

U. PORTO



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO



MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA
ARTIGO DE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

TRATAMENTO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA AGUDA NOVOS FÁRMACOS

Pedro Miguel da Costa Antunes

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar
Universidade do Porto
4099-003 Porto, Portugal
pedro_tunes@hotmail.com

ORIENTADOR: Dr. Miguel José da Silva Tavares

CO-ORIENTADOR: Professor Doutor Álvaro Moreira Silva

PORTO, 2010-2011

“Para ser grande, sê inteiro: nada
Teu exagera ou exclui.
Sê todo em cada coisa. Põe quanto és
No mínimo que fazes.
Assim em cada lago a lua toda
Brilha, porque alta vive”

Ricardo Reis, 14-2-1933

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Miguel Tavares por ter acreditado sempre em mim.

Ao Professor Doutor Álvaro Silva pela ajuda na elaboração do projecto.

À minha família, em especial ao meu avô, José Antunes.

À Anabela Areias por toda a ajuda indispensável.

Aos meus amigos, que me compreendem.

Ao Rui Araújo e ao Francisco Cabral.

RESUMO

Introdução: As taxas de mortalidade e de readmissão hospitalar dos doentes com insuficiência cardíaca aguda continuam elevadas e os fármacos habitualmente usados na sua abordagem apresentam importantes limitações. Assim, surgiu a necessidade de encontrar novos agentes terapêuticos que não só melhorem os sinais e sintomas e a função cardíaca, mas melhorem também o prognóstico dos doentes a longo prazo.

Objectivo: Rever os estudos originais sobre os fármacos em fase de investigação no contexto da insuficiência cardíaca aguda e procurar evidência que sustente o seu uso.

Material e Métodos: Pesquisa sistemática de artigos científicos originais indexados no motor de busca *PubMed* sobre os fármacos a rever. Critérios de inclusão: estudos prospectivos, com um grupo de controlo (placebo ou fármaco *standard*) no contexto da insuficiência cardíaca aguda; publicados até Junho de 2011. Artigos não editados em inglês foram excluídos.

Resultados: Dos estudos que preenchiam os critérios de inclusão foram encontrados 14 fármacos: Conivaptan, Tolvaptan, BG9719, Tonapofilina, Rolofilina, SLV320, Ularitide, Carperitide, Nesiritide, Tezosentan, Istaroxima, Relaxina, Levosimendan e Aliskiren.

Conclusão: A curto-prazo, os novos fármacos mostraram-se capazes em melhorar sintomaticamente os doentes, mas não mostraram benefícios claros em alterarem as taxas de mortalidade e de readmissão hospitalar. No entanto, à luz dos novos conhecimentos da insuficiência cardíaca aguda, há espaço para acreditar que estes fármacos podem mostrar-se eficazes em estudos baseados em novas estratégias.

Palavras-chave: insuficiência cardíaca aguda, novos fármacos

ABSTRACT

Introduction: Mortality and readmission rates are still elevated in acute heart failure syndrome and the pharmacological agents commonly used present significant limitations. Therefore, there is a need for new drugs that may improve symptoms and enhance cardiac function, and that may influence long-term survival.

Aim: To review clinical trials on emerging drugs and seek evidence that could support its use.

Methods: Systematic review of scientific original papers through the *PubMed* search engine. Inclusion criteria: Randomized controlled trials (with placebo or against standard treatment) in acute heart failure patients; articles published up to 2011. Articles not written in English were excluded.

Results: In the studies that fulfilled inclusion criteria we found 14 drugs: Conivaptan, Tolvaptan, BG9719, Tonapofylline, Rolofylline, SLV320, Ularitide, Carperitide, Nesiritide, Tezosentan, Istaroxime, Relaxine, Levosimendan e Aliskiren.

Conclusion: In the short-term, new drugs were capable to improve patients' symptoms, but showed no clear benefit in long-term survival and readmission rates. Based on an improved understanding of acute heart failure there is room to believe that these new drugs may prove to be effective within a different strategy in clinical trials in the future.

Key-Words: acute heart failure, new pharmacologic therapies

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO.....	- 1 -
2. MÉTODOS	- 3 -
3. RESULTADOS.....	- 4 -
3.1. ANTAGONISTAS DA VASOPRESSINA.....	- 5 -
3.1.1. CONIVAPTAN	- 5 -
3.1.2. TOLVAPTAN	- 6 -
3.2. ANTAGONISTAS DA ADENOSINA.....	- 10 -
3.2.1. BG9719	- 10 -
3.2.2. TONAPOFILINA.....	- 11 -
3.2.3. ROLOFILINA.....	- 11 -
3.2.3. SLV320	- 12 -
3.3. ANÁLOGOS DOS PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS	- 17 -
3.3.1. ULARITIDE.....	- 17 -
3.3.2. CARPERITIDE	- 18 -
3.3.3. NESIRITIDE	- 19 -
3.4. ANTAGONISTA DA ENDOTELINA	- 25 -
3.4.1. TEZOSENTAN.....	- 26 -
3.5. MODULADOR DO CICLO DE CÁLCIO DO MIÓCITO	- 30 -
3.5.1. ISTAROXIMA	- 31 -
3.6 MODULADOR METABÓLICO	- 32 -
3.6.1. RELAXINA	- 32 -
3.7. AGENTES SENSIBILIZADORES DO CÁLCIO	- 33 -
3.7.1. LEVOSIMENDAN.....	- 33 -
3.8. INIBIDOR DIRECTO DA RENINA	- 40 -
3.8.1. ALISKIREN	- 40 -
5. DISCUSSÃO E CONCLUSÃO	- 40 -
4. REFERÊNCIAS	- 42 -

ABREVIATURAS

[K⁺]_{sélica}, concentração sérica de potássio

[Na⁺]_{sélica}, concentração sérica de sódio

ADH, hormona anti-diurética

Ca²⁺, cálcio

Cl_{cr}, clearance da creatinina

Cr_{sélica}, creatinina sérica

DC, débito cardíaco

DU, débito urinário

EAM enfarte agudo do miocárdio

EMA, European Medicines Agency

ESC, European Society of Cardiology

FC, frequência cardíaca

FDA, Food and Drug Administration

IC, insuficiência cardíaca

ICA, insuficiência cardíaca aguda

ICC, insuficiência cardíaca congestiva

IECA, Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina

IL, interleucina

IR, insuficiência renal

NP, péptidos natriuréticos

NYHA, New York Heart Association

PA, pressão arterial

PAD, pressão auricular direita

PAP, pressão da artéria pulmonar

POAP, pressão de oclusão da artéria pulmonar

RS, retículo sarcoplasmático

RVP, resistência vascular pulmonar

RVS, resistência vascular sistémica

SERCA, “*sarcoendoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase*”

TFG, taxa de filtração glomerular

VE, ventrículo esquerdo

1. INTRODUÇÃO

A Insuficiência Cardíaca (IC) pode ser definida como uma síndrome na qual uma anormalidade na estrutura e/ou na função cardíaca levam a uma incapacidade do coração em bombear sangue de modo adequado ao metabolismo, ou só o fazer à custa de pressões intracardíacas aumentadas. A Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC) define Insuficiência Cardíaca Aguda (ICA) como o início rápido de sintomas e sinais secundários a uma função cardíaca anormal, que pode ocorrer com ou sem doença cardíaca prévia, que pode estar dependente de uma disfunção sistólica ou diastólica, de anomalias no ritmo, ou de uma anomalia entre o preenchimento cardíaco e a tensão que o miocárdio tem que desenvolver durante a sístole. Com frequência é uma ameaça à vida e requer tratamento urgente ¹ (figura 1).

