

Reversão de Hipertensão Pulmonar Tipo 2 após o Uso de Levosimendan: Uma Abordagem Desafiadora Trazendo Novas Perspectivas

Reversal of Type 2 Pulmonary Hypertension after Levosimendan: A Challenging Approach Bringing New Insights

Helena Garcia Betinardi Bernardi,^{1,2} Deborah de Sá Pereira Belfort,¹ Bruno Biselli,¹ Paulo Roberto Chizzola,¹ Robinson Tadeu Munhoz,¹ Sílvia M. Ayub-Ferreira,¹ Edimar Alcides Bocchi¹

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,¹ São Paulo, SP – Brasil

Hospital do Coração (Hcor),² São Paulo, SP – Brasil

Resumo

Dentre os inotrópicos utilizados no manejo de insuficiência cardíaca, o levosimendan, em particular, possui uma propriedade venodilatadora seletiva que parece explicar seu benefício clínico durante a hipertensão pulmonar (HP). A maioria das evidências se refere a pacientes com HP do grupo 2 e consequente disfunção do ventrículo direito (VD). Neste cenário, os benefícios observados podem ser devido ao efeito do levosimendan na contratilidade do VD e na dilatação dos vasos pulmonares, ou à melhora da função ventricular esquerda e consequente redução da congestão pulmonar. O que percebemos é que cada vez se estuda mais sobre essa ação e aplicabilidade da droga, aparecendo em pequenos estudos, revisões e indicações formais.

Introdução

Sabemos que os pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER) avançada muitas vezes têm uma tolerância reduzida a agentes modificadores da doença e os inotrópicos são frequentemente usados em cenários de emergência e terapia intensiva para recuperação de disfunção orgânica e compensação hemodinâmica, além de cenários ambulatoriais e paliativos para melhorar sintomas e reduzir hospitalizações.¹

Dentre os inotrópicos, novas indicações do uso do levosimendan vêm sendo discutidas, como sua utilização em pacientes com hipertensão pulmonar (HP). Sua atuação acarreta um aumento da contratilidade cardíaca por meio da sensibilização ao cálcio e promove a vasodilatação por meio da abertura dos canais de potássio dependentes de trifosfato de adenosina nas células musculares lisas vasculares.^{1,2}

Palavras-chave

Hipertensão Pulmonar; Insuficiência Cardíaca; Transplante Cardíaco; Levosimendan.

Correspondência: Helena Garcia Betinardi Bernardi •

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44. CEP 05508-900, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: helenagbbernardi@gmail.com

Artigo recebido em 07/03/2025, revisado em 23/03/2025, aceito em 23/03/2025

Editor responsável pela revisão: Luis Beck-da-Silva

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20250012>

Descrição do Caso

Paciente sexo feminino, 61 anos, portadora de IC avançada de etiologia isquêmica com início em 2018, história de internação em 2022 por ICFeR descompensada em perfil C. Evoluiu em INTERMACS 3, compensada às custas de dobutamina, euvolêmica e então realizado avaliação para transplante (Tx) cardíaco. Feito cateterismo cardíaco direito (Figura 1) com valores proibitivos para realização de Tx ortotópico convencional devido HP fixa. Investigado etiologia da HP, angiotomografia negativa para tromboembolismo pulmonar, atribuída HP grupo 2 + 3 devido história prévia de tabagismo importante e apneia obstrutiva do sono, confirmada em polissonografia. Sem possibilidade de implante de HeartMate 3 no momento, optou-se então pela realização de levosimendan para desmame de dobutamina e possibilidade de alta hospitalar para seguimento ambulatorial com o grupo de IC. Iniciou Levosimendan em hospital de dia, 0,05 mcg/kg/min em 30 minutos e após 0,1 mcg/kg/min por 4 horas e repetida a cada 3 a 4 semanas ou conforme avaliação clínica, com melhora importante de sintomatologia, mantendo classe funcional ambulatorial NYHA II, em uso de tratamento medicamentoso otimizado e realizando reabilitação cardíaca. Em uso de tratamento foi internada em novembro/2023 para avaliação de dispositivo de assistência ventricular, paciente repetiu cateterismo direito (Figura 2), evidenciando melhora dos gradientes e resistência pulmonar, mostrando melhora da resistência vascular pulmonar, sendo listada para transplante cardíaco ortotópico em 28/05/24. Paciente segue acompanhamento ambulatorial, listada e ativa em fila de transplante cardíaco, sem priorização, mantendo infusão de levosimendan intermitente quando necessário e reabilitação cardíaca.

