

Data de publicação: 7 de Dezembro de 2018

## Levosimendan na insuficiência cardíaca descompensada

Antonio Silvinato, Idevaldo Floriano, Wanderley Marques Bernardo

### INTRODUÇÃO

O levosimendan tem sido avaliado extensivamente para o tratamento da insuficiência cardíaca aguda (ICA) e em outras várias situações clínicas caracterizadas por desempenho cardíaco prejudicado, incluindo cirurgia cardíaca e sepse.<sup>1</sup> Entre as drogas classificadas em geral como inotrópicos, o levosimendan é o agente mais amplamente pesquisado nos últimos 20 anos.<sup>2</sup> Trata-se de um medicamento da classe dos sensibilizadores de cálcio e disponível comercialmente no Brasil desde 2002. Por meio da ação sensibilizadora da troponina C ao cálcio, o levosimendan tem o potencial de melhorar a contratilidade cardíaca na sístole sem prejudicar o relaxamento da diástole. Teria também uma ação vasodilatadora, o que resultaria em melhora significativa, dose dependente do débito cardíaco (DC) sem aumentar a demanda miocárdica de oxigênio. Outros efeitos hemodinâmicos desta droga na insuficiência cardíaca compreendem aumento no volume sistólico e reduções na pressão capilar pulmonar (PCP) e pressão arterial pulmonar.<sup>3-5</sup> Estes efeitos são observados logo após o início da terapêutica intravenosa (IV) contínua por 24 horas com levosimendan e persistem (por até  $\approx$  10 dias) após a cessação da perfusão, or meio da ação do metabólito ativo de longa ação OR-1896.<sup>3-6</sup>

### OBJETIVO

Esta revisão tem como objetivo avaliar o impacto do uso do levosimendan no desfecho da mortalidade total, em pacientes com miocardiopatia dilatada e fração de ejeção menor que 30%, como método de tratamento, em comparação a dobutamina.

### MÉTODO

O método utilizado seguiu o passo a passo de uma revisão sistemática da literatura disponível (até outubro de 2018) para responder à dúvida clínica.

### DÚVIDA CLÍNICA

Qual o impacto, no desfecho mortalidade total, do levosimendan no tratamento de pacientes com

miocardiopatia dilatada e fração de ejeção < 30% (falência cardíaca pós-intervenção ou não) quando comparada a dobutamina?

## **PERGUNTA ESTRUTURADA**

- Pacientes – Miocardiopatia dilatada e fração de ejeção < 30% (falência cardíaca pós-intervenção ou não);
- Intervenção – Levosimendan I.V;
- Comparação – Dobutamina;
- Desfechos – Morte por todas as causas.

## **FONTES DE INFORMAÇÃO CIENTÍFICA CONSULTADAS (BASES VIRTUAIS E BUSCA MANUAL)**

MEDLINE / PubMed, CENTRAL / Cochrane. Referência das referências.

## **CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE DOS ESTUDOS INCLUÍDOS**

### **Critérios de inclusão da análise**

1. Elementos da pergunta estruturada;
2. Ensaios clínicos controlados randomizados (RCRs);
3. Sem limite de período ou de idioma;
4. Textos completos.

### **Critérios de exclusão, da análise**

1. Estudos que não sejam ECRs, revisões sistemáticas e narrativas;
2. ECRs que não apresentem dados para o desfecho morte (qualquer causa).

## **ESTRATÉGIAS DE BUSCA UTILIZADAS**

MEDLINE / PubMed:

(SIMENDAN OR LEVOSIMENDAN OR DEXTROSIMENDAN) AND DOBUTAMIN\* AND (RANDOM\* OR SYSTEMATIC[SB])

CENTRAL / Cochrane:

(SIMENDAN OR LEVOSIMENDAN OR DEXTROSIMENDAN) AND DOBUTAMIN

## EXTRAÇÃO DOS RESULTADOS

Foram extraídos dos estudos selecionados os seguintes dados quanto a:

- Identificação do estudo: autor, ano de publicação, desenho de estudo;
- Características da população: pacientes com diagnóstico de falência cardíaca (pós-intervenção ou não);
- Tipo de intervenção: levosimendan IV;
- Tipo de comparação: dobutamina;
- Desfechos clínicos: morte por todas as causas.