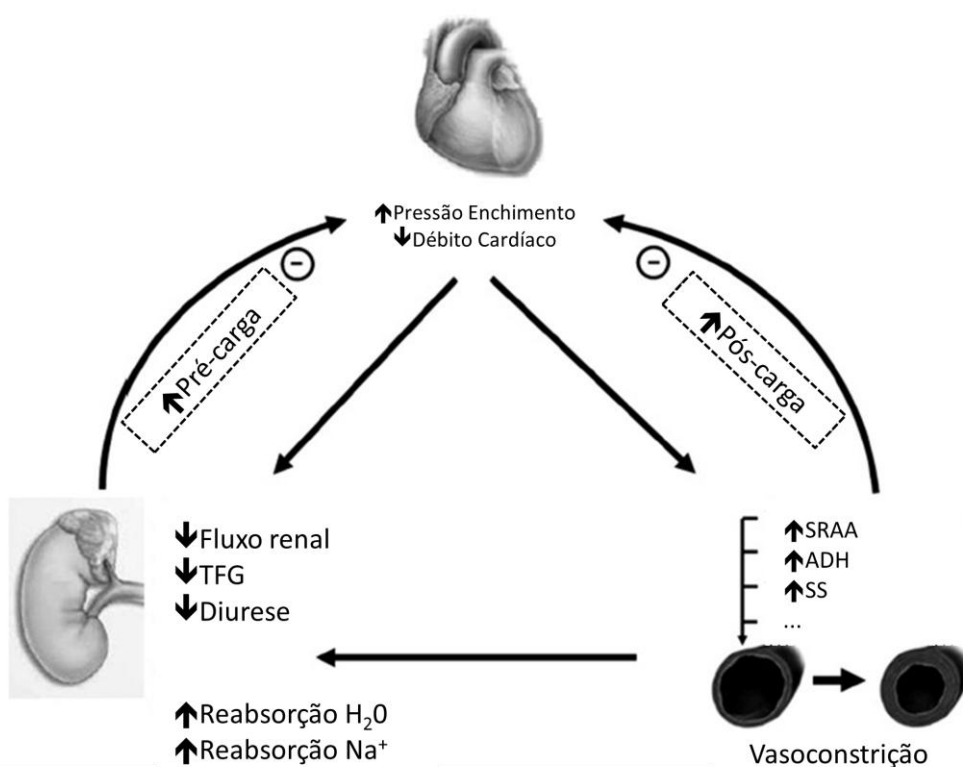


Figura 1 A acção conjunta das altas pressões de enchimento ventriculares, do baixo débito cardíaco e da activação dos mecanismos neurohormonais compensatórios levam a uma vasoconstrição periférica e uma perfusão renal e taxa de filtração glomerular (TFG) diminuídas com aumento da retenção de sódio (Na⁺) e água (H₂O). Essas alterações levam a aumentos na pré e pós-cargas com um agravamento da função cardíaca. SRAA, sistema renina-angiotensina-aldosterona; ADH, hormona anti-diurética, SS, sistema simpático.

Nos Estados Unidos da América, aproximadamente 1 milhão de admissões hospitalares/ano têm um diagnóstico primário de IC, metade deste doentes são readmitidos antes dos 6 meses e 25-35% vêm a falecer no primeiro ano pós internamento^{2,3}. Dados americanos mostram que 75% do total do custo do tratamento dos doentes com IC sejam custos de internamento hospitalar⁴.

A dispneia, traduzindo congestão pulmonar, é o sintoma que traz estes doentes mais vezes ao hospital, não apresentando na maioria das vezes compromisso do débito cardíaco (DC). Ao longo dos últimos 40 anos têm sido propostas várias classificações para tentar caracterizar subgrupos de doentes pelos sintomas que apresentam. Entre estas, a classificação de Forrest, uma das mais conhecidas, categoriza os doentes em 4 grupos diferentes dependendo do grau de congestão pulmonar e do grau de hipoperfusão periférica. Clinicamente os doentes são classificados pelos sinais de congestão pulmonar na auscultação pulmonar ou no RX de tórax e pela perfusão periférica, pelos pulsos, temperatura das extremidades presença de cianose, confusão, oligúria, taquicardia ou hipotensão. Esta classificação classifica estes doentes do ponto de vista hemodinâmico do mesmo modo, sendo a congestão pulmonar categorizada pela pressão de oclusão da artéria pulmonar (POAP) aumentada ou não e o compromisso do débito pela presença de débito cardíaco diminuído ou não. Esta classificação, que foi desenvolvida em doentes com enfarte agudo do miocárdio (EAM) propunha uma estratégia de tratamento de acordo com o perfil clínico ou hemodinâmico do doente (figura 2)⁵.

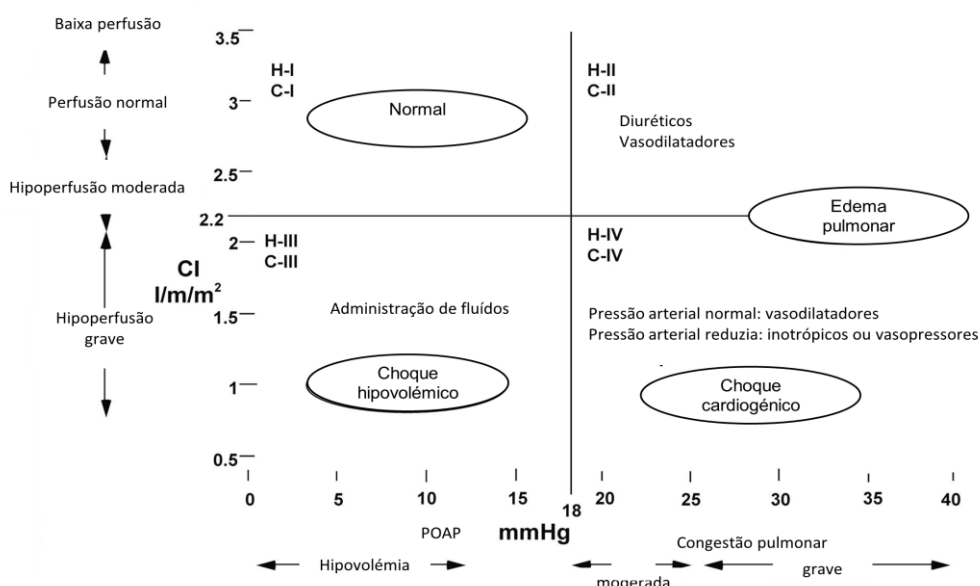


Figura 2 Classificação de Forrest. POAP, pressão de oclusão da artéria pulmonar. (adaptado de Forrest et al)⁵

