

Efeitos do Levosimendan sobre TNF-alfa, PNB e MMP-1 em Pacientes com Insuficiência Cardíaca com Anemia

Effects of Levosimendan on TNF-alpha, BNP and MMP-1 in Patients with Heart Failure with Anemia

Mutlu Büyüklü¹, Akif Turhan Kürüm², Ersan Tatlı³, Turan Set⁴

Departamento de Cardiologia, Erzincan University Education and Research Hospital, Erzincan¹; Departamento de Cardiologia, Hospital Tem, Istambul²; Departamento de Cardiologia, Private Ada Medical Hospital, Sakarya³; Departamento de Medicina Familiar da Faculdade de Medicina, Universidade de Ataturk, Erzurum⁴ - Turquia

Resumo

Fundamento: O levosimendan é conhecido pelo seu efeito bilateral de fortalecimento contração das miofibrilas sem aumentar a demanda de oxigênio no miocárdio. A anemia é uma complicação que causa aumento da dosagem de fármacos em pacientes com insuficiência cardíaca.

Objetivos: No presente estudo comparamos a eficácia do tratamento com levosimendan em pacientes com insuficiência cardíaca descompensada com ou sem anemia.

Métodos: Foram incluídos no estudo 23 pacientes anêmicos com insuficiência cardíaca classe 3 ou 4, segundo a New York Heart Association (NYHA) e fração de ejeção abaixo de 35%. Outros 23 pacientes com o mesmo diagnóstico cardíaco, mas sem anemia, serviram como grupo controle. Ao tratamento da insuficiência cardíaca tradicional desses pacientes foi acrescido um tratamento de 24 horas de levosimendan. Amostras foram tomadas para dosar os níveis séricos do fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa), peptídeo natriurético cerebral aminoterminal (NT-proPNB) e metaloproteinase da matriz 1 (MMP-1), antes e após a administração.

Resultados: Não houve diferença significativa entre os níveis séricos de TNF-alfa e MMP-1, antes e depois do tratamento ($p > 0,05$). Embora o nível de NT-proBNP tenha diminuído em ambos os grupos após o tratamento, não foi estatisticamente significativo ($p = 0,531$ e $p = 0,913$ para os grupos de anemia e de controle, respectivamente). Uma restauração significativa da capacidade funcional foi observada em ambos os grupos avaliados, de acordo com a NYHA ($p < 0,001$ e $p = 0,001$ para os grupos de anemia e controle, respectivamente).

Conclusão: O tratamento com levosimendan apresenta efeitos semelhantes em pacientes com insuficiência cardíaca, com anemia e sem anemia. No entanto, o efeito precoce desse tratamento sobre os níveis de TNF-alfa, NT-proPNB e MMP-1 não é evidente. Ele oferece uma melhora significativa na capacidade funcional, sem a influência da anemia. (Arq Bras Cardiol 2012;99(1):659-664)

Palavras-chave: Insuficiência cardíaca / quimioterapia; anemia; fator de necrose; tumoral alfa; peptídeo natriurético encefálico; metaloproteinase 1 da matriz.

Abstract

Background: Levosimendan is known with its two-sided effects of strengthening myofibril contraction without increasing myocardial oxygen demand. Anemia is a deteriorating situation that causes increase of drug dosing in patients with heart failure.

Objectives: In this study, we compared the effectiveness of levosimendan treatment in decompensated heart failure patients with or without anemia.

Methods: Twenty-three anemic patients having class 3 or 4 heart failure according to New York Heart Association (NYHA) and an ejection fraction of below 35% were included to the study. Another 23 patients with the same cardiac diagnosis but without anemia served as control group. Twenty-four hours levosimendan treatment was added to the traditional heart failure treatment of these patients. Samples were taken to measure serum tumor necrotizing factor alpha (TNF-alpha), aminoterminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) and matrix metalloproteinase-1 (MMP-1) levels before and after the administration.

