

LEVOSIMENDAN NO MANEJO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA EM CRIANÇAS: UMA ANÁLISE DE EFICÁCIA

Ana Cláudia Dias Malta, Joice Rodrigues Rachid Amin, Lorena Rocha Cardoso Viana, Rodrigo Braga Pacheco, Welton Gomes de Paula

REVISÃO DE LITERATURA

RESUMO

INTRODUÇÃO: O Levosimendan é um agente inotrópico utilizado no tratamento da insuficiência cardíaca (IC) descompensada, destacando-se por aumentar a contratilidade do miocárdio sem elevar significativamente o consumo de oxigênio. Também promove vasodilatação, reduzindo a sobrecarga cardíaca e melhorando a perfusão tecidual. Diversos estudos investigam sua segurança e eficácia em crianças com disfunção cardíaca, especialmente em condições críticas. **OBJETIVO:** Avaliar a efetividade do Levosimendan no tratamento da insuficiência cardíaca em crianças. **MÉTODOS:** Esta revisão integrativa foi realizada por meio das bases de dados PubMed e Cochrane, utilizando os descritores “Simendan”, “Heart Failure”, “Treatment” e “Children”. Nenhum critério de filtragem foi adotado em relação ao idioma ou ano de publicação dos estudos, o que possibilitou a inclusão de grande parte da literatura disponível. No total, 45 artigos foram inicialmente encontrados, com 9 eliminados na análise dos títulos e 28 removidos após a leitura dos resumos, incluindo ensaios clínicos e revisões de literatura. **RESULTADOS:** Os resultados indicaram que o Levosimendan melhora a função cardíaca em crianças, reduzindo significativamente o volume sistólico final ($p = 0,007$) e a frequência cardíaca ($p = 0,009$). Houve melhoras na elastância sistólica ($p = 0,008$), elastância arterial ($p = 0,038$), relação ventrículo-arterial ($p = 0,009$) e eficiência mecânica do coração ($p = 0,008$). A fração de ejeção do ventrículo esquerdo mostrou tendência de melhora ($p = 0,054$), assim como a integral do tempo da velocidade subaórtica ($p = 0,041$). Em um estudo, 35% dos pacientes tiveram aumento na fração de ejeção média de $20\% \pm 12\%$ para $35\% \pm 11\%$ ($p = 0,003$). A infusão repetida permitiu a retirada de outros inotrópicos e adiou a necessidade de suporte circulatório mecânico. Em termos de desfechos clínicos, 89% dos pacientes sobreviveram até a alta da UTI, 78% receberam alta hospitalar, 22% foram encaminhados para transplante e 89% desmamaram do suporte ventilatório. Efeitos adversos incluíram hipotensão, taquicardia e arritmias, geralmente leves e transitórios. **CONCLUSÃO:** O Levosimendan é uma opção terapêutica promissora na IC pediátrica, reduzindo a dependência de outros inotrópicos, melhorando parâmetros hemodinâmicos e aumentando a sobrevida, com efeitos colaterais pouco frequentes e leves.

Palavras-chave: Levosimendan; Contratilidade Miocárdica; Insuficiência cardíaca;

Pediatria.