Actualmente apenas três famílias de fármacos demonstraram inequivocamente um aumento de sobrevivência nos doentes com IC: os Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina (IECA), os Beta Bloqueadores e a Espironolactona. No entanto, necessitam de uma janela de tempo para fazer efeito e de estabilidade hemodinâmica para terem as doses incrementadas. Os diuréticos, os vasodilatadores e os inotrópicos são os fármacos tradicionalmente utilizados na abordagem dos doentes com ICA. Apesar de permitirem uma melhoria sintomática a curto-prazo nos doentes, as taxas de mortalidade intra e pós-hospitalar e as taxas de readmissão mantêm-se inalteradas. Por outro lado, apresentam importantes limitações: os inotrópicos estão associados a um aumento do risco de ocorrência de arritmias e a um aumento da mortalidade, e os diuréticos apresentam piores resultados que a terapêutica baseada em vasodilatadores⁶⁻⁹. Assim, mantém-se a necessidade de encontrar novos agentes terapêuticos que não só melhorem os sinais e sintomas e a função cardíaca, mas melhorem também, a prazo, as taxas de sobrevivência e de readmissão hospitalar dos doentes com ICA.

O objectivo desta dissertação passa por rever os estudos originais sobre os fármacos em fase de investigação no contexto da ICA e procurar evidência que os sustente como uma alternativa ou complemento à abordagem terapêutica actual.

2. MÉTODOS

Foi realizada uma pesquisa sistemática de artigos científicos originais indexados no motor de busca *PubMed* usando as seguintes palavras-chave: a) *acute heart failure*, b) *new pharmacologic therapies*, c) *vasopressin antagonists* d) *renal natriuretic peptides*, e) *adenosine antagonists*, f) *endothelin antagonists*, g) *metabolic modulators*, h) *istaroxime*, i) *cardiac myosin activators* j) *calcium sensitizers*

Crítérios de inclusão: estudos prospectivos, com um grupo de controlo (placebo ou fármaco *standard*) no contexto da ICA; publicados até Junho de 2011. Foram excluídos os artigos não editados em inglês.

3. RESULTADOS

Dos estudos que preenchiam os critérios de inclusão foram encontrados 14 fármacos: Conivaptan e Tolvaptan (antagonistas da vasopressina); BG9719, Tonapofilina, Rolofilina e SLV320 (antagonistas da adenosina); Ularitide, Carperitide e Nesiritide (análogos dos péptidos natriuréticos); Tezosentan (antagonista da endotelina), Istaroxima (modulador do ciclo do cálcio no miócito); Relaxina (modulador metabólico); Levosimendan (sensibilizador do cálcio); Aliskiren (inibidor directo da renina) [tabela 1].

FÁRMACO	MODO DE ACÇÃO
Antagonistas da ADH Conivaptan Tolvaptan	Antagonista não-peptídico do receptor V_1 e V_2 Antagonista não-peptídico do receptor V_2
Antagonistas da Adenosina BG9719 Tonapofilina Rolofilina SLV320	Antagonistas do receptor A_1
Análogos dos Péptidos Natriuréticos Ularitide Carperitide Nesiritide	Análogo sintético da urodilatina Análogo sintético do ANP Forma recombinante do BNP
Antagonistas da ET Tezosentan	Antagonista não-peptídico dos receptores ET_A e ET_B
Modulador do ciclo de cálcio do miócito Istaroxima	Inibidor da Na^+/K^+ ATPase localizada no sarcolema
Modulador metabólico Relaxina	Hormona peptídica
Sensibilizador do cálcio Levosimendan	Ligação à região hidrofóbica do complexo TnC- Ca^{2+}
Inibidores do SRAA Aliskiren	Inibidor directo da renina

Tabela 1 ADH, hormona antidiurética; BNP, péptido natriurético tipo B; ANP, péptido natriurético auricular; ET, endotelina; ATPase, adenosina trifosfatase; Tn, troponina; Ca^{2+} , cálcio; SRAA, sistema renina-angiotensina-aldosterona.

3.1. ANTAGONISTAS DA VASOPRESSINA (ADH)

A ADH promove a retenção de água através da sua interacção com o receptor V_2 , nos túbulos colectores do rim, e induz uma vasoconstrição e uma hipertrofia ventricular actuando através do receptor V_{1a} (Figura 3)^{10, 11}. A diminuição da volemia estimula a produção de ADH com o conseqüente aumento de reabsorção de água. Nos doentes com IC este é um factor limitante na utilização de diuréticos pelo aparecimento de hiponatremia progressiva. Existem dois antagonistas não-peptídicos da ADH: o Conivaptan, um antagonista de ambos os receptores, V_{1a} e V_2 , e o Tolvaptan, um antagonista do receptor V_2 ¹²

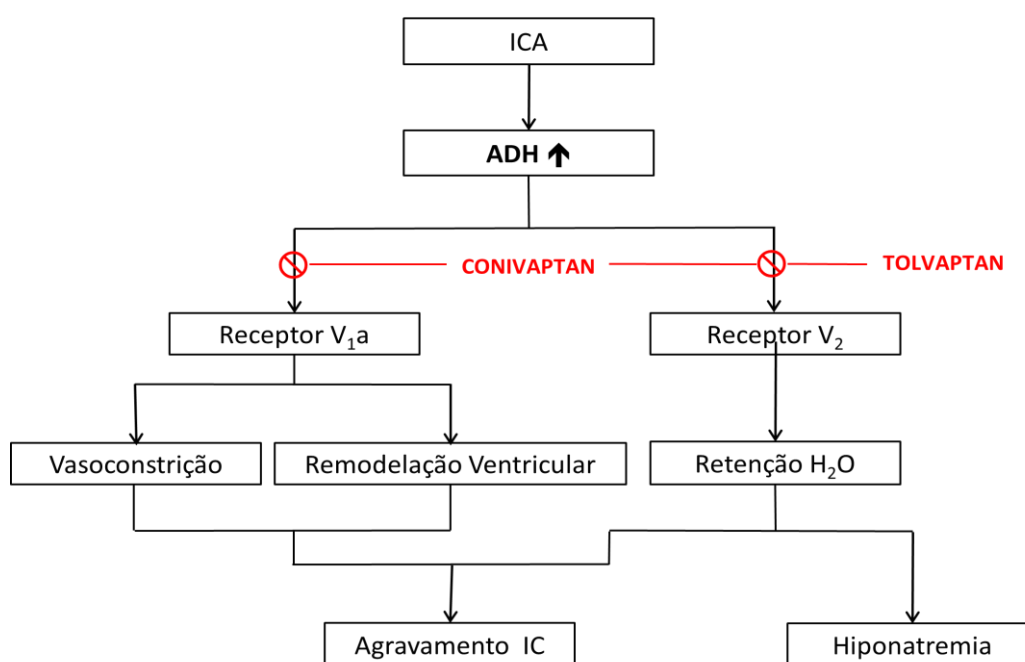


Figura 3. A activação da produção de ADH condiciona hiponatremia e agravamento da IC¹³. H₂O, água; IC, insuficiência cardíaca

3.1.1. CONIVAPTAN

Um estudo realizado em 142 doentes [IC classe III-IV da New York Heart Association (NYHA)] demonstrou que uma dose intravenosa de Conivaptan, comparativamente ao placebo, reduziu significativamente a pressão de oclusão da artéria pulmonar (POAP) e a pressão auricular direita (PAD) ($p < 0.05$) e aumentou significativamente o débito urinário ($p < 0.01$) sem alterar a PA¹⁴. Um outro estudo incluiu 170 doentes que foram aleatoriamente divididos para receber placebo ou

Conivaptan (bólus de 20 mg bólus mais infusões de 40, 80 ou 120mg) ¹⁵. Às 24 horas, todos os grupos que receberam Conivaptan, comparando com o placebo, demonstraram um aumento no débito urinário (DU) ($p < 0.02$). Em ambos os estudos, o Conivaptan não esteve associado a uma alteração da frequência cardíaca (FC).

3.1.2. TOLVAPTAN

Num estudo envolvendo 254 doentes foram avaliados os efeitos hemodinâmicos do Tolvaptan (30, 45 ou 60 mg) ¹⁶. Comparando com o placebo, o Tolvaptan reduziu significativamente o peso corporal no 1º dia de tratamento e esse efeito manteve-se ao longo de todo o estudo ($p < 0.001$); aumentou o volume urinário e diminuiu a osmolaridade da urina ($p < 0.001$); reduziu o edema dos doentes e normalizou a concentração sérica de Na^+ ($[\text{Na}^+]_{\text{sérica}}$) em doentes com hiponatremia, sem produzir alterações na FC, na PA e na concentração sérica de potássio ($[\text{K}^+]_{\text{sérica}}$).

No estudo *The Acute and Chronic Therapeutic Impact of a Vasopressin Antagonist in Congestive Heart Failure* (ACTIV), 319 doentes receberam aleatoriamente Tolvaptan (30, 60 ou 90 mg) ou placebo durante 60 dias ¹⁷. Em todas as doses usadas de Tolvaptan, verificou-se uma redução do peso corporal nas primeiras 24h de tratamento ($p < 0.008$). Mais uma vez, não se verificaram alterações na FC, PA, $[\text{K}^+]_{\text{sérica}}$ ou um agravamento da função renal. Os efeitos laterais mais relatados foram a sede e a boca seca comparativamente ao placebo. Não houve diferenças no estado da IC entre os grupos de Tolvaptan e placebo ($p = 0.88$) após os 60 dias de tratamento.

Com o objectivo de avaliar os efeitos hemodinâmicos e prognósticos do Tolvaptan, foi realizado o estudo *The Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study With Tolvaptan* (EVEREST) ¹⁸. Incluiu 4113 doentes (IC classe III-IV NYHA): aleatoriamente 2072 doentes receberam, nas primeiras 48 horas de internamento, 30 mg de Tolvaptan e 2061 receberam placebo, no mínimo durante 60 dias. Verificou-se uma melhoria na dispneia ($p < 0.001$), na redução do peso corporal ($p < 0.001$) e no aumento $[\text{Na}^+]_{\text{sérica}}$ ($p < 0.001$) no grupo tratado com Tolvaptan mas não houve alterações na taxa de sobrevivência.

Udelson et al. tentaram avaliar os efeitos do Tolvaptan nas mudanças de volume do ventrículo esquerdo (VE) ¹⁹. Aleatoriamente, 120 doentes receberam 30 mg/dia de Tolvaptan e 120 receberam placebo (IC classe II-III NYHA): não se verificou uma redução estatisticamente significativa no volume do VE. Apesar do estudo não estar desenhado para avaliar o prognóstico, verificou-se um efeito significativamente favorável do Tolvaptan na mortalidade e nas readmissões ($p < 0.03$). Num outro estudo

para determinar os efeitos hemodinâmicos do fármaco, 181 doentes (IC classe III-IV NYHA) foram aleatoriamente divididos para receber uma dose de Tolvaptan (15, 30 ou 65mg) ou placebo ²⁰. No grupo do Tolvaptan houve uma redução da POAP, da PAD e da pressão da artéria pulmonar (PAP) (todos com $p < 0.05$) e um aumento do DU ($p < 0.0001$).

CONIVATPAN

Estudo	Doentes	Dose	Comparação	Objectivo	Resultados ¹
Udelson et al. ¹⁴	142 (IC classe III-IV NYHA)	10, 20 ou 40 mg	Placebo	Avaliar os efeitos hemodinâmicos	Redução da POAP, da PAD Aumento do DU
Goldsmith et al. ¹⁵	170	20 mg (B) + 40, 80 ou 120 mg (I)	Placebo	Avaliar os efeitos hemodinâmicos	Aumento do DU

Tabela 2 IC, insuficiência cardíaca; NYHA, New York Heart Association; POAP, pressão de oclusão da artéria pulmonar; PAD, pressão auricular direita; B, bólus; I, infusão;
¹resultados com *p* significativo

TOLVAPTAN

Estudo	Doentes	Dose	Comparação	Objectivo	Resultados ¹
Gheorghide et al ¹⁶	254	30, 45 ou 60mg	Placebo	Avaliar os efeitos hemodinâmicos	Redução do peso corporal Aumento do DU Diminuição da OU Normalizou a [Na ⁺]
ACTIV ¹⁷	319	30, 60, 90mg	Placebo	Avaliar os efeitos hemodinâmicos e prognóstico	Redução do peso corporal
EVEREST ¹⁸	4113 (IC classe III-IV NYHA)	30mg	Placebo	Avaliar os efeitos hemodinâmicos e prognóstico	Melhoria na dispneia Redução do peso corporal Normalizou a [Na ⁺] _{sélica}
Udelson et al ¹⁹	240 (IC classe II-III NYHA)	30mg	Placebo	Determinar mudanças de volume do VE e prognóstico ²	Efeito favorável na mortalidade e nas re-admissões
Udelson et al ³⁰	181 (IC classe III-IV NYHA)	15, 30, 65mg	Placebo	Avaliar os efeitos hemodinâmicos	Redução da POAP, da PAD e da PAP Aumento do DU

Tabela 3 IC, insuficiência cardíaca; NYHA, New York Heart Association; OU, osmolaridade urinária; DU, débito urinário; [Na⁺]_{sélica}, concentração de sódio; VE, ventrículo esquerdo; POAP, pressão de oclusão da artéria pulmonar; PAD, pressão auricular direita; PAP, pressão da artéria pulmonar.

