

# Recomendações Médicas

Levosimendana Versus Dobutamina no  
Tratamento da Insuficiência Cardíaca



# Levosimendana Versus Dobutamina no Tratamento da Insuficiência Cardíaca

**DATA DA ÚLTIMA ATUALIZAÇÃO:** 01/2006

- Coordenação: Dra. Claudia Cantanheda
- Superintendência Médica: Dr. Eduardo Assis
- Gerência Médica: Dra. Valéria Azevedo

## **GRUPO DE ESTUDOS:**

- Responsáveis técnicos: Equipe SABE, Dr. Vitor André Romão e Dra. Claudia Cantanheda.

**ESPECIALIDADES ENVOLVIDAS:** Medicina Intensiva, Cardiologia Clínica e Clínica Médica.

**QUESTÃO CLÍNICA OU MÉRITO:** Determinar a efetividade e segurança da levosimendana no tratamento da insuficiência cardíaca de classe funcional NYHA III ou IV, comparada com dobutamina, tendo como desfechos clínicos a melhora funcional e a sobrevivência.

**ENFOQUE:** Tratamento

## Introdução

Insuficiência cardíaca é definida como a síndrome clínica onde uma alteração estrutural ou funcional do coração leva à incapacidade de ejetar e/ou acomodar sangue dentro de valores pressóricos fisiológicos, causando limitação funcional e necessidade de intervenção terapêutica. É uma síndrome endêmica em todo o mundo, que pode se manifestar como doença crônica estável ou descompensada. A insuficiência cardíaca descompensada (ICD) pode ser aguda (de recente começo), descompensada propriamente dita (como instabilização de um quadro crônico), ou refratária e persistente a medicação otimizada.

## Epidemiologia

No Brasil, trata-se da terceira causa geral de internação e a primeira causa cardiovascular, apresentando alta mortalidade. Embora não existam estudos epidemiológicos no Brasil envolvendo a incidência de IC, de acordo com outros países, pode-se estimar que até 6,4 milhões de brasileiros sofram de IC. Segundo dados obtidos do SUS (Sistema Único de Saúde) do MS (Ministério da Saúde), foram realizadas, no ano de 2000, perto de 394 mil internações por IC, com ocorrência de 26 mil óbitos. Cerca de um terço dos internados no SUS com doenças cardíacas é portador de IC. Além disso, entre os pacientes com mais de 60 anos a IC é a principal causa de internação. Por todos esses motivos, a IC vem se tornando um grave problema de saúde pública em todo o mundo.

**Tabela 1. Insuficiência Cardíaca\* em Hospitais Públicos Brasileiros do Sistema Único de Saúde**

|                             | Ano de 2000   | Ano de 2001   | Ano de 2002   |
|-----------------------------|---------------|---------------|---------------|
| Número de Internações (N)   | 393.559       | 381.446       | 368.783       |
| Óbitos (N)                  | 25.911        | 25.101        | 25.639        |
| Taxa de Mortalidade (%)     | 6,58          | 6,58          | 6,95          |
| Média de Permanência (dias) | 5,8           | 5,8           | 5,8           |
| Gastos totais (R\$)         | 200,8 milhões | 198,4 milhões | 195,8 milhões |

Fonte do SUS

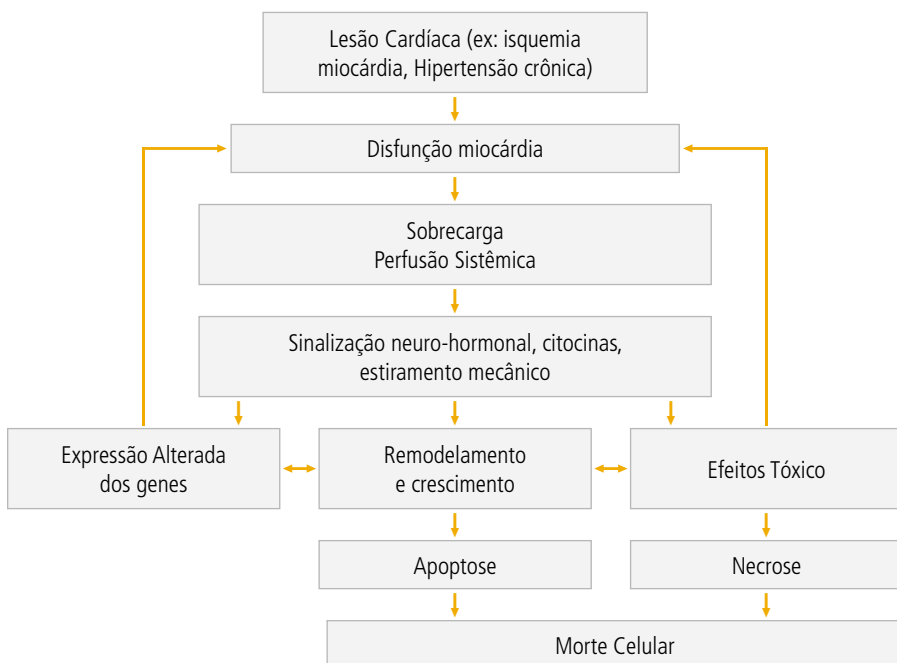
O grande desafio no tratamento da ICD é a prevenção da morte e melhora da qualidade de vida. Para este tratamento, o cardiologista deve utilizar as melhores evidências disponíveis.