Results: There was no significant difference between serum TNF-alpha and MMP-1 levels before and after the treatment ($p > 0.05$). Although NT-proBNP level decreased in both groups after the treatment this was not statistically significant ($p = 0.531$ and $p = 0.913$ for anemia and control groups respectively). Significant restoration of functional capacity was seen in both groups assessed according to NYHA ($p < 0.001$ and $p = 0.001$ for anemia and control groups respectively).

Conclusion: Levosimendan treatment shows similar effects in heart failure patients with anemia to that of patients without anemia. However, the early effect of this treatment on TNF-alpha, NT-proBNP and MMP-1 levels is not evident. It provides significant improvement in functional capacity without influence from anemia. (Arq Bras Cardiol 2012;99(1):659-664)

Keywords: Heart failure / drug therapy; anemia; tumor necrosis; factor-alpha; natriuretic peptide; brain; matrix metalloproteinase 1.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Mutlu Büyüklü •

Erzincan University Education and Research Hospital – Erzincan - 24000 – Turkey, Jhk
E-mail: mutlubuyuklu@gmail.com

Artigo recebido em 02/10/11; revisado em 17/10/11; aceito em 31/01/12.

Introdução

A Insuficiência Cardíaca (IC) é uma síndrome avançada, progressiva, definida pelo comprometimento das funções cardíacas e aumento da atividade neuro-hormonal. O nível de circulação de citocinas pró-inflamatórias como o fator alfa de necrose tumoral (TNF-alfa) aumenta em pacientes com IC. Essas citocinas também conduzem à remodelação do ventrículo esquerdo e afetam o sistema cardiovascular por causar um defeito na contração¹. Os níveis plasmáticos do peptídeo natriurético cerebral (PNB) aumentam em pacientes com alteração do ventrículo esquerdo. As alterações na dosagem plasmática do peptídeo natriurético cerebral aminoterminal (NT-proPNB) refletem a resposta ao tratamento da IC². A família de metaloproteínas da matriz (MMP) é um amplo grupo de enzimas gama que tem um papel na regulação da estrutura extracelular. Nos estudos anteriores, elas provaram ser marcadores fortes de remodelação cardíaca e progressão da IC^{3,4}. Um dos órgãos em que a circulação sanguínea se deteriora devido ao baixo débito cardíaco é o sistema hematopoiético. A anemia, em razão do sistema hematopoiético alterado, provoca resistência ao tratamento e agravamento dos sintomas⁵.

A contração cardíaca é prejudicada em 15%-20% dos pacientes com IC crônica, o que leva posteriormente a uma IC aguda. O tratamento avançado da IC aguda baseia-se na infusão de medicamentos chamados agentes inotrópicos positivos. O levosimendan é um novo medicamento intravenoso usado para a instabilidade aguda da IC crônica e dá suporte ao coração por meio de dois mecanismos, como sensibilizar as miofibrilas ao cálcio e abrir canais de potássio vasculares sensíveis ao trifosfato de adenosina (ATP)⁶. Tem sido demonstrado que esse fármaco afetava TNF-alfa, PNB e MMP e diminuía seus níveis séricos⁷⁻¹⁰. No entanto, a eficácia do levosimendan não foi investigada em subgrupos anêmicos e não anêmicos.

O objetivo do presente estudo é investigar o efeito do levosimendan intravenoso administrado junto com o tratamento tradicional na capacidade funcional, e nos níveis de TNF-alfa, NT-proPNB e metaloproteínase da matriz (MMP-1), em grupos de anêmicos e de controle, com IC descompensada.

