

Levosimendana em Pacientes com Insuficiência Cardíaca Descompensada: Eficácia em uma Coorte Brasileira. Resultados do Estudo BELIEF

Levosimendan in Decompensated Heart Failure Patients: Efficacy in a Brazilian Cohort. Results of the BELIEF Study

Edimar Alcides Bocchi¹, Fábio Vilas-Boas², Maria da Consolação Moreira³, Antonio Carlos Pereira Barretto¹, Sílvia Lage¹, Denilson Albuquerque⁴, Jader Baima⁵, Salvador Rassi⁶, Jorge Pinto Ribeiro⁷ e representando os investigadores do Estudo BELIEF e o Grupo de Estudos de Insuficiência Cardíaca da Sociedade Brasileira de Cardiologia⁸

Instituto do Coração (InCor) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo¹; Hospital Santa Izabel²; Hospital Felício Rocho³; Hospital Universitário Pedro Ernesto, UERJ⁴; Departamento de Pesquisas Clínicas dos Laboratórios Abbott⁵, Brasil; Hospital das Clínicas da UFC⁶; Hospital das Clínicas da UFRS⁷; Grupo de Estudos de Insuficiência Cardíaca (GEIC) da Sociedade Brasileira de Cardiologia⁸, São Paulo, SP, Salvador, BA, Belo Horizonte, MG, Rio de Janeiro, RJ, Goiânia, GO, Porto Alegre, RS - Brasil.

Resumo

Fundamento: A levosimendana é um novo agente inodilatador que aumenta a contratilidade cardíaca pela sensibilização ao Ca(2+) e induz vasodilatação por meio da ativação dos canais KATP/BKCa.

Objetivo: Estudar a eficácia e segurança da levosimendana em uma coorte brasileira portadora de insuficiência cardíaca descompensada e em pacientes resistentes a agonistas β -adrenérgicos.

Métodos: O BELIEF (Brazilian Evaluation of Levosimendan Infusion Efficacy) foi um estudo aberto, prospectivo, multicêntrico e observacional realizado com 182 portadores de ICD de alto risco, todos tratados com levosimendana. O desfecho primário do estudo era alta hospitalar sem terapia inotrópica adicional (pacientes que responderam ao tratamento). Os desfechos secundários eram alterações nos parâmetros clínicos e hemodinâmicos e nos níveis de peptídeo natriurético cerebral (BNP).

Resultados: A taxa de mortalidade foi de 14,8%, e 139 dos 182 pacientes responderam ao tratamento. Entre os que não responderam, a taxa de mortalidade foi de 62,8%. A pressão arterial sistólica foi um preditor de resposta ao tratamento. No grupo resistente aos agonistas β -adrenérgicos, 55,8% responderam ao tratamento. Ao todo, 54 pacientes tiveram pelo menos um evento adverso, a maioria dos quais desapareceu espontaneamente ou após redução da dose da levosimendana. Houve uma melhora significativa na qualidade de vida entre 2 e 6 meses do acompanhamento ($p < 0,0001$).

Conclusão: Nossos resultados indicam que a infusão de levosimendana é uma terapia alternativa de curto prazo para tratamento de pacientes com ICD. A gravidade da insuficiência cardíaca pode influenciar a resposta ao tratamento com levosimendana. São necessários estudos prospectivos com uma coorte brasileira que inclua também pacientes com doença de Chagas. (Arq Bras Cardiol 2008;90(3):201-210)

Palavras-chave: Baixo débito cardíaco, agentes inotrópicos cardíaco-positivos, levosimendana, insuficiência cardíaca congestiva, dispnéia, doença de chagas, pressão arterial.

Summary

Background: Levosimendan is a new inodilatory agent that enhances cardiac contractility via Ca(2+) sensitization and induces vasodilation through the activation of KATP/BKCa.

Objective: To study the efficacy and safety of levosimendan in a decompensated heart failure (DHF) Brazilian cohort, and in β -adrenergic agonist resistant patients.

Methods: The Brazilian Evaluation of Levosimendan Infusion Efficacy (BELIEF) study was prospective, multicenter, observational and included 182 high-risk DHF patients, all of which received open-label levosimendan. Primary end point was hospital discharge without additional inotropic therapy (responder). Secondary end points were changes in hemodynamics, clinical parameters, and brain natriuretic peptide (BNP).

Results: Mortality rate was 14.8%, and 139 of 182 patients were responders. In non responders it was 62.8%. Systolic blood pressure was a predictor of response. In β -adrenergic agonist resistant group, 55.8% were responders. Overall, 54 patients experienced at least one adverse event; most of them resolved either spontaneously or after levosimendan dose reduction. A significant improvement in quality of life was verified at 2-6 months of follow-up ($p < 0.0001$).

Conclusion: Our results suggest levosimendan infusion as an alternative therapy in the short term management of DHF patients. HF severity can influence the response to levosimendan treatment. Prospective studies are warranted in a Brazilian cohort including Chagas heart disease. (Arq Bras Cardiol 2008;90(3):182-190)

Key words: Heart failure, decompensated heart failure, levosimendan, inotropic drug, decompensated congestive heart failure, dyspnea, Chagas disease, systolic blood pressure.

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

Correspondência: Edimar Alcides Bocchi •

Rua Oscar Freire, 2077/161, 05.409-011, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: edimarbocchi@cardiol.br, dcledimar@incor.usp.br

Artigo recebido em 18/10/07; revisado recebido em 13/11/07; aceito em 29/11/07.

Introdução

No Brasil, aproximadamente 400.000 pessoas são internadas todos os anos por insuficiência cardíaca descompensada (ICD)¹. No sistema de saúde público brasileiro, a insuficiência cardíaca representa 33% de todas as hospitalizações por doença cardiovascular e cerca de 23% do total de gastos com hospitalização por doença cardiovascular.

Agentes inotrópicos intravenosos são comumente usados no tratamento de ICD, apesar das preocupações relacionadas com sua influência deletéria na sobrevida e a atenuação dos seus efeitos em pacientes que estão tomando β -bloqueadores². A levosimendana é um agente inodilatador com modo de ação duplo: ele aumenta a sensibilidade da troponina C ao cálcio e atua como vasodilatador ao promover a abertura dos canais de potássio sensíveis ao ATP. A levosimendana pode melhorar os sintomas hemodinâmicos, aumentar a sobrevida e reduzir o período de internação dos pacientes com ICD³⁻⁸. O estudo SURVIVE comparou a sobrevida a longo prazo entre pacientes tratados com levosimendana e dobutamina e não encontrou diferença entre esses dois medicamentos. Entretanto, a fibrilação atrial aumentou no grupo de levosimendana⁹⁻¹⁰. O estudo BELIEF analisou a eficácia e a segurança da levosimendana em portadores de ICD em uma coorte brasileira.

Métodos

Delineamento

O BELIEF (Brazilian Evaluation of Levosimendan Infusion Efficacy), um estudo prospectivo, multicêntrico e observacional realizado com portadores de ICD de 35 centros cardiológicos no Brasil, fez parte de um programa de acesso precoce à levosimendana.

Os pacientes foram designados para receber levosimendana além do tratamento convencional. Os critérios de inclusão no estudo eram: idade mínima de 16 anos; fração de ejeção ventricular esquerda abaixo de 35% documentada por ecocardiografia bidimensional ou ventriculografia radioisotópica até seis meses antes da inclusão no estudo; resistência a diuréticos e/ou diminuição da diurese na ausência de hipovolemia; e ICD com necessidade de hospitalização e terapia inotrópica intravenosa. Insuficiência cardíaca descompensada foi definida pela presença de (a) congestão pulmonar; ou (b) congestão pulmonar associada com sinais ou sintomas de baixo débito cardíaco e sem hipotensão arterial grave; (c) sinais ou sintomas de baixo débito cardíaco sem congestão ou hipotensão arterial grave.

Os pacientes eram considerados elegíveis se apresentassem descompensação de IC crônica, piora gradual da IC, ICD persistente ou primeira ocorrência de ICD¹. Os pacientes que precisaram de infusão de agonista β -adrenérgico por mais de 48 horas sem sinais de redução da dose e que preenchiem os critérios de inclusão também foram incluídos no estudo.

Os critérios de exclusão foram: hipotensão grave (pressão arterial sistólica [PAS] abaixo de 85 mmHg durante a triagem) resistente à administração de líquidos intravenosos; ventilação mecânica; insuficiência renal grave (depuração de creatinina <

30 mL/min ou creatinina > 2.5 mg/dL); insuficiência hepática (definida como níveis de alanina aminotransferase ou aspartato aminotransferase três vezes acima do normal); hipersensibilidade à levosimendana ou a qualquer um de seus excipientes; (f) obstrução mecânica da via de entrada e/ou via de saída ventricular; hipocalcemia resistente à terapia de reposição de potássio; infarto agudo do miocárdio; arritmias graves ou não-controladas; hipertensão pulmonar primária; miocardite aguda; cardiopatia congênita; mulheres grávidas ou em período de aleitamento; câncer; demência; qualquer doença sistêmica que pudesse afetar a interpretação do resultado; ou instabilidade hemodinâmica importante que exigisse suporte mecânico.

Não foi feito monitoramento invasivo para orientação do tratamento. Todos os pacientes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido antes de entrar no estudo. O protocolo foi aprovado pelo Conselho de Ética e Conselho Revisor de cada centro.

Infusão de levosimendana

A levosimendana foi preparada em uma concentração de 0,025 mg/ml, obtida pela diluição de 2,5 mg em 500 ml de soro glicosado a 5%. A dose de ataque usada (6 a 12 μ g/kg) foi estabelecida pelo pesquisador e administrada durante 10 minutos, seguida por infusão contínua de 0,1 μ g/kg/minuto até completar 24 horas. Ao longo desse período, os pesquisadores podiam aumentar a dose até o máximo de 0,2 μ g/kg/minuto ou diminuir para 0,05 μ g/kg/minuto. Podiam também suspender a infusão, a seu critério, em caso de hipotensão sintomática (PAS abaixo de 80 mm Hg), taquicardia clinicamente importante, evento adverso grave relacionado com a levosimendana ou retirada do consentimento livre e esclarecido por parte do paciente. Os pesquisadores experimentaram suspender a administração de outros medicamentos inotrópicos durante a infusão de levosimendana, a menos que não fosse possível devido ao estado clínico do paciente.

Desfechos

O desfecho primário do estudo foi definido como alta hospitalar sem necessidade de terapia inotrópica adicional após a infusão de levosimendana.

Os desfechos secundários foram alterações nos valores da pressão sistólica (PAS) e diastólica (PAD), frequência cardíaca, frequência respiratória e níveis de peptídeo natriurético tipo B, bem como dispnéia e congestão pulmonar. A pressão arterial (mmHg), a frequência cardíaca (batimentos por minuto, bpm) e a frequência respiratória (resp/min) foram avaliadas no começo do estudo (0) e 1, 2, 4, 6, 12, 24, 36 e 48 horas após o início da infusão de levosimendana, e depois a cada 24 horas até a alta hospitalar.

Dispnéia (ausente, leve, moderada ou grave) e congestão pulmonar (ausente, basilar, terço inferior e 1/3 até os ápices pulmonares) foram avaliadas no começo do estudo e 1, 2, 4, 6, 12, 24, 36 e 48 horas após o início da infusão de levosimendana. Os níveis de creatinina sérica (mg/dL), hematócrito (%), hemoglobina (g/dL), sódio (mEq/L) e potássio (mEq/L) foram dosados no início do estudo e em outros momentos determinados.

Análise dos fatores que influenciaram a resposta à levosimendana

Para identificar possíveis variáveis que pudessem ter valor prognóstico na determinação da resposta clínica à levosimendana, as características basais de dois grupos de pacientes foram comparadas: o grupo dos pacientes que responderam ao tratamento (R) e o grupo dos pacientes que não atingiram o desfecho primário do estudo (não responderam ao tratamento - NR).

Avaliação da segurança

O perfil de segurança foi monitorado durante os 31 dias após a infusão da levosimendana, inclusive os eventos adversos. Os eventos adversos eram relatados à medida que ocorriam durante o período de internação hospitalar ou por meio de entrevistas telefônicas. As alterações nos valores iniciais da PAS e o efeito da dose de ataque sobre a PAS foram analisados para avaliar o risco de hipotensão.

Período de internação e reinternações, qualidade de vida e mortalidade após a alta hospitalar

Os pacientes foram acompanhados durante seis meses após a alta hospitalar, por uma equipe especializada de enfermeiros, para análise de reinternações, mortalidade e qualidade de vida. Esse acompanhamento foi feito por meio de entrevistas telefônicas padronizadas realizadas com os próprios pacientes ou com seus familiares. Reinternações, eventos clínicos, mudanças na medicação, peso corporal, ingestão de alimentos e líquidos, sintomas, exercício, trabalho e aspectos psicológicos também foram avaliados durante o período de acompanhamento. A qualidade de vida foi avaliada por meio do questionário de Minnesota (Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire) no início do estudo e 2, 4 e 6 meses após a alta hospitalar¹¹.

Análise estatística

Os dados foram coletados e processados pelo patrocinador do estudo (Laboratórios Abbott, São Paulo, Brasil). Seus representantes participaram da análise e interpretação dos dados. Todas as análises foram realizadas pela Statistika Consultoria (São Paulo, Brasil) e conferidas pelo patrocinador e pelos pesquisadores do estudo. No caso das variáveis contínuas, a igualdade de variância foi testada pelo método do F dobrado antes da realização do teste *t* de Student com variância agrupada para variâncias iguais ou o método de Satterthwaite para variâncias desiguais. As variáveis categóricas foram avaliadas pelo teste exato de Fisher. O modelo de regressão logística foi usado para determinar a probabilidade de fracasso do tratamento em relação às características basais. Análises de variância (ANOVA) para medidas repetidas com estrutura de covariância espacial e métodos de estimativa da máxima verossimilhança restrita foram empregados para as variáveis contínuas. As variáveis categóricas ao longo do tempo foram analisadas por um modelo linear geral com distribuição multinomial e função de ligação logística cumulativa, por meio de equações de estimação generalizadas. As curvas

livres de evento foram estimadas pelo teste de Kaplan-Meier. Os dados foram analisados com auxílio do programa estatístico SAS® versão 8.2. Valores de $p \leq 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes.

Resultados

Características basais

Entre 22 de fevereiro de 2002 e 15 de abril de 2003, 182 pacientes foram inscritos no estudo. A população do estudo BELIEF (Tabela 1) era predominantemente branca (58%) e do sexo masculino (67%). Entretanto, a proporção de afro-brasileiros (36,8%) também era significativa. A maioria dos pacientes (81%) tinha evidência clínica de sobrecarga hídrica e congestão sem hipotensão (perfil clínico quente/úmido). As comorbidades incluíram *diabetes mellitus* tipo 2 (13,7%) e doença tireoidiana (4,4%). Anemia e hiponatremia eram comuns. As medicações administradas antes da infusão de levosimendana estão detalhadas na Tabela 2; setenta e um pacientes (39%) já tinham recebido agentes inotrópicos, e 21% deles estavam tomando β -bloqueadores.

Tabela 1 - Características dos pacientes com insuficiência cardíaca descompensada.

Características	n = 182; n (%) or Valor*
Idade (anos)	55 ± 16
Raça (brancos/afro-brasileiros)	106 (58,2%)/67 (36,8%)
Sexo (masculino)	122 (67,0%)
Pressão arterial sistólica inicial (mmHg) [†]	110,6 ± 22
Pressão arterial diastólica inicial (mmHg) [†]	70,5 ± 13,9
Frequência cardíaca inicial [†] (bpm)	87,4 ± 17,8
Frequência respiratória inicial (r/min)	22,8 ± 6,1
Creatinina (mg/dl)	1,25 ± 0,41
Hemoglobina (g/l)	12,68 ± 1,96
Sódio (mEq/l)	135,6 ± 5,2
Potássio (mEq/l)	4,3 ± 0,6
Congestão pulmonar	147 (80,8%)
Cianose	38 (20,9%)
Dispneia	147 (80,8%)
Hospitalizações no ano anterior	2,81 ± 3,07
Tempo de diagnóstico de insuficiência cardíaca congestiva (meses)	46±13 (28 a 75)
Fibrilação atrial	31 (17,0%)
Bloqueio do ramo esquerdo	44 (24,2%)
Índice de massa corporal	24,2 ± 4,6
Comorbidades crônicas	
Diabete Mellito	25 (13,7%)
Doença tireoideana	8 (4,4%)

*Alguns valores são apresentados como médias ± 1DP; n - Pacientes inscritos no estudo; †A pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica e frequência cardíaca iniciais foram determinadas imediatamente antes do início da infusão de levosimendana.

Tabela 2 - Medicações usadas para insuficiência cardíaca descompensada nas 48 horas que antecedem a infusão de levosimendana.

Medicação	n = 182* n (%) e/ou dose	R n = 139 n (%) e/ou dose	NR n = 43 n (%) e/ou dose	p
Oral				
Diuréticos				
<i>Furosemida</i>	96 (52,7%)	81 (58,3%)	15 (34,9%)	0,00876
<i>Hidroclorotiazida</i>	19 (10,4%)	16 (11,5%)	3 (7,0%)	0,57023
Inibidor de ECA				
<i>Enalapril</i>	37 (20,3%)	30 (21,6%)	7 (16,3%)	0,52142
<i>Captopril</i>	100 (54,9%)	79 (56,8%)	21 (48,8%)	0,38438
<i>Ramipril</i>	1 (0,5%)	1 (0,7%)	0	1,00000
Antagonistas dos receptores de angiotensina II AT1				
<i>Losartano</i>	8 (4,4%)	6 (4,3%)	2 (4,7%)	1,00000
<i>Valsartano</i>	2 (1,1%)	2 (1,4%)	0	1,00000
<i>Candesartano</i>	4 (2,2%)	2 (1,4%)	2 (4,7%)	0,23741
Bloqueador do receptor β-Adrenérgico				
Carvedilol	30 (16,5%)	25 (18,0%)	5 (11,6%)	0,48032
Metoprolol	3 (1,6%)	2 (1,4%)	1 (2,3%)	0,55681
Atenolol	3 (1,6%)	2 (1,4%)	1 (2,3%)	0,55681
Bisoprolol	2 (1,1%)	2 (1,4%)	0	1,00000
Espironolactona	126 (69,2%)	100 (71,9%)	26 (60,5%)	0,18609
Amiodarona	39 (21,4%)	27 (19,4%)	12 (27,9%)	0,28744
Nitratos	5 (2,8%)	3 (2,1%)	2 (4,7%)	0,33789
Digoxina	109 (59,9%)	88 (63,3%)	21 (48,8%)	0,10967
Estatinas	6 (3,3%)	4 (2,9%)	2 (4,7%)	0,62775
Varfarina sódica	21 (11,5%)	14 (10,1%)	7 (16,3%)	0,27997
Ácido acetilsalicílico (Aspirina)	33 (18,11%)	29 (20,9%)	4 (9,3%)	0,11264
Hidralazina	12 (6,6%)	8 (5,8%)	4 (9,3%)	0,48170
Parenteral				
Dobutamina	59 (32,4%)	34 (24,5%)	25 (58,1%)	0,00007
Lanatosídeo C/digoxina	7 (3,8%)	6 (4,3%)	1 (2,3%)	1,00000
Dopamina	9 (4,9%)	4 (2,9%)	5 (11,6%)	0,03510
Norepinefrina	3 (1,6%)	1 (0,7%)	2 (4,7%)	0,13949
Heparina/enoxaparina	6 (3,3%)	6 (4,3%)	0	0,33822
Nitroprossiato	1 (0,5%)	0	1 (2,3%)	0,23626
Furosemida	121 (66,5%)	93(66,9%)	28 (65,1%)	0,85455
Amiodarona	5 (2,7%)	2 (1,4%)	3 (7,0%)	0,08669
Cloreto de potássio	3 (1,6%)	3 (2,2%)	0	1,00000
Aminofilina	2 (1,1%)	2 (1,4%)	0	1,00000
Medicamentos inotrópicos intravenosos no início da infusão de levosimendana				
Dobutamina	27 (15,9%)	7 (5,0%)	20 (46,5%)	<0,0001
Dopamina	10 (3,8%)	2 (1,4%)	8 (18,6%)	<0,0001
Norepinefrina	4 (1,6%)	1 (0,7%)	3 (6,9%)	0,0416

*n - Pacientes incluídos no estudo

Desfecho primário

Cento e trinta e nove dos 182 portadores de ICD (76,4%; IC 95%, 69,5%-82,3%) responderam à infusão de levosimendana (R). Trinta e sete (14,8%) morreram durante a hospitalização (Gráfico 1). Dezesesseis dos 43 pacientes (37%) que não atingiram o desfecho primário do estudo receberam alta após terapia de resgate (dobutamina em 14 pacientes, dopamina em 1 e dobutamina e dopamina em 1). A permanência hospitalar média foi de 8 ± 10 dias. Setenta e um pacientes (39%) receberam medicamentos inotrópicos β -agonistas durante pelo menos 48 horas antes da infusão de levosimendana e não apresentaram melhora clínica, 39 deles (55%) subsequentemente responderam à levosimendana (tabela 2). Vinte e cinco dos 30 (83,3%) pacientes que receberam β -bloqueadores obtiveram sucesso no tratamento (tabela 2).

Desfechos secundários

Os pacientes que receberam a dose de ataque apresentaram redução da PAS, comparado com os níveis iniciais ($p = 0,0492$). O gráfico 2 mostra as mudanças observadas na PAS entre os grupos de tratamento que receberam ou não a dose de ataque de levosimendana seguida por infusão contínua do medicamento. A PAS média basal dos pacientes que responderam ao tratamento (R), bem como a obtida 1, 12, 24 e 48 horas após a infusão de levosimendana, foi de 112, 111, 110, 106 e 108 mm Hg, respectivamente, enquanto a dos pacientes que não responderam ao tratamento (NR) foi de 105, 99, 99, 96 e 96 mm Hg, respectivamente. Não foi observada resposta significativamente diferente entre os grupos em relação à PAD ($p = 0,0897$). Nenhum paciente foi retirado do estudo por causa de hipotensão sintomática.

A frequência cardíaca (bpm) dos pacientes R no início do estudo e 12 e 24 horas após a infusão de levosimendana foi 83, 87 e 84, respectivamente, enquanto a dos pacientes NR foi 89, 86 e 89. Esse efeito sobre a frequência cardíaca não foi significativo ($p = 0,1$), bem como a interação entre os grupos e o tempo ($p = 0,6$).

A frequência respiratória diminuiu significativamente com o tempo ($p = 0,01$), mas a diferença entre os grupos não foi significativa ($p = 0,6$). Não houve interação significativa entre os grupos e o tempo ($p = 0,9$).

Na avaliação efetuada no início do estudo, os dois grupos apresentaram congestão pulmonar (pacientes R = 86,8%; pacientes NR = 70,7% (Gráfico 3a), que melhorou significativamente com o tempo ($p < 0,0001$). Depois de 48 horas, 53,3% dos pacientes R e 51,5% dos pacientes NR não tinham mais congestão pulmonar.

Os dois grupos apresentaram dispnéia no início da infusão de levosimendana (pacientes R = 80,5%; pacientes NR = 83,8%) (Gráfico 3b). No caso da dispnéia, observou-se uma interação significativa entre o tempo e os grupos ($p = 0,008$), e a melhora do quadro foi mais lenta nos pacientes NR. Após 48 horas, a proporção de pacientes sem dispnéia era mais alta no grupo R (67,5%) do que no grupo NR (42,4%) ($p = 0,014$).

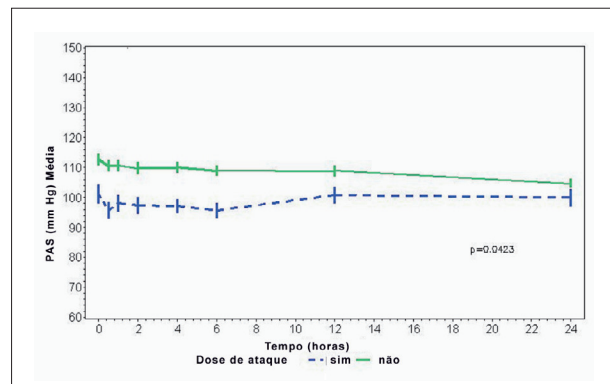


Gráfico 2 - Efeitos da infusão intravenosa de levosimendana mais tratamento convencional sobre a pressão arterial sistólica (± 1 SD). Dose de ataque seguida de 24 horas de infusão contínua (linha contínua) vs. ausência de dose de ataque.

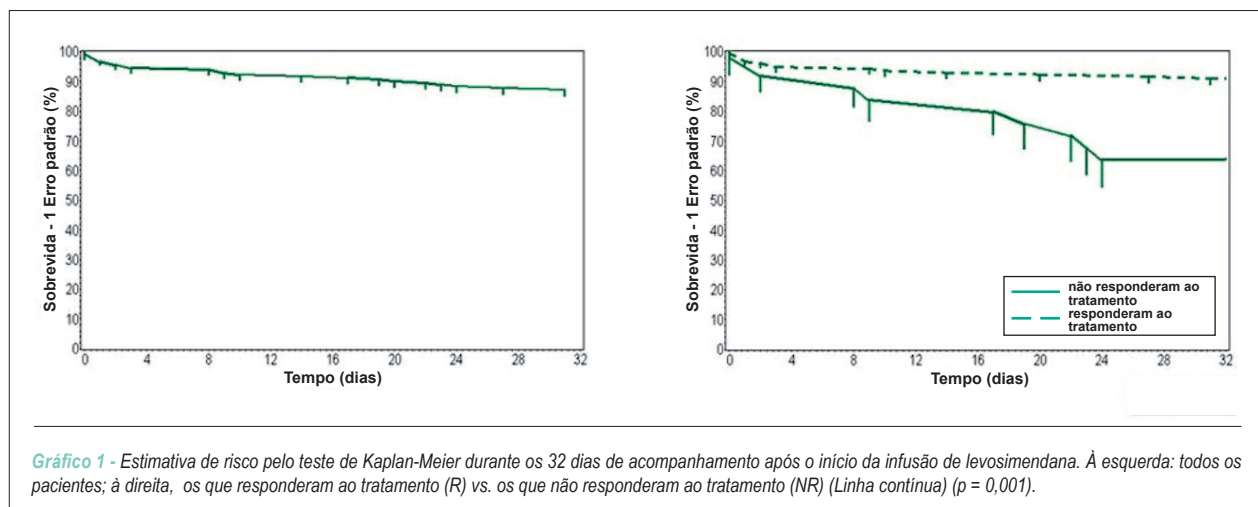
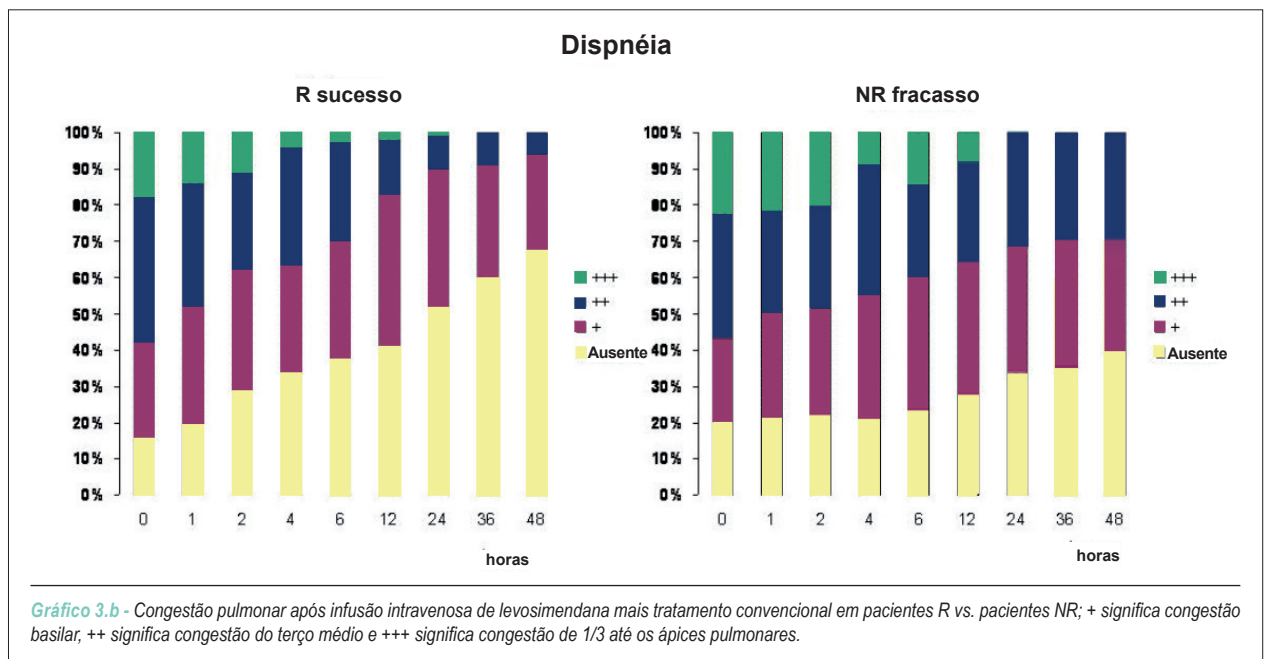
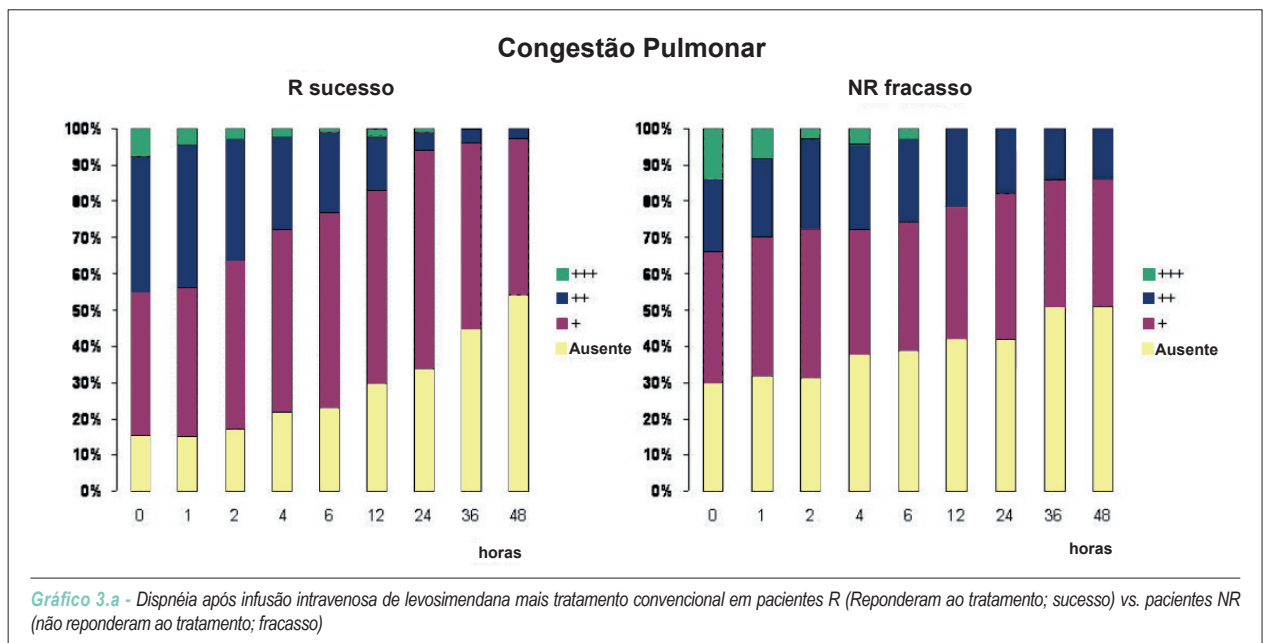


Gráfico 1 - Estimativa de risco pelo teste de Kaplan-Meier durante os 32 dias de acompanhamento após o início da infusão de levosimendana. À esquerda: todos os pacientes; à direita, os que responderam ao tratamento (R) vs. os que não responderam ao tratamento (NR) (Linha contínua) ($p = 0,001$).



Os níveis séricos de BNP foram determinados em 28 pacientes R e NR. Os níveis desse peptídeo diminuíram significativamente com o tempo nos pacientes R. No início do estudo e após 24, 48 e 72 horas, os valores dos pacientes R e NR combinados foram, respectivamente, 1096 ± 867 , 740 ± 1187 , 827 ± 743 e 474 ± 565 pg/mL. Os níveis do peptídeo natriurético tipo B no início do estudo e após 24 horas nos pacientes R foram, respectivamente, 939 ± 617 e 405 ± 240 pg/mL ($p < 0,05$), enquanto nos pacientes NR foram 1672 ± 1558 e 2580 ± 2886 pg/mL.

Não houve alterações significativas nos níveis de creatinina, hemoglobina, hematócrito e potássio entre os grupos até 48 horas.

Análise dos fatores que influenciaram a resposta à levosimendana

A eficácia da levosimendana não foi relacionada com a dose de ataque. Uma dose de ataque média de $7,1 \pm 4,5$ μ g/kg foi administrada durante 10 minutos em 148 pacientes, e 112 (76%) responderam à medicação. Da mesma forma, 27 de 34 pacientes

(79%) que não receberam o bolus de levosimendana no início da infusão do medicamento também responderam à medicação ($p = 0,4$). Além disso, o uso concomitante de β -bloqueadores não influenciou as taxas de resposta à levosimendana. Trinta e um dos 38 pacientes (82%) que estavam tomando β -bloqueadores responderam à levosimendana.

Houve diferenças significativas entre os pacientes R e NR em relação aos valores basais de PAS, creatinina e hemoglobina, bem como à presença de congestão pulmonar (Tabela 3). Nos modelos de regressão logística, apenas o valor basal da PAS foi um preditor significativo de fracasso do tratamento ($p = 0,046$), apresentando relação inversa com a resposta ao tratamento. A capacidade preditiva do modelo melhorou quando a PAS foi classificada como hipotensão ($PAS < 90$ mmHg) ou normal ($p = 0,0006$).

A análise dos medicamentos administrados 48 horas antes e durante a administração de levosimendana demonstrou que os diuréticos orais e os inibidores da enzima conversora de angiotensina foram mais usados pelos pacientes R, ao passo que dobutamina, dopamina, and norepinefrina foram usados com maior frequência por pacientes NR (Tabela 2).

O uso de dobutamina nas 48 horas que precederam a infusão de levosimendana foi mais freqüente em pacientes NR (58,15) do que em pacientes R (24,4%, $p < 0,0001$) (Tabela 2). Não foram observadas diferenças em pacientes que estavam recebendo β -bloqueadores e diuréticos intravenosos. Oitenta e um por cento dos pacientes que tomavam digoxina responderam ao tratamento, enquanto 70% dos que não tomavam digoxina não responderam ao tratamento.

Tabela 3 - Características dos pacientes que responderam ao tratamento (R) e atingiram o desfecho primário comparado com os que não responderam ao tratamento (NR).

Característica	R N = 139 n (%) ou valor	NR N = 43 n (%) ou valor	Valor de p
Idade (anos)	54,8 ± 18	55,4 ± 14,8	0,8
Raça			
Branca	85 (61,2%)	21 (48,8%)	0,2
Afro-brasileiros	48 (34,5%)	19 (44,2%)	0,2
Sexo (masculino)	91 (65,5%)	31 (72,1%)	0,4
Diabete Mellito	21 (15,1%)	4 (9,3%)	0,4
PAS inicial (mmHg) [†]	104,7 ± 20,9	112,4 ± 21,7	0,043
PAD inicial (mmHg) [†]	68,3 ± 13,2	71,2 ± 14,2	0,2
Freqüência cardíaca inicial [†] (bpm)	90,6 ± 20,8	86,4 ± 16,8	0,1
Freqüência respiratória inicial (p/min)	23,1 ± 6,5	22,7 ± 6	0
Creatinina (mg/dl)	1,38 ± 0,47	1,21 ± 0,4	0,023
Hemoglobina (g/l)	11,9 ± 1,9	12,9 ± 1,9	0,005
Sódio (mEq/l)	134,9 ± 6	135,8 ± 4,9	0,3
Potássio (mEq/l)	4,3 ± 0,7	4,3 ± 0,6	0,7
Congestão pulmonar	118 (84,9%)	29 (67,4%)	0,03
Cianose	26 (18,7%)	12 (27,9%)	0,2
Dispnéia	114 (82,0%)	33 (76,7%)	0,6
Hospitalizações no ano anterior	3,73 ± 4,21	2,54 ± 2,61	0,097
Fibrilação atrial	24 (17,3%)	7 (16,3%)	1
Bloqueio do ramo esquerdo	38 (27,3%)	6 (14,0%)	0,1
Índice de massa corporal	23,5 ± 5,19	24,4 ± 4,4	0,3
Variáveis após a infusão de levosimendana			
PAS 2 horas após o início da infusão de levosimendana	110,67 ± 21,91	98,60 ± 16,19	0,0003
PAD 2 horas após o início da infusão de levosimendana	70,72 ± 12,87	61,13 ± 9,95	<0,0001
Hb (g/l) 36 horas após o início da infusão de levosimendana	12,89 ± 2,00	11,39 ± 2,00	0,003
Uso de dose de ataque	112 (80,6%)	36 (83%)	0,82
Sem dose de ataque	27 (19,4%)	7 (16,3%)	

[†]Alguns valores são apresentados como médias ± 1DP; Hb - hemoglobina (g/L); PAS - pressão arterial sistólica; PAD - pressão arterial diastólica.

Segurança

Ao todo, 54 pacientes tiveram pelo menos um evento adverso durante o período de internação (tabela 4). A maior parte dos eventos desapareceu espontaneamente ou após uma redução da dose de levosimendana. Nenhum paciente teve a infusão de levosimendana interrompida temporariamente ou suspensa, e apenas um paciente teve a dose reduzida.

Tabela 4 - Sintomas, efeitos ou eventos adversos no período de hospitalização durante ou após a infusão de levosimendana.

Sintomas, efeitos ou eventos adversos	N	% de N [†]
Morte	27	14,8
Hipotensão grave	10	5,5
Choque cardiogênico	8	4,4
Taquicardia ventricular	7	3,8
Cefaléia	6	3,3
Parada cardíaca	4	2,2
Dor no peito	3	1,6
Flebite	2	1,1
Náusea	2	1,1
Tromboembolia pulmonar	2	1,1
Piora da insuficiência cardíaca	2	1,1
Fibrilação atrial	2	1,1
Taquicardia supraventricular	1	0,5
Edema pulmonar	1	0,5
Tontura	1	0,5
Infarto agudo do miocárdio	1	0,5
Hemoptise	1	0,5
Prurido cutâneo	1	0,5

*Alguns pacientes tiveram mais de um sintoma ou evento adverso; [†]n - Pacientes inscritos no estudo (182).

Dezessete pacientes morreram de causas cardíacas: sete de arritmias complexas ou parada cardíaca (dois deles durante a infusão) e dez por progressão da IC congestiva. Dez pacientes morreram de causas não-cardíacas: 2 de embolia pulmonar, 2 de pneumonia, 4 de sepse, 1 de insuficiência respiratória e 1 de doença pulmonar obstrutiva crônica.

Período de internação e reinternações, qualidade de vida e mortalidade após a alta hospitalar

A gráfico 1 mostra a proporção de pacientes que permaneciam vivos no 32º dia de acompanhamento após a infusão de levosimendana. Os dados sobre internações, sobrevida, transplantes cardíacos e escores no *Minnesota Quality of Life Questionnaire* foram coletados durante um período de $4,7 \pm 1,6$ meses (faixa:1-9 meses) após a alta hospitalar. Quarenta e dois pacientes (36%) foram

reinternados, 10 morreram (8%) e 8 (7%) foram submetidos a transplante cardíaco. Entre 2 e 6 meses após a alta, houve uma melhora significativa na qualidade de vida dos pacientes, com redução média de 26,4 no escore do *Minnesota Quality of Life Questionnaire* ($p < 0,0001$) (gráfico 4).

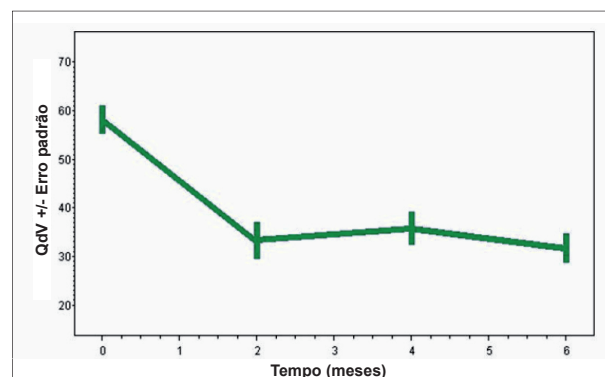


Gráfico 4 - Qualidade de vida no acompanhamento de seis meses após a alta hospitalar (Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire).

Discussão

Os resultados do estudo BELIEF corroboram o uso de levosimendana como terapia alternativa eficaz de curto prazo no tratamento de ICD. A infusão de levosimendana pode ser eficaz em pacientes selecionados que não responderam à terapia com agonistas β -adrenérgicos. O uso concomitante com β -bloqueadores não afetou a porcentagem de pacientes com resposta favorável à levosimendana.

A única variável no início do estudo que apresentou valor prognóstico para a determinação de resposta clínica à levosimendana foi a PAS; pacientes com hipotensão (PAS < 90 mmHg) tinham quatro vezes mais probabilidade de não responder ao tratamento com levosimendana.

Os efeitos benéficos da levosimendana podem ser explicados pela melhora nas variáveis hemodinâmicas, inclusive funções cardíacas sistólica e diastólica, redução das pressões de enchimento ventricular e aumento do débito cardíaco^{3-10,12-25}. Outras vantagens são vasodilatação da circulação pulmonar³, redução da isquemia miocárdica e da área infartada, melhora do acoplamento ventriculoarterial esquerdo²⁰, maior efeito anti-hibernante, perfil energeticamente favorável com melhora do débito cardíaco sem aumento do consumo de oxigênio²² e melhora do perfil pró-inflamatório neuro-hormonal, inclusive redução dos níveis de endotelina-1 renal, peptídeo natriurético atrial e renina²³⁻²⁶.