¹ resultados com um *p* significativo

² Inicialmente não estaria previsto avaliar o prognóstico.

3.2. ANTAGONISTAS DA ADENOSINA

A adenosina actua através de 4 diferentes receptores: A_1 , A_{2A} , A_{2B} e A_3 ²¹. A acção nos receptores A_1 , localizados na arteríola aferente e nos túbulos proximais do rim, contribui para a vasoconstrição, para o *feedback* túbulo-glomerular com diminuição da taxa de filtração glomerular (TFG) e para o aumento da reabsorção de sódio²²⁻²⁴ (figura 4). O agravamento da função renal em doentes com IC, é um marcador de doença em fase avançada e constitui um factor de mau prognóstico²⁵⁻²⁷.

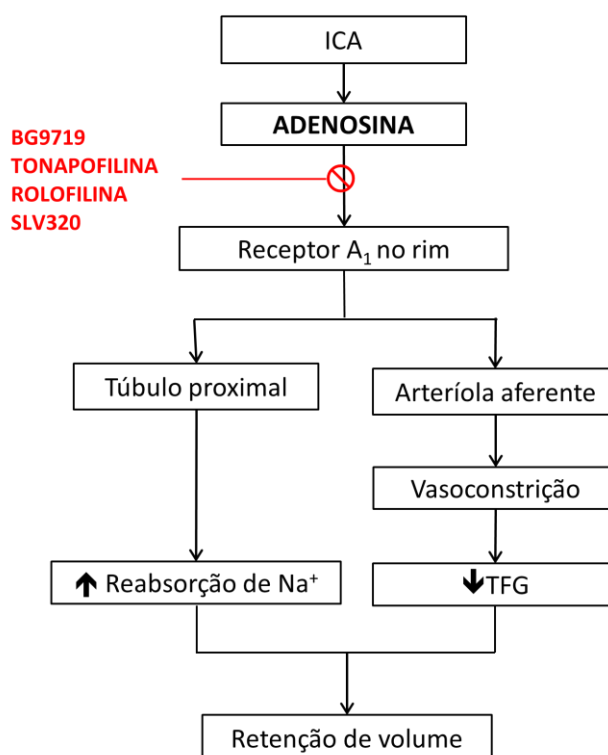


Figura 4 Na IC foram descritos níveis aumentados de adenosina^{28,29}.

3.2.1. BG9719

Um estudo, que inclui 12 doentes (IC classe III-IV NYHA), comparou os efeitos do BG9719, um antagonista do receptor A_1 , com a Furosemida e placebo³⁰. A taxa de filtração glomerular (TFG) foi de 84 ± 23 ml/min/1.73m² duas horas após a administração de placebo, 82 ± 24 ml/min/1.73m² após BG9719 e 63 ± 18 ml/min/1.73m² após a Furosemida ($p < 0.05$). A natriurese foi efectivamente induzida tanto pela Furosemida como pelo BG9719. Um outro estudo de Gottlieb et al. tinha

como objectivo comparar o efeito do BG9719 isolado ou combinado com a Furosemida²⁴. Sessenta e três doentes (IC classe II-IV) receberam num dia placebo ou BG9719 e noutra dia receberam a mesma medicação mais Furosemida. Isoladamente, o BG9719 aumentou o DU, a excreção de sódio e a TFG. O aumento do DU também se verificou quando o BG9719 foi administrado em conjunto com a Furosemida. Apesar de se ter evidenciado um declínio da *clearance* da creatinina (Cl_{Cr}) após a administração isolada de Furosemida, esse declínio não se verificou na terapêutica dupla de Furosemida e BG9719 na presença de uma diurese efectiva.

3.2.2. TONAPOFILINA

Greenber et al. realizaram um estudo com outro antagonista do receptor A₁, a Tonapofilina²⁸. Cinquenta doentes receberam aleatoriamente doses diferentes de Tonapofilina (infusões de 3, 15, 75, ou 225 mg) ou de placebo durante 10 dias. Comparado com o placebo, a Tonapofilina aumentou a excreção de sódio e a natriurese, que se manteve durante os 10 dias de tratamento, sem redução da função renal. Os doentes que receberam as doses de 15, 75 ou 225 mg tiveram uma redução no peso corporal no final do estudo.

Um estudo recente avaliou a farmacocinética e os efeitos hemodinâmicos e renais da Tonapofilina (doses das infusões: 0.03, 0.3, 1.0 ou 3.0 mg/kg) em 33 doentes com ICA³¹. Comparada, com o placebo, a excreção urinária de sódio foi maior em todas as doses de Tonapofilina e doses superiores a 1.0 mg/kg foram bem toleradas. As doses de 0.03 e 0.3mg/kg estiverem associadas a uma redução do peso corporal ($p < 0.05$). Não houve diferenças na Cl_{Cr} e dos parâmetros hemodinâmicos entre os dois grupos.

3.2.3. ROLOFILINA

A Rolofilina (ou KW-3902) é outro antagonista do receptor A₁ e facilita a diurese e a natriurese preservando a função renal em doentes com ICA^{32, 33}. O estudo *Placebo-controlled Randomized study of the selective A₁ adenosine receptor antagonist rolofylline for patients hospitalized with acute heart failure and volume Overload to assess Treatment Effect on Congestion and renal funcTion* (PROTECT) tinha como objectivo avaliar os efeitos hemodinâmicos, na condição clínica e no prognóstico dos doentes aos 60 dias da rolfilina tendo sido realizado em duas fases:

uma fase piloto ²⁵ e uma fase principal ³⁴. Na fase piloto, 301 doentes receberam nas primeiras 24h da admissão hospitalar placebo ou Rolofilina (doses:10, 20 ou 30 mg) além de diuréticos de ansa intravenosos. A creatinina sérica ($Cr_{\text{sérica}}$) aumentou no grupo controlo e manteve-se estável ou teve tendência a descer nos doentes que receberam Rolofilina. Ao 14^o dia essas diferenças absolutas aumentaram com o aumento da dose de Rolofilina ($p=.0030$). O tratamento com 30 mg de Rolofilina esteve associado a uma tendência na redução da mortalidade e readmissões por causas cardiovasculares ou renais aos 60 dias. Na fase principal, 2033 doentes receberam, nas primeiras 24h depois da admissão, Rolofilina (30 mg) ou placebo em infusões de 4 horas, separadas com intervalos de 15 minutos, durante 3 dias. Comparando com o placebo, a Rolofilina não conseguiu mostrar benefícios na clínica e prognóstico dos doentes, incluindo nas taxas de mortalidade e de readmissões aos 60 dias.