## AVALIAÇÃO CRÍTICA E FORÇA DA EVIDÊNCIA

Toda evidência recuperada foi avaliada segundo o seu risco de vieses (nível de erro estimado e inerente ao delineamento da pesquisa ou desenho de estudo utilizado).

Na avaliação do risco de vieses dos ECRs, consideraram-se os seguintes itens: se a questão foi focal, randomização apropriada, alocação vendada, duplo cegamento, perdas (>20%), características prognósticas, desfechos (tempo, adequação, medida), análise por intenção de tratamento (AIT), cálculo amostral, escala JADAD.<sup>7</sup>

Traduzindo o nível de incerteza dos resultados, efeitos de benefício ou dano, a força da evidência pode ser muito fraca, fraca, moderada ou forte, na dependência:<sup>8</sup>

1. Dos riscos de vieses de cada estudo individual e metanalisados;
2. Da magnitude e da precisão dos resultados para cada desfecho analisado;
3. Da relevância, da aplicabilidade e da generalização desses resultados.

## EXPRESSÃO DOS RESULTADOS

Os estudos incluídos<sup>9-15</sup> (N = 7) serão descritos em relação às características de seus pacientes, intervenção, comparação e o desfecho considerado (morte) para expressar benefício ou dano. O desfecho será expresso em números absolutos, riscos absolutos [risco absoluto na intervenção (RAI) e risco absoluto na comparação (RAC), com as diferenças de risco, redução (RRA) ou aumento (ARA)

# Revisão SISTEMÁTICA



do risco absoluto, intervalo de confiança de 95% (IC95%) e número necessário para tratar (NNT) ou para produzir dano (NNH). Quando na presença do desfecho (morte) comum entre os estudos incluídos, os resultados serão expressos por meio de meta-análise com os dados extraídos dos ensaios selecionados analisados no software da Cochrane (RevMan 5.3). Usamos um modelo de efeito randômico na vigência de heterogeneidade. Inconsistências entre os estudos foram estimadas através do teste de heterogeneidade do qui-quadrado e quantificadas usando  $I^2$ . Um valor acima de 50% foi considerado substancial. Os estudos que geraram heterogeneidade foram representados por gráficos de funil.

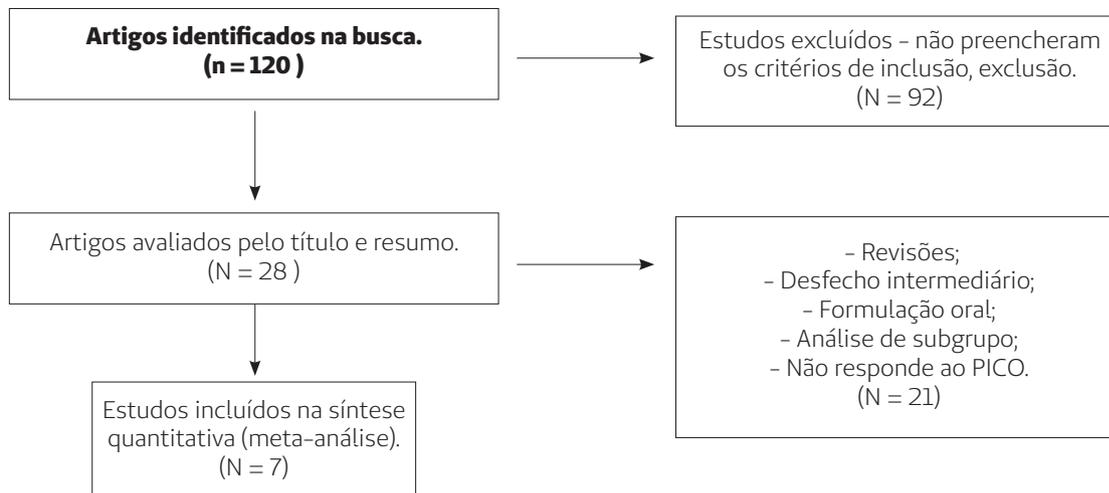
## RESULTADOS

Na busca da evidência foram recuperados 120 trabalhos, os quais foram individualmente acessados pelo título e/ou resumo, e dos quais foram selecionadas 28 referências para avaliação de seus textos completos. Finalmente, em atenção aos critérios de elegibilidade, incluiu-se 7 estudos (tabela 1), dos quais foram extraídos os dados para calcular a meta-análise (tabela 2). Os motivos de exclusão estão disponíveis na figura 1. Os estudos excluídos e os respectivos motivos estão disponíveis em Anexos (tabela 4).