Material e Métodos

População de estudo

Foram incluídos neste estudo os pacientes ingressados no Departamento de Cardiologia da Universidade de Trakya, com Fração de Ejeção (FE) do ventrículo esquerdo abaixo de 35% no exame ecocardiográfico, com resistência ao tratamento tradicional da IC, e insuficiência cardíaca classe 3 e 4 de acordo com a NYHA. Vinte e três desses pacientes tiveram adicionalmente anemia (hemoglobina no sangue <13 g/dL em homens e <12 g/dL em mulheres). Outros 23 pacientes sem anemia serviram como grupo de controle. Os critérios de exclusão foram os seguintes: Pacientes com: 1) angina instável ou infarto do miocárdio nas últimas duas semanas; 2) cardiomiopatia obstrutiva ou doença obstrutiva valvar não restaurada; 3) doença pulmonar sintomática primária; 4) pressão arterial sistólica <80 mmHg ou >200 mmHg; 5) frequência cardíaca >115/min; 6) creatinina sérica >2,5 mg/dL; 7) níveis aumentados de aspartato aminotransferase e alanina

aminotransferase em mais do dobro do valor normal; 8) nível de potássio sérico <3,5 ou >5,5 mmol/dL; 9) doenças infecciosas agudas ou crônicas; e 10) pacientes em uso de fármacos imunossupressores. Ao tratamento tradicional composto de bloqueador, inibidores da enzima conversora da angiotensina, furosemida e espironolactona foi acrescido o levosimendan intravenoso de 24 horas, como infusão com uma dosagem de 0,1 mcg/kg/min.

Ecocardiografia

O ecocardiograma transtorácico foi realizado para todos os pacientes (Vivid 3 Pro, GE Medical Systems, Milwaukee Wisconsin). O examinador foi cego a respeito dos detalhes do estudo. A fração de ejeção do ventrículo esquerdo e as medidas do ventrículo esquerdo foram avaliados pelos métodos de Modo M e Simpson modificado.

Análise laboratorial

Amostras de sangue foram colhidas de cada paciente antes da administração do levosimendan e imediatamente após 24 horas da infusão. As amostras de sangue foram centrifugadas a 2500 rpm durante 10 minutos e mantidas a -80 graus Celsius. As amostras mantidas no congelador foram processadas utilizando ensaio imunoenzimático com Leitora MPRA41, dispositivo para dosar os níveis de TNF-alfa (TNF-alfa humano ELISA, Daiclone, Besançon, França), NT-proPNB (BNP FRAGMENT EIA, Biomedica, Viena) e MMP-1 (Human pro-MMP-1, R&D systems, Minneapolis).

Nenhum dos pacientes precisou interromper a infusão ou diminuir a dose durante a infusão do levosimendan, e todos os pacientes incluídos completaram o estudo.

Foram registrados: sexo, idade, coronariopatia, histórico de diabetes melito, medicamentos, classe de IC de acordo com a NYHA, pressão arterial, frequência cardíaca e informações do eletrocardiograma.

Análise estatística

Na análise estatística, a distribuição normal foi determinada pelo teste para uma amostra de Kolmogorov-Smirnov. Os testes de Mann Whitney U e Wilcoxon foram usados para variáveis numéricas. Os testes de qui-quadrado e de homogeneidade marginal foram aplicados para variáveis categóricas. O nível de significância estatística aceito foi $p < 0,05$.

Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética local do Hospital Universitário de Trakya. O consentimento por escrito foi obtido de todos os pacientes.

Resultados

Um total de 46 pacientes foi incluído no estudo. O nível médio de hemoglobina foi de $11,1 \pm 1$ g/dL no grupo anêmico e $13,5 \pm 1$ g/dL no grupo de controle. As características demográficas e os valores laboratoriais de ambos os grupos antes do estudo são apresentados na tabela 1. Os níveis sanguíneos e as capacidades funcionais de ambos os grupos antes e após o tratamento são apresentados na tabela 2. A fração de ejeção do ventrículo esquerdo média foi de $26,8\% \pm 5,4$ no grupo anêmico e $24,4\% \pm 5,9$ no grupo de controle ($p = 0,175$, Tabela 1).