Discussão

Embora o levosimendan seja um agente potencialmente favorável no tratamento da HP e da resistência vascular pulmonar associada, existem poucos dados sobre o seu uso em pacientes com HP contraindicados ao Tx cardíaco devido a valores hemodinâmicos proibitivos por risco de disfunção de ventrículo direito. Reduções marcantes na pressão capilar pulmonar (PCP) e melhorias na circulação pulmonar foram reconhecidas há muito tempo como marcas registradas do levosimendan durante administrações intravenosas em IC aguda e avançada.³⁻⁶ Além disso, os resultados de investigações pré-clínicas sugeriram que o levosimendan pode reduzir a pós-carga ventricular direita relaxando as artérias pulmonares e aliviar o edema pulmonar pela venodilatação pulmonar. A segurança e eficácia de

Relato de Caso

Estado basal		Sistólica	Diastólica	Média	IC 2,7 L/min/m ² GPT: 32 RVP: 8,2 woods
	Átrio direito			8	
	Tronco pulmonar	90	32	52	
	Capilar pulmonar			20	
	Aorta	97	63	72	
Teste de vasorreatividade NPS 1,04mcg/kg/min		Sistólica	Diastólica	Média	IC 2,8 L/min/m ² GPT: 24 RVP: 5,8 woods
	Átrio direito			5	
	Tronco pulmonar	72	22	39	
	Capilar pulmonar			15	
	Aorta	90	54	66	

Figura 1 - Cateterismo Cardíaco Direito: 01/11/2022.

Estado basal		Sistólica	Diastólica	Média	IC 1,83 L/min/m ² GPT: 13 RVP: 4,3 woods
	Átrio direito			6	
	Tronco pulmonar	58	25	36	
	Capilar pulmonar			23	
	Aorta	123	73	89	
Teste de basorreatividade NPS 1,6mcg/kg/min		Sistólica	Diastólica	Média	IC 2,8 L/min/m ² GPT: 10 RVP: 2,17 woods
	Átrio direito			4	
	Tronco pulmonar	24	12	16	
	Capilar pulmonar			6	
	Aorta	101	62	75	

Figura 2 - Cateterismo Cardíaco Direito: 06/12/2023.

uma infusão intravenosa semanal repetida da formulação de levosimendan foi testada em um estudo de 2021 em pacientes com HP estável e IC com fração de ejeção preservada, onde os dados iniciais também implicaram respostas vasculares e clínicas favoráveis. Curiosamente, reduções de PCP e pressão venosa central foram demonstradas na ausência de vasodilatação arterial sistêmica ou pulmonar, ou alterações no índice cardíaco.⁷

No relato acima, se nota a ação da droga muito aquém do que proposto em seu uso rotineiro: desmame de inotrópico de curta duração e controle de sintomas a nível ambulatorial. Faltam ensaios randomizados conclusivos neste campo. Vários outros estudos examinaram esta questão, mas com uma população heterogênea, amostras pequenas, e resultados inconclusivos ou mesmo conflitantes.⁴

Conclusão

Relatos como este, permitem ampliar hipóteses, além de aplicabilidade clínica, mudança de perspectivas e projeção de novos estudos. Sobretudo, permitem a possibilidade de mudar o destino do paciente.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa; Obtenção de dados; Análise e interpretação dos dados e Redação do manuscrito: Betinardi HG; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo: Bernardi HGB, Belfort DSP, Biselli B, Chizzola PR, Munhoz RT, Ayub-Ferreira SM, Bocchi EA.

Relato de Caso

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Referências

1. Masarone D, Kittleston MM, Pollesello P, Marini M, Iacoviello M, Oliva F, et al. Use of Levosimendan in Patients with Advanced Heart Failure: An Update. *J Clin Med*. 2022;11(21):6408. doi: 10.3390/jcm11216408.
2. Malfatto G, Rosa FD, Villani A, Rella V, Branzi G, Facchini M, et al. Intermittent Levosimendan Infusions in Advanced Heart Failure: Favourable Effects on Left Ventricular Function, Neurohormonal Balance, and One-Year Survival. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2012;60(5):450-5. doi: 10.1097/FJC.0b013e31826b86aa.
3. Rieg AD, Rossaint R, Verjans E, Maihöfer NA, Uhlig S, Martin C. Levosimendan Relaxes Pulmonary Arteries and Veins in Precision-Cut Lung Slices - The Role of KATP-Channels, cAMP and cGMP. *PLoS One*. 2013;8(6):e66195. doi: 10.1371/journal.pone.0066195.
4. Rieg AD, Suleiman S, Bünting NA, Verjans E, Spillner J, Schnöring H, et al. Levosimendan Reduces Segmental Pulmonary Vascular Resistance in Isolated Perfused Rat Lungs and Relaxes Human Pulmonary Vessels. *PLoS One*. 2020;15(5):e0233176. doi: 10.1371/journal.pone.0233176.
5. Burkhoff D, Rich S, Pollesello P, Papp Z. Levosimendan-Induced Venodilation is Mediated by Opening of Potassium Channels. *ESC Heart Fail*. 2021;8(6):4454-64. doi: 10.1002/ehf2.13669.
6. Burkhoff D, Borlaug BA, Shah SJ, Zolty R, Tedford RJ, Thenappan T, et al. Levosimendan Improves Hemodynamics and Exercise Tolerance in PH-HFpEF: Results of the Randomized Placebo-Controlled HELP Trial. *JACC Heart Fail*. 2021;9(5):360-70. doi: 10.1016/j.jchf.2021.01.015.
7. Pucci M, Severino P, Alfarano M, Calcagno S, Ceccacci A, Salvi N, et al. Hemodynamic Effects of Levosimendan in Patients with Reactive Pulmonary Hypertension. *JACC*. 2018;71(Suppl 11):A756. doi: 10.1016/S0735-1097(18)31297-X.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons