

Efeito do Levosimendan em Pacientes com Insuficiência Cardíaca Sistólica Severa e Agravamento da Função Renal

Effect of Levosimendan in Patients with Severe Systolic Heart Failure and Worsening Renal Function

Ali Zorlu¹, Hasan Yücel¹, Osman Can Yontar¹, Oguz Karahan², Izzet Tandogan¹, Nurkay Katrancioğlu², Mehmet Birhan Yilmaz¹

Cumhuriyet University School of Medicine, Department of Cardiology¹; Cumhuriyet University School of Medicine, Department of Cardiovascular Surgery², Sivas - Turkey

Resumo

Fundamento: O levosimendan, um sensibilizador de cálcio, aumenta a sensibilidade do coração para o cálcio, aumentando assim a contratilidade miocárdica, sem aumento do cálcio intracelular. Recentemente foi demonstrado que o levosimendan era benéfico na melhoria da função renal. No entanto, fica por determinar que o efeito benéfico esteja relacionado em forma diferencial ao status renal durante a primeira ocorrência.

Objetivo: O objetivo do presente estudo foi determinar se o levosimendan pode melhorar o resultado renal em pacientes com insuficiência cardíaca aguda descompensada com e sem agravamento da função renal.

Métodos: Quarenta e cinco pacientes consecutivos que tiveram uma taxa de filtração glomerular reduzida e pelo menos dois dados consecutivos quanto à função renal, antes da administração de levosimendan, foram incluídos no estudo. Os pacientes foram classificados em dois grupos, com e sem agravamento da função renal com base no aumento da creatinina sérica > 0,3 mg/dL.

Resultados: Uma melhoria significativa foi observada na função renal em pacientes com agravamento da função renal (creatinina sérica de $1,4 \pm 0,16$ a $1,21 \pm 0,23$ mg/dL, $p = 0,001$ e taxa de filtração glomerular de $48,9 \pm 15$ a $59,3 \pm 21,8$ mL/min/m², $p = 0,011$), apesar de que não houve melhoria significativa em aqueles sem agravamento da função renal (creatinina sérica de $1,29 \pm 0,33$ a $1,37 \pm 0,66$ mg/dL, $p = 0,240$ e taxa de filtração glomerular de $53,7 \pm 17,6$ a $52,9 \pm 21,4$ mL/min/m², $p = 0,850$).

Conclusão: O levosimendan parece proporcionar um efeito de realce renal em pacientes com importante insuficiência cardíaca sistólica descompensada aguda e agravamento da função renal. Considerar esse efeito diferencial poderia contribuir a obter resultados renais benéficos. (Arq Bras Cardiol 2012;98(6):537-543)

Palavras-chave: Insuficiência cardíaca / terapia; cardiotônicos / uso terapêutico; creatinina; taxa de filtração glomerular.

Abstract

Background: Levosimendan, a calcium sensitizer, increases the sensitivity of the heart to calcium, thus increasing myocardial contractility without a rise in intracellular calcium. It was recently shown that levosimendan is beneficial in improving renal function. However, it remains to be established that the beneficial effect is differentially related to renal status during index event.

Objective: The purpose of the current study was to determine whether levosimendan could improve renal outcome in acute decompensated heart failure patients with and without worsening renal function.

Methods: Forty-five consecutive patients who had a reduced glomerular filtration rate and had at least two consecutive data regarding renal function prior to administration of levosimendan were enrolled in the study. Patients were classified into two groups as those with and without worsening renal function based on an increase in serum creatinine >0.3 mg/dL.

Results: A significant improvement was noted in renal function in patients with worsening renal function (serum creatinine from 1.4 ± 0.16 to 1.21 ± 0.23 mg/dL, $p=0.001$ and glomerular filtration rate level from 48.9 ± 15 to 59.3 ± 21.8 mL/min/m², $p=0.011$), while there was no significant improvement in those without worsening renal function (serum creatinine from 1.29 ± 0.33 to 1.37 ± 0.66 mg/dL, $p=0.240$ and glomerular filtration rate level from 53.7 ± 17.6 to 52.9 ± 21.4 mL/min/m², $p=0.850$).

Conclusion: Levosimendan appears to provide a renal-enhancing effect in patients with severe, acute decompensated systolic heart failure and worsening renal function. Consideration of this differential effect might help obtain beneficial renal outcomes. (Arq Bras Cardiol 2012;98(6):537-543)

Keywords: Heart failure; levosimendan; worsening renal function; renal-enhancing effect; creatinine; glomerular filtration rate.