Toda evidência recuperada foi avaliada segundo o seu risco de vieses (tabela 3). A força individual e global da evidência é expressa na Síntese dos Resultados (tabela 5 - anexos).

# Revisão SISTEMÁTICA

**FIGURA 1: DIAGRAMA DE FLUXO**



**TABELA 1. CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS**

Estudo e ano	Pacientes e número (N)	Intervenção (N)	Comparação (N)	Desfecho	Tempo de seguimento
Adamopoulos S, et al. <sup>9</sup> 2006	Disfunção ventricular E FE < 30% (46)	Levosimendan 6 microg/kg ataque 0.1 microg/kg/min contínuo em 24h (23)	Dobutamina 5microg/kg/min 24h (23)	Morte	4 meses
Alvarez J, et al. <sup>10</sup> 2006	PO de cirurgia cardíaca com baixo débito (50)	Levosimendan 12 microg/kg ataque 0.2 microg/kg/min contínuo em 24h (25)	Dobutamina 7.5microg/kg/min 24h (25)	Morte	24 horas
Bonios MJ, et al. <sup>11</sup> 2012	Insuficiência cardíaca crônica FE < 30 refratária ao tratamento padrão NYHA 4 (42)	Levosimendan 0.2 microg/kg/min semanais / 6 meses (21)	Dobutamina 10 microg/kg/min semanais /6 meses (21)	Morte	6 meses
Domingues-Rodríguez A, et al. <sup>12</sup> 2008	Choque cardiogênico (IAM) pós intervenção percutânea FE < 30 (22)	Levosimendan 24 microg/kg ataque 0.1 microg/kg/min contínuo em 24h (11)	Dobutamina 5microg/kg/min 24h (11)	Morte	24 horas
Follath F, et al. <sup>13</sup> 2002	Insuficiência cardíaca FE < 35 (203)	Levosimendan 24 microg/kg ataque 0.1 microg/kg/min contínuo em 24h (100)	Dobutamina 5microg/kg/min 24h (103)	Morte	24h, 31d, 180d
Levin RL, et al. <sup>14</sup> 2008	PO de revasc. Sínd. Baixo Débito (137)	Levosimendan 10 microg/kg ataque 0.1 microg/kg/min contínuo em 24h (69)	Dobutamina 5microg/kg/min 24h (68)	Morte	30 dias
Mebazaa A, et al. <sup>15</sup> 2007	Insuficiência cardíaca aguda FE <30	Levosimendan 12 microg/kg ataque 0.1 microg/kg/min contínuo em 50min 0.2 microg/kg/min 23h (664)	Dobutamina 5microg/kg/min 24h (663)	Morte	31 d; 180 d

NYHA = New York Heart Association functional class; FE = fração de ejeção; IAM = infarto agudo do miocárdio; PO = pós-operatório.

**TABELA 2. RESULTADOS PARA O DESFECHO MORTE DOS ESTUDOS SELECIONADOS**

Estudo e ano	Levosimendan		Dobutamina	
	Número de mortes	Total de pacientes	Número de mortes	Total de pacientes
Adamopoulos S, et al. <sup>9</sup> 2006	2(120d)	23	5(120d)	23
Alvarez J, et al. <sup>10</sup> 2006	1 (24h)	25	1 (24h)	25
Bonios MJ, et al. <sup>11</sup> 2012	4 (180d)	21	8 (180d)	21
Domingues-Rodriguez A, et al. <sup>12</sup> 2008	0 (24h)	11	0 (24h)	11
Follath F, et al. <sup>13</sup> 2002	0 (24h); 8 (31d); 27 (6m)	103	3 (24h); 17 (31d); 38 (6m)	100
Levin RL, et al. <sup>14</sup> 2008	0 (24h); 6 (30d)	69	0 (24h); 17 (30d)	68
Mebazaa A, et al. <sup>15</sup> 2007	79 (31d) 173 (6m)	664	91 (31d) 185 (6m)	663