## Fisiopatologia da Insuficiência Cardíaca

A insuficiência cardíaca resulta de anormalidades intrínsecas e extrínsecas no coração, onde vários mecanismos celulares estão envolvidos. Há uma perda de miócitos cardíacos por necrose celular e apoptose, havendo também alterações estruturais nos miócitos por hipertrofia celular e alterações ultra-estruturais envolvendo mudanças no padrão da matriz extracelular, anormalidade no complexo contra-excitação, deficiência na utilização de energia e alteração na responsividade neuro-hormonalcelular; todos esses mecanismos levam a uma falência cardíaca global.

### CICLO VICIOSO QUE OCORRE NA PRESENÇA DE LESÃO MIOCÁRDICA LEVANDO À DISFUNÇÃO VENTRICULAR

Independente da causa inicial da lesão ao coração, este vai sofrer uma série de eventos, que levam finalmente a mudanças profundas na sua geometria e eficiência mecânica. Este conjunto de eventos que resulta em disfunção ventricular é conhecido como remodelamento ventricular.



## Tratamento geral

### MEDIDAS GERAIS

1. Atividade física: Pacientes com ICD não devem ser estimulados a praticar atividade física rotineira e nem a repouso absoluto, devendo ser a atividade individualizada, de acordo com o diagnóstico e situação clínica do paciente. Durante os episódios de descompensação aguda, os pacientes devem permanecer em repouso, de acordo com as suas limitações.
2. Oxigênio: Recomenda-se, inicialmente o emprego rotineiro de oxigenoterapia suplementar, com o objetivo de manter a saturação adequada de O<sub>2</sub> (> 90%). Na vigência de congestão pulmonar, recomenda-se o CPAP, o qual constitui medida não invasiva e efetiva para se alcançar a saturação de O<sub>2</sub> desejada.
3. Restrição hídrica e salina: Nos pacientes em estado congestivo, a ingesta líquida deve ser restringida de acordo com a superfície corporal na busca de um balanço hídrico negativo inicial, até que se alcance um estado normovolêmico. O valor da restrição máxima pode atingir até 600 a 700 ml por m<sup>2</sup> de superfície corporal/dia. A ingestão de sódio deve ser, no máximo, de 2-3 g/dia, podendo ser modificada de acordo com o sódio plasmático e a tolerância à dieta hipossódica.
4. Nutrição: O paciente deve ter ingesta protéico-calórica que satisfaça suas necessidades, de forma adequada às suas co-morbidades. Emprego de superalimentação ou suplementos alimentares de rotina não é indicado.

### Grau de recomendação das Medidas gerais

| Indicação                                                                                                                                                                   | Classe | Grau |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|------|
| Atividade física individualizada de acordo com o diagnóstico e situação clínica do paciente. Repouso durante a descompensação aguda.                                        | I      | C    |
| Emprego rotineiro de oxigenioterapia suplementar, com o objetivo de manter a saturação adequada de O <sub>2</sub> (> = 90%).                                                | I      | C    |
| CPAP ou BIPAP para pacientes com congestão pulmonar que não responderam às medidas iniciais ou edema agudo de pulmão.                                                       | I      | B    |
| Restrição hídrica até 600 a 700 ml por m <sup>2</sup> de superfície corporal/ dia buscando um balanço hídrico negativo inicial, até que se alcance um estado normovolêmico. | I      | C    |
| Ingestão de sódio de, no máximo, 2-3g/dia, podendo ser modificada de acordo com o sódio plasmático.                                                                         | I      | C    |

|                                                                                            |     |   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----|---|
| Ingestão protéico-calórica que satisfaça as necessidades e adequada às suas co-morbidades. | I   | C |
| Emprego de suplementos alimentares de rotina.                                              | III | C |

## TRATAMENTO FARMACOLÓGICO COM AGENTES INOTRÓPICOS

As drogas inotrópicas estão indicadas na correção das alterações hemodinâmicas encontradas na fase final da insuficiência cardíaca congestiva (ICC), no manuseio das exacerbações agudas da ICC crônica e como uma “ponte” para o transplante cardíaco. As drogas mais utilizadas são os agentes inotrópicos beta-agonistas e os inibidores da fosfodiesterase. (Nieminen 2000; Slawsky 2000; Follath 2002). Os efeitos inotrópicos positivos desses agentes se baseiam no aumento das concentrações intracelulares de cálcio, as quais podem aumentar o consumo de energia miocárdica e as arritmias. Além disso, o emprego dos beta-miméticos está limitado pela taquifilaxia. (Nieminen 2000; Slawsky 2000) Por outro lado, os agentes sensibilizadores do cálcio exercem uma ação inotrópica positiva pelo aumento da sensibilidade do aparelho contrátil ao cálcio. Teoricamente, esses agentes podem aumentar a contratilidade miocárdica sem aumentar a adenosina monofosfato cíclica (cAMP) e cálcio intracelulares, e desse modo, evitar as limitações dos agentes cAMP-dependentes. (Slawsky 2000).

## EFEITOS HEMODINÂMICOS DE AGENTES INOTRÓPICOS E VASOPRESSORES

| Farmaco        | DC  | PCP | PA + | FC  | Arritmia | Início de ação | Duração do efeito | Diurese |
|----------------|-----|-----|------|-----|----------|----------------|-------------------|---------|
| Dopamina       |     |     |      |     |          |                |                   |         |
| <3 µg/kg/ min  | 0   | 0   | 0    | 0   | 0        | Rápido         | Curta             | ++      |
| 3-7 µg/kg/min  | +   | 0   | +    | +   | ++       |                |                   | +/-     |
| 7-15 µg/kg/min | ++  | 0   | ++   | ++  | +++      |                |                   | 0       |
| Dobutamina     | +++ | -   | -    | +   | ++       | Rápido         | Curta             | 0       |
| Milrinone      | ++  | -   | -    | +   | ++       | Rápido         | Curta             | 0       |
| Levosimendan   | +++ | --- | -    | 0   | 0        | Rápido         | Prolongado        | ++      |
| Epinefrina     | ++  | 0/+ | +++  | +++ | ++++     | Rápido         | Curta             | 0       |
| Norepinefrina  | ++  | 0/+ | +++  | ++  | +++      | Rápido         | Curta             | 0       |
| Isoproterenol  | +++ | 0/+ | 0/-  | +++ | +++      | Rápido         | Curta             | 0       |

DC = débito cardíaco; PCP = pressão capilar, pulmonar; PA = pressão arterial; FC = frequência cardíaca; 0 = sem ação direta, embora, indiretamente, possa influenciar; curta = perda de ação rápida após interrupção da infusão.

A levosimendana é um sensibilizador do cálcio com duplo mecanismo de ação:

1. sensibiliza a troponina C ao cálcio de um modo dependente da concentração de cálcio, aumentando os efeitos do cálcio sobre os miofilamentos cardíacos durante a sístole, com melhora da contração às custas de um baixo gasto energético.
2. ocasiona vasodilatação por meio da abertura dos canais de potássio sensíveis à adenosina trifosfato (ATP). Com os efeitos inotrópico e vasodilatador, a levosimendana aumenta o débito cardíaco sem aumentar a demanda de oxigênio miocárdico. E em teoria, não deve levar à isquemia. A levosimendana é um inibidor seletivo da fosfodiesterase III in vitro mas, em doses terapêuticas, seus efeitos inotrópicos não dependem da cAMP. (Nieminen 2000; Follath 2002; Slawsky 2000; Moiseyev 2002; Mebazaa 2005).

## CLASSIFICAÇÃO DAS EVIDÊNCIAS - ACC/AHA

Empregamos a classificação das evidências de acordo com o formato proposto pelo American College of Cardiology/American Heart Association na forma que segue:

- Classe I: Condições em que existem evidências e/ou concordância geral de que o procedimento ou tratamento é benéfico, útil e efetivo.
- Classe II: Condições em que existem evidências conflitantes e/ou divergências nas opiniões sobre a utilidade e eficácia do procedimento ou tratamento.
- Classe IIa: Condições em que o peso das evidências e opiniões favorece a utilidade e eficácia do procedimento ou tratamento.
- Classe IIb: Condições em que a utilidade e eficácia do procedimento ou tratamento não estão muito bem estabelecidas por evidências e opiniões.
- Classe III: Condições em que existem evidências e/ou concordância geral de que o procedimento ou tratamento não é benéfico ou útil, podendo até ser deletério.
- Nível de evidência A: dados oriundos de múltiplos ensaios clínicos randomizados
- Nível de evidência B: dados oriundos de um único ensaio clínico randomizado ou estudos não randomizados.
- Nível de evidência C: opiniões consensuais de especialistas no assunto.



## Metodologia

1. Bases de dados pesquisadas: a busca foi realizada nas bases eletrônicas Medline, LILACS e Cochrane Library.
2. Descritores utilizados: Simendan, Levosimendan, Randomized Controlled Trials, Controlled Clinical Trial, Double blind method, Cohort Studies, Single blind method, Follow-up Studies, levosimendana.
3. Desenhos dos estudos procurados: ensaios clínicos controlados randomizados, comparando a levosimendana com a dobutamina; estudos de coortes; análises de custos e análises econômicas.
4. População Incluída e excluída: Pacientes com insuficiência cardíaca e classe funcional NYHA III ou IV.
5. Período pesquisado: 2000 a 2005.
6. Resultados (referências selecionadas por tipo): 1 Metanálise, 24 Randomizados, 2 Coortes, 4 Guidelines, 2 Séries de casos.

## Revisão Bibliográfica

### LIDO (FOLLATH 2002)

O estudo LIDO (Follath 2002) incluiu 203 pacientes com insuficiência cardíaca aguda ou crônica descompensada com fração de ejeção inferior a 35%, índice cardíaco inferior a 2,5 L/min/m<sup>2</sup> e pressão de oclusão superior a 15 mmHg. Cem pacientes foram alocados a dobutamina (5 a 10 µg/kg/min durante 24 horas) e 103 a levosimendana (dose de ataque de 24 µg/kg, seguida de infusão de 0,1 a 0,2 µg/kg/min durante 24 horas).

O desfecho primário foi a melhora hemodinâmica (definida como um aumento igual ou superior a 30% do índice cardíaco e uma redução igual ou superior a 25% da pressão de oclusão) ao final da infusão do tratamento. Houve melhora hemodinâmica em 29 (28%) dos pacientes submetidos à levosimendana e em 15 (15%) dos pacientes submetidos à dobutamina – RA = 0,13 (p = 0,023 e IC 95% de 0,02 a 0,24).

Dentre os pacientes com insuficiência cardíaca crônica, houve melhora da dispnéia em 52 de 76 (68%) dos pacientes do grupo levosimendana e 44 de 74 (59%) do grupo dobutamina – RA = 0,09 (p = 0,253 e IC 95% de -0,06 a 0,24). Houve melhora da fadiga em 50 (63%) de 79 pacientes do grupo levosimendana e em 37 (46%) de 79 do grupo dobutamina – RA = 0,17 (p = 0,038 e IC 95% de 0,01 a 0,31) e NNT = 7 (IC 95% de 4 a 104). Oito (8%) dos pacientes submetidos à levosimendana e 17 (17%) dos pacientes submetidos à dobutamina morreram nos 31 primeiros dias após o tratamento – RA = 0,09 (p = 0,046 e IC 95% de 0,001 a 0,19) e NNT = 11 (IC 95% de 6 a 1226). Vinte e sete (26%) dos pacientes do grupo levosimendana e 38 (38%) dos do grupo dobutamina morreram até 180 dias após o tratamento – RA = 0,12 (p = 0,072 e IC 95% de -0,01 a 0,24).

| Estudo        | Follath 2002                                                                                                                                                                               |
|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Método        | Ensaio clínico casualizado                                                                                                                                                                 |
| Participantes | Pacientes (n=203) com insuficiência cardíaca aguda ou crônica descompensada.                                                                                                               |
| Intervenções  | Levosimendana (n=103) - 24µg/kg, seguidos de 0,1 a 0,2 µg/kg <sup>1</sup> .min <sup>-1</sup> durante 24 horas.                                                                             |
| Desfechos     | Melhora dos parâmetros hemodinâmicos (aumento ≥ 30% do índice cardíaco e redução ≥ 25% da pressão de oclusão) após a infusão, melhora dos sintomas, morte 31 e 180 dias após o tratamento. |
| Resultados    | Melhora hemodinâmica: L 28%, D 15%; melhora da dispnéia L 68%, D 59%; melhora da fadiga L 63%, D 47%; morte até 31 dias L 8%, D 17%; morte até 180 dias L 26%, D 38%                       |

**Conclusão**

Comparada com a dobutamina, a levosimendana proporcionou a pacientes com insuficiência cardíaca grave maiores benefícios hemodinâmicos e menor mortalidade.

**REVIVY TRIAL I – II (2006)**

Foi um estudo randomizado controlado e triplo cego, a população escolhida foi do sexo masculino, portadores de cardiopatia isquêmica, com ICC, com fração de ejeção  $\leq 35\%$ , dispnéia persistente, tratamento otimizado, e 1/3 dos pacientes já tratados com vasodilatador venoso.

Desfecho Primário: melhora da ICC e melhora da dispnéia.

Desfecho secundário: diminuição dos níveis de BNP e mortalidade.

Dosagem de levosimendana nesse estudo: 0,1 mcg/kg/min em 1 hora.

Os pacientes foram acompanhados com 1 hora, 6 horas, 24 horas, 5 dias e durante 6 meses.

**Resultados:**

- Hipotensão: levosimendana 147p, placebo 107p.
- Cefaléia: levosimendana 88p, placebo 44p.
- TV: levosimendana 72p, placebo 51p.
- FA: levosimendana 25p, placebo 6p.
- Extrassístoles: levosimendana 22p, placebo 6p.
- Melhora da dispnéia: levosimendana 19,4% placebo 14,6%.
- Piora da dispnéia: levosimendana 19,4%, placebo 27,2% ( $p = 0.015$ ).

**Tempo de internação:**

- Levosimendana: 7 dias
- Placebo: 8,9 dias
- Mortalidade em 14 dias:
- Levosimendana: 14p

**Placebo: 5p**

- Mortalidade em 90 dias
- Levosimendana: 45p
- Placebo: 35p

**Conclusões dos autores:**

O efeito colateral de hipotensão no grupo de levosimendana foi determinante para o impacto na mortalidade. A droga pode melhorar a função ventricular quando utilizada no início do tratamento da ICC. Os resultados, tanto em relação à hipotensão quanto à mortalidade, demonstram a necessidade de uma revisão em relação à segurança.

## **SURVIVY TRIAL (2006)**

Desenho do estudo: Randomizado multicêntrico (nove países) duplo cego Levosimendana x Dobutamina com 664 pacientes.

Desfecho Primário: mortalidade em 180 dias.

População Alvo: pacientes com ICC descompensada, fração ejeção <35%.

Dosagem de levosimendana nesse estudo: 0,1 mcg/kg/min a 0,2 mcg/kg/min nas 24 horas e mais 12 mcg/kg em bolus.

Resultados:

Mortalidade global em 180 dias:

- Levosimendana: 27%
- Dobutamina: 28%

Mortalidade em sub-grupo:

- Levosimendana: 26%
- Dobutamina: 28%

## **Conclusões das Metanálises:**

O efeito do levosimendana nas duas primeiras semanas é grande em relação à dobutamina para os pacientes com ICC, principalmente quando os pacientes já estão utilizando beta bloqueador.

A combinação do uso de levosimendana mais beta bloqueador diminui a mortalidade, devido ao aumento do débito cardíaco e diminuição da pressão capilar pulmonar.

Nas primeiras 24 horas até cinco dias há queda de BNP quando se utiliza levosimendana versus dobutamina.

Em relação à segurança: a dobutamina diminui a frequência cardíaca nas primeiras 24 h, enquanto o grupo de levosimendana não apresentou taquicardia e hipotensão importante. Este fato pode ter sido associado à utilização de norepinefrina nesse estudo.

A presença de fibrilação atrial foi maior, 9% levosimendana e 6% dobutamina.

Não há diferença de mortalidade significativa nos estudo SURVIVY.

Em baixas doses de levosimendana ocorre uma necessidade menor de consumo de oxigênio pelo miócito, diminuindo a liberação de AMP-cíclico conseqüentemente menor arritmia cardíaca.

Tanto o trial Revivyl e Survivyl mostraram efeitos neutros na mortalidade.

## TABELA DE EFICÁCIA VERSUS SEGURANÇA

| Tabela de Eficácia versus Segurança |          |           |
|-------------------------------------|----------|-----------|
|                                     | Eficácia | Segurança |
| Levosimendana                       | SIM      | SIM       |
| Nesiritide                          | SIM      | SIM       |
| Nitroglicerina                      | NÃO      | SIM       |
| Dobutamina                          | NÃO      | NÃO       |

Pré-requisito para o efeito otimizado e segurança:

1. Correção de volume – Manter PVC  $>12$ .
2. Monitorar potássio sérico –  $K^+ \geq 4,5$  e  $\leq 5,5$ .
3. Monitorar magnésio –  $Mg^{++} \geq 1,0$  e  $\leq 1,3$ .
4. Monitorar a frequência cardíaca durante as seis primeiras horas do uso da droga.

## Cleland 2003

| Estudo        | Cleland 2003                                                                                                                                                                          |
|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Método        | Análise econômica (custo-efetividade)                                                                                                                                                 |
| Participantes | Pacientes ( $n = 203$ ) tratados com levosimendana ( $n = 103$ ) e dobutamina ( $n = 100$ ).                                                                                          |
| Intervenções  | Custos hospitalares (euros): hotelaria e medicações.                                                                                                                                  |
| Variáveis     | Anos de vida ganhos (AVG)                                                                                                                                                             |
| Resultados    | O custo incremental médio de € 1108 no grupo levosimendana deveu-se exclusivamente ao custo da medicação. A razão incremental média de custos/AGV para a levosimendana foi de € 3205. |
| Conclusão     | A levosimendana é custo-efetiva, em termos de anos de vida ganhos, no tratamento da insuficiência cardíaca grave.                                                                     |

**Moiseyev 2002**

| Estudo        | Moiseyev 2002                                                                                                                                                |
|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Método        | Ensaio clínico casualizado.                                                                                                                                  |
| Participantes | Pacientes (n = 504) com infarto agudo do miocárdio (IAM) e disfunção ventricular esquerda sintomática.                                                       |
| Intervenções  | Levosimendana (n = 402) - 6 - 24 µg/kg, seguidos 0,05 a 0,4 µg/kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup> durante 6 horas.<br>Placebo (n = 102)                     |
| Desfechos     | Isquemia miocárdica e/ou hipotensão durante o tratamento, morte 6 h, 24 h, 14 d e 180 d após o início do tratamento.                                         |
| Resultados    | Isquemia e/ou hipotensão: L 13%; P 11%; morte até 6 h: L 0,7%, P 4%; morte até 24h: L 2%, P 5%; morte até 14 d: L 12%, P 20%; morte até 180 d: L 23%, P 31%. |
| Conclusão     | A levisimendana não induziu a hipotensão ou isquemia e reduziu o risco de morte em pacientes com disfunção ventricular e IAM.                                |

**Nieminen 2000**

| Estudo        | Nieminem 2000                                                                                                                                                                                                                      |
|---------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Método        | Ensaio clínico casualizado.                                                                                                                                                                                                        |
| Participantes | Pacientes (n = 151) com insuficiência cardíaca estável, FE < 40% e classe funcional NYHA II a IV. Foram excluídos pacientes com síndrome coronariana instável nos 3 meses anteriores ao recrutamento.                              |
| Intervenções  | Levosimendana (n = 95) - 3 a 36 µg/kg, seguidos de 0,05 a 0,6 µg.kg <sup>-1</sup> . min <sup>-1</sup> durante 24 horas.<br>Dobutamina (n = 20) - 6 µg.kg <sup>-1</sup> . min <sup>-1</sup> durante 24 horas.<br>Placebo: (n = 36). |
| Desfechos     |                                                                                                                                                                                                                                    |
| Resultados    | Melhora hemodinâmica: L 65%, D 70%, P 20%                                                                                                                                                                                          |
| Conclusão     | A levosimendana foi bem tolerada e apresentou efeitos hemodinâmicos favoráveis.                                                                                                                                                    |

**Oliveira Jr 2005**

| Estudo        | Oliveira Jr 2005                                                                                        |
|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Método        | Análise retrospectiva de custos.                                                                        |
| Participantes | Pacientes (n = 18) tratados com levosimendana (n = 9) e dobutamina (n = 9).                             |
| Intervenções  | Custos hospitalares (reais): hotelaria, medicações, exames e materiais. Serviços profissionais.         |
| Variáveis     | Tempo de internação e tempo de terapia intensiva.                                                       |
| Resultados    | Os custos do tratamento com a levosimendana foram de R\$ 14.117,00 e com a dobutamina de R\$ 14.142,00. |
| Conclusão     | Os custos como o tratamento com a levosimendana foram semelhantes aos custos da dobutamina.             |

