects of calcium sensitizers on intracellular calcium handling and myocardial energetics. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1995; 26 (Suppl 1): S45-51.
51. Givertz MM, Andreou C, Conrad CH, Colucci WS. Direct myocardial effects of levosimendan in humans with left ventricular dysfunction: alteration of force-frequency and relaxation-frequency relationships. *Circulation*. 2007; 115: 1218-24.
52. Dernelis J, Panaretou M. Effects of levosimendan on restrictive left ventricular filling in severe heart failure: a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study. *Chest*. 2005; 128: 2633-9.
53. Benlolo S, Lefoll C, Katchatouryan V, Payen D, Mebazaa A. Successful use of levosimendan in a patient with peripartum cardiomyopathy. *Anesth Analg*. 2004; 98: 822-4.
54. Benezet-Mazuecos J, de la Hera J. Peripartum cardiomyopathy: A new successful setting for levosimendan. *Int J Cardiol*. 2007; in press.
55. Nguyen HD, McKeown B. Levosimendan for post-partum cardiomyopathy. *Crit Care Resusc*. 2005; 7: 107-10.
56. De Luca L, Colucci WS, Nieminen MS, Massie BM, Gheorghiadu M. Evidence-based use of levosimendan in different clinical settings. *Eur Heart J*. 2006; 27: 1908-20.
57. Mebazaa A, Karpati P, Renaud E, Algotsson L. Acute right ventricular failure—from pathophysiology to new treatments. *Intensive Care Med*. 2004; 30: 185-96.
58. Petaja LM, Sipponen JT, Hammainen PJ, Eriksson HI, Salmenpera MT, Suojaranta-Ylinen RT. Levosimendan reversing low output syndrome after heart transplantation. *Ann Thorac Surg*. 2006; 82: 1529-31.
59. Tasouli A, Papadopoulos K, Antoniou T, Kriaras I, Stavridis G, Degiannis D, et al. Efficacy and safety of perioperative infusion of levosimendan in patients with compromised cardiac function undergoing open-heart surgery: importance of early use. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007; 32: 629-33.
60. Villar J, Blazquez MA, Lubillo S, Quintana J, Manzano JL. Pulmonary hypertension in acute respiratory failure. *Crit Care Med*. 1989; 17: 523-6.
61. Monchi M, Bellenfant F, Cariou A, Joly LM, Thebert D, Laurent I, et al. Early predictive factors of survival in the acute respiratory distress syndrome. A multivariate analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 158: 1076-81.
62. Squara P, Dhainaut JF, Artigas A, Carlet J. Hemodynamic profile in severe ARDS: results of the European Collaborative ARDS Study. *Intensive Care Med*. 1998; 24: 1018-28.
63. Follath F, Franco F, Cardoso JS. European experience on the practical use of levosimendan in patients with acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol*. 2005; 96: 80G-85G.