**TABELA 3. DESCRIÇÃO DOS VIESES DOS ESTUDOS**

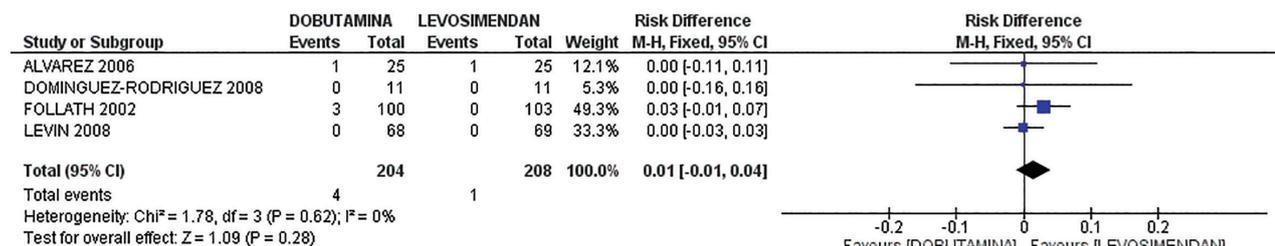
Estudo e ano	Random	Alocação Vendada	Duplo cego	Perdas	Características prognósticas	Desfechos	Análise por ITT	Cálculo amostral	JADAD
Adamopoulos S 2006									1
Alvarez J 2006									2
Bonios MJ 2012									1
Domingues-Rodriguez A 2008									1
Follath F 2002									3
Levin RL 2008									2
Mebazaa A 2007									5

AIT = análise por intenção de tratamento

## META-ANÁLISE

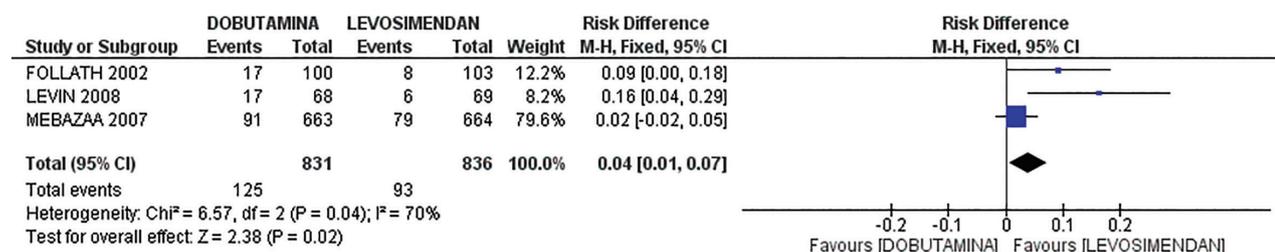
Sete ECRs relatam o número de mortes em momentos variados comparando levosimendan versus dobutamina. Esses estudos apresentam dados suficientes para permitir a realização de uma meta-análise, considerando resultados (nº de mortes) nesses diferentes pontos ou intervalos de tempo de seguimento: 1. Mortalidade em 24 horas (figura 2); 2. Mortalidade em 30 dias (figura 3) e 3. Mortalidade entre 120 e 180 dias (figura 4).

**FIGURA 2. MORTALIDADE EM 24 HORAS**



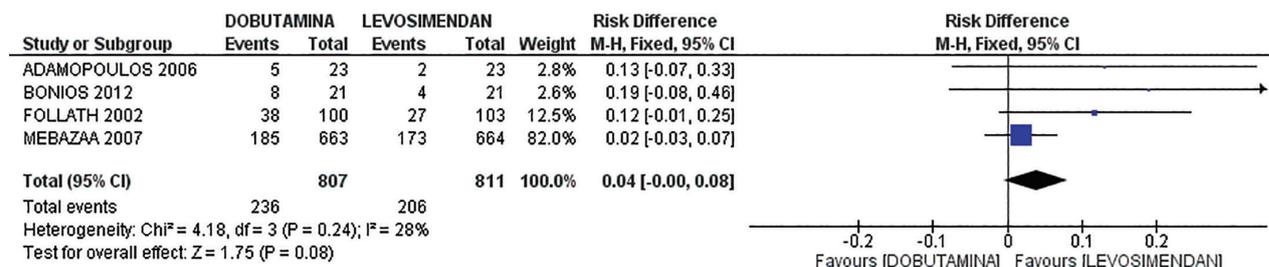
Quatro dos ensaios primários analisaram morte em 24 horas como desfecho. A incidência de morte foi 0,5% (1 em 208 pacientes) no grupo levosimendan e 2% no grupo dobutamina (4 em 204 pacientes). A levosimendan não reduziu o risco absoluto de morte em 24 horas; sem significância estatística (RRA 1,5%; IC95% -0,6% a 3,6%; p = 0,28; I<sup>2</sup> = 0%, NNT = NS), figura 2.