O estudo *The Placebo-Controlled Study of the Effects of KW-3902 Injectable Emulsion on Heart Failure Signs and Symptoms, Diuresis, Renal Function, and Clinical Outcomes in Subjects Hospitalized with Worsening Renal Function and Heart Failure Requiring Intravenous Therapy* (REACH UP) tinha como objectivo avaliar os efeitos hemodinâmicos da Rolofilina e a mortalidade e readmissões aos 30 dias ³⁵. Setenta e seis doentes (classes III-IV da NYHA) com agravamento recente da função renal receberam Rolofilina (30 mg) ou placebo em infusões de 4 horas, separadas com intervalos de 15 minutos, durante 3 dias. A Rolofilina não demonstrou benefícios na melhoria dos sintomas da ICA, na mortalidade e na readmissões aos 30 dias. No entanto, a persistência da IR ao 14^o dia teve tendência a ser menor no grupo que tomou Rolofilina comparada com o placebo. Ponikowski et al. realizaram um estudo com 59 doentes para avaliar os efeitos hemodinâmicos da Rolofilina (30mg) comparando com o placebo ³⁶. A Rolofilina produziu um ligeiro decréscimo da PAP média e aumentou a diurese e a natriurese sem comprometer a função renal, antes e depois da administração de um diurético de ansa intravenoso.

3.2.3. SLV320

Estudos sobre o receptor A_1 mostraram que a sua expressão aumentada estava associada a fibrose miocárdica e que o SLV320, um antagonista selectivo do receptor, poderia prevenir essa fibrose ^{37, 38}. Mitrovic et al. realizou um estudo multicêntrico e procurou analisar o efeito do SLV320 no coração e no rim em doentes com IC em comparação com a Furosemida e o placebo²¹. Um total de 111 doentes (IC

classe II-III NYHA) receberam uma infusão durante uma hora de 5, 10 ou 15 mg de SLV320, placebo ou 40 mg de Furosemida. O SLV320 foi bem tolerado e não se observaram graves efeitos laterais. A PA, a FC, a POAP, a PAP média, o DC e a resistência vascular sistêmica (RVS) mantiveram-se inalteradas em qualquer dose de SLV320. A POAP desceu e a resistência vascular sistêmica (RVS) subiu significativamente com a Furosemida ($p=0.04$). As concentrações base da Cistatina C desceram com a administração de 10 mg de SLV320 ($p=0.046$) e aumentaram significativamente com a administração de Furosemida. Comparadas com o placebo, as doses de 10 e 15mg de SLV320 aumentaram significativamente a excreção de sódio e a diurese.

TONAPOFILINA

Estudo	Doentes	Dose	Comparação	Objectivo	Resultados ¹
Greenberg et al ²⁸	50 (IC classe III-IV NYHA)	3,15,75 ou 225 mg	Placebo	Avaliar efeitos na TFG e na natriurese.	Aumento sustentado da natriurese sem redução da função renal Redução no peso corporal (doses de 15,75 e 225mg)
Gottlieb et al ³¹	33	0.03, 0.3, 1.0, 3.0 mg/kg	Placebo	Avaliar os efeitos hemodinâmicos e na natriurese	Aumento sustentado da natriurese sem redução da função renal Redução no peso corporal (doses de 0.03 e 0.3 mg/kg)

Tabela 4 IC, insuficiência cardíaca; NYHA, New York Heart Association; TFG, taxa de filtração glomerular

¹ resultados com um *p* significativo

ROLOFILINA

Estudo	Doentes	Dose	Comparação	Objectivo	Resultados ¹
PROTECT ^{25, 34}	<i>Pilot phase:</i> 301 <i>Main phase:</i> 2033 doentes com ICA	10, 20 ou 30mg 30mg	Placebo	Avaliar os efeitos hemodinâmicos, na condição clínica e prognóstico aos 60 dias	Melhoria da dispneia; a creatinina _{plasmática} manteve-se estável e a dose de 30mg esteve associado a uma redução da mortalidade e re-admissões aos 60 dias ² . Não mostrou benefícios na melhoria da condição clínica e a mortalidade e re-admissões foram similares nos dois grupos
REACH UP ³⁵	76 (IC classe III-IV NYHA)	30mg	Placebo	Avaliar os efeitos hemodinâmicos e no prognóstico aos 30 dias	Não houve benefícios na melhoria dos sintomas da ICA, na mortalidade e na re-hospitalizações aos 30 dias A recuperação da função renal foi tendencialmente maior ²

Tabela 5 ICA, insuficiência cardíaca aguda; NYHA, New York Heart Association;

¹ resultados com um *p* significativo

² não foi estatisticamente significativo, mas verificou-se uma tendência.

BG9719

Estudo	Doentes	Dose	Comparação	Objectivo	Resultados ¹
Gottlieb et al ³⁰	12 (IC classe III-IV NYHA)	1mg/kg	Placebo e Furosemida (40mg)	Avaliar efeitos na TFG e na natriurese	Tanto a Furosemida como o BG9719 aumentaram a natriurese, mas só a Furosemida diminuiu a TFG
Gottlieb et al ³⁴	63 (IC classe II-IV NYHA)	Dose de forma a manter a [BG9719] _{sérica} de 0.1, 0.75, ou 2.5 ug/mL	Placebo	Avaliar efeitos na TFG e na natriurese (isolado e combinado com a Furosemida)	Aumento do DU, da natriurese e da TFG quando administrado sozinho. Não houve declínio da TFG quando administrado com a Furosemida

Tabela 6 IC, insuficiência cardíaca; NYHA, New York Heart Association; [BG9719]_{sérica}, concentração sérica de BG9719; DU, débito urinário; TFG, taxa de filtração glomerular.
¹ resultados com um *p* significativo

3.3. ANÁLOGOS DOS PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS (PN)

O péptido natriurético auricular (ANP), o péptido natriurético tipo B (BNP), o péptido natriurético tipo C (CNP) e a Urodilatina, têm um papel importante na regulação do balanço de sódio e água em resposta ao aumento do volume sanguíneo e do sódio (figura 5).

Devido à capacidade dos NP em restaurar a homeostasia e o balanço hemodinâmico, formas recombinantes ou sintéticas destes péptidos têm sido estudadas no tratamento da ICA.

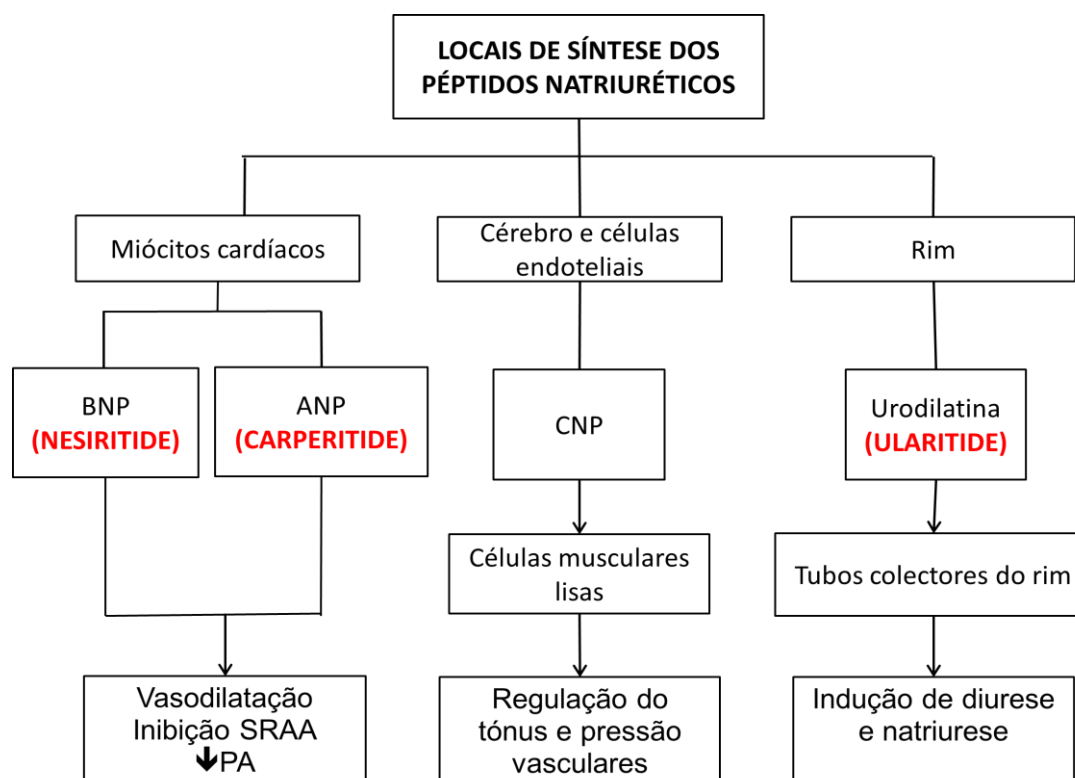


Figura 5 O ANP e o BNP produzidos nos miócitos cardíacos, em resposta ao estiramento das paredes cardíacas, causam vasodilatação, inibição do SRAA e redução da PA sem, contudo, afectar o volume vascular. A sua acção demora algumas horas a iniciar-se uma vez que exige a tradução do RNA mensageiro dos NP para formar a proteína. O CNP, produzido no cérebro e nas células endoteliais, actua a nível das células musculares lisas vasculares regulando o tónus e a pressão vasculares. A urodilatina é produzida no rim e actua de forma parácrina nos tubos colectores reduzindo a reabsorção de sódio³⁹.

3.3.1. ULARITIDE

O papel do Ularitide no tratamento da ICA foi estudado nos ensaios *Safety and*

Efficacy of an Intravenous Placebo-Controlled Randomised Infusion of Ularitide in a Prospective Double-Blind Study in Patients with Symptomatic Decompensated Chronic Heart Failure (SIRIUS) I⁴⁰ e SIRIUS II⁴¹. No SIRIUS I, 24 doentes (IC classe II-IV NYHA) receberam Ularitide (7.5, 15 ou 30 ng/kg/min) ou placebo em infusões ao longo de 24h. Comparando com os valores médios de base, o Ularitide reduziu a POAP, a PAD e melhorou a dispneia nas doses de 15 e 30ng/kg/min ($p<0.05$). Às 24 horas, as mesmas doses de Ularitide reduziram em 40% a 45% os níveis de pro-BNP. Durante a infusão de Ularitide, 3 doentes tiveram um episódio de hipotensão transitória assintomática que resolveu espontaneamente ou com a interrupção da infusão. No estudo SIRIUS II, 221 doentes receberam placebo ou Ularitide (doses de 7.5,15 ou 30 ng/kg/min em infusões de 24h): o Ularitide demonstrou uma redução significativa na POAP e melhorou o *score* da dispneia dos doentes em todas as doses; reduziu ainda a RVS e aumentou o DC significativamente nas doses 15 e 30 ng/kg/min. Às 24 horas, as infusões de Ularitide de 15 ng/kg/min reduziram os níveis de BUN ($p<0.05$). A PAS baixou de forma dose-dependente e o efeito lateral mais verificado foi a hipotensão.

Actualmente está em curso um estudo, de fase III, duplamente cego e controlado com placebo (The Ularitide Global Evaluation in Acute Decompensated Heart Failure - URGENT) com 3000 doentes que tem como objectivo estudar os efeitos do Ularitide em doentes internados com ICA e avaliar a mortalidade e morbidade intra e pós-hospitalar para tentar definir o papel do Ularitide no tratamento da ICA⁴².

3.3.2. CARPERITIDE

O Carperitide é um sintético do ANP e foi aprovado em 1995, no Japão, para o tratamento da ICA⁴³.

Hata et al realizaram um estudo que incluía 49 doentes (IC classe III-IV NYHA) com o objectivo de avaliar os efeitos hemodinâmicos e o prognóstico a longo prazo do tratamento com Carperitide (doses de 0.01 a 0.05 μ g/kg/min, em infusões intravenosas contínuas por 48-72h durante 4 dias)⁴⁴. O uso de antagonistas da aldosterona foi proibida nos dois grupos. Comparando com o placebo, verificaram-se significativos aumentos dos valores de ANP e do GMP cíclico e redução no valor da proteína de ligação dos ácidos gordos no coração (H-FABP) sugerindo uma inibição no dano da membrana celular do miócito cardíaco. Por outro lado, não houve diferenças significativas nos valores séricos do BNP, da troponina T e da creatinina. Durante o follow-up de 18 meses verificou-se uma redução significativa na mortalidade e

readmissões no grupo que recebeu Carperitide ($p=0.0359$).

3.3.3. NESIRITIDE

O Nesiritide é um recombinante sintético do BNP e em 2001, foi aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) mas continua por ser aprovado pela *European Medicines Agency* (EMA).

