

# Evidência Farmacoterapêutica

Informação independente para o uso racional de medicamentos

Ano I Nº 03 - 2003

## Levosimendana

★ **Experiência Clínica Insuficiente:** os ensaios clínicos e a literatura disponível sobre o fármaco são insuficientes e não permitem estabelecer conclusões significativas.

**Evidências clínicas:** Os objetivos do controle da disfunção sistólica crônica descompensada são o alívio dos sintomas da congestão e edema, visando melhorar o perfil hemodinâmico sem causar lesão miocárdica e preservar a função renal. Os agentes inotrópicos reduzem as pressões de enchimento e aumentam efetivamente o volume sistólico. Contudo, os ensaios clínicos disponíveis não demonstram efeitos benéficos sobre os desfechos clínicos de maior relevância e, por outro lado, seus riscos são demonstrados e potenciais.<sup>7</sup> Por isso, os agentes inotrópicos devem ser reservados para os pacientes que não respondem ao tratamento agressivo com múltiplos medicamentos. Em um estudo comparativo (LIDO) entre a levosimendana e a dobutamina (n = 203), considerou-se como desfecho primário a melhora hemodinâmica (30% ou mais de aumento no débito cardíaco e diminuição de 25% ou mais – ao menos 4 mmHg – na pressão capilar pulmonar) nos pacientes submetidos, em um período de 24 horas. O tratamento testado foi a infusão de levosimendana (24 mcg/kg em 10 minutos, seguido de infusão contínua de 0,1 mcg/kg/min por 24 horas) e o controle foi dobutamina (dose inicial de 5 mcg/kg/min, por 24 horas, sem dose de ataque). Os resultados para o desfecho primário foram: NNT\* = 7,7 (IC\*\* 95%: 6,6–8,9); para o desfecho mortalidade, o estudo não apresentou resultados estatisticamente significativos no período de 31 dias (RR\*\*\* = 0,46; IC 95%: 0,21–1,01; p = 0,07) e 180 dias (RR = 0,69; IC 95%: 0,46–1,04; p = 0,09).<sup>8</sup> São necessários estudos mais amplos para se confirmar se a levosimendana realmente reduz o índice de mortalidade quando comparada com as alternativas atualmente empregadas.<sup>5</sup>

\*NNT = Número Necessário para Tratar

\*\*IC = intervalo de confiança

\*\*\*RR = Risco Relativo

**Classificação ATC:** C01CX08 – Outros estimulantes cardíacos (sensibilizadores do cálcio).<sup>1,2</sup>

**Registro no Brasil:** Simdax<sup>®</sup> (Abbott Laboratórios do Brasil Ltda); solução inj. 2,5 mg/mL, frasco-ampola 5,0 e 10,0 mL.<sup>3</sup>

**Registro em Outros Países:** Simdax<sup>®</sup> (Finlândia, Noruega e Suécia).<sup>1,4,5</sup>

**Descrição:** Levosimendana é o isômero ativo da simendana racêmica. Trata-se de um agente inotrópico cardíaco e vasodilatador com propriedade sensibilizante do cálcio.<sup>4,5</sup>

**Indicações:** A levosimendana está indicada no tratamento de curto prazo da insuficiência cardíaca aguda descompensada grave em pacientes com insuficiência cardíaca crônica. A levosimendana deve ser usada em situações em que não se obteve resultado satisfatório com outras medidas terapêuticas e seja necessário suporte inotrópico.<sup>5,6</sup>