**FIGURA 3. MORTALIDADE EM 30 DIAS**



Três dos ensaios primários analisaram morte em até 30 dias como desfecho. O levosimendan reduziu o risco de morte (RRA) na comparação com a dobutamina com valores variando entre 2% e 16% e uma redução global de risco igual a 8%, porém, sem significância estatística (IC95% -0,01 a 0,16;  $p = 0,07$ ;  $I^2 = 70\%$ ), figura 3.

**FIGURA 4. MORTALIDADE ENTRE 120 E 180 DIAS**



Quatro dos ensaios primários analisaram morte entre 120 e 180 dias como desfecho. A incidência de morte foi 25,4% (206 em 811 pacientes) no grupo levosimendan e 29,2% no grupo dobutamina (236 em 807 pacientes). A levosimendan não reduziu o risco absoluto de morte entre 120 e 180 dias; sem significância estatística (RRA 3,8%; IC95% - 0,5% a 8,1%;  $p = 0,08$ ;  $I^2 = 28\%$ , NNT = NS), figura 4.

## QUALIDADE DA EVIDÊNCIA (GRADE) POR DESFECHO - TABELA 4 (ANEXOS)

- Morte seguimento de 24 horas (figura 2) = Moderada
- Morte seguimento de 30 dias (figura 3) = Baixa
- Morte seguimento entre 120 e 180 dias (figura 4) = Baixa

## SÍNTESE DA EVIDÊNCIA

Em pacientes com miocardiopatia dilatada e fração de ejeção < 30% (falência cardíaca pós-intervenção ou não), o levosimendan comparado com a dobutamina não reduz o risco de morte. Força da Evidência Moderada / Baixa

## REFERÊNCIAS

1. Pollesello P, Parissis J, Kivikko M, et al. Levosimendan meta-analyses: is there a pattern in the effect on mortality? *Int J Cardiol* 2016; 209:77–83.
2. Belletti A, Castro ML, Silveti S, et al. The effect of inotropes and vasopressors on mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Br J Anaesth* 2015; 115:656–675.
3. García-González MJ, Jorge-Pérez P, Jiménez-Sosa A, et al. Levosimendan improves hemodynamic status in critically ill patients with severe aortic stenosis and left ventricular dysfunction: an interventional study. *Cardiovasc Ther* 2015;33:193–199.
4. Innes CA, Wagstaff AJ. Levosimendan: a review of its use in the management of acute decompensated heart failure. *Drugs* 2003; 63: 2651–71.
5. Earl GL, Fitzpatrick JT. Levosimendan: a novel inotropic agent for treatment of acute, decompensated heart failure. *Ann Pharmacother*. 2005; 39: 1888–96.
6. Papp Z, Édes I, Fruhwald S, et al. Levosimendan: molecular mechanisms and clinical implications: consensus of experts on the mechanisms of action of levosimendan. *Int J Cardiol* 2012;159:82–87.
7. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17:1–12
8. Guyatt G, Gutterman D, Baumann MH, Addrizzo-Harris D, Hylek EM, Phillips B et al. Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: report from an american college of chest physicians task force. *Chest* 2006;129(1):174–81. PMID: 16424429
9. 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 1;98:102–6. PMID: 16784930
10. Alvarez J, Bouzada M, Fernández AL, Caruezo V, Taboada M, Rodríguez J, et al. Ginesta [Hemodynamic effects of levosimendan compared with dobutamine in patients with low cardiac output after cardiac surgery]. *Rev Esp Cardiol* 2006;59:338–45. PMID: 16709386
11. Bonios MJ, Terrovitis JV, Drakos SG, Katsaros F, Pantsios C, Nanas SN, et al. Comparison of three different regimens of intermittent inotrope infusions for end stage heart failure. *Int J Cardiol* 2012 6;159:225–9. PMID: 21481958
12. Dominguez-Rodriguez A, Samimi-Fard S, Garcia-Gonzalez MJ, Abreu-Gonzalez P. Effects of levosimendan versus dobutamine on left ventricular diastolic function in patients with cardiogenic shock after primary angioplasty. *Int J Cardiol* 2008 18;128:214–7. PMID: 17643535
13. 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 20;360:196–202. PMID: 12133653
14. Levin RL, Degrange MA, Porcile R, Salvagio F, Blanco N, Botbol AL, et al. [The calcium sensitizer levosimendan gives superior results to dobutamine in postoperative low cardiac output syndrome]. *Rev Esp Cardiol* 2008;61:471–9. PMID: 18462650
15. Mebazaa A, Nieminen MS, Filippatos GS, Cleland JG, Salon JE, Thakkar R, et al. Levosimendan vs. dobutamine: outcomes for acute heart failure patients on beta-blockers in SURVIVE. *Eur J Heart Fail* 2009 ;11:304–11. PMID: 19158152