LEVOSIMENDAN IN THE MANAGEMENT OF HEART FAILURE IN CHILDREN: AN EFFICACY ANALYSIS

ABSTRACT

INTRODUCTION: Simendan is an inotropic agent used in the treatment of decompensated heart failure (HF), standing out for increasing myocardial contractility without significantly raising oxygen consumption. It also promotes vasodilation, reducing cardiac overload and improving tissue perfusion. Several studies investigate its safety and efficacy in children with cardiac dysfunction, especially in critical conditions. **OBJECTIVE:** To evaluate the effectiveness of Simendan in the treatment of heart failure in children. **METHODS:** This integrative review was conducted using the PubMed and Cochrane databases, with the descriptors “Simendan,” “Heart Failure,” “Treatment,” and “Children.” No filtering criteria were applied regarding the language or year of publication of the studies, allowing for the inclusion of a significant portion of the available literature. A total of 45 articles were initially identified, with 9 eliminated based on title analysis and 28 excluded after abstract review, including clinical trials and literature reviews. **RESULTS:** The findings indicated that Simendan improves cardiac function in children, significantly reducing end-systolic volume ($p = 0.007$) and heart rate ($p = 0.009$). Improvements were observed in systolic elastance ($p = 0.008$), arterial elastance ($p = 0.038$), ventricle-arterial coupling ($p = 0.009$), and mechanical efficiency of the heart ($p = 0.008$). The left ventricular ejection fraction showed a trend towards improvement ($p = 0.054$), as did the subaortic velocity-time integral ($p = 0.041$). In one study, 35% of patients experienced an increase in mean ejection fraction from $20\% \pm 12\%$ to $35\% \pm 11\%$ ($p = 0.003$). Repeated infusion allowed for the withdrawal of other inotropes and delayed the need for mechanical circulatory support. In terms of clinical outcomes, 89% of patients survived until ICU discharge, 78% were discharged from the hospital, 22% were referred for transplantation, and 89% were weaned off ventilatory support. Adverse effects included hypotension, tachycardia, and arrhythmias, which were generally mild and transient. **CONCLUSION:** Simendan is a promising therapeutic option for pediatric HF, reducing dependence on other inotropes, improving hemodynamic parameters, and increasing survival, with infrequent and mild side effects.

Keywords: “Simendan”; “Myocardial Contraction”; “Heart Failure”; “Pediatrics”.

Faculdade de Minas (FAMINAS-BH)

Dados da publicação: Artigo publicado em Fevereiro de 2025

DOI: <https://doi.org/10.36557/pbpc.v4i1.310>

Autor correspondente: Ana Cláudia Dias Malta

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



1 INTRODUÇÃO

O Levosimendan é um medicamento destinado a oferecer suporte inotrópico a pacientes com insuficiência cardíaca (IC) agudamente descompensada e suas causas e derivações. Trata-se de um fármaco derivado da piridazona-dinitrila pertencente a classe de medicamentos denominados "sensibilizadores de cálcio". Cerca de 5% de seu composto é convertido no intestino delgado e, posteriormente, acetilado no fígado para formar o OR-1896 ativo, com 40% de afinidade com sua proteína de ligação e meia vida aproximada de 1,0 a 1,5 horas, enquanto a do OR-1896 é de 75 a 80 horas (Levin; Paret, 2013).

Além da sensibilização do cálcio que gera aumento da força de contração cardíaca, o Levosimendan age também promovendo abertura dos canais de potássio sensíveis ao trifosfato de adenosina no músculo liso vascular, que causa vasodilatação coronariana e periférica e contribui para menor consumo de ATP pelos cardiomiócitos, reduzindo o consumo de oxigênio por essas células (Levin; Paret, 2013; Landolfo et al, 2023; Suominen et al, 2017). Por fim, promove também a abertura dos canais trifosfato de adenosinas das membranas mitocondriais dos cardiomiócitos, o que resulta também em cardioproteção (Seguela et al., 2015; Suominen et al., 2017).

Dessa forma, esse medicamento apresenta diversos estudos em adultos com a tentativa de utilização em algumas patologias que culminam em menor função cardíaca, sobretudo pelo suporte inotrópico (Apostolopoulou et al., 2018; Kushwah; Kumar; Sahana, 2016). A partir disso, estudos clínicos passaram a analisar a eficácia e possível utilização desse fármaco no contexto pediátrico, sendo esse o principal público-alvo de análise do artigo.