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

Correspondência: Osman Can Yontar •

Sivas Numune Hastanesi, Kardiyoloji Klinik, Sivas-Türkiye – 58070 – Sivas, Turkey
E-mail: drcanyontar@gmail.com

Artigo recebido em 23/08/11; revisado em 23/08/11; aceito em 17/02/12.

Introdução

O agravamento da função renal é um preditor reconhecido de resultados adversos e tempo prolongado de internação hospitalar em pacientes com Insuficiência cardíaca (IC)^{1,2}. A disfunção renal é altamente prevalente entre os pacientes com IC crônica. De fato, a disfunção renal é relatada em um entre quatro pacientes com IC². O risco de morbidade e todas as causas de mortalidade em pacientes com IC aumentam gradualmente com o aumento da creatinina ou a diminuição na taxa de filtração glomerular¹. Assim, a fim de definir a complexa interação entre o coração e os rins, foi introduzido o termo “síndrome cardiorenal”³. Em razão da natureza complexa da interação entre o coração e os rins, a síndrome cardiorenal foi dividida em cinco subtipos diferentes³. Uma função cardíaca deteriorada pode prejudicar a função do rim, tanto em forma aguda quanto em crônica, ou vice-versa. Na primeira subcategoria de síndrome cardiorenal, a deterioração abrupta da função cardíaca provoca lesão renal aguda, enquanto, na segunda subcategoria, a doença cardíaca crônica provoca a doença renal crônica. Na terceira categoria, o abrupto agravamento da função renal provoca uma disfunção cardíaca aguda, enquanto, na quarta subcategoria, a doença renal crônica causa a doença cardíaca crônica em forma de hipertrofia. Contudo, uma única doença poderia ter impacto tanto no coração quanto nos rins, ao mesmo tempo, e isso é também uma subcategoria separada³.

O levosimendan, um sensibilizador de cálcio, foi introduzido para o tratamento de IC aguda e crônica⁴⁻⁶. Como há um impacto significativo da função renal comprometida no prognóstico da IC, espera-se que um inotrópico ideal melhore não só o débito cardíaco, mas também a síndrome cardiorenal. O levosimendan difere dos inotrópicos convencionais pelo seu efeito de realce renal⁷. Os potenciais efeitos benéficos do levosimendan em pacientes com IC e função renal comprometida podem ser devidos a aumento do fluxo renal de sangue, vasodilatação induzida pelo levosimendan mediada pelo bloqueio dos canais potássio sensíveis ao ATP, alteração na contração da célula mesangial com o consequente aumento da área da superfície capilar glomerular, ou aos efeitos anti-inflamatórios contra a possível lesão tubular⁸⁻¹¹. No entanto, não é bem compreendido se esse efeito benéfico está relacionado com o estado renal, o que poderia ser tanto sob a forma de agravamento agudo da função renal ou de comprometimento da função renal estabelecido e de longa data, durante o evento-índice ou não. No presente estudo, buscou-se determinar se existia ou não uma diferença no efeito de realce renal do levosimendan em pacientes com e sem agravamento da função renal.

Materiais e métodos

O protocolo de estudo, que incluiu a investigação de todos os pacientes com insuficiência cardíaca que receberam levosimendan entre janeiro de 2007 a dezembro de 2009, foi aprovado pelo Comitê de Ética local e todos os indivíduos deram seu consentimento informado. Cento e quarenta e quatro pacientes consecutivos com IC sistólica descompensada aguda importante, de baixo débito (fração de ejeção [FE] <35%, todos os pacientes eram classe IV

da New York Heart Association [NYHA]), que receberam terapia inotrópica com levosimendan, conforme determinado pelos clínicos gerais, foram avaliados retrospectivamente. Pacientes foram excluídos do estudo pelos seguintes motivos: administração da terapia inotrópica no dia da hospitalização (n = 37); história de síndrome coronariana aguda ou choque cardiogênico no último mês antes da primeira hospitalização (n = 6); prescrição de fármacos potencialmente nefrotóxicos no mês antes da hospitalização (n = 2); doença valvar primária grave (n = 4); falta de pelo menos dois dados consecutivos de acompanhamento referentes à função renal, antes e após as infusões (n = 7); estar sob terapia de substituição renal antes da hospitalização (n = 5); história de doença renal em fase final (n = 12); e TFG normal (taxa de filtração glomerular > 90 mL/min/m²) antes da administração do levosimendan (n = 26). A TFG foi estimada para cada paciente de acordo com a fórmula de Modificação da Dieta em Doenças Renais (MDRD)¹².