Tabela 1 – Características basais e níveis laboratoriais dos pacientes do estudo

Parâmetro	Grupo anêmico média + DP/n(%)	Grupo de controle média + DP/n(%)	P	
Idade (anos)	64.5 ± 14.3	65.3 ± 11.8	0.886	
Homem/Mulher	20(86) / 3(14)	13(56) / 10(44)	0.024	
CMD isquêmica	14(60)	10(44)	0.023	
CMD não isquêmica	9(40)	13(56)	0.542	
Hipertensão	13(56)	13(56)	0.862	
Diabete melito	8(34)	7(30)	0.853	
PA sistólica (mmHg)	98.2 ± 11.5	104.7 ± 8.4	0.056	
PA diastólica (mmHg)	64.1 ± 7.1	70 ± 8.5	0.017	
Frequência cardíaca (bpm)	95 ± 13	92 ± 13	0.347	
Classe 3 NYHA	9(39)	10(43)	0.765	
Classe 4 NYHA	14(61)	13(57)	0.362	
TNF - alpha (ng/mL)	0.004 ± 0.02	4.1 ± 20	0.975	
NT-proPNB (pmol/L)	11.8 ± 8.4	9.6 ± 5.1	0.531	
MMP-1 (ng/mL)	3.7 ± 2.3	3.5 ± 2.8	0.652	
Medidas ecocardiográficas	VDFVE (ml)	149.7 ± 68.3	146.3 ± 41.7	0.750
	VSFVE (ml)	202.3 ± 84	191.7 ± 46.8	0.775
	FEVE (%)	26.8 ± 5.4	24.4 ± 5.9	0.175
Uso de fármacos	Betabloqueadores	19(82)	14(60)	0.189
	IECA	13(56)	15(65)	0.763
	Furosemida	22(95)	18(78)	0.187
	Espironolactona	16(69)	13(56)	0.542
	Digoxina	9(39)	12(52)	0.554

CMD: Cardiomiopatia dilatada; PA: pressão arterial; NYHA: New York Heart Association, TNF-alfa: Fator alfa de necrose tumoral; NT-proPNB: Peptídeo natriurético cerebral aminoterminal, MMP: Metaloproteinase de matriz; FEVE: Fração de ejeção do ventrículo esquerdo; VDFVE: Volume diastólico final do ventrículo esquerdo; VSFVE: Volume sistólico final do ventrículo esquerdo; IECA: Inibidor de enzima conversora de angiotensina

Tabela 2 – Comparação dos parâmetros sanguíneos e da capacidade funcional em grupos de anêmicos e de controle, antes e após o tratamento

Parâmetro	Grupo anêmico média + DP/n			Grupo de controle média + DP/n		
	Antes do tratamento	Após o tratamento	P	Antes do tratamento	Após o tratamento	P
TNF-alfa (ng/mL)	0.004 ± 0.02	20.7 ± 46.3	0.975	4.1 ± 20	14 ± 25.7	0.666
NT-proPNB (pmol / mL)	11.8 ± 8.4	9.0 ± 6.0	0.531	9.6 ± 5.1	9.3 ± 7.4	0.913
MMP-1 (ng/mL)	3.7 ± 2.3	3.8 ± 2.7	0.652	3.5 ± 2.8	3.2 ± 2.8	0.373
Classe 2 NYHA (n)	0	6		0	5	
Classe 3 NYHA (n)	9	13	< 0.001	10	11	0.001
Classe 4 NYHA (n)	14	4		13	7	

NYHA: New York Heart Association, TNF-alfa: Fator alfa de necrose tumoral; NT-proPNB: Peptídeo natriurético cerebral aminoterminal, MMP: Metaloproteinase de matriz.