**Slawsky 2000**

| Estudo        | Slawsky 2000                                                                                                                                                                        |
|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Método        | Ensaio clínico casualizado.                                                                                                                                                         |
| Participantes | Pacientes (n = 146) com disfunção ventricular esquerda e classe funcional NYHA III ou IV internados por descompensação da insuficiência cardíaca.                                   |
| Intervenções  | Levosimendana (n = 98) - bolo de 6 a 24 $\mu\text{g/kg}$ , infusão de 0,1 a 0,4 $\mu\text{g.kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ durante 6 horas.<br>Placebo: (n = 48).                  |
| Desfechos     | Melhora dos parâmetros hemodinâmicos após a infusão e melhora dos sintomas.                                                                                                         |
| Resultados    | Aumento de volume sistólico $\geq 25\%$ : L 56%, P 4%; redução da pressão de oclusão $\geq 25\%$ : L 43%, P 15%; melhora da dispnéia: L 29%, P 15%; melhora da fadiga L 42%, P 22%. |
| Conclusão     | A levosimendana causou uma melhora dose-dependente do estado hemodinâmico e parece acompanhar-se de melhora dos sintomas em pacientes com insuficiência cardíaca descompensada..    |

## Análise do Impacto Econômico

A maioria das intervenções terapêuticas na IC (retirada de digoxina, uso de hidralazina/nitrato, de inibidores da enzima conversora de angiotensina e de beta bloqueadores) demonstrou relações de custo-efetividade favoráveis dentro de parâmetros internacionalmente aceitos.

No estudo SOLVD, por exemplo, o tratamento com enalapril economizou U\$ 717 por paciente tratado e custou apenas U\$ 115 por ano de vida salvo, ajustado para a qualidade de vida (QALY).

Estratégias de intervenção multidisciplinar se mostraram eficazes na redução de readmissões 90 dias após alta hospitalar, além de diminuir, significativamente, os custos, quando comparadas ao tratamento convencional.

Abordagens multidisciplinares envolvendo acompanhamento de pacientes com IC em hospital-dia também se mostraram custo-efetivas. Por fim, poucos estudos avaliaram relações de custo-efetividade de dispositivos de assistência ventricular ou de transplante cardíaco. Um estudo publicado há mais de 15 anos sugere que o transplante cardíaco custe U\$ 44.300,00 por ano de vida salvo.

### CUSTOS TOTAIS COM O USO DO LEVOSIMENDANA VERSUS DOBUTAMINA

No estudo de Cleland 2003 a média dos custos totais no grupo levosimendana foi de € 13.877,00 e no grupo dobutamina de € 12.769,00.

Em Oliveira Jr. 2005, os custos totais foram de R\$ 14.177,00 no grupo levosimendana e R\$ 14.142,00 no grupo dobutamina.

#### Custos hospitalares

Os custos hospitalares médios no estudo de Cleland 2003 foram de € 12.853,00 no grupo levosimendana e de € 12.728,00 no grupo dobutamina.

No estudo de Oliveira Jr. 2005 os custos hospitalares médios foram de R\$ 8.703,00 no grupo levosimendana e de R\$ 11.822,00 no grupo dobutamina.

#### Custo dos medicamentos

No estudo Cleland 2003, o custo médio da dobutamina foi de € 47,60 e da levosimendana de € 1.349,00 por paciente. Os custos dos outros medicamentos não foram registrados.

No estudo de Oliveira Jr. 2005 a média do custo de todos os medicamentos utilizados foi de R\$ 2.320,10 no grupo dobutamina e de R\$ 5.414,00 no grupo levosimendana.



### **Tempo de internação**

Em Cleland 2003 o tempo médio de hospitalização por paciente nos seis meses de seguimento do estudo foi de 29 dias em ambos os grupos.

Em Oliveira Jr. 2005 o tempo médio de internação foi de 17,6 dias no grupo dobutamina e de 17,0 dias no grupo levosimendana. No entanto, o tempo de internação em CTI foi menor no grupo levosimendana (3,6 dias, contra 7,9 dias no grupo dobutamina).

### **Custo-efetividade**

O estudo europeu (Cleland 2003) comparou a levosimendana com a dobutamina no tratamento da insuficiência cardíaca grave. O custo incremental médio de € 1.108 (€ 1.069 a 1.152) no grupo levosimendana deveu-se exclusivamente ao custo da medicação.

A razão incremental média de custos/AVG (três anos de sobrevivência) para a levosimendana foi de € 3.205 (€ 3.091 a 3.331).

## Discussão

Apenas um dos ensaios clínicos encontrados (Follath 2002) comparou os efeitos da levosimendana com os da dobutamina sobre a mortalidade e os sintomas de pacientes com insuficiência cardíaca, com resultados favoráveis à levosimendana (maior índice de melhora dos parâmetros hemodinâmicos, da dispnéia e da fadiga e menor mortalidade aos 31 e 180 dias, embora as reduções da dispnéia e da mortalidade aos 180 dias não tenham sido estatisticamente significativas). O estudo é de boa qualidade metodológica, com casualização central e mascaramento da alocação para os pacientes e todos os profissionais de saúde responsáveis pelo tratamento, seguimento e avaliação dos desfechos; o seguimento foi completo.

Houve violação do protocolo em quatro pacientes, que não receberam os tratamentos para os quais foram alocados (três no grupo dobutamina e um no grupo levosimendana) por falha na instalação do cateter arterial pulmonar ou retirada do consentimento. Esses pacientes foram analisados sob intenção de tratamento e classificados como sem melhora hemodinâmica.

Há dois ensaios encerrados, mas ainda não publicados, comparando os efeitos da levosimendana com os da dobutamina:

O Calcium Sensitiser or Inotrope or None in Low-output Heart Failure (CASINO) e o Comparison of Dobutamine and Levosimendan on Survival of Acute Decompensated Heart Failure (SURVIVE).

O estudo CASINO recrutou 299 pacientes (100 receberam levosimendana, 100 dobutamina e 99 o placebo); a mortalidade aos 180 dias foi de 18% no grupo levosimendana, 28% no grupo placebo e 42% no grupo dobutamina (Coletta 2004).

O estudo SURVIVE recrutou 1327 pacientes. Houve, no grupo levosimendana, redução relativa da mortalidade de 27% aos 5 dias, 14% em duas semanas, 13% em um mês e 6,4% em 6 meses (nenhuma das diferenças foi estatisticamente significativa).

Qualquer julgamento desses resultados é imprudente até que se tenha acesso às descrições detalhadas dos dois estudos.

As incidências de efeitos adversos variaram consideravelmente entre os estudos, fato explicável pela diferenças nos critérios de seleção dos pacientes (o estudo de Moiseyev 2002 só incluiu pacientes com IAM) e pela grande variação na dose de levosimendana administrada. Comparados aos grupos controle (placebo e dobutamina), os pacientes que receberam levosimendana apresentaram uma incidência maior de cefaleia e fibrilação atrial, semelhante de arritmias ventriculares e menor de agravamento e morte nas 24 horas iniciais.

Foi encontrado um estudo de análise econômica (custo-efetividade), comparando a levosimendana e a dobutamina. (Cleland 2003). Esse estudo europeu não mostrou diferença no número de admissões hospitalares e no número de dias de hospitalização/paciente entre os dois grupos. Logo, o custo incremental médio no grupo levosimendana deveu-se exclusivamente ao custo da medicação. No entanto, a levosimendana, num período de três anos, foi mais custo-efetiva, quando comparada com outras terapias cardiovasculares. A análise foi de boa qualidade, haja vista que analisou desfecho clínico relevante (sobrevivência), realizou análise incremental dos custos, com utilização adequada da depreciação (discount). Além disso, fez análise de sensibilidade e comparou as taxas incrementais das duas estratégias.

No Brasil, existe apenas um estudo de custos (Oliveira Jr 2005), com pequeno número de pacientes, não randomizado, retrospectivo.

## Parecer Técnico do Grupo de Estudos de Procedimentos de Alta Complexidade

A Unidade de Estudos de procedimentos de Alta Complexidade Unimed-Rj recomenda o uso de Simdax® (Levosimendana).

- Em pacientes com Insuficiência Cardíaca Crônica agudizada com grave disfunção ventricular sistólica, FEVE  $\leq 35\%$ , baixo débito, na ausência de hipotensão acentuada (PA sistólica  $<90\text{mmHg}$ ) e que já estejam em uso otimizado de vasodilatadores venosos, diuréticos venosos, inibidores da aldosterona, digitálicos. Os pacientes devem estar usando beta bloqueador em regime ambulatorial.

## Referências Bibliográficas

1. Cleland JGF, Takala A, Apajasalo M, Zethraeus N, Kobelt G. Intravenous levosimendan treatment is cost-effective compared with dobutamine in severe low-output heart failure: an analysis based on the international LIDO trial. *Eur J Heart Fail.* 2003;5:101-8.
2. Follath F, Cleland JGF, Just H, Papp JGY, Scholz H, Peuhkunnen K et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the FOLLATH study): a randomised double-blind trial. *Lancet.* 2002 Jul 20;360:196-202.
3. Moiseyev VS, Pöder P, Andrejev N, Ruda MY, Golikov AP, Lazebnik LB et al. Safety and efficacy of a novel calcium sensitizer, levosimendan, in patient with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction: A randomized, placebo-controlled, double-blind study (RUSSLAN). *Eur J Heart Fail.* 2002;23:1422-32.
4. Nieminen MK, Akkila J, Hasenfuss, 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 Nov 22 15;36(6):1903-12.
5. Oliveira Jr MT, Follador W, Martins MLO, Canavieira R, Tsuji RLG, Scipioni A et al. Análise de Custos do Tratamento de Episódios de Descompensação Aguda de Insuficiência Cardíaca. Levosimendan versus Dobutamina. *Arq Bras Cardiol.* Jul 2005;85(1):9-14.
6. Slawsky MT, Colucci WS, Gottlieb SS, Greenberg BH, Haeusslein E, Hare J et al. Acute hemodynamic and Clinical Effects of Levosimendan. *Circulation.* 2000 Oct 31;102:2222-7.