Dados de 45 pacientes consecutivos que tiveram IC aguda descompensada e função renal comprometida (TFG < 90 mL/min/m²) com pelo menos dois dados consecutivos sobre a função renal durante a primeira hospitalização, antes da administração do levosimendan, foram consideradas para a análise. Os níveis de creatinina para todos os pacientes foram obtidos dos prontuários médicos dos pacientes. O agravamento da função renal foi definido como o aumento no nível de creatinina sérica por $\geq 0,3$ mg/dL a partir de um nível basal estável no último mês da primeira hospitalização¹³. Pacientes que não tinham exacerbação aparente da IC, com níveis de creatinina flutuantes > 0,3 mg/dL no último mês (sem considerar os níveis medidos no hospital) foram excluídos. Os autores pensaram que a hipotensão induzida pelo levosimendan aumentaria a lesão tubular e que afetaria os resultados. Por isso, pacientes que estavam em risco de hipotensão (pressão arterial menor que 90/50 mmHg no início da hospitalização) também foram excluídos do estudo. Assim, apenas pacientes com agravamento da função renal relacionada com o índice de exacerbação da IC foram considerados. Os pacientes foram classificados em dois grupos, da seguinte maneira: (1) aqueles com agravamento da função renal que foram considerados como tendo o tipo I de síndrome cardiorenal³, que foi definida como uma lesão renal aguda sobre a deterioração aguda da função cardíaca; e (2) aqueles sem deterioração da função renal antes da administração do levosimendan. Foram realizadas dosagens seriadas de creatinina sérica. O nível de creatinina mais recente medido antes da infusão de levosimendan foi aceito como valor basal. O levosimendan foi iniciado com *bolus* de 30 minutos de 3-12/kg/min, seguido de uma infusão de 24 horas de 0,1 mcg/kg/min μ g/kg/min, e aumentada a 0,2 μ g/kg/min, se tolerada pelo paciente. A função renal foi avaliada 48-72 horas após a infusão (o último registro disponível entre esses períodos em que a dosagem de outros agentes não foi alterada). Durante esse período, as dosagens de todos os agentes incluindo os diuréticos foram constantes. Pacientes cujo médico indicou mudanças em agentes ativos (Tabela 1) foram excluídos (pacientes que já tinham sido excluídos por doença renal em fase final, terapia de substituição renal e uso de agentes nefrotóxicos). O fluxograma do paciente foi apresentado na figura 1.

Tabela 1 – Características basais dos pacientes com e sem agravamento da função renal

	Pacientes com agravamento da função renal (n = 14)	Pacientes sem agravamento da função renal (n = 31)	p
Idade (anos)	65,5 ± 7,32	66,16 ± 9,17	0,814
Gênero (masculino/feminino)	11/3	24/7	0,931
Hipertensão (n, [%])	13 (92,8)	25 (80,6)	0,407
DM (n, [%])	8 (57,1)	13 (41,9)	0,344
AF (n, [%])	6 (42,8)	11 (35,5)	0,744
Frequência cardíaca basal (batimentos/min)	90 ± 15	84 ± 14	0,176
PA sistólica (mmHg)	110 ± 14	104 ± 14	0,246
PA diastólica (mmHg)	69 ± 10	68 ± 10	0,794
FE basal (%)	25 ± 6	25 ± 9	0,966
SPAP basal (mmHg)	57 ± 4	49 ± 16	0,530
BUN (mg/dL)	31 ± 8	30 ± 9	0,678
Nível de creatinina basal (mg/dL)	1,40 ± 0,16	1,29 ± 0,33	0,110
Nível de TFG basal (mL/min/m ²)	48,9 ± 15	53,7 ± 17,6	0,384
Uso de betabloqueadores (n, [%])	12 (85,7)	26 (83,9)	0,874
Uso de inibidor de ECA (n, [%])	12 (85,7)	27 (87,1)	0,899

ECA: enzima conversora da angiotensina; PA: pressão arterial; BUN: nitrogênio-ureia no sangue; FE: fração de ejeção; SPAP: pressão arterial pulmonar sistólica; AF: fibrilação atrial; DM: diabetes melito; TFG: taxa de filtração glomerular.