## ANEXOS

**TABELA 4. ESTUDOS EXCLUÍDOS E MOTIVO**

Estudo e ano	Motivo da exclusão
1- Schumann J 2018	Revisão sistemática
2- Shang G 2017	Revisão sistemática
3- Kandasamy A 2017	Não responde ao PICO
4- Ishihara S 2016	Revisão sistemática
5- Kivikko M 2016	Análise de subgrupo de estudo incluído
6- Gong B 2015	Revisão sistemática
7- Yi GY 2015	Revisão sistemática
8- Chivite D 2014	Revisão narrativa
9- Alvarez J 2013	Desfecho intermediário
10- Huang X 2013	Revisão sistemática
11- Yontar OC 2010	Desfecho intermediário
12- Bergh CH 2010	Análise de subgrupo
13- Duman D 2009	Desfecho intermediário
14- Duygu H 2009	Desfecho intermediário
15- Yilmaz MB 2009	Desfecho intermediário
16- Duygu H 2008 (a)	Desfecho intermediário
17- De Hert SG 2008	Formulação oral
18- Samimi-Fard S 2007	Não responde ao PICO
19- Duygu H 2008 (c)	Desfecho intermediário
20- García-González MJ 2006	Desfecho intermediário
21- Cleland JG 2003	Avaliação econômica

**TABELA 5. QUALIDADE DA EVIDÊNCIA (GRADE)**

Certainty assessment							Número de pacientes		Efeito		Certainty	Importância
Nº de estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Levosimendan	Dobutamina	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Mortalidade em 24hs (avaliado com: número de mortes em 24hs)												
4	ensaios clínicos randomizados	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave <sup>b</sup>	nenhum	1/208 (0.5%)	4/204 (2.0%)	RR 3.05 (0.49 para 18.90)	40 mais por 1.000 (de 10 menos para 351 mais)	MODERADA	IMPORTANTE
Mortalidade em 30 dias (avaliado com: número de mortes até 30 dias)												
3	ensaios clínicos randomizados	não grave	grave <sup>c</sup>	não grave	grave <sup>d</sup>	nenhum	93/836 (11.1%)	125/831 (15.0%)	RR 1.74 (0.94 para 3.19)	111 mais por 1.000 (de 9 menos para 329 mais)	BAIXA	IMPORTANTE
Mortalidade entre 120 e 180 dias (seguimento: variação 120 dias para 180 dias; avaliado com: Número de mortes neste período)												
4	ensaios clínicos randomizados	grave <sup>e</sup>	não grave	não grave	grave <sup>f</sup>	nenhum	206/811 (25.4%)	236/807 (29.2%)	RR 1.15 (0.98 para 1.35)	44 mais por 1.000 (de 6 menos para 102 mais)	BAIXA	IMPORTANTE

**CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio

Explanations: a. 50% com randomização inadequada ou não descrita; apenas um com alocação vendada, 3 estudos sem cegamento; apenas um com cálculo amostral; b. O resultado global não exclui benefício ou dano; c. Teste de inconsistência I2 igual 70%; pequena sobreposição dos intervalos de confiança; d. Resultado não exclui um grande dano ou benefício; e. 2 estudos com JADAD = 1 e 2 estudos com JADAD >= 3; f. Resultado não exclui um grande dano ou benefício