## Referências Adicionais

- **Abbott 2005**  
Abbott reports levosimendan (Simdax ®) results from large mortality trial in patients with acute decompensated heart failure. Abbott Laboratories Press Release 1026  
Disponível em [http://abbott.com/news/press\\_release.cfm?id=1026](http://abbott.com/news/press_release.cfm?id=1026)
- **Coletta 2004**  
Coletta AP, Cleland JGF, Freemantle N, Clark AL. Clinical trials update from the European Society of Cardiology Heart Failure meeting: SHAPE, BRING-UP 2 VAS, COLA II, FOSIDIAL, BETACAR, CASINO and meta-analysis of cardiac resynchronisation therapy. Eur J Heart Fail. 2004;6:673-6.
- **Guyatt 2001**  
Guyatt GH, Sackett D, Cook DJ; Evidence Based Medicine Working Group. How to use an article about therapy or prevention.  
Disponível em: <http://www.cche.net/text/usersguides/therapy.asp>
- **Guyatt 2002**  
Guyatt G, Rennie D (Eds.). Users' guides to the medical literature. Chicago: American Medical Association Press;2002. Levine 2001  
Levine M, Walter S, Lee H, Haines T, Holbrook A, Moyer V; Evidence Based Medicine Working Group. How to use an article about harm.  
Disponível em: <http://www.cche.net/text/usersguides/harm.asp>
- **Mebazaa 2005**  
Mebazaa A, Barraud D, Welschbillig S. Randomized Clinical Trials with Levosimendan. Am J Cardiol. 2005 Sep 19;96 Suppl:74-9G.
- **O'Brien 2001**  
O'Brien B, Heyland D, Richardson WS, Levine M, Drummond MF; Evidence-Based Medicine Working Group. How to use an article on economic analysis of clinical practice. Disponível em: <http://www.cche.net/text/usersguides/economic.asp>
- **Schulz 1995**  
Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, Altman DG. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. JAMA. 1995 Feb 1;273(5):408-12.

## Questionário para a Solicitação de Levosimendana

### FICHA DE SOLICITAÇÃO DO USO DE LEVOSIMENDANA

Cliente: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_

Matrícula: \_\_\_\_\_ Data Nascimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Hospital: \_\_\_\_\_

Médico Solicitante: \_\_\_\_\_

Data do Procedimento: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

MCPD ☐ Etiologia? \_\_\_\_\_

### INDICAÇÃO PARA O USO DE LEVOSIMENDANA

- ( ) Pacientes com Insuficiência Cardíaca Crônica agudizada com grave disfunção ventricular sistólica, baixo débito, que já estejam em uso otimizado de vasodilatadores, diuréticos, inibidores da aldosterona, digitálicos e principalmente beta bloqueadores, na ausência de hipotensão acentuada (PA sistólica < 90mmHg)

### CONTRA-INDICAÇÃO PARA O USO DE LEVOSIMENDANA

- ( ) Pacientes menores que 18 anos de idade.
- ( ) Hipotensão arterial severa caracterizada pela presença de PAM < 70 mmHg e/ou PA sistólica < 90 mmHg e/ou dose de noradrenalina superior à 0,5 mcg/kg/mim.
- ( ) Doença isquêmica grave instável.
- ( ) Doença valvar estenótica primária não corrigida.
- ( ) Doença tireoideana não controlada.
- ( ) Cardiomiopatia obstrutiva ou restritiva.
- ( ) Doença pericárdica.
- ( ) Miocardite em atividade.
- ( ) Prótese valvar disfuncionante.
- ( ) Arritmias complexas recorrentes nas últimas 24 horas (TV ou FV), após IAM.

- ( ) Distúrbios graves de condução átrio-ventricular (BAV de 2° ou 3° grau) sem a presença de marcapasso definitivo funcionante implantado previamente.
- ( ) Doença hepática grave, caracterizada pelo aumento de TGO/TGP maior do que 5 vezes o seu valor basal.
- ( ) Insuficiência renal grave, caracterizada por creatinina sérica  $>3,5$  mg% em paciente sem terapia dialítica.

## EXAMES SOLICITADOS

### Dosagem de eletrólitos:

Sódio \_\_\_\_\_ mEq/l   Potássio \_\_\_\_\_ mEq/l   Magnésio \_\_\_\_\_ mEq/l

### Dosagem de escórias nitrogenadas:

Uréia \_\_\_\_\_ mg/dl   Creatinina \_\_\_\_\_ mg/dl

### Uso prévio de aminos: ☐ Sim ☐ Não

Dopamina ☐ Dose Máx \_\_\_\_\_ mcg/kg/mim

Dobutamina ☐ Dose Máx \_\_\_\_\_ mcg/kg/mim

Noradrenalina ☐ Dose máx \_\_\_\_\_ mcg/kg/mim

### Uso prévio de Nitroglicerina Venosa: ☐ Sim ☐ Não

### Parâmetros Hemodinâmicos:

PA sistólica \_\_\_\_\_ mmHg   PAM \_\_\_\_\_   IC \_\_\_\_\_ L   PCAP \_\_\_\_\_ mmHg   SVR \_\_\_\_\_ dyne

### ECG:

Laudo: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

### ECOCARDIOGRAMA:

Fração Ejeção: \_\_\_\_\_ %   DdVE \_\_\_\_\_   DsVE \_\_\_\_\_   AE \_\_\_\_\_   Massa VE \_\_\_\_\_

Laudo: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_



**Cateterismo Cardíaco:** ☐ Sim ☐ Não

Laudos: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

### RECOMENDAÇÃO DA UNIDADE DE LIBERAÇÃO DE ALTA COMPLEXIDADE

**Concorda com a Indicação de Levosimendana :** ☐ SIM ☐ NÃO

Justificativa: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

### Custo da Recomendação da Unidade de Liberação de Alta Complexidade

Custo Total: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
 CARIMBO E ASSINATURA