A média de níveis de NT-proPNB, TNF-alfa e MMP-1 antes do tratamento foram de $11,8 \pm 8,4$ pmol/LT, $0,004 \pm 0,02$ ng/mL, e $3,7 \pm 2,3$ ng/mL, respectivamente, no grupo anêmico e $9,6 \pm 5,1$ pmol/mL, $4,1 \pm 20$ ng/mL, e $3,5 \pm 2,8$ ng/mL, respectivamente, no grupo de controle ($p > 0,05$, Tabela 1). Nenhum dos grupos desenvolveu hipotensão durante a infusão de levosimendan. A taquicardia ventricular foi desenvolvida em dois pacientes com anemia (8%) e em um do grupo de controle (4%) durante a infusão ($p = 0,255$). A média de níveis de NT-proPNB, TNF-alfa e MMP-1 após o tratamento foi de $9,0 \pm 6,0$, $20,7 \pm 46,3$ ng/mL, e $3,8 \pm 2,7$ ng/mL, respectivamente, no grupo anêmico e $9,3 \pm 7,4$ pmol/mL, $14 \pm 25,7$ ng/mL, e $3,2 \pm 2,8$ ng/mL, respectivamente, no grupo de controle ($p > 0,05$, Tabela 3). Nenhuma diferença significativa foi observada em ambos os grupos em relação aos valores pré-tratamento. Contudo, os níveis de NT-proPNB diminuíram em ambos os grupos ($p > 0,05$, Tabela 2).

Enquanto 10 (43%) de 23 pacientes de controle tinham IC classe 3 e 13 (57%) tinham classe 4 no início do tratamento; no final do tratamento, 5 (22%) tinham classe 2, 11 (48%) tinham classe 3 e 7 (30%) tinham classe 4 ($p = 0,001$, Tabela 2). Enquanto 9 (39%) de 23 pacientes anêmicos tinham IC classe 3 e 14 (61%) tinham classe 4 no início do tratamento; no final do tratamento, 6 (27%) tinham classe 2, 13 (56%) tinham classe 3 e 4 (17%) tinham classe 4 ($p < 0,001$, Tabela 2).

Discussão

No presente estudo, observamos que o tratamento com levosimendan não teve nenhum efeito sobre o TNF-alfa e MMP-1 no período inicial, e teve um efeito estatisticamente insignificante na diminuição do NT-proPNB em pacientes com anemia e grupo controle. Em razão da presença de efeitos semelhantes em pacientes com anemia e grupo de controle, concluímos que a eficácia do tratamento com levosimendan não diminuiu em anemia. Embora não tenha sido observado nenhum efeito significativo desse tratamento sobre os níveis sanguíneos em ambos os grupos, observou-se seu efeito clínico de melhora da capacidade funcional.

Em estudos anteriores, a eficácia do tratamento com levosimendan foi demonstrada mediante a avaliação de variáveis hemodinâmicas, clínicas e neuro-humorais^{11,12}. No entanto, nesses estudos, os pacientes com anemia não foram comparados com pacientes não anêmicos.

O objetivo do tratamento da IC descompensada é fazer que o paciente esteja clinicamente estável para fornecer sangue aos órgãos, proporcionar um nível suficiente de pressão de enchimento e garantir que o paciente volte ao tratamento tradicional assim que possível. O levosimendan suporta a função cardiovascular e perfusão de órgãos prejudicada em pacientes com insuficiência cardíaca descompensada, por meio de efeitos bilaterais^{13,14}.

A anemia é um fator de risco independente para mortalidade em pacientes com insuficiência do ventrículo esquerdo¹⁵. Em um estudo realizado em pacientes anêmicos com IC, observou-se que a necessidade de medicação para o tratamento da IC diminuiu conjuntamente com a recuperação da anemia¹⁶. Isso significa que a anemia provoca um aumento da dose de fármaco necessário para o tratamento da IC e desenvolvimento de resistência aos fármacos. O tratamento da IC em pacientes anêmicos permanece incerto¹⁷. Portanto, conhecer a eficácia dos medicamentos administrados em pacientes anêmicos, em situações como a IC descompensada que necessitam de tratamento urgente, poderia ser prático para os clínicos na prática diária.