Diante disso, objetivo desse estudo foi verificar a eficácia do uso de Levosimendan no tratamento da IC em pacientes pediátricos.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa realizada por meio da estratégia PICO e seguinte questionamento: "Qual a eficácia do Levosimendan no tratamento da IC em pacientes pediátricos". Para tal, buscou-se no PubMed e Cochrane, com os descritores

em saúde presentes no DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) “Simendan”, “Heart Failure”, “Treatment”, “Children” e seus termos associados disponíveis no site Medical Subjects Headings (MeSH).

Em relação a triagem, utilizamos a plataforma Rayyan para organizar os critérios de inclusão e exclusão dos artigos com mais facilidade, sem erros de contabilização ou seleção. O processo foi duplo-cego e realizado por três autores. Inicialmente, foram encontrados 45 artigos no total, sendo 9 excluídos pelo título, 28 pela leitura do resumo e, por fim, selecionados 8 artigos para leitura na íntegra.

3 RESULTADOS e DISCUSSÃO

Em relação a possibilidade de uso do Levosimendan em quadros de IC grave e/ou patologias relacionadas à essa causa, diversos estudos clínicos foram realizados com o intuito de avaliar sua eficácia, seja de forma única ou comparativa com outros fármacos.

Inicialmente, um estudo retrospectivo descreveu a evolução clínica de pacientes pediátricos em UTI que receberam regime de inotrópico rotativo, sendo um deles o Levosimendan para IC grave e descompensada. Observou-se que 89% dos pacientes sobreviveram até a alta da UTI e 78% até a alta hospitalar após o início da terapia. Além disso, 22% foram submetidos com sucesso para transplante cardíaco e 89% puderam ser desmamados do suporte respiratório (ventilação com pressão positiva), enquanto 22% não sobreviveram. Além disso, não foi relatada mudança significativa na fração de ejeção. A hipotensão decorrente da dose de ataque de Levosimendan foi encontrada como evento adverso em apenas um paciente. Dessa forma, a terapia rotativa proposta por esse estudo demonstrou-se segura e, em geral, bem tolerada associada a melhorias clínicas objetivas durante seu tratamento em crianças e em grande parte dos casos, permitiu alta da UTI (Ryerson et al., 2011).

De modo subsequente, um estudo retrospectivo unicêntrico analisou por um período de 24 meses o uso de Levosimendan em pacientes com idade inferior à 18 anos com cardiomiopatia dilatada descompensada e insuficiência cardíaca terminal. Foram administrados pelo menos uma infusão contínua de Levosimendan na dose de 0,2 µg/kg/min por 24 horas, sem qualquer dose de ataque. Observou-se que uma tendência na melhora da fração de ejeção do ventrículo esquerdo ($p = 0,054$) e um

aumento significativo na integral do tempo da velocidade subaórtica ($p = 0,041$). Além disso, nesse estudo não foram identificados ou relatados eventos adversos em relação à utilização deste fármaco. Sendo assim, essa medicação parece melhorar a hemodinâmica de pacientes críticos com insuficiência cardíaca pediátrica avançada e, assim, auxiliam a retardar, em vários meses, a necessidade de suporte circulatório mecânico enquanto se aguarda o transplante cardíaco (Séguéla *et al.*, 2015).

Outro estudo unicêntrico retrospectivo verificou a segurança de infusões de Levosimendan e seus efeitos no desempenho ventricular esquerdo, parâmetros laboratoriais e sobrevida em longo prazo em crianças com cardiomiopatia dilatada descompensada em uma unidade de terapia intensiva pediátrica. Inicialmente utilizou-se Milrinona como primeiro composto inotrópico de escolha, adicionando Levosimendan quando a condição hemodinâmica do paciente se agravou, apesar do uso de dose máxima da terapia convencional. Esse estudo não verificou efeitos adversos graves, verificou apenas hipotensão transitória em 17,3% das infusões e taquicardia e arritmias em 7,4%. Também não foram constatadas melhoras significativas nos parâmetros laboratoriais e no desempenho ventricular ($p = 0,39$), sendo que em 35% dos pacientes, a fração de ejeção média melhorou de 20% + 12% para 35% + 11% ($p = 0,003$). Entretanto, após infusão repetida do medicamento, foi observado que possibilitou o desmame de outros inotrópicos, além de postergar a necessidade de implementação de suporte circulatório mecânico. Por fim, a impressão clínica subjetiva foi que as infusões subsequentes de Levosimendan foram menos eficazes do que a infusão inicial (Suominen *et al.*, 2017).