**Precauções:** A levosimendana deve ser usada apenas em ambiente hospitalar, onde se disponha de estrutura adequada para o monitoramento e pessoal especializado no uso de agentes inotrópicos. A levosimendana não deve ser administrada a crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade devido a ausência de experiência clínica para esta faixa etária. Recomenda-se monitoramento não invasivo por pelo menos 3 dias após o final da infusão ou até o paciente atingir estabilidade clínica. Em pacientes com insuficiência renal ou hepática, leve a moderada, o uso da levosimendana deve ser cuidadoso e recomenda-se monitoramento por pelo menos 5 dias. As disfunções hepática ou renal podem levar ao aumento das concentrações do metabólito, que pode resultar em um efeito mais pronunciado e prolongado sobre a frequência cardíaca. A infusão da levosimendana pode causar diminuição na concentração do potássio sérico; portanto, deve-se corrigir baixas concentrações séricas de potássio antes da administração da levosimendana. Este eletrólito deve ser monitorado durante o tratamento. Como ocorre com outros medicamentos para insuficiência cardíaca, as infusões de levosimendana podem ser acompanhadas de diminuição na hemoglobina e hematócrito, requerendo cautela em pacientes com doença cardiovascular isquêmica e anemia concomitantes. A infusão de levosimendana deve ser cuidadosa em pacientes com hipotensão, taquicardia ou fibrilação atrial com resposta ventricular rápida. A hipovolemia grave deve ser corrigida antes da infusão da levosimendana. Se forem observadas alterações excessivas na pressão arterial ou frequência cardíaca, deve-se reduzir a velocidade de infusão ou interrompê-la. Em pacientes com função cardíaca gravemente comprometida, a levosimendana deve ser administrada sob monitoramento contínuo do débito cardíaco e pressão de enchimento.

Os pacientes com taquicardia ventricular sustentada, taquicardia não-sustentada não relacionada à reperfusão ou arritmia com risco de morte devem ser tratados da arritmia e estabilizados antes da administração da levosimendana. A levosimendana deve ser usada cuidadosamente e sob rigoroso monitoramento do ECG em pacientes com processo isquêmico coronariano, intervalo QTc longo não relacionado à etiologia, ou quando administrada concomitantemente com medicamentos que prolonguem o intervalo QTc. Não se dispõe de informação sobre o uso da levosimendana nos seguintes distúrbios: cardiomiopatia restritiva, cardiomiopatia hipertrófica, insuficiência grave da válvula mitral, ruptura do miocárdio, tamponamento cardíaco, infarto ventricular direito e arritmias com risco potencial de morte nos últimos 3 meses. A experiência disponível sobre o uso da levosimendana é limitada nas seguintes condições e, portanto, devem ser tomados cuidados especiais: insuficiência cardíaca aguda de início recente e relacionada a uma condição não cardíaca, deterioração grave da insuficiência cardíaca após cirurgia e insuficiência cardíaca grave em pacientes a espera de transplante cardíaco.<sup>5,6</sup>

**Contra-indicações:** Hipersensibilidade a levosimendana ou a qualquer dos excipientes do produto; obstruções mecânicas significativas afetando o enchimento ou esvaziamento ventricular ou ambos; insuficiência renal grave (depuração de creatinina < 30 mL/min); insuficiência hepática grave; hipotensão grave e taquicardia; e história de *Torsades de Pointes*.<sup>5,6</sup>

**Reações Adversas:** As reações adversas mais relatadas nos ensaios clínicos foram cefaléia e hipotensão (ambas com incidência de 5%). Foram também observadas nos pacientes tratados com a levosimendana: taquicardia (2,4%), isquemia miocárdica (2%), fibrilação atrial (1,4%), extrasístoles (1,3%), taquicardia ventricular (1%) e palpitações (0,9%). Entre outras reações adversas, com incidência entre 1 e 10%, incluem-se: diminuição da hemoglobina, hipopotassemia, vertigem, náusea, vômito. A maioria das reações (98,6%) foram observadas até 3 dias após o início da infusão.<sup>4-12</sup>

**Gravidez e Lactação:** Não há experiência de uso da levosimendana em mulheres grávidas. Estudos em animais apresentaram efeitos tóxicos sobre a reprodução. Portanto, a levosimendana deve ser usada em mulheres grávidas somente se os benefícios para a mãe superarem os possíveis riscos para o feto. A levosimendana é excretada no leite materno em animais, mas não há dados relativos à excreção no leite materno humano. Por isso, mulheres em uso da levosimendana não devem amamentar no prazo de 14 dias após a infusão.<sup>5,6</sup>

**Interações Medicamentosas:** A eliminação do metabólito ativo não foi

completamente avaliada e interações potenciais com esta substância são imprevisíveis. Nenhuma interação farmacocinética foi observada em uma análise dos pacientes que receberam digoxina e infusão de levosimendana. A infusão da levosimendana pode ser feita em pacientes em uso de agentes beta bloqueadores sem perda de sua eficácia. Em adultos sadios, a associação de mononitrato de isossorbida com levosimendana resultou em aumento acentuado da hipotensão ortostática.<sup>5,6</sup>

**Mecanismo de Ação:** A levosimendana aumenta a sensibilidade das proteínas contráteis ao cálcio por meio de ligação à troponina C cardíaca de forma dependente do cálcio. A levosimendana aumenta a força de contração, mas não prejudica o relaxamento ventricular. Além disso, a levosimendana abre os canais de potássio sensíveis ao ATP na musculatura vascular lisa, induzindo vasodilatação sistêmica e resistência vascular da artéria coronariana e capacitância venosa sistêmica. Em pacientes com insuficiência cardíaca, as ações inotrópica positiva e vasodilatadora da levosimendana resultam em um aumento na força contrátil e uma redução na pré e pós-carga, sem afetar adversamente a função diastólica. A levosimendana gera um metabólito terapeuticamente ativo, OR-1896, que produz efeitos hemodinâmicos similares. O metabólito melhora a perfusão miocárdica em pacientes com insuficiência cardíaca. Esses benefícios são alcançados sem um aumento significativo no consumo de oxigênio pelo miocárdio. O tratamento com a levosimendana diminui significativamente os níveis circulantes de endotelina-1 em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva e não aumenta as concentrações plasmáticas de catecolaminas.<sup>5,6</sup>

**Farmacocinética:** A farmacocinética da levosimendana é linear na faixa de doses terapêuticas entre 0,05 e 0,2 mcg/kg/min. O volume de distribuição da levosimendana é de  $0,28 \pm 0,06$  L/kg. Entre 97 e 98% da levosimendana se liga a proteínas plasmáticas (albumina). A ligação protéica do metabólito ativo OR-1896 é de 40%. A biotransformação da levosimendana é praticamente total, com quantidades insignificantes da forma inalterada excretadas na urina e fezes. A levosimendana é biotransformada, principalmente por conjugação a cisteinilglicina N-acetilada ou cíclica e conjugados de cisteína. Aproximadamente 5% da dose é biotransformada no intestino por redução a aminofenilpiridazinona (OR-1855), que após reabsorção é biotransformada pela N-acetiltransferase ao metabólito ativo OR-1896. A depuração plasmática é de  $16,8 \pm 4,8$  L/h e a meia-vida de eliminação é de  $1,03 \pm 0,11$  hora. Cerca de 54% da dose administrada são excretadas na urina e 44% nas fezes. Mais de 95% da dose são excretadas em uma semana. Quantidades insignificantes (<0,05% da dose) são excretadas como levosimendana inalterada na urina. Os metabólitos circulantes OR-1855 e OR-1896 são formados e eliminados lentamente. O pico de concentração plasmática é atingido cerca de 2 dias após o término da infusão da levosimendana. As meias-vidas dos metabólitos estão entre 75 e 80 horas. Os efeitos sobre a pressão arterial geralmente permanecem por 3 a 4 dias e os efeitos sobre a frequência cardíaca por 7 a 9 dias. Isto se deve, em parte, a presença do metabólito ativo OR-1896, que atinge concentração

plasmática máxima cerca de 48 horas após o término da infusão. Contudo, a eliminação deste metabólito não foi completamente estudada.<sup>5,6,12,13,14</sup>

**Posologia:** A levosimendana deve ser diluída, antes da administração, em solução aquosa de glicose 5%. O tratamento deve ser iniciado com uma dose de ataque de 12 a 24 mcg/kg, infundida em 10 minutos (por via intravenosa periférica ou central), seguida por uma infusão contínua de 0,1 mcg/kg/min, por 24 horas. Não há experiência de administração repetida de levosimendana. Se a resposta hemodinâmica for excessiva (hipotensão, taquicardia), a velocidade de infusão pode ser diminuída para 0,05 mcg/kg/min. Se a dose inicial for tolerada e for requerido um aumento no efeito hemodinâmico, a velocidade de infusão pode ser aumentada para 0,2 mcg/kg/min.<sup>5,6,10</sup>

#### Referências Bibliográficas

1. Levosimendan. In: Hutchison TA & Shahan DR (Eds): INDEX NOMINUM®. MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado, Vol. 118, 2003.
2. Norwegian Institute of Public Health. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2003. Acessado em 16.06.2003: <http://www.whocc.no/atcddd/>
3. PRVS. Produtos e Resoluções em Vigilância Sanitária. São Paulo: Optionline, versão 1.4.3, 2003.
4. Levosimendan. In: Sweetman S (Ed), Martindale: The Complete Drug Reference. London: Pharmaceutical Press. Electronic version, MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado, Vol. 118, 2003.
5. Levosimendan. In: Hutchison TA & Shahan DR (Eds): DRUGDEX® System. MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado, Vol. 118, 2003.
6. Swedish Ministry of Health and Social Affairs. Medical Products Agency. Acessado em nov 2003: [http://dok.mpa.se/dok/enhumspc/Simdax\\_ENG.pdf](http://dok.mpa.se/dok/enhumspc/Simdax_ENG.pdf)
7. Jain P, Massie BM, Gattis WA, Klein L, Gheorghide M. Current medical treatment for the exacerbation of chronic heart failure resulting in hospitalization. *Am Heart J* 2003; 145: S3-17.
8. Follath F, Cleland JGF, Just H, Papp JGY, 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. *The Lancet* 2002; 360: 196-202.
9. Moiseyev VS, Poder P, Andrejevs N, Ruda MY, Golikov AP, Lazebnik LB, et al. Safety and efficacy of a novel calcium sensitizer, levosimendan, in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2002; 23: 1422-32.
10. Nieminen MS, Akkila J, Hasenfuss G, Kleber FX, Lehtonen LA, Mitrovic V, et al. Hemodynamic and neurohumoral effects of continuous infusion of levosimendan in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1903-12.
11. 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.
12. Kivikko M, Lehtonen L, Colucci WS, et al. Sustained hemodynamic effects of intravenous levosimendan. *Circulation* 2003; 107: 81-6.
13. Jonsson EM, Antila S, McFadyen L, Lehtonen L, Karlsson MO. Population pharmacokinetics of levosimendan in patients with congestive heart failure. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 55: 544-51.
14. Sandell EP, Hayha M, Antila S, Heikkinen P, et al. Pharmacokinetics of levosimendan in healthy volunteers and patients with congestive heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995; 26 (suppl1): S57-62.

- ★★★★★ **Novidade Terapêutica Especial:** fármaco eficaz para uma situação clínica que não possuía tratamento medicamentoso adequado.
- ★★★★★ **Melhora Terapêutica de Interesse:** fármaco apresenta melhor eficácia e (ou) segurança em relação aos existentes.
- ★★★ **Utilidade Eventual:** fármaco oferece modesta vantagem em relação aos existentes. Pode ser útil em alguma situação clínica eventual.
- ★★ **Não Apresenta Novidade:** fármaco não oferece vantagem em relação aos existentes.
- ★ **Experiência Clínica Insuficiente:** os ensaios clínicos e a literatura disponível sobre o fármaco são insuficientes e não permitem estabelecer conclusões significativas

#### Realização:



Conselho  
Federal de  
Farmácia



**CEBRIM**  
Centro Brasileiro de  
Informação sobre  
Medicamentos

#### Apoio:

Conselho Regional de Farmácia do Distrito Federal  
Conselho Regional de Medicina do Distrito Federal  
Associação Médica de Brasília

O boletim Evidência Farmacoterapêutica é uma publicação bimensal elaborada pelo Conselho Federal de Farmácia (CFF) - Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos (Cebrim). O objetivo desta publicação, de caráter orientativo, é fornecer informações independentes que favoreçam a utilização racional dos medicamentos novos. As informações contidas neste boletim devem ser submetidas à avaliação e à crítica do prescriptor, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

**Coordenação:** Dr. Rogério Hoefler. **Consultores:** Dr. Aroldo Leal da Fonseca, Dr. Carlos Cesar M. Schleicher, Dr. Carlos Cezar Flores Vidotti, Dra. Emília Vitória Silva, Dra. Isabela Judith Benseñor, Dra. Liana Hoalanda Leite, Dra. Maria Rita Carvalho Garbi Novaes, Dr. Mauro Birche de Carvalho, Dr. Tarcísio José Palhano. **Estagiários:** Ana Paula Paz de Lima e Marcus Tolentino Silva. **Informações adicionais:** End: SBS Quadra 01 Bloco K Ed. Seguradoras 8º andar Brasília - DF 70093-900; Tel: (61) 321-0555 / 321-0691 Fax: (61) 321-0819; Correio eletrônico: [cebrim@cff.org.br](mailto:cebrim@cff.org.br). **Versão eletrônica:** <http://www.cff.org.br/>.