Em 1990, foi relatado que o nível de circulação de TNF-alfa, uma citocina pró-inflamatória, aumentava em pacientes com IC¹⁸. Desde então, muitos estudos foram realizados indicando que as citocinas pró-inflamatórias como TNF-alfa podem desempenhar um papel muito importante na regulação da estrutura do miocárdio e funções em fases avançadas da IC. Verificou-se que as citocinas contribuíam para a modificação das funções cardiovasculares por meio de mecanismos como a remodelação do miocárdio e diminuição dos receptores beta-adrenérgicos do miocárdio¹⁹. Foi demonstrado que o tratamento com levosimendan diminuiu os níveis de TNF-alfa^{8,20,21}. Esse efeito anti-inflamatório do tratamento com levosimendan foi explicada por vários mecanismos. O mais importante é a diminuição na produção da citocina extracardíaca mediante restauração da perfusão do tecido periférico pelo efeito sobre o metabolismo do cálcio cardíaco⁸. Nenhuma alteração significativa foi observada nos níveis de TNF-alfa de ambos os grupos, antes e após o tratamento, mas houve uma mudança significativa nos níveis de NT-proPNB.

Em outro estudo realizado por Follath e cols.¹¹, o tratamento com levosimendan foi comparado com dobutamina e placebo. Nesse estudo não foram observadas mudanças significativas

Tabela 3 – Comparação dos parâmetros sanguíneos e da capacidade funcional em grupos de anêmicos e de controle, após o estudo

Parâmetro	Grupo anêmico média + DP/n	Grupo de controle média + DP/n	P
TNF-alfa (ng/mL)	20.7 ± 46.3	14 ± 25.7	0.547
NT-proPNB (pmol/mL)	9.0 ± 6.0	9.3 ± 7.4	0.890
MMP-1 (ng/mL)	3.8 ± 2.7	3.2 ± 2.8	0.507
Classe 2 NYHA (n)	6	5	
Classe 3 NYHA (n)	13	11	0.850
Classe 4 NYHA (n)	4	7	

NYHA: New York Heart Association, TNF-alfa: Fator alfa de necrose tumoral; NT-proPNB: Peptídeo natriurético cerebral aminoterminal, MMP: Metaloproteinase de matriz.

entre os níveis de TNF-alfa dos grupos de levosimendan e dobutamina, antes e depois do tratamento. No entanto, a significância foi maior no grupo de placebo.

Similar aos resultados de Parissis e cols.⁸, em nosso estudo, não observamos nenhuma diferença significativa nos níveis de TNF-alfa em ambos os grupos, antes e após o tratamento. Além disso, observou-se aumento nos níveis de TNF-alfa em ambos os grupos após o tratamento.

Os níveis de NT-proPNB e NP cerebral estão associados à gravidade da IC^{22,23}. Há um número de provas que confirmam que os níveis plasmáticos de PNB e/ou NT-proPNB são preditores independentes de mortalidade total, mortalidade cardiovascular e hospitalizações devidas a IC tanto aguda quanto crônica^{24,25}. Encontrou-se que o tratamento orientado por PNB e NT-proPNB é superior ao tratamento orientado por decisão clínica². Foi demonstrado em estudos anteriores que o tratamento com levosimendan diminuiu os níveis de PNB e NT-proPNB^{7,9,20,21}. O efeito do tratamento com levosimendan de diminuição de PNB e NT-proPNB se achou associado ao seu efeito de redução a tensão da parede cardíaca no final da diástole⁷. Em um estudo realizado por Adamopoulos e cols.²⁰, foi observado o efeito do tratamento com levosimendan e dobutamina no NT-proPNB. No presente estudo, que incluía também um grupo de placebo, não houve alteração significativa nos níveis de NT-proPNB, nos grupos de dobutamina e placebo, enquanto houve uma diminuição significativa no grupo de levosimendan. Em nosso estudo, encontramos uma diminuição insignificante nos níveis de NT-proPNB em ambos os grupos, antes e após o tratamento.

A metaloproteínase da matriz é um grupo de enzimas que toma parte em processos como a reconstituição de tecido, com capacidade de desintegrar componentes da membrana basal. Observou-se que atividade das MMP aumenta após o infarto do miocárdio, e que a dilatação do ventrículo esquerdo diminui com a diminuição da atividade das MMP^{26,27}. No estudo de Tziakas e cols.⁹ foi observada uma regressão significativa nos níveis de MMP em sangue com o tratamento com levosimendan. No presente estudo o efeito nas MMP foi associada com a diminuição da tensão na parede do ventrículo esquerdo, e o efeito de restauração da vasoconstrição periférica do tratamento com a levosimendan. A produção de MMP diminui também pelo seu efeito nas citocinas pró-inflamatórias. Observamos uma diminuição no

nível de MMP-1 no grupo controle após o tratamento. No entanto, não chegou a um nível significativo.

Observamos uma melhora significativa da capacidade funcional especificada de acordo com a NYHA. No entanto, essa melhora não foi em paralelo com os parâmetros sanguíneos. Uma razão disso pode ser a falta de aplicação de dose de ataque durante a administração do levosimendan. Porque a dose de ataque foi aplicada independentemente das características de pacientes em estudos anteriores. Uma dose de ataque de 24 mcg/kg/min foi aplicada no estudo LIDO estudo; uma dose de ataque de 6 mcg/kg/min foi aplicada durante 10 minutos em estudos que observaram os níveis de TNF alfa e MMP^{7-11,20}. Dose de ataque no tratamento com levosimendan é recomendada em pacientes com necessidade do efeito agudo, em situações como pós-IAM ou após cirurgia cardíaca. Uma vez que todos os pacientes do nosso estudo tinham IC crônica descompensada, não foi administrada a dose de ataque.

Não observamos diferença significativa quando comparados os níveis de pós-tratamento de ambos os grupos. Isso indicou que o tratamento com levosimendan não mostra efeitos diferentes em pacientes anêmicos e grupo de controle.

Conclusão

Concluímos que o tratamento com levosimendan aplicado tanto em pacientes anêmicos e em grupo controle, com IC classe 3 ou 4 de acordo com a classificação NYHA e resistente ao tratamento tradicional de IC, proporcionou uma melhora na capacidade funcional, e que a eficácia não foi diferente entre os dois grupos.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte da tese de mestrado do Dr. Mutlu Büyükli pela Trakya Universitesi.

Referências

1. Pagani FD, Baker LS, Hsi C, Knox M, Fink MP, Visner MS. Left ventricular systolic and diastolic dysfunction after infusion of tumor necrosis factor-alpha in conscious dogs. *J Clin Invest.* 1992;90(2):389-98.
2. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet.* 2000;355(9210):1126-30.
3. Ducharme A, Frantz S, Aikawa M, Rabkin E, Lindsey M, Rohde LE, et al. Targeted deletion of matrix metalloproteinase-9 attenuates left ventricular enlargement and collagen accumulation after experimental myocardial infarction. *J Clin Invest.* 2000;106(1):55-62.
4. Heymans S, Luttun A, Nuyens D, Theilmeier G, Creemers E, Moons L, et al. Inhibition of plasminogen activators or matrix metalloproteinases prevents cardiac rupture but impairs therapeutic angiogenesis and causes cardiac failure. *Nat Med.* 1999;5(10):1135-42.
5. Silverberg DS, Wexler D, Iaina A. The importance of anemia and its correction in the management of severe congestive heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2002;4(6):681-6.
6. Figgitt DP, Gillies PS, Goa KL. Levosimendan. *Drugs.* 2001;61(5):613-27.
7. Kyzopoulos S, Adamopoulos S, Parissis JT, Rassias J, Kostakis G, Iliodromitis E, et al. Levosimendan reduces plasma B-type natriuretic peptide and interleukin 6, and improves central hemodynamics in severe heart failure patients. *Int J Cardiol.* 2005;99(3):409-13.

8. Parissis JT, Adamopoulos S, Antoniadis C, Kostakis G, Rigas A, Kyzopoulos S, et al. Effects of levosimendan on circulating pro-inflammatory cytokines and soluble apoptosis mediators in patients with decompensated advanced heart failure. *Am J Cardiol.* 2004;93(10):1309-12.
9. Tziakas D, Chalikias G, Hatzinikolaou H, Stakos D, Lantzouraki A, Tentes I, et al. Levosimendan use reduces matrix metalloproteinase-2 in patients with decompensated heart failure. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2005;19(6):399-402.
10. Pasqui AL, Maffei S, Di Renzo M, Pompella G, Auteri A, Puccetti L. Levosimendan improves pro/anti-inflammatory cytokines imbalance in male patients with advanced heart failure: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Cardiol.* 2011;147(2):314-5.
11. 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(9328):196-202.
12. Parissis JT, Panou F, Farmakis D, Adamopoulos S, Filippatos G, Paraskevaidis I, et al. Effects of levosimendan on markers of left ventricular diastolic function and neurohormonal activation in patients with advanced heart failure. *Am J Cardiol.* 2005;96(3):423-6.
13. Rosa EM, Osório AP, Scopel L. Levosimendan in patients with decompensated heart failure. *Arq Bras Cardiol.* 2008;91(2):119.
14. Ribeiro RA, Rohde LE, Polanczyk CA. Levosimendan in acute decompensated heart failure: systematic review and meta-analysis. *Arq Bras Cardiol.* 2010;95(2):230-7.
15. Ezekowitz JA, McAlister FA, Armstrong PW. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12 065 patients with new-onset heart failure. *Circulation.* 2003;107(2):223-5.
16. Silverberg DS, Wexler D, Sheps D, Blum M, Keren G, Baruch R, et al. The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function and functional cardiac class, and markedly reduces hospitalizations. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35(7):1737-44.
17. Buyuklu M. [Heart failure: erythropoietin in treatment of anemia]. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2007;7(3):342-3.
18. Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit HM, Packer M. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med.* 1990;323(4):236-41.
19. Deswal A, Petersen NJ, Feldman AM, Young JB, White BG, Mann DL. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: an analysis of the cytokine database from the Vesnarinone trial (VEST). *Circulation.* 2001;103(16):2055-9.
20. Adamopoulos S, Parissis JT, Iliodromitis EK, Paraskevaidis I, Tsiapras D, Farmakis D, et al. Effects of levosimendan versus dobutamine on inflammatory and apoptotic pathways in acutely decompensated chronic heart failure. *Am J Cardiol.* 2006;98(1):102-6.
21. Avgeropoulou C, Andreadou I, Markantonis-Kyroudis S, Demopoulou M, Missovoulos P, Androulakis A, et al. The Ca²⁺-sensitizer levosimendan improves oxidative damage, BNP and pro-inflammatory cytokine levels in patients with advanced decompensated heart failure in comparison to dobutamine. *Eur J Heart Fail.* 2005;7(5):882-7.
22. Jourdain P, Funck F, Bellorini M, Guillard N, Loiret J, Thebault B, et al. Bedside B-type natriuretic peptide and functional capacity in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2003;5(2):155-60.
23. Koglin J, Pehlivanli S, Schwaiblmair M, Vogeser M, Cremer P, vonScheidt W. Role of brain natriuretic peptide in risk stratification of patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38(7):1934-41.
24. Anand IS, Fisher LD, Chiang YT, Latini R, Masson S, Maggioni AP, et al. Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation.* 2003;107(9):1278-83.
25. Gardner RS, Ozalp F, Murday AJ, Robb SD, McDonagh TA. N-terminal pro-brain natriuretic peptide. A new gold standard in predicting mortality in patients with advanced heart failure. *Eur Heart J.* 2003;24(19):1735-43.
26. Cleutjens JP, Kandala JC, Guarda E, Guntaka RV, Weber KT. Regulation of collagen degradation in the rat myocardium after infarction. *J Mol Cell Cardiol.* 1995;27(6):1281-92.
27. Rohde LE, Ducharme A, Arroyo LH, Aikawa M, Sukhova GH, Lopez-Anaya A, et al. Matrix metalloproteinase inhibition attenuates early left ventricular enlargement after experimental myocardial infarction in mice. *Circulation.* 1999;99(23):3063-70.