Além disso, foi realizado um estudo retrospectivo e observacional que avaliou pacientes com IC em estágio terminal recebendo terapia básica de inotrópicos ambulatoriais contínuos com infusão de Dobutamina e Milrinona e/ou infusões periódicas de Levosimendan. Foi descrito que 15% dos pacientes apresentaram readmissão permanente e faleceram por agravamento da IC todos antes ao uso de Levosimendan, 22% foram encaminhados para transplante cardíaco após o uso com apenas 3 sobreviventes e 63% permaneceram estáveis fora do hospital com internações hospitalares periódicas programadas. Dessa forma, demonstrou-se, nesse estudo, que essas drogas são relativamente seguras e benéficas por permitir estabilização e vida social em ambiente extrahospitalar, além de facilitar a espera por

transplante cardíaco ou remodelação miocárdica e, ainda, com possibilidade de descontinuação mesmo após longos períodos de suporte (Apostolopoulou et al., 2018).

Posteriormente, estudo retrospectivo unicêntrico do Reino Unido analisou 9 pacientes com anatomia semelhante à síndrome do coração esquerdo hipoplásico. Foram calculados diversos parâmetros cardíacos, incluindo elastância sistólica, elastância diastólica, elastância arterial, acoplamento ventrículo-arterial (VAC) e eficiência mecânica cardíaca. Os pacientes receberam Levosimendan e foram acompanhados por 72 horas. Após esse período, observou-se uma diminuição significativa no volume sistólico final ($p = 0,007$) e na frequência cardíaca ($p = 0,009$), enquanto a pressão arterial média ($p = 0,43$) e o volume diastólico final ($p = 0,23$) permaneceram estáveis e os parâmetros energéticos cardíacos, como elastância sistólica ($p = 0,008$), elastância arterial ($p = 0,038$), VAC ($p = 0,009$) e eficiência mecânica cardíaca ($p = 0,008$), também mostraram modificações significativas, indicando uma possível melhora na função cardíaca com o uso de Levosimendan. Verificou-se, portanto, que o medicamento parece ser eficaz na melhoria da função cardíaca e dos parâmetros energéticos em pacientes com dilatação cardíaca univentricular, além de ser seguro e bem tolerado, sem efeitos colaterais negativos na hemodinâmica (Iacobelli et al., 2020).

Por fim, recentemente, um estudo clínico italiano foi realizado para monitorar os parâmetros hemodinâmicos, por meio de técnicas como espectroscopia de infravermelho e o método de registro de pressão, em 02 neonatos com shunts arteriovenosos intracranianos e sinais de IC. Para tal, foi utilizado o Levosimendan na dosagem de 0,1 mcg/kg/min por 72 horas. Nesses pacientes, o uso de Milrinona não foi suficiente para reverter alguns parâmetros clínicos e os pacientes que utilizaram Levosimendan apresentaram aumento do índice cardíaco se comparado ao outro medicamento. Resumidamente, o estudo conclui e propõe o uso do fármaco como tratamento de segunda linha em casos de disfunção cardíaca pediátrica grave onde o tratamento padrão não surte os efeitos desejados (Landolfo et al., 2023).

4 CONCLUSÃO

A partir da análise dos estudos clínicos em relação a eficácia do uso de Levosimendan no tratamento da IC em pacientes pediátricos, este fármaco demonstrou-se potencialmente eficaz no que tange à possibilidade de desmame de outros inotrópicos, terapia alternativa após ineficiência de outros fármacos, melhoria de parâmetros cardíacos e, sobretudo, aumentar o tempo de sobrevida na espera por transplante cardíaco e diminuir a necessidade de suporte ventilatório mecânico e circulatório.

Vale ressaltar que apesar dos estudos demonstrarem que o Levosimendan é uma medicação segura e bem tolerada no tratamento da IC em crianças, alguns efeitos adversos nocivos foram relatados como hipotensão transitória, arritmias e taquicardia, todavia, essas repercussões não foram amplamente descritas em muitos estudos.

Sendo assim, mais estudos clínicos de grande relevância devem ser realizados para comprovar a eficácia do Levosimendan em pacientes pediátricos no tratamento da IC e suas consequências.

5 REFERÊNCIAS

Apostolopoulou SC, Vagenakis GA, Tsoutsinos A, Kakava F, Rammos S. Ambulatory Intravenous Inotropic Support and or Levosimendan in Pediatric and Congenital Heart Failure: Safety, Survival, Improvement, or Transplantation. *Pediatr Cardiol*. 2018 Oct;39(7):1315-1322. doi: 10.1007/s00246-018-1897-5. Epub 2018 May 18. PMID: 29777282.

Iacobelli R, Ricci Z, Marinari E, Haiberger R, Di Molfetta A, Toscano A, Di Chiara L. Effects of levosimendan on ventriculo-arterial coupling and cardiac efficiency in paediatric patients with single-ventricle physiology after surgical palliation: retrospective study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2020 Apr 1;30(4):623-629. doi: 10.1093/icvts/ivz319. PMID: 31986196.

Kushwah S, Kumar A, Sahana KS. Levosimendan. A promising future drug for refractory cardiac failure in children? *Indian Heart J*. 2016 Apr;68 Suppl 1(Suppl 1):S57-60. doi: 10.1016/j.ihj.2015.09.013. Epub 2015 Nov 10. PMID: 27056655; PMCID: PMC4824328.

Landolfo F, Giliberti P, De Rose DU, Pugnaloni F, Santisi A, Columbo C, Martini L, Ronchetti MP, Di Chiara L, Toscano A, Gandolfo C, Dotta A, Capolupo I. Use of

levosimendan in hemodynamic management of heart failure in two neonates with intracranial arteriovenous shunts: a case series. *Ital J Pediatr.* 2023 Oct 15;49(1):141. doi: 10.1186/s13052-023-01537-1. PMID: 37840126; PMCID: PMC10577993.

Levin A, Paret G. Levosimendan. *J Pediatr Intensive Care.* 2013 Sep;2(3):95-103. doi: 10.3233/PIC-13057. PMID: 31214430; PMCID: PMC6530722.

Ryerson LM, Alexander PM, Butt WW, Shann FA, Penny DJ, Shekerdemian LS. Rotating inotrope therapy in a pediatric population with decompensated heart failure. *Pediatr Crit Care Med.* 2011 Jan;12(1):57-60. doi: 10.1097/PCC.0b013e3181e2a437. PMID: 20453705.

Séguéla PE, Mauriat P, Mouton JB, Tafer N, Assy J, Poncelet G, Nubret K, Iriart X, Thambo JB. Single-centred experience with levosimendan in paediatric decompensated dilated cardiomyopathy. *Arch Cardiovasc Dis.* 2015 Jun-Jul;108(6-7):347-55. doi: 10.1016/j.acvd.2015.01.012. Epub 2015 Apr 8. PMID: 25863426.

Suominen P, Mattila N, Nyblom O, Rautiainen P, Turanlahti M, Rahkonen O. The Hemodynamic Effects and Safety of Repetitive Levosimendan Infusions on Children With Dilated Cardiomyopathy. *World J Pediatr Congenit Heart Surg.* 2017 Jan;8(1):25-31. doi: 10.1177/2150135116674466. PMID: 28033083.