Análise estatística

A análise estatística foi realizada usando SPSS para Windows (Versão 10.0; SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). Os dados foram apresentados como média ± desvio padrão, ou como n (%), conforme aplicável. Os dados paramétricos foram avaliados pelo teste U de Mann-Whitney. Mudanças temporais em dados paramétricos foram avaliadas pelo teste de postos com sinais de Wilcoxon para amostras pareadas. Os dados categóricos foram avaliados pelo teste do qui-quadrado. Um valor de $p \leq 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados

As características basais dos pacientes são apresentadas na tabela 1. Não houve diferenças significativas entre pacientes com e sem agravamento da função renal em relação a idade, sexo, pressão arterial, creatinina sérica e nível de TFG basais, e frequência de hipertensão arterial, diabetes melito e fibrilação atrial. Os pacientes com e sem agravamento da função renal receberam furosemida, o único diurético de alça atualmente disponível na Turquia, a uma dose mediana de 80 mg/dia, o dia antes e após a infusão.

Na amostra total do estudo, uma ligeira melhora, mas significativa, foi observada nos níveis de TFG após a infusão de levosimendan ($52,18 \pm 16,8$ - $55,3 \pm 22$ mL/min/m², $p = 0,05$). Em pacientes com agravamento da função renal, a infusão de levosimendan conduziu a uma melhoria significativa no nível de creatinina sérica ($1,4 \pm 0,16$ para $1,21 \pm 0,23$ mg/dL, $p = 0,001$), bem como no nível de TFG ($48,9 \pm 15$ para $59,3 \pm 21,8$ mL/min/m², $p = 0,011$). No

entanto, não houve diferença significativa entre os níveis de creatinina e TFG medidos no início e após a infusão, naqueles sem agravamento da função renal ($1,29 \pm 0,33$ para $1,37 \pm 0,66$ mg/dL, $p = 0,240$ e $53,7 \pm 17,6$ para $52,9 \pm 21,4$ mL/min/m², $p = 0,850$, respectivamente; tabela 2).

Uma diferença significativa foi observada entre os pacientes com e sem agravamento da função renal em relação a uma mudança absoluta dos níveis de creatinina e TFG ($-0,19 \pm 0,16$ para $0,08 \pm 0,4$, $p = 0,017$ e 18 ± 16 para $1,9 \pm 22$, $p = 0,004$, respectivamente, tabela 3).

Como resultado, um significativo efeito de realce renal de levosimendan foi observado em pacientes com IC e agravamento da função renal, enquanto um efeito quase neutro foi observado naqueles sem agravamento da função renal.

Discussão

O agravamento da função renal frequentemente complica o curso de descompensação da IC. Assim, qualquer agente que possa aliviar o agravamento da função renal poderia afetar a decisão terapêutica, e o levosimendan parece ter o potencial para reverter o agravamento da função renal. É tradicionalmente aceito que a pressão de perfusão renal reduzida, especialmente como resultado da diminuição da pressão arterial média, é o principal determinante de agravamento da função renal. Pacientes com agravamento da função renal, o que pode ser considerado como perfusão de órgão comprometida, no âmbito da IC descompensada, são geralmente tratados com agentes inotrópicos tradicionais com a expectativa de, antes de tudo, aumentar a pressão de

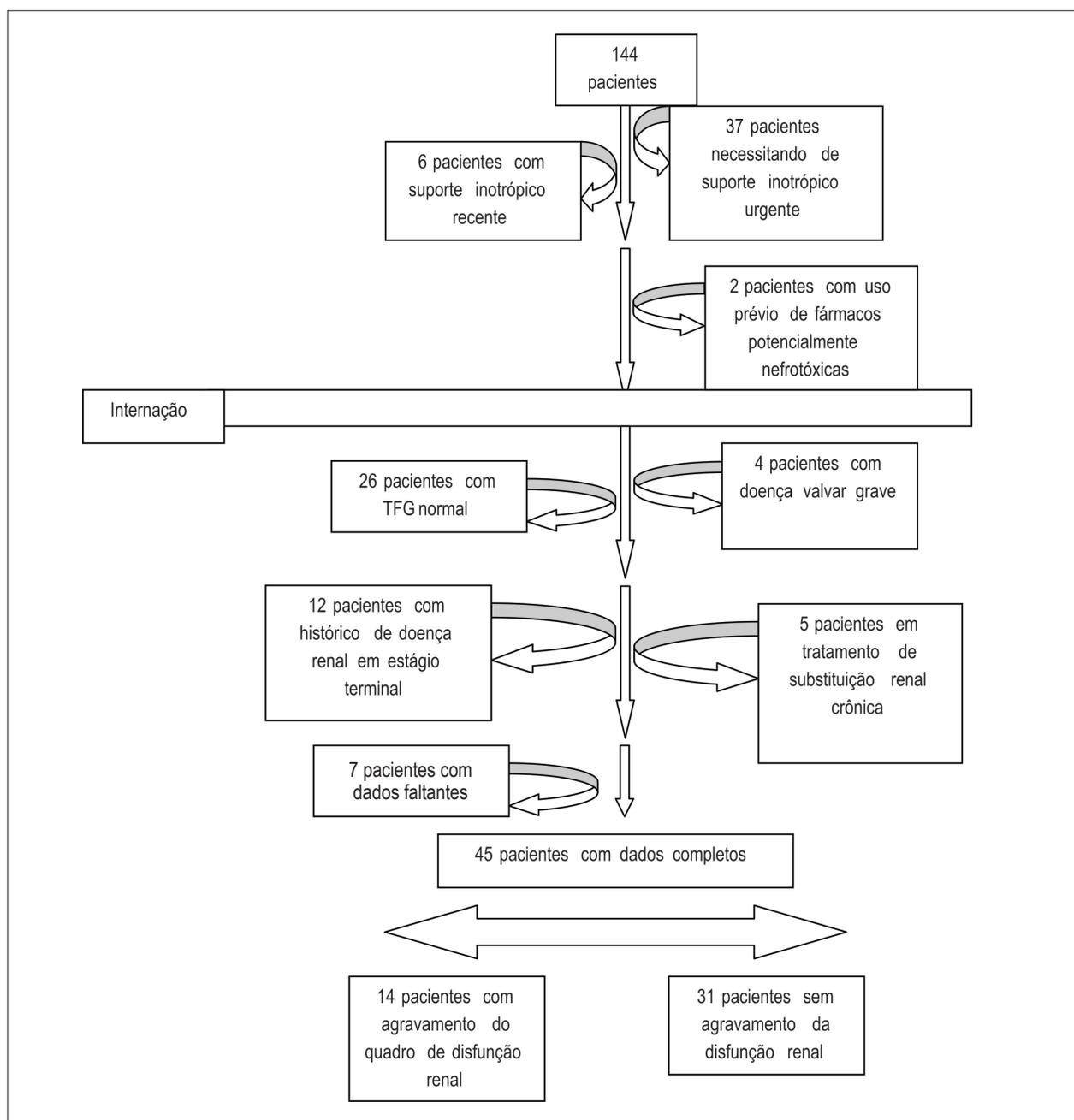


Fig. 1 – Fluxograma de pacientes.

perfusão. Por outro lado, o levosimendan com propriedades venodilatadoras demonstrou ser benéfico em comparação com um agente inotrópico tradicional em pacientes com IC e disfunção renal, em um estudo realizado por Yilmaz e cols.⁷. Contudo, neste estudo em particular, todos os pacientes apresentavam agravamento da função renal, e, portanto, houve falta de evidências sugerindo um efeito benéfico seletivo do levosimendan em tais pacientes. No presente estudo, o levosimendan proporcionou um efeito benéfico seletivo em pacientes com agravamento da função renal,

enquanto houve um efeito quase neutro em pacientes sem agravamento da função renal.

Em um estudo de caso-controle em 2009, Yilmaz e cols.⁵ mostraram que o levosimendan foi benéfico em pacientes com IC sistólica severa e disfunção ventricular direita concomitante, o que poderia ser o principal determinante do aumento da pressão venosa central. Numa publicação recente, foi mostrado que a pressão venosa central foi relacionada com o agravamento da função renal, e assim, a potencial associação entre a melhora da função renal e

Tabela 2 – Parâmetros das funções renal e cardíaca em pacientes com e sem agravamento da função renal

	Nível de TFG basal (mL/min/m ²)	Nível de TFG após infusão (mL/min/m ²)	p	Nível de creatinina basal (mg/dL)	Nível de creatinina após a infusão (mg/dL)	p	Nível de FE basal (%)	Nível de FE após infusão (%)	p
Pacientes com agravamento da função renal (n = 14)	48,9 ± 15	59,3 ± 21,8	0,011	1,40 ± 0,16	1,21 ± 0,23	0,001	25 ± 6	29 ± 6	0,018
Pacientes sem agravamento da função renal (n = 31)	53,7 ± 17,6	52,9 ± 21,4	0,850	1,29 ± 0,33	1,37 ± 0,66	0,240	25 ± 9	27 ± 6	0,002