Os mecanismos de ação *in vitro* relatados para a levosimendana são (a) aumento da sensibilidade miofibrilar ao cálcio, que se liga à troponina C cardíaca de maneira cálcio-dependente⁵, (b) maior liberação e recaptção de cálcio no retículo sarcoplasmático¹⁴, (c) dilatação arteriolar e venosa pela ativação dos canais de potássio sensíveis ao

ATP e à glibenclamida por meio da dessensibilização das células da musculatura lisa periférica ao cálcio nas paredes dos vasos^{6,16-17}, e (d) inibição da fosfodiesterase acima dos níveis terapêuticos^{5,19,26,27}.

Os mecanismos de ação *in vivo* da levosimendana não são conhecidos²⁸. Condições fisiopatológicas podem alterar a resposta do miofilamento a uma concentração intracelular específica de cálcio. Os efeitos cardiotônicos da levosimendana no coração de porquinhos-da-índia podem ser influenciados pela estimulação β -adrenérgica²⁹. Além disso, os mecanismos envolvidos em maior inotropismo podem depender da espécie^{18,19}.

Nossos resultados não apenas confirmam como também ampliam os achados sobre a eficácia da levosimendana em portadores de ICD^{7-10,30}. As reduções na frequência respiratória e na congestão coincidem com as do estudo REVIVE II, mas se contrapõem às do estudo RUSSLAN⁸. Entretanto, há relatos de melhora da dispnéia com infusões de curto (6 horas) e longo prazo (24 horas) de levosimendana^{4,7}.

Em nossa coorte, o valor basal da PAS foi um bom preditor de resposta clínica à levosimendana, principalmente quando a população do estudo foi classificada em pacientes com PAS acima ou abaixo de 90 mmHg. Constatou-se que PAS mais baixa era um forte preditor de eventos adversos em pacientes com IC^{31,32}. É provável que as conseqüências negativas de uma maior vasodilatação em pacientes hipotensos que necessitam de agentes inotrópicos simpatomiméticos para manter a PAS superem os efeitos favoráveis da maior contratilidade cardíaca. Além disso, a magnitude da maior sensibilidade miofibrilar ao cálcio pode ser reduzida em pacientes com grave cardiomiopatia³³.

Outros estudos sobre IC também revelaram menores taxas de sucesso do tratamento na presença de outros marcadores de pior prognóstico, como anemia, disfunção renal, congestão pulmonar e uso de medicamentos inotrópicos que aumentam os níveis intracelulares de cálcio, como, por exemplo, β -agonistas^{32,34}. Entretanto, os valores séricos mais baixos de creatinina e hemoglobina observados nos pacientes que responderam ao tratamento no nosso estudo contrariam esse conceito.

A descoberta de que a levosimendana não afetou negativamente a função renal coincide com relatos de estudos anteriores^{30,35}. Isso é encorajador, pois a função renal diminui em aproximadamente 21% dos pacientes hospitalizados com IC³⁶. Como 20% dos metabólitos da levosimendana são excretados pelos rins, o medicamento é apenas minimamente afetado pela redução da função renal³⁷. Além disso, a piora da insuficiência renal foi associada com mais do dobro de aumento na incidência de eventos adversos³⁵.

A taxa de eventos adversos observada no nosso estudo demonstra que a levosimendana apresenta uma tolerabilidade aceitável por portadores de ICD de alto risco. Nossos resultados são compatíveis com os relatos anteriores sobre incidência de hipotensão importante dependente da dose⁷. A incidência de outros eventos adversos também foi semelhante à relatada anteriormente por outros estudos, exceto em relação à fibrilação atrial, fibrilação ventricular e hipotensão/choque cardiogênico, que foi mais baixa do que

a observada no estudo SURVIVE^{4,7-9,30,35}. Não se conhecem as razões dessa diferença, mas talvez ela possa ser atribuída às características da coorte brasileira.

É importante ressaltar a melhora sustentada nos escores do *Minnesota Quality of life Questionnaire* observada na nossa coorte. A melhora de 24,6 pontos registrada entre 2 e 6 meses de acompanhamento após a alta hospitalar foi superior à relatada por outros 31 estudos clínicos de IC, sendo igualada apenas por um estudo³⁸. Nossos resultados referentes à reinternação foram compatíveis com os relatados anteriormente, demonstrando uma elevada taxa de reinternação hospitalar. Apesar disso, ao contrário de outros estudos, nossos pacientes relataram uma melhora sistemática e estável na qualidade de vida depois de seis meses³⁹. Os efeitos farmacológicos do metabólito ativo da levosimendana, OR-1896, com meia-vida de eliminação de aproximadamente 80 horas, são sustentados, mas não se pode esperar que evitem novas internações posteriores⁴⁰.

Implicações clínicas

A levosimendana é um medicamento alternativo promissor para o tratamento de ICD, uma vez que combina efeitos inotrópicos e vasodilatadores, além de oferecer as seguintes vantagens: manutenção da eficácia em pacientes que estão tomando β -bloqueadores; ausência de taquifilaxia; e aumento mínimo na frequência cardíaca.

Limitações do estudo

Uma das limitações deste estudo foi seu delineamento aberto e não-randomizado. Além disso, a falta de um grupo de placebo impediu a determinação das relações de causa e efeito entre os tratamentos e os resultados. No entanto, os resultados sistematicamente favoráveis e a baixa incidência de eventos adversos devem ser atribuídos à levosimendana, mesmo nos pacientes que receberam diversos agentes farmacológicos.

Da mesma forma, os resultados do BNP devem ser interpretados com reservas, uma vez que os níveis séricos desse peptídeo foram determinados em um subgrupo de pacientes; e a comparação da redução dos níveis da PAS ao longo do estudo entre os pacientes que receberam e os que não receberam a dose de ataque deve ser analisada com cautela com base nos diferentes valores basais.

Conclusão

Este estudo indica que a levosimendana é uma opção terapêutica atraente no tratamento a curto prazo de ICD, mesmo em pacientes resistentes a outros medicamentos inotrópicos ou que estão tomando β -bloqueadores. Aparentemente, os pacientes com PAS \geq 90 mmHg são os que mais se beneficiam da terapia com levosimendana. Nossos resultados estimulam a realização de um estudo clínico com uma coorte brasileira portadora de ICD, incluindo pacientes chagásicos.

Obs.: Veja instituições e investigadores envolvidos com o trabalho no apêndice disponível em:

http://www.arquivosonline.com.br/2008/9003/participantes_1973.asp

Referências

1. Bocchi EA, Vilas-Boas F, Perrone S, Caamaño AG, Clausell N, Moreira MC, et al for I Latin American Guidelines for the Assessment and Management of Decompensated Heart Failure. Group. I Latin American Guidelines for the Assessment and Management of Decompensated Heart Failure. *Arq Bras Cardiol.* 2005; 85 (supl 3):49-94; 1-48.
2. Sackner-Bernstein JD, Kowalski M, Fox M, Aaronson K. Short-term risk of death after treatment with nesiritide for decompensated heart failure: a pooled analysis of randomized controlled trials. *JAMA.* 2005; 293: 1900-5.
3. Lehtonen LA. Levosimendan: a parenteral calcium-sensitising drug with additional vasodilatory properties. *Exp Opin Invest Drugs.* 2001; 10: 955-70.
4. 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. *Circulation.* 2000; 102: 2222-7.
5. Hasenfuss G, Pieske B, Catell M, Kretschmann B, Maier LS, Just H. Influence of the novel inotropic agent levosimendan on isometric tension and calcium cycling in falling human myocardium. *Circulation.* 1998; 98: 2141-7.
6. Yokoshiki H, Katsube Y, Sunagawa M, Sperelakis N. Levosimendan a novel Ca⁺⁺ sensitizer activates the glibenclamide-sensitive K⁺ channels in rat arterial myocytes. *Eur J Pharmacol.* 1997; 333: 249-59.
7. Follath F, Cleland JGF, Just H, Papp JG, Scholz H, Peurkurinen K, et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan, a novel calcium sensitizer, in severe low output failure. *Lancet.* 2002; 360: 196-202.
8. Moiseyev VS, Poder P, Andrejevs N on behalf of RUSSLAN investigators: Randomized study on safety and effectiveness of levosimendan in patients with left ventricular heart failure after an acute myocardial infarction (the RUSLAN study). *Eur Heart J.* 2002; 23: 1422-32.
9. Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M, Cohen-Solal A, Kleber FX, Pocock SJ, et al. and SURVIVE Investigators. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE Randomized Trial. *JAMA.* 2007; 297: 1883-91.
10. 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.
11. Levosimendan does not aid HF survival (on line). [acesso em 2007 mai 18]. Disponível em <http://www.cvspectrum.org/cms/templates/article.aspx?>
12. Rector TS, Kubo SH, Cohn JN. Patients' self-assessment of their congestive heart failure. *Heart Fail.* 1987; 1: 192-209.
13. Nieminen M, Aikkala J, Hasenfuss G, Kleber FX, Lehtonen LA, Mitrovic V, et al. Haemodynamic and neurohormonal effects of continuous infusion of levosimendan in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 36: 1903-12.
14. Janssen PML, Datz N, Zeitz O, Hasenfuss G. Levosimendan improves diastolic and systolic function in failing human myocardium. *Eur J Pharmacol.* 2000; 404: 191-9.
15. Pagel OS, McGough MF, Hettrick DA, Lowe D, Tessmer JP, Jamali IN, et al. Levosimendan enhances left ventricular systolic and diastolic function in conscious dogs with pacing-induced cardiomyopathy. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1997; 29: 563-73.
16. Haikala H, Kaivola J, Nissinen E, Wall P, Levijoki J, Linden IB. Cardiac troponin-C as a target protein for a novel calcium sensitizing drug, levosimendan. *J Mol Cell Cardiol.* 1995; 27: 1859-66.
17. Yokoshiki H, Katsube Y, Sunagawa M, Sperelakis N. The novel calcium sensitizer levosimendan activates the ATP-sensitive K⁺ channel in rat ventricular cells. *J Pharmacol Exp Ther.* 1997; 283: 375-83.
18. Bowman P, Haikala H, Paul RJ. Levosimendan, a calcium sensitizer in cardiac muscle, induces relaxation in coronary smooth muscle through calcium desensitization. *J Pharmacol Exp Ther.* 1999; 288: 316-35.
19. Lochner A, Colesky F, Genade S. Effect of a calcium-sensitizing agent, levosimendan, on the postcardioplegic inotropic response of the myocardium. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2000; 14: 271-81.
20. Ajiro Y, Hagiwara N, Katsube Y, Sperelakis N, Kasanuki H. Levosimendan increases L-type Ca²⁺ current via phosphodiesterase-3 inhibition in human cardiac myocytes. *Eur J Pharmacol.* 2002; 435: 27-33.
21. Pagel PS, Hettrick DA, Wartier 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.
22. Kersten JR, Montgomery MW, Pagel OS, Wartier DC. Levosimendan: a new positive inotropic drug decreases myocardial infarct size via activation of K-ATP channels. *Anesth Analg.* 2000; 90: 5-11.
23. Ukkonen H, Knuuti J, Ruskoaho H, Noakes T, Lehtikainen P. Myocardial efficiency during levosimendan infusion in congestive heart failure. *Clin Pharmacol Ther.* 2000; 68: 522-31.
24. Nicklas JM, Monsur JC, Bleske BE. Effects of intravenous levosimendan on plasma neurohormone levels in patients with heart failure: relation to hemodynamic response. *Am J Cardiol.* 1999; 83 (12 B): 12-5.
25. Lehtonen L. Levosimendan: a promising agent for the treatment of hospitalized patients with decompensated heart failure. *Curr Cardiol Rep.* 2000; 2: 223-43.
26. Dernellis 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.
27. Bristow MR, Linas S, Port JD. Drugs in the treatment of heart failure. In: Zipes DP, Braunwald E, Libby P, Bonow RO. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 569-601.
28. MacGowan GA. What is the in vivo mechanism of action of levosimendan. *Letter. J Card Fail.* 2005; 11: 482-3.
29. Bodi A, Szilagy S, Edes I, Papp Z. The cardiotoxic effects of levosimendan in guinea pig hearts are modulated by beta-adrenergic stimulation. *Gen Physiol Biophys.* 2003; 22: 313-27.
30. Mebazaa A, Barraud D, Welschbillig S. Randomized clinical trials with levosimendan. *Am J Cardiol.* 2005; 96: 74G-79G.
31. Lee DS, Austin PC, Rouleau JL, Liu PP, Naimark D, Tu JV. Predicting mortality among patients hospitalized for heart failure. *JAMA.* 2003; 290: 2581-7.
32. Nohria A, Tsang SW, Fang JC, Lewis EF, Jarcho JA, Mudge GH, et al. Clinical assessment identifies hemodynamic profiles that predict outcomes in patients admitted with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41: 1797-804.
33. Wolff MR, Buck SH, Stoker SW, Greaser ML, Mentzer RM. Myofibrillar calcium sensitivity of isometric tension is increased in human dilated cardiomyopathies. *J Clin Invest.* 1996; 98: 167-76.
34. Hillege HL, Girbes AR, de Kam PJ, Boomsma F, Zeew D, Charlesworth A, et al. Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 2000; 102: 203-10.
35. 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 (6 A): 80G-5G.
36. Weinfeld MS, Chertow GM, Stevenson LW. Aggravated renal dysfunction during intensive therapy for advanced chronic heart failure. *Am Heart J.* 1999; 138: 285-90.
37. Wilkberg T, Salonen J, Lautala P. Metabolite profiles of intravenous 14 C-levosimendan in urine and faeces. Orion Pharma: Internal report number PRE9911032, April 28, 2000.
38. Rector TS. Overview of the Minnesota living with heart failure questionnaire. [acesso em 2005 Nov 2]. Disponível em http://www.mlhfq.org/_dnld/mlhfq_overview.doc.
39. Babayan ZV, McNamara RL, Nagajothi N, Kasper EK, Armenian HK, Powe NR, et al. Predictors of cause-specific hospital readmissions in patients with heart failure. *Clin Cardiol.* 2003; 26: 411-8.
40. Kivikko M, Antila S, Eha J, Lehtonen L, Pentikainen PJ. Pharmacodynamics and safety of a new calcium sensitizer, levosimendan, and its metabolites during and extended infusion in patients with severe heart failure. *J Clin Pharmacol.* 2002; 42: 43-51.