

Levosimendan na Insuficiência Cardíaca Descompensada: Revisão Sistemática e Metanálise

Levosimendan in Acute Decompensated Heart Failure: Systematic Review and Meta-Analysis

Rodrigo Antonini Ribeiro¹, Luis Eduardo Paim Rohde^{2,3,4}, Carisi Anne Polanczyk^{2,3,4}

Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia - Universidade Federal do Rio Grande do Sul¹; Serviço de Cardiologia - Hospital de Clínicas de Porto Alegre²; Faculdade de Medicina - Universidade Federal do Rio Grande do Sul³; Instituto para Avaliação de Tecnologia em Saúde - CNPq⁴, Porto Alegre, RS - Brasil

Resumo

Fundamento: A insuficiência cardíaca descompensada (ICD) é uma condição bastante prevalente e com alta mortalidade. O levosimendan está entre as novas drogas que têm sido testadas para o seu manejo.

Objetivo: Realizar uma revisão sistemática da literatura e uma metanálise da redução de morbimortalidade associada ao levosimendan no tratamento da ICD.

Métodos: Foi feita uma pesquisa bibliográfica no *Medline* buscando todos os ensaios clínicos randomizados (ECRs) que avaliassem o uso do levosimendan na ICD. Os desfechos de interesse foram: morte por todas as causas, tempo de internação hospitalar e reinternação hospitalar por ICD. Todos os ECRs com desfechos de interesse foram incluídos. Critérios de qualidade metodológica, como cegamento e sigilo da lista de alocação, foram avaliados em análise de sensibilidade. O cálculo principal foi feito com efeitos randômicos.

Resultados: Dos 179 artigos identificados, 48 eram ECRs, sendo 19 com desfechos clínicos de interesse. Na comparação com placebo (7 ensaios clínicos, 1.652 pacientes), o risco relativo (RR) para morte total foi de 0,87 (intervalo de confiança [IC] 95%: 0,65 - 1,18). Na comparação com dobutamina (10 ensaios clínicos, 2.067 pacientes), o RR foi de 0,87 (IC 95%: 0,75 - 1,02). Três estudos tinham dados sobre tempo de internação, onde o levosimendan mostrou diminuição de 2,27 e 2,30 dias em relação ao placebo e a dobutamina, respectivamente ($p < 0,05$ para ambos). Nenhum artigo apresentou isoladamente dados sobre reinternação.

Conclusão: As evidências disponíveis até o momento não mostram benefício em termos de mortalidade associada ao levosimendan, que apresentou benefício de pequena magnitude apenas no tempo de internação. (Arq Bras Cardiol 2010; 95(2) : 230-237)

Palavras-chave: Insuficiência cardíaca, levosimendan, drogas em investigação, metanálise.

Abstract

Background: Congestive heart failure (CHF) is a rather prevalent condition with a high mortality rate. Levosimendan is one among the new drugs that have been tested for its management.

Objective: To undertake a systematic review and meta-analysis of the morbidity and mortality reduction associated with levosimendan in the treatment of CHF.

Methods: A bibliographic search was conducted in the Medline database for all randomized controlled trials (RCTs) that assessed the use of levosimendan in CHF. The outcomes were death from all causes, length of hospital stay, and hospital readmission for CHF. All RCTs with outcomes of interest were included. Methodological quality criteria, such as blinding and confidentiality of the list of allocation, were evaluated in sensitivity analysis. The main calculation was done with random effects.

Results: Of the 179 articles identified, 48 were RCTs, 19 of them with outcomes of interest. In the comparison with placebo (7 trials, 1,652 patients), the relative risk (RR) for overall death was 0.87 (95% confidence interval [CI]: 0.65 to 1.18). In comparison with dobutamine (10 trials, 2,067 patients), the RR was 0.87 (95% CI: 0.75-1.02). Three studies had data on length of stay, in which levosimendan showed a decrease of 2.27 and 2.30 days compared to placebo and dobutamine, respectively ($p < 0.05$ for both). No article presented data on readmission alone.

Conclusion: The evidence available so far has shown no benefit in terms of mortality in association with the use of levosimendan, which only showed a small benefit in the time of hospitalization. (Arq Bras Cardiol 2010; 95(2) : 230-237)

Key words: Heart failure; levosimendan; drugs, investigational; meta-analysis.

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

Correspondência: Rodrigo Antonini Ribeiro •

Avenida Alegrete 373/402 - Petrópolis - 90460-100 - Porto Alegre, RS - Brasil

E-mail: rodrigoantonini@yahoo.com.br

Artigo recebido em 10/03/09; revisado recebido em 08/10/09; aceito em 17/12/09.

Introdução

A insuficiência cardíaca (IC) é uma condição frequente, sendo a insuficiência cardíaca descompensada (ICD) a terceira causa geral e a primeira causa cardiovascular de internação no Brasil. No ano de 2006, de acordo com dados do DATASUS, ocorreram aproximadamente 300.000 internações por IC nos hospitais da rede pública brasileira, com gastos diretos de mais de 220 milhões de reais e taxa de mortalidade de quase 8,0%¹.

Durante o curso da doença, especialmente em casos graves, ocorrem períodos de descompensação aguda da insuficiência cardíaca, com risco elevado de complicações, arritmias graves e morte. O manejo dos pacientes que se apresentam com ICD e sinais de baixo débito é controverso, não ocorrendo consenso, mesmo entre especialistas, de qual a melhor estratégia de tratamento². Fármacos que melhoram o desempenho contrátil do coração (inotrópicos positivos) são frequentemente utilizados em tal contexto clínico, embora diversos especialistas contestem o uso desta classe farmacológica em IC. A advertência baseia-se no fato de que, historicamente, a quase totalidade dos inotrópicos positivos estudados em grandes ensaios clínicos randomizados (ECRs) aumentou o risco de morte, presumivelmente por causas arritmicas^{3,4}.

O levosimendan é um medicamento da classe dos sensibilizadores de cálcio, disponível comercialmente no Brasil desde 2002. Através da ação sensibilizadora da troponina C ao cálcio, o levosimendan tem o potencial de melhorar a contratilidade cardíaca na sístole sem prejudicar o relaxamento na diástole. Além disso, teria ação vasodilatadora, o que resultaria em melhora do débito cardíaco sem aumentar a demanda miocárdica de oxigênio. Um metabólito ativo da droga (OR1896) mantém a resposta clínica entre 7 e 9 dias após infusão endovenosa contínua por 24 horas^{5,6}.

Vários ensaios clínicos foram realizados avaliando o levosimendan na comparação com inotrópicos - em especial com a dobutamina - e com placebo. Até agora, dados individuais de estudos controlados contra placebo falharam em demonstrar que o uso contínuo ou intermitente de dobutamina melhora a sobrevivência de pacientes com IC descompensada. Nesse trabalho, nosso objetivo foi de sumarizar a evidência disponível, através de revisão sistemática com cálculo de metanálise, avaliando o impacto do levosimendan nos desfechos clinicamente relevantes de mortalidade total, reinternação por ICD e tempo de internação. Como objetivo secundário, também foram revisados os efeitos adversos associados a essa medicação.

Métodos

Inicialmente, foi conduzida uma busca de revisões sistemáticas e metanálises nas bases *Medline*, *Cochrane* e *Sumsearch*. Posteriormente, foi feita a busca de ensaios clínicos randomizados, sendo utilizada a base bibliográfica da *Medline*, acessada via *PubMed*. O uso da droga levosimendan em pacientes portadores de insuficiência cardíaca foi definido como escopo da análise. Os desfechos objetivados na busca, julgados como clinicamente relevantes, foram os seguintes:

1. Morte por todas as causas;
2. Tempo de internação hospitalar;

3. Reinternação hospitalar por insuficiência cardíaca.

Na estratégia de busca, ao invés de selecionarmos estudos do tipo ensaios clínicos randomizados (ECRs) nos filtros do *PubMed*, foi utilizada uma lista de palavras previamente validada para busca deste tipo de estudo, que se mostrou mais sensível na sua procura quando comparado com o filtro do *PubMed*⁷. Na estratégia de busca, a fim de evitar perda de estudos que eventualmente tivessem a descrição de tais desfechos somente no artigo completo, sem relato no resumo, não foram colocadas palavras referentes aos desfechos de interesse. A estratégia de busca utilizada foi a seguinte:

Levosimendan AND heart failure AND ((randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized controlled trials[mh] OR random allocation[mh] OR double-blind method[mh] OR single-blind method[mh] OR clinical trial[pt] OR clinical trials[mh] OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR ("latin square"[tw]) OR placebos[mh] OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR research design[mh:noexp] OR comparative study[mh] OR evaluation studies[mh] OR follow-up studies[mh] OR prospective studies[mh] OR cross-over studies[mh] OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT (animal[mh] NOT human[mh]))*

Após a realização da busca, cuja data limite foi 07/07/2009, foram avaliados todos os resumos encontrados. Estudos descritos com delineamento de ensaio clínico e que compararam o uso de levosimendan contra placebo ou outra droga ativa foram selecionados para busca do texto completo. Também foram procurados na busca *abstracts* que pudessem levar a estudos não publicados, como destaques de congressos. Os estudos incluídos tiveram suas referências revisadas para busca de outros possíveis estudos relevantes.

O método escolhido para realizar a compilação da evidência disponível foi o de metanálise. Optou-se por um critério de inclusão pragmático, onde todos os ensaios clínicos randomizados controlados com os desfechos pré-especificados foram incluídos, sendo os critérios de qualidade metodológica utilizados em posteriores análises de sensibilidade. De acordo com recomendações atuais, os seguintes critérios metodológicos foram julgados como os mais relevantes:

1. Descrição de cálculo de tamanho de amostra;
2. Análise por intenção de tratamento (*intention to treat - ITT*);
3. Descrição do sigilo da lista de alocação;
4. Utilização de cegamento.

Estudos que não descreviam se a análise era por "intenção de tratar" foram considerados como não preenchendo tal critério. A ausência de descrição explícita de uma lista de alocação sigilosa - que poderia englobar termos como randomização central, randomização via Internet, randomização por central telefônica, ou uma afirmação clara confirmando sigilo da lista de alocação - igualmente levava a julgamento de não preenchimento desse critério. Já no tocante ao cegamento, tanto os estudos descritos como abertos (*open label*) como os estudos sem

nenhuma descrição sobre cegamento foram considerados como não cegos.

Pela sua maior facilidade de interpretação, a medida de associação escolhida foi o risco relativo (RR). Já o método de cálculo utilizado foi o de efeitos randômicos de DerSimonian e Laird. Para avaliar a heterogeneidade entre os estudos, foi utilizado o teste de inconsistência (I^2), sendo valores inferiores a 25% considerados como pequena heterogeneidade⁸.

Para melhor avaliar a robustez dos resultados, foram feitas diversas análises de sensibilidade. Primeiramente, foram alterados os critérios de inclusão dos estudos conforme suas características metodológicas, como já descrito. Nessas análises, os cálculos de metanálise foram refeitos excluindo-se os estudos que não preenchessem determinado critério de qualidade. Além disso, os cálculos dos resultados principais (ou seja, com todos os estudos incluídos) foram refeitos utilizando-se o método de efeitos fixos, além de uso de cálculo por razão de chances (*odds ratio* - OR) ao invés de RR, tanto com cálculo por efeitos fixos como randômicos. Análise de funil (*funnel plot*) foi empregada para avaliar o impacto de vieses de publicação. As análises foram conduzidas no programa *Review Manager*, versão 4.2.10.

Resultados

Na busca por revisões sistemáticas, foi encontrado apenas um trabalho avaliando levosimendan em ICD, com dados atualizados até junho de 2007⁹. Esse trabalho encontrou um OR de 0,83 [intervalo de confiança (IC) 95%: 0,62 - 1,10]

para morte associado ao levosimendan na comparação com placebo (6 estudos, $n = 1.578$) e de 0,75 (IC 95%: 0,61 - 0,92) na comparação com dobutamina (8 estudos, $n = 1.979$). Foi realizada também comparação de dobutamina contra placebo, mostrando um expressivo aumento na mortalidade (OR = 1,82, IC 95%: 1,06 - 3,12). Os demais desfechos objetivados em nosso trabalho não foram contemplados nessa revisão. Todos os trabalhos dessa revisão sistemática, exceto o de Morelli¹⁰, foram incluídos na presente revisão. O motivo da exclusão do trabalho de Morelli foi o tipo de pacientes avaliados (choque séptico), diferente dos demais estudos incluídos.

A estratégia de busca utilizada gerou um total de 179 resultados, dentre os quais, 46 eram ECRs. A esses, somaram-se outros dois ECRs provenientes de pesquisa de artigos completos do tipo resumos de congressos. Os 135 estudos eliminados nessa etapa estão pormenorizados na Figura 1. Dos 48 estudos disponíveis para análise, somente 19 tinham os desfechos primários de interesse. Os desfechos mais comuns dos ECRs não incluídos nas análises foram parâmetros hemodinâmicos e de ecocardiograma, alteração de marcadores inflamatórios e peptídeo natriurético do tipo B (*brain natriuretic peptide*, BNP) e mudança de sintomas em 48 horas.

O desfecho primário mais comum dos estudos incluídos foi o de mortalidade, sendo relatado em 15 dos 19 estudos de forma individual e agregado ao desfecho reinternação hospitalar em outro trabalho. O tempo de seguimento para avaliação de morte variou entre 9 e 365 dias (Tabelas 1 e 2). Apenas um estudo relatou taxa de reinternação de forma individual

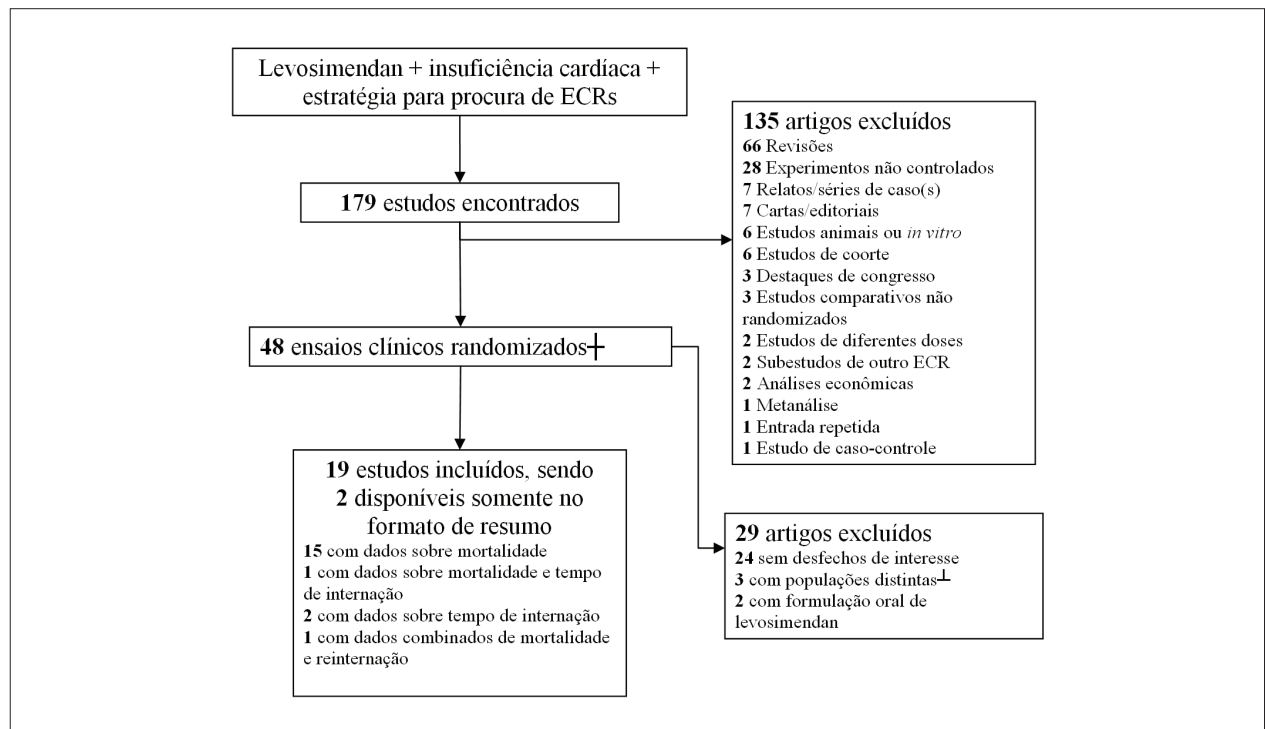


Fig. 1 - Resultado da estratégia de busca. † 44 ensaios clínicos encontrados dentre os 179 resultados da pesquisa, 2 ensaios clínicos provenientes de destaques de congresso e 2 estudos encontrados em uma metanálise. ‡ Dois estudos avaliaram o uso da droga em pacientes com insuficiência cardíaca em tratamento ambulatorial, com doses repetidas ao longo do tempo; o terceiro avaliou levosimendan em pacientes com choque séptico.

Artigo Original

e três estudos relataram tempo de internação. Visto que o estudo Parisis e cols.¹¹ não apresentaram dados separados para mortalidade e tempo de internação, e não havia nenhum outro estudo com tal dado apresentado de forma agregada, este estudo não entrou nos cálculos de metanálise.

Dos 16 estudos disponíveis para a avaliação sobre mortalidade, 4 realizaram comparação apenas com placebo, 9 realizaram comparação com outra droga ativa - dobutamina em 7 casos, enoximone em um trabalho e prostaglandina E1 no estudo restante - e três estudos realizaram comparações

Tabela 1 - Características metodológicas dos estudos de levosimendan versus placebo

Estudo	Grupo Levosimendan			Grupo placebo	Tempo de seguimento (dias)	Qualidade metodológica			
	Dose de ataque (µg/kg)	Dose de manutenção (µg/kg/min)	Óbitos/total de pacientes	Óbitos/Total de pacientes		Alocação sigilosa	Cálculo de tamanho de amostra	Análise por intenção de tratamento	Cegamento
Nieminen ²¹ , 2000	3 a 36	0,05 a 0,6	1/95	0/21	9	Não/Não claro	Sim	Sim	Sim
RUSSLAN ²² , 2002	6 a 24	0,1 a 0,4	91/402	32/102	180	Não/Não claro	Não	Sim	Sim
Kivikko ²³ , 2003	6	0,1 a 0,4	2/98	3/48	14	Não/Não claro	Não	Não	Sim
CASINO ²⁴ , 2004	NR	NR	6/98*	8/97*	30	Não/Não claro	Não	Não	Não/Não claro
REVIVE II ²⁰ , 2005	12	0,1 a 0,2	45/299	35/301	90	Não/Não claro	Não	Não	Não/Não claro
Adamopoulos ²⁵ , 2006	6	0,1	2/23	4/23	120	Não/Não claro	Não	Não	Não/Não claro
Flevari ²⁶ , 2006	0	0,1	3/30	1/15	90	Não/Não claro	Não	Não	Não/Não claro
Parisis ¹⁴ , 2007	0	0,1	NR/42	NR/21	NR	Não/Não claro	Não	Não	Não/Não claro

* desfechos em um mês de acompanhamento, dados de 6 meses completos não publicados foram considerados em análise de sensibilidade. NR - não reportado.

Tabela 2 - Características metodológicas dos estudos de levosimendan versus dobutamina

Estudo	Grupo Levosimendan			Grupo Dobutamina	Tempo de seguimento (dias)	Qualidade metodológica			
	Dose de ataque (µg/kg)	Dose de manutenção (µg/kg/min)	Óbitos/Total de pacientes	Óbitos/Total de pacientes		Alocação sigilosa	Cálculo de tamanho de amostra	Análise por intenção de tratamento	Cegamento
Follath ²⁷ , 1999	12	0,2 a 0,6	3/9	3/10	14	Não/Não claro	Não	Sim	Não/Não claro
Nieminen ²¹ , 2000	3 a 36	0,05 a 0,6	1/95	1/20	9	Não/Não claro	Sim	Sim	Sim
LIDO ¹⁵ , 2002	24	0,1 a 0,2	27/103	38/100	180	Sim	Sim	Sim	Sim
CASINO ²⁴ , 2004	NR	NR	6/98*	12/96*	30	Não/Não claro	Não	Não	Não/Não claro
Adamopoulos ²⁵ , 2006	6	0,1	2/23	5/23	120	Não/Não claro	Não	Não	Não/Não claro
Álvarez ²⁸ , 2006	12	0,2	1/21	1/20	15	Não/Não claro	Sim	Não	Não/Não claro
SURVIVE ²⁹ , 2007	12	0,1 a 0,2	173/664	185/663	180	Sim	Sim	Sim	Sim
Samimi-Fard ³⁰ , 2008	24	0,1	3/11	1/11	365	Não/Não claro	Não	Sim	Não
Duygu ³¹ , 2008	6 a 12	0,1	2/30	1/30	NR	Não/Não claro	Não	Sim	Não
Duygu (2) ³² , 2008	6 a 12	0,1	1/20	2/20	NR	Não/Não claro	Não	Sim	Não
Yilmaz ¹⁶ , 2009	NR	0,1 a 0,2	NR/17	NR/13	NR	Não/Não claro	Não	Sim	Não

* desfechos em um mês de acompanhamento, dados de 6 meses completos não publicados foram considerados em análise de sensibilidade.

tanto contra placebo quanto contra droga ativa (dobutamina em todos os casos). Visto que o estudo realizado por Berger e col. foi o único que utilizou como droga comparadora a prostaglandina E1¹², e o estudo de Fuhrmann¹³, o único a utilizar enoximone, ambos também foram excluídos dos cálculos de metanálise. Os cálculos foram feitos, portanto, com dados de 7 estudos cuja comparação era com placebo e de 10 estudos cuja comparação era com dobutamina.

Levosimendan versus placebo

Desfecho morte

As características dos estudos incluídos estão listadas na Tabela 1.

Na análise principal, onde foram incluídos todos os estudos e foi utilizado o método de efeitos randômicos, o risco relativo foi de 0,87 (IC 95%: 0,65 - 1,18), sem benefício significativo com o uso do levosimendan quando comparado com placebo (Figura 2). Esse resultado manteve-se consistente nas análises de sensibilidade com mudança tanto na medida de associação (para *odds ratio*) quanto no método de cálculo (efeitos fixos), sendo que o intervalo de confiança mais estreito dentre as 4 análises foi o de efeitos fixos para risco relativo de morte (RR 0,90, IC 95%: 0,71 - 1,15).

As demais análises de sensibilidade planejadas foram prejudicadas pela baixa qualidade de relato dos estudos. Não foi possível conduzir análise de sensibilidade excluindo-se estudos que tivessem ausência ou falta de clareza em relação à lista de alocação sigilosa, visto que todos os estudos foram eliminados nessa análise. Também não foi possível realizar combinação de resultados de estudos que apresentassem cálculo de tamanho de amostra, visto que somente um estudo preenchia este critério. Os resultados se mostraram robustos quando somente estudos por intenção de tratamento foram incluídos (2 estudos, n = 620, RR = 0,72, IC 95%: 0,51 - 1,01). Na análise que incluiu somente estudos com cegamento (3 estudos, n = 766), o RR foi de 0,70 (IC 95%: 0,50 - 0,98).

Incluindo dados não publicados de 6 meses de acompanhamento do estudo CASINO, fornecidos pelo laboratório que patrocinou o estudo, com 17 óbitos no grupo levosimendan e 27 no placebo, não houve modificação da estimativa combinada, com cálculo de RR por efeitos randômicos de morte igual a 0,82 (IC 95%: 0,59 - 1,12).

Outros desfechos

No estudo de Parissis¹¹, com 34 pacientes randomizados para levosimendan e placebo, o desfecho combinado morte e re-hospitalização em 5 meses ocorreu em 89% dos pacientes do grupo placebo e 71% do grupo levosimendan (RR = 1,25, IC 95%: 0,87 - 1,77). Não houve resultados para serem combinados com esses valores, visto a ausência de outros estudos com dados sobre reinternação¹³.

Dados do ensaio clínico REVIVE II mostram redução no período de internação de 7,0 ± 4,6 dias vs 8,9 ± 8,6 dias (p = 0,003) em favor do levosimendan. Já no estudo de Parissis¹⁴, o levosimendan, na comparação com placebo, diminuiu o tempo de internação de 5,8 ± 2,1 para 3,2 ± 1,7 dias (p < 0,01), em uma amostra de 63 pacientes. O resultado agregado desses dois estudos, compilado por metanálise para desfechos contínuos (diferença de médias ponderada, com efeitos randômicos) mostra uma redução de 2,27 dias (IC 95%: 1,52 - 3,03) em favor do levosimendan, em um N de 663.

Levosimendan versus dobutamina

Desfecho morte

As características dos estudos incluídos nas comparações de levosimendan versus dobutamina estão listadas na Tabela 2.

Na análise principal, onde todos os estudos foram incluídos e o método utilizado foi o de efeitos randômicos, o risco relativo foi de 0,87 (IC 95%: 0,75 - 1,02) (Figura 3). Quando o cálculo utilizado para risco relativo foi feito por método de efeitos fixos, o resultado permaneceu praticamente inalterado (RR = 0,87, IC 95%: 0,74 - 1,02). Ao se alterar a medida de associação para *odds ratio*, o intervalo de confiança não se mostrou significativo do ponto de vista estatístico, independente do método de cálculo.

Nas análises de sensibilidade levando em conta as características metodológicas dos estudos, os resultados se mantiveram robustos. Avaliando-se somente estudos com alocação sigilosa, o RR foi de 0,85 (IC 95%: 0,68 - 1,07), com resultados idênticos avaliando-se somente estudos cegados. Nos estudos com cálculo de tamanho de amostra, o RR foi de 0,85 (IC 95%: 0,68 - 1,06), e, finalmente, nos que a análise foi por ITT, RR = 0,87 (IC 95%: 0,70 - 1,08). Análises secundárias com dados do estudo CASINO de 6 meses (41 óbitos no

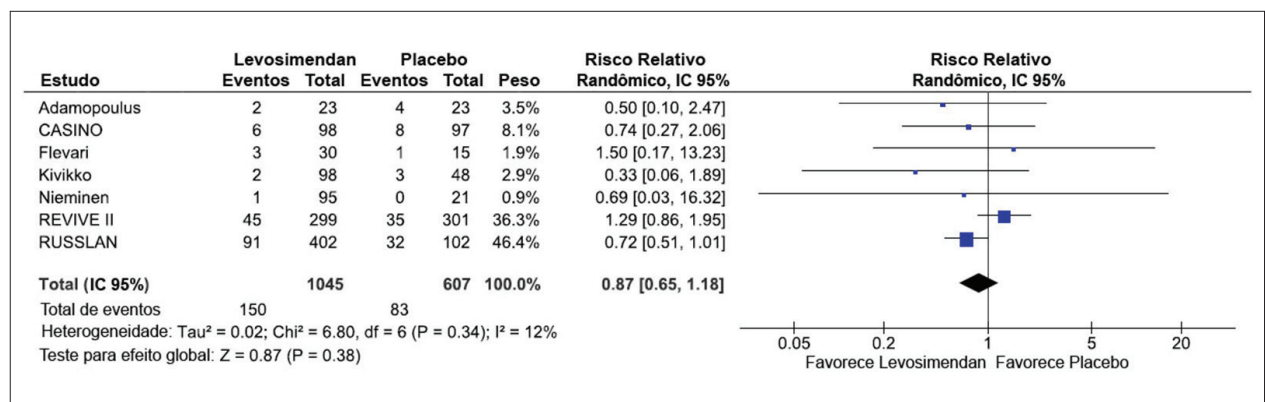


Fig. 2 - Metanálise de levosimendan versus placebo, no desfecho óbito, com inclusão de todos os estudos.

Artigo Original

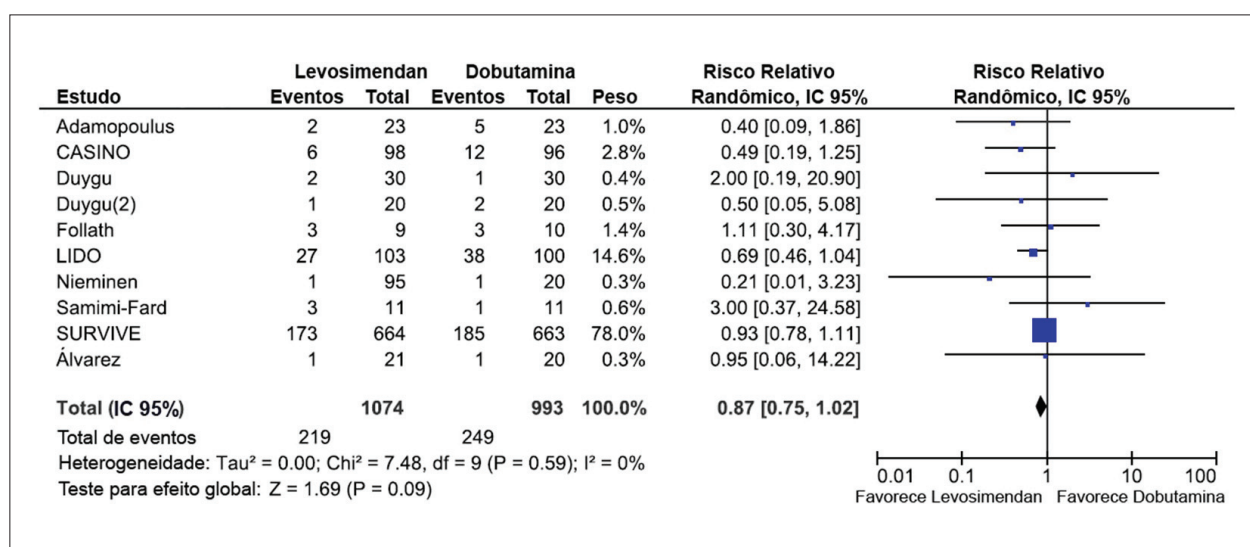


Fig. 3 - Metanálise de levosimendan versus dobutamina, no desfecho óbito, com inclusão de todos os estudos.

grupo dobutamina) mostram um RR para óbito, calculado por método de efeitos randômicos, de 0,76 (IC 95%: 0,62 - 0,93) em favor do levosimendan. Em todas as análises realizadas para mortalidade, tanto nas comparações com placebo como com dobutamina, o teste de inconsistência foi menor do que 25% (o valor máximo foi de 13%).

Outros desfechos

Dados do estudo LIDO¹⁵ mostraram taxa de reinternação por insuficiência cardíaca, número e dias de hospitalização por insuficiência cardíaca no período de 180 dias de acompanhamento semelhante no grupo alocado para levosimendan e dobutamina. No estudo de Yilmaz, o tempo de internação foi maior no grupo dobutamina do que nos pacientes em uso de levosimendan (11,3 ± 3,1 versus 9 ± 1,8 dias, p = 0,024)¹⁶.

Efeitos adversos

Os efeitos adversos mais relatados foram hipotensão, cefaleia e arritmias. Na medida em que esses pacientes apresentam maior risco de morte súbita por arritmias, este desfecho tem sido acompanhado com uso dos agentes inotrópicos. Existem evidências de aumento da incidência de fibrilação atrial e taquicardia ventricular também com o uso de levosimendan. No estudo REVIVE, ocorreu mais hipotensão (50% vs 36%), taquicardia ventricular (25% vs 17%), e fibrilação atrial (8% vs 2%) com uso de levosimendan, em comparação com placebo. No estudo SURVIVE, na comparação com dobutamina, a fibrilação atrial foi mais frequente com levosimendan (9,1% vs 6,1%), bem como extrassístoles ventriculares, mas não houve diferença na incidência de taquicardia ou fibrilação ventricular.

Discussão

No manejo da insuficiência cardíaca descompensada, em suas diferentes formas de apresentação, a estratégia

considerada ótima ainda é amplamente discutida e controversa. Embora o levosimendan venha sendo utilizado na clínica em diversos países como droga alternativa no manejo da ICD, ensaios clínicos randomizados contra placebo são importantes para avaliar a real segurança e benefício deste fármaco. Os resultados da presente metanálise demonstram a ausência de evidências consistentes de superioridade do levosimendan, quando comparado com placebo, na redução da mortalidade de pacientes internados por descompensação de insuficiência cardíaca. Esse achado baseia-se na compilação de 7 ensaios clínicos, envolvendo 1.652 pacientes, e foram robustos quando reavaliados em diversas análises de sensibilidade.

Na comparação com dobutamina para o mesmo desfecho, também não foi demonstrado benefício associado ao levosimendan. Esse achado se baseia na compilação de 10 ensaios clínicos, envolvendo 2.067 pacientes, e foram robustos quando reavaliados em diversas análises de sensibilidade. Os resultados de ambas as análises são semelhantes à revisão sistemática prévia encontrada, a qual incluiu basicamente os mesmos estudos presentes nesta revisão, publicados na época.

Na análise dos demais desfechos primários objetivados nesta revisão sistemática, não encontramos dados referentes à taxa de reinternação. Ainda na análise dos desfechos primários, o número de estudos que avaliaram o tempo de permanência hospitalar foi pequeno. O único estudo que comparou levosimendan com dobutamina tinha apenas 30 pacientes, não permitindo que se chegasse a um resultado confiável, apesar da diminuição no tempo de internação ter atingido significância estatística. Na comparação com placebo, os dados são mais consistentes, mostrando uma redução de pequena magnitude (aproximadamente dois dias).

O uso de inotrópicos é motivo de debate no manejo da ICD². Parece consenso que diuréticos e vasodilatadores endovenosos e em altas doses representem a primeira linha em casos agudos de descompensação, sendo delegado para casos refratários o uso de inotrópicos. A dobutamina tem sido

certamente o fármaco mais utilizado em tais situações, embora as evidências sobre o aumento de arritmias e de eventos adversos tenham reduzido o seu uso rotineiro. Nos últimos anos, diversos fármacos com ação inotrópica foram testados sem muito êxito. O levosimendan figura entre as drogas mais recentes e tem sido comumente empregado no Brasil e em países da Europa^{17,18}.

Dados apresentados nesta metanálise e alguns registros, inclusive experiência brasileira, sugerem que alguns pacientes possam apresentar melhora na dispneia, no perfil hemodinâmico e nos níveis de BNP com infusão aguda de levosimendan¹⁷. Entretanto, tais informações apresentam limitações metodológicas intrínsecas (estudos sem cegamento, curto período de avaliação, assim como a subjetividade inerente na avaliação de dispneia), que não permitem uma avaliação objetiva se esse fármaco de fato modifica história natural de casos de descompensação da insuficiência cardíaca.

Além disto, é cada vez mais importante que se leve em consideração o custo das possíveis alternativas terapêuticas, especialmente em casos como esse, onde as evidências não apontam para superioridade de uma droga em relação à outra. O custo do levosimendan é de aproximadamente R\$ 4.000,00 por tratamento, enquanto que o da dobutamina se situa em torno de R\$ 50,00. Apesar de um estudo prévio sugerir que o maior custo do levosimendan possa ser compensado por uma economia decorrente do menor tempo de internação que esta droga pode ocasionar¹⁹, os protocolos de tratamento que geraram os custos avaliados naquele estudo não nos parecem comparáveis, fazendo com que seus dados precisem ser vistos com cautela.

Parece claro que se trata de uma população muito grave, onde o benefício de novas intervenções tem sido limitado ou difícil de demonstrar. Insuficiência cardíaca aguda descompensada que necessita de inotrópicos representa condição terminal, onde a preocupação maior é no alívio dos sintomas e manutenção de uma qualidade de vida fora do hospital. Apesar de potenciais efeitos deletérios, alguns especialistas advogam o uso de inotrópicos. Certamente, dobutamina tem sido a opção mais empregada no Brasil nas últimas décadas, com um efeito esperado em curto prazo na melhora dos sintomas, porém existindo a preocupação de maior risco de morte. Estudos comparando levosimendan com dobutamina sugerem que o novo fármaco possa ser uma alternativa nesse cenário, mas sem uma certeza de benefício.

Existem ainda muitas dúvidas clínicas sobre a melhor estratégia de uso do levosimendan em relação a qual a melhor dosagem fixa ou individualizada, qual o tempo de infusão ideal, se dose de ataque deve ser empregada, tempo de suspensão e o impacto de terapias concomitantes como betabloqueadores, outros inotrópicos ou vasodilatadores. Estudos esclarecendo tais fatos são necessários e podem alterar as evidências disponíveis.

Como em qualquer revisão sistemática, algumas considerações metodológicas devem ser reconhecidas. Este estudo é um somatório de resultados individuais de ECR e reflete a qualidade dos mesmos. Nesse sentido, cabe salientar a baixa qualidade metodológica dos estudos, sendo a maioria sem cálculo de tamanho da amostra, descrição sobre sigilo na randomização ou cegamento na análise dos desfechos. Além disso, um importante estudo, o CASINO²⁰, foi apresentado em congresso há alguns anos, mas ainda não foi publicado na íntegra.

Até o momento, não existem estudos randomizados que comprovem a redução de mortalidade com qualquer agente inotrópico positivo. Nessa linha, os dados sobre levosimendan corroboram com os achados de ausência de efeito desta classe de fármacos na mortalidade total, mortalidade cardiovascular, tempo de internação ou taxas de readmissões por insuficiência cardíaca em pacientes internados com quadros de descompensação clínica. A inclusão de mais esta terapia no arsenal terapêutico da ICD deve ser cuidadosamente revista, considerando os benefícios clínicos esperados e o custo que representa para os pacientes e o sistema de saúde.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo foi financiado pela Secretaria de Atenção à Saúde - Ministério da Saúde.

Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Referências

1. Ministério da Saúde. DATASUS. [Acessado em 02/05/2007]. Disponível em: <http://w3.datasus.gov.br/datasus/datasus.php>.
2. Bocchi EA, Vilas-Boas F, Perrone S, Caamano AC, Clausell N, Moreira M da C, et al. I Latin American guidelines for the assessment and management of decompensated heart failure. *Arq Bras Cardiol.* 2005; 85 (Suppl 3): 49-94; 1-48.
3. 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 (12): 1541-7.
4. Bayram M, De Luca L, Massie MB, Gheorghide M. Reassessment of dobutamine, dopamine, and milrinone in the management of acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol.* 2005; 96 (6A): 47G-58G.
5. Innes CA, Wagstaff AJ. Levosimendan: a review of its use in the management of acute decompensated heart failure. *Drugs.* 2003; 63 (23): 2651-71.
6. Earl GL, Fitzpatrick JT. Levosimendan: a novel inotropic agent for treatment of acute, decompensated heart failure. *Ann Pharmacother.* 2005; 39 (11): 1888-96.
7. Robinson KA, Dickersin K. Development of a highly sensitive search strategy

Artigo Original

- for the retrieval of reports of controlled trials using PubMed. *Int J Epidemiol.* 2002; 31 (1): 150-3.
8. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ.* 2003; 327 (7414): 557-60.
 9. Delaney A, Bradford C, McCaffrey J, Bagshaw SM, Lee R. Levosimendan for the treatment of acute severe heart failure: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Cardiol.* 2008; 138 (3): 281-9.
 10. Morelli A, De Castro S, Teboul JL, Singer M, Rocco M, Conti G, et al. Effects of levosimendan on systemic and regional hemodynamics in septic myocardial depression. *Intensive Care Med.* 2005; 31 (5): 638-44.
 11. 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.
 12. Berger R, Moertl D, Huelsmann M, Bojic A, Ahmadi R, Heissenberger I, et al. Levosimendan and prostaglandin E1 for uptitration of beta-blockade in patients with refractory, advanced chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2007; 9 (2): 202-8.
 13. Fuhrmann JT, Schmeisser A, Schulze MR, Wunderlich C, Schoen SP, Rauwolf T, et al. Levosimendan is superior to enoximone in refractory cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *Crit Care Med.* 2008; 36 (8): 2257-66.
 14. Parissis JT, Papadopoulos C, Nikolaou M, Bistola V, Farmakis D, Paraskevaidis I, et al. Effects of levosimendan on quality of life and emotional stress in advanced heart failure patients. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2007; 21 (4): 263-8.
 15. 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.
 16. Yilmaz MB, Yontar C, Erdem A, Karadas F, Yalta K, Turgut OO, et al. Comparative effects of levosimendan and dobutamine on right ventricular function in patients with biventricular heart failure. *Heart Vessels.* 2009; 24 (1): 16-21.
 17. Bocchi EA, Vilas-Boas F, Moreira MC, Barretto AC, Lage S, Albuquerque D, et al. Levosimendan in decompensated heart failure patients: efficacy in a Brazilian cohort. Results of the BELIEF study. *Arq Bras Cardiol.* 2008; 90 (3): 182-90.
 18. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H, Follath F, Harjola VP, et al. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur Heart J.* 2006; 27 (22): 2725-36.
 19. Oliveira MT Jr, Follador W, Martins ML, Canaviera R, Tsuji RL, Scipioni A, et al. Cost analysis of the treatment of acute decompensated heart failure. Levosimendan versus dobutamine. *Arq Bras Cardiol.* 2005; 85 (1): 9-14.
 20. 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 (1): 105-10.
 21. Nieminen MS, Akkila J, Hasenfuss G, Kleber FX, Lehtonen LA, Mitrovic V, 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.
 22. Moiseyev VS, Poder P, Andrejevs N, Ruda MY, Golikov AP, Lazebnik LB, 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.
 23. Kivikko M, Lehtonen L, Colucci WS. Sustained hemodynamic effects of intravenous levosimendan. *Circulation.* 2003; 107 (1): 81-6.
 24. Cleland JG, Ghosh J, Freemantle N, Kaye GC, Nasir M, Clark AL, et al. Clinical trials update and cumulative meta-analyses from the American College of Cardiology: WATCH, SCD-HeFT, DINAMIT, CASINO, INSPIRE, STRATUS-US, RIO-Lipids and cardiac resynchronisation therapy in heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2004; 6 (4): 501-8.
 25. 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.
 26. Flevari P, Parissis JT, Leftheriotis D, Panou F, Kourea K, Kremastinos DT. Effect of levosimendan on ventricular arrhythmias and prognostic autonomic indexes in patients with decompensated advanced heart failure secondary to ischemic or dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2006; 98 (12): 1641-5.
 27. Follath F, Hinkka S, Jäger D, Just H, Mitrovic V, Papp J, et al. Dose-ranging and safety with intravenous levosimendan in low-output heart failure: experience in three pilot studies and outline of the levosimendan infusion versus dobutamine (LIDO) trial. *Am J Cardiol.* 1999; 83 (12B): 16(1)-20(1).
 28. Alvarez J, Bouzada M, Fernandez AL, Caruezo V, Taboada M, Rodriguez J, et al. Hemodynamic effects of levosimendan compared with dobutamine in patients with low cardiac output after cardiac surgery. *Rev Esp Cardiol.* 2006; 59 (4): 338-45.
 29. Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M, Cohen-Solal A, Kleber FX, Pocock SJ, et al. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE Randomized Trial. *JAMA.* 2007; 297 (17): 1883-91.
 30. Samimi-Fard S, Garcia-Gonzalez MJ, Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P. Effects of levosimendan versus dobutamine on long-term survival of patients with cardiogenic shock after primary coronary angioplasty. *Int J Cardiol.* 2008; 127 (2): 284-7.
 31. Duygu H, Nalbantgil S, Ozerkan F, Zoghi M, Akilli A, Erturk U, et al. Effects of levosimendan on left atrial functions in patients with ischemic heart failure. *Clin Cardiol.* 2008; 31 (12): 607-13.
 32. Duygu H, Turk U, Ozdogan O, Akyuz S, Kirilmaz B, Alioglu E, et al. Levosimendan versus dobutamine in heart failure patients treated chronically with carvedilol. *Cardiovasc Ther.* 2008; 26 (3): 182-8.