TFG: taxa de filtração glomerular

Tabela 3 – Mudanças temporais nos níveis de creatinina, TFG e EF de pacientes com e sem agravamento da função renal

	Pacientes com agravamento da função renal (n = 14)	Pacientes sem agravamento da função renal (n = 31)	p
Varição percentual em TFG ^a	18 ± 16	-1,9 ± 22	0,004
Varição na creatinina ^b (mg/dL)	-0,19 ± 0,16	0,08 ± 0,4	0,017
Varição percentual na FE ^c	11 ± 15	7 ± 11	0,365

^aMudança na taxa de filtração glomerular: (TFG após a infusão-TFG antes da infusão)/TFG antes da infusão; ^bCreatinina após a infusão-creatinina antes da infusão;^cMudança na fração de ejeção: (FE após a infusão-FE antes da infusão)/FE antes da infusão.

o levosimendan poderia ser induzida por uma melhoria da função ventricular direita (efeito de sucção, parcialmente induzido pela melhoria da função ventricular esquerda) e uma diminuição associada na pressão venosa central¹⁴. No entanto, exceto para os marcadores aproximados da função cardíaca (ventrículo direito dilatado), os dados do paciente relacionados à função ventricular direita (como o movimento longitudinal e achados no Doppler tecidual) durante a primeira hospitalização faltaram em nosso estudo. De fato, toda a população estudada apresentava algum grau de dilatação ventricular direita.

Parece possível que, em pacientes com IC sistólica descompensada aguda importante e agravamento da função renal, uma intervenção oportuna com levosimendan pode reverter o processo em curso de disfunção renal mediante vários mecanismos de proteção. Ao contrário, independentemente da sua gravidade, a disfunção renal relativamente estável associada com IC crônica parece ser resistente a qualquer ataque com agente inotrópico, uma vez que não é uma condição fisiopatológica aguda, resultando em hipoperfusão do órgão.

A função renal depende do fluxo renal de sangue e da pressão venosa central, que é um preditor importante e independente da TFG estimada em pacientes com insuficiência cardíaca. A pressão intravenosa elevada poderia contribuir para o aumento da pressão da veia renal levando ao comprometimento da função renal pela redução na pressão de

perfusão para os glomérulos. Pensamos que vários efeitos do levosimendan e os seus metabólitos podem contribuir para a melhoria da função renal, tais como o aumento no fluxo renal de sangue devido à melhora do estado hemodinâmico^{15,16}, o aumento na perfusão renal pela potente vasodilatação por meio do agonismo do canal K-ATP e a reversão da contração da célula mesangial, com o conseqüente aumento da área da superfície capilar glomerular⁸. Outro mecanismo possível é a melhoria funcional no ventrículo direito que provavelmente conduz à diminuição da pressão venosa central. Nossa pesquisa anterior¹⁷ mostrou que o levosimendan parecia proporcionar mais efeitos benéficos entre os pacientes com insuficiência cardíaca sistólica biventricular, juntamente com a diminuição da pressão pulmonar e aumento da contratilidade do ventrículo direito, e ambos podem estar atuando em conjunto para o resultado global. Os efeitos favoráveis do levosimendan na disfunção sistólica do ventrículo direito poderiam ter resultado em parte da melhoria da função do ventrículo esquerdo. Finalmente, pode-se sugerir que a principal explicação para esse efeito benéfico são os efeitos venodilatadores do levosimendan, reduzindo a pressão venosa central¹⁸. Há outros estudos sobre esse assunto, um deles¹⁹ sobre o efeito benéfico do levosimendan sobre a função diastólica do ventrículo direito, bem como na função sistólica. O aumento do enchimento diastólico do ventrículo direito possivelmente contribui para diminuir a pressão venosa central.

Por outro lado, não houve correlação entre a melhora das funções cardíacas definidas pela fração de ejeção e a melhora dos níveis de creatinina sérica ($p = 0,230$). Esse achado também suporta a hipótese dos autores que sugere que a melhora nas funções renais foi especialmente devida aos efeitos periféricos do levosimendan em vez da melhora da função sistólica.

Uma das principais limitações deste estudo é a falta de dados sobre a contratilidade do ventrículo esquerdo, exceto a fração de ejeção. Contudo, a fração de ejeção é importante indicador da contratilidade cardíaca. Embora um aumento significativo na fração de ejeção após o levosimendan tenha sido observado em todos os pacientes, apenas os pacientes que tiveram insuficiência renal no início apresentaram uma diminuição significativa nos níveis de creatinina sérica.

A diferença poderia ser induzida por piores níveis de creatinina sérica na internação, pois o pior é no momento da admissão, o melhor é a melhora em geral. No entanto, é de notar que todos os pacientes no presente estudo tinham a função renal comprometida, indicado por uma TFG < 90 ml/min/m². Além disso, definições mais precisas para disfunção renal com novos marcadores que indicam lesões precoces poderiam aumentar o possível impacto da terapia aguda uma vez que a creatinina é um marcador relativamente tardio de lesão renal²⁰. Essa foi a lógica para considerar os registros de creatinina 48-72 horas após as infusões, mas antes de qualquer alteração nos fármacos com o potencial para influenciar a função renal. Amostras anteriores poderiam ter subestimado as mudanças devido ao efeito relativamente atrasado na creatinina. Por sua vez, o ingresso de todos os pacientes com agravamento da função renal, independentemente da questão de saber se a função renal do paciente deteriorou-se durante a hospitalização ou antes da hospitalização, poderia ser criticado porque, fisiopatologicamente, os dois poderiam ser diferentes. Alguns podem criticar o uso de levosimendan em pacientes com função renal comprometida. É de observar que nenhum dos pacientes estava em estágio final da doença renal, embora o levosimendan seja comprovadamente seguro e eficaz para esses pacientes.

Limitações

Havia várias limitações para o presente estudo. Em primeiro lugar, a natureza retrospectiva de manipulação de dados está

sujeita a certo número de variáveis de confusão, incluindo os possíveis efeitos de agentes não controlados e efeitos hemodinâmicos agudos (hipotensão-hipertensão). Além disso, não conseguimos avaliar o impacto da pressão venosa central, uma vez que os dados referentes à pressão venosa central e os parâmetros da função ventricular direita não estavam disponíveis nos prontuários médicos dos pacientes, embora seja sabido que a pressão venosa central afeta significativamente a pressão de perfusão renal, e portanto a TFG¹⁴.

Embora os resultados de nosso estudo estejam de acordo com a recente literatura²¹⁻²⁴, o pequeno tamanho da amostra e a falta de um inotrópico comparável, o que poderia ter aumentado os fatores de confusão, nos impediram de tirar conclusões definitivas. No entanto, foi feita uma análise de potência post hoc no início e após a infusão dos níveis de creatinina em pacientes com e sem agravamento da função renal. Calculou-se uma potência de 80,29% com $p < 0,05$ e os nossos números de casos nos grupos de estudo. No entanto, é digno de nota que nenhum estudo considerou esta questão até agora. Assim, há necessidade de estudos comparativos prospectivos sobre os efeitos de realce renal do levosimendan em pacientes com e sem agravamento da função renal.

Conclusão

Em conclusão, os efeitos de realce renal do levosimendan, indicados pela alteração percentual na TFG e uma mudança na creatinina, em pacientes que sofrem de IC sistólica descompensada aguda, parece estar restrito a pacientes com agravamento da função renal. Contudo, pensamos que são necessários mais estudos para provar o conceito.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

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

Referências

- Smith GL, Vaccarino V, Kosiborod M, Lichtman JH, Cheng S, Watnick SG, et al. Worsening renal function: what is a clinically meaningful change in creatinine during hospitalization with heart failure? *J Card Fail.* 2003;9(1):13-25.
- Hillege HL, Nitsch D, Pfeffer MA, Swedberg K, McMurray JJ, Yusuf S, et al. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation.* 2006;113(5):671-8.
- Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(19):1527-39.
- Bocchi EA, Vilas-Boas F, Moreira Mda C, Barretto AC, Lage S, Albuquerque D, et al; Investigators of BELIEF Study; Heart Failure Working Group of Brazilian Society of Cardiology. Levosimendan in decompensated heart failure patients: efficacy in a Brazilian cohort. Results of the BELIEF study. *Arq Bras Cardiol.* 2008;90(3):182-90.
- Yilmaz MB, Yontar C, Erdem A, Karadas F, Yalta K, Turgut OO, et al. Comparative effects of levosimendan and dobutamine on right ventricular function in patients with biventricular heart failure. *Heart Vessels.* 2009;24(1):16-21.
- 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(3):304-11

7. Yilmaz MB, Yalta K, Yontar C, Karadas F, Erdem A, Turgut OO, et al. Levosimendan improves renal function in patients with acute decompensated heart failure: comparison with dobutamine. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2007;21(6):431-5.
8. Pataricza J, Krassó I, Hohn J, Kun A, Papp JG. Functional role of potassium channels in the vasodilating mechanism of levosimendan in porcine isolated coronary artery. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2003;17(2):115-21.
9. Paraskevaidis IA, Parissis JT, Th Kremastinos D. Anti-inflammatory and anti-apoptotic effects of levosimendan in decompensated heart failure: a novel mechanism of drug-induced improvement in contractile performance of the failing heart. *Curr Med Chem Cardiovasc Hematol Agents.* 2005;3(3):243-7.
10. Zager RA, Johnson AC, Lund S, Hanson SY, Abrass CK. Levosimendan protects against experimental endotoxemic acute renal failure. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2006;290(6):F1453-62.
11. Parissis JT, Farmakis D, Kremastinos DT. Anti-inflammatory effects of levosimendan in decompensated heart failure: impact on weight loss and anemia. *Am J Cardiol.* 2005;95(7):923-4.
12. O'Meara E, Chong KS, Gardner RS, Jardine AG, Neilly JB, McDonagh TA. The Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) equations provide valid estimations of glomerular filtration rates in patients with advanced heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2006;8(1):63-7.
13. Cowie MR, Komajda M, Murray-Thomas T, Underwood J, Ticho B; POSH Investigators. Prevalence and impact of worsening renal function in patients hospitalized with decompensated heart failure: results of the prospective outcomes study in heart failure (POSH). *Eur Heart J.* 2006;27(10):1216-22.
14. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, Sokos G, Taylor DO, Starling RC, et al. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(7):589-96.
15. Sorsa T, Heikkinen S, Abbott MB, Abusamhadneh E, Laakso T, Tilgmann C, et al. Binding of levosimendan, a calcium sensitizer, to cardiac troponin C. *J Biol Chem.* 2001;276(12):9337-43.
16. Toivonen L, Viitasalo M, Sundberg S, Akkila J, Lehtonen L. Electrophysiologic effects of a calcium sensitizer inotropic levosimendan administered intravenously in patients with normal cardiac function. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2000;35(4):664-9.
17. Yontar OC, Yalta K, Yilmaz MB. Superiority of levosimendan over dobutamine in right ventricle failure. *Crit Care Med.* 2010;38(1):342-3.
18. Damman K, Voors AA. Levosimendan improves renal function in acute decompensated heart failure: cause and clinical application. Editorial to: "Levosimendan improves renal function in patients with acute decompensated heart failure: comparison with dobutamine by Yilmaz et al.". *Cardiovasc Drugs Ther.* 2007;21(6):403-4.
19. Parissis JT, Paraskevaidis I, Bistola V, Farmakis D, Panou F, Kourea K, et al. Effects of levosimendan on right ventricular function in patients with advanced heart failure. *Am J Cardiol.* 2006;98(11):1489-92.
20. Waikar SS, Bonventre JV. Biomarkers for the diagnosis of acute kidney injury. *Nephron Clin Pract.* 2008;109(4):c192-7.
21. Puttonen J, Kantele S, Kivikko M, Häkkinen S, Harjola VP, Koskinen P, et al. Effect of severe renal failure and haemodialysis on the pharmacokinetics of levosimendan and its metabolites. *Clin Pharmacokinet.* 2007;46(3):235-46.
22. Moyano AP, Hidalgo RL, Grande DB, Morales SC. [Use of levosimendan in acute heart failure and its effect on renal function]. *Nefrologia.* 2009;29(6):616-7.
23. Yakut N, Yasa H, Bahriye Lafci B, Ortac R, Tulukoglu E, Aksun M, et al. The influence of levosimendan and iloprost on renal ischemia-reperfusion: an experimental study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2008;7(2):235-9.
24. Zemljic G, Bunc M, Yazdanbakhsh AP, Vrtovec B. Levosimendan improves renal function in patients with advanced chronic heart failure awaiting cardiac transplantation. *J Card Fail.* 2007;13(6):417-21.