Marcus et al. realizaram um estudo para avaliar os efeitos hemodinâmicos do Nesiritide (0.003, 0.01, 0.03, ou 0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) em 29 doentes comparando com o placebo: verificou-se uma redução da PAP média, da POAP, da PAD média e da PA média e uma aumento do DC no grupo que recebeu Nesiritide ($p<0.01$). Também se verificou um aumento do DU e da excreção de sódio significativos ($p<0.05$)⁴⁵. Outro estudo, com o mesmo objectivo, incluiu 103 doentes (IC classe III-IV NYHA) e verificou-se que o Nesiritide (0.015, 0.03, ou 0.06 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) comparativamente ao placebo reduziu significativamente a POAP, a RVS e aumentou o DC. Os efeitos foram evidentes uma hora após as infusões⁴⁶. Colucci et al. verificaram que as infusões de Nesiritide reduziram a POAP ($p<0.001$) e resultaram em melhoria da dispneia e da fadiga ($p<0.001$) comparativamente ao placebo⁴⁷.

Burguer et al comparou os efeitos do Nesiritide com a Dobutamina e verificou que a incidência de arritmias era significativamente menor nos grupos que recebiam Nesiritide^{48, 49}.

Com o objectivo de comparar os efeitos clínicos e hemodinâmicos do Nesiritide e da nitroglicerina, foi realizado o estudo multicêntrico *The Vasodilatation in the Management of Acute Congestive Heart Failure* (VMAC): 489 doentes foram aleatoriamente divididos para receberem Nesiritide, Nitroglicerina ou placebo. O Nesiritide reduziu significativamente a POAP ($p<0.001$ vs placebo; $p=0.03$ vs nitroglicerina)⁵⁰. O Nesiritide melhorou significativamente a dispneia comparado com o placebo ($p=0.03$), mas não houve diferença comparado com a nitroglicerina. Não se verificou uma diferença significativa na taxa de mortalidade aos 6 meses no grupo do Nesiritide vs Nitroglicerina. Elkayam et al. verificou que a redução da POAP era mais sustentada com o Nesiritide do que com a nitroglicerina⁵¹. Por outro lado, Chow et al. demonstrou que a nitroglicerina e o Nesiritide produziam efeitos hemodinâmicos similares⁵².

Um estudo multicêntrico [*Prospective Randomized Outcomes Study of Acutely Decompensated Congestive Heart Failure Treated Initially with Natreacor* (PROACTION)] procurou avaliar a segurança e eficácia do tratamento com Nesiritide

nos doentes com ICA (n=119)⁵³. Comparando com o grupo controlo, o grupo do Nesiritide apresentou menos readmissões aos 30 dias (p=0,058) e menor duração do internamento (p=0,032). Miller et al., num outro estudo, não verificaram uma diminuição das readmissões aos 30 dias⁵⁴

O estudo *Follow-Up Serial Infusions of Nesiritide I* (FUSION I) foi desenhado para avaliar a segurança e a tolerância do Nesiritide (doses de 0.005 ou 0,01 µg/kg/min por semana durante 12 semanas) e incluiu 210 doentes⁵⁵. Comparando com o placebo, o grupo que recebeu Nesiritide apresentou uma redução das concentrações da aldosterona e da endotelina-1 e não houve evidência de estar relacionado com um agravamento da função renal. Os efeitos laterais e a melhoria de qualidade de vida foram semelhantes nos dois grupos. Relativamente ao prognóstico, não houve uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos. O segundo *Follow-Up Serial Infusions of Nesiritide* (FUSION II) incluiu 911 doentes (IC classes III-IV) para receber Nesiritide (2 µg/kg bolus mais 0.01 µg/kg/min durante 4 a 6 horas) ou placebo uma ou duas vezes por semana durante 12 semanas⁵⁶: não houve diferenças significativas na taxa da mortalidade ou de readmissões. No entanto, verificou-se um aumento menor da Cr_{sérica} no grupo que recebeu Nesiritide (p=0.046). Os efeitos laterais foram semelhantes nos dois grupos tendo-se registado um maior número de casos de hipotensão no grupo do Nesiritide. Assim, nestes estudos infusões de Nesiritide não demonstraram um efeito clínico benéfico em doentes com IC avançada.

Alguns estudos associaram o Nesiritide a um risco significativamente maior de agravamento da função renal e de influenciar negativamente a mortalidade após o tratamento em comparação com a terapêutica com diuréticos e vasodilatadores^{47, 50, 53}. De modo a avaliar o efeito do Nesiritide na função renal em doentes com ICA e com disfunção renal, foi realizado o estudo *B-Type Natriuretic Peptide in Cardiorenal Decompensation Syndrome* (BNP-CARDS) que incluiu 75 doentes que receberem Nesiritide (0.01 µg/kg/min com ou sem um bólus de 2µg/kg) ou placebo durante 48h⁵⁷. Os resultados mostraram que não houve diferenças significativas no aumento da Cr_{sérica}, no declínio da função renal, na alteração do peso ou nas taxas de mortalidade e readmissão hospitalar aos 30 dias entre os dois grupos. Os resultados deste estudo mostraram então que a administração de Nesiritide não resultou num agravamento da função renal.

O estudo *Acute Study of Clinical Effectiveness of Nesiritide in Subjects With Decompensated Heart Failure* (ASCEND-HF) ocorreu entre 2007 e 2010 e incluiu 7141 doentes (IC classe III-IV NYHA)⁵⁸. O objectivo era avaliar se o Nesiritide (bólus de 2 µg/kg mais infusão de 0.01 µg/kg/min durante 7 dias) melhorava eficazmente e com

segurança a dispneia e as taxas de mortalidade e readmissões. Os resultados mostraram que apesar de se verificar uma melhoria da dispneia, o Nesiritide não reduziu as taxas de re-dmissões nem de mortalidade aos 30 dias. Por outro lado, também não se verificou um agravamento da função renal.

As *guidelines* da *European Society of Cardiology* (ESC) sobre o diagnóstico e tratamento da ICA indicam que o uso do Nesiritide está indicado em casos de congestão pulmonar e PA > 90 mmHg com um bólus inicial de 2µg/kg (opcional) e infusões seguintes de 0.015-0.03µg/kg/min. A PA deve ser monitorizada e a associação com outros vasodilatadores não é recomendada (nível de recomendação I, nível de evidência B).⁵⁹.

ULARITIDE

Estudo	Doentes	Dose	Comparação	Objectivo	Resultados ¹
SIRIUS I ⁴⁰	24 (IC classe II-IV NYHA)	7.5, 15 ou 30 ng/kg/min	Placebo	Avaliar a eficácia e segurança	Redução da POAP, da PAD e do pro-BNP de 40-45% (doses de 15 e 30 ng/kg/min) Melhoria da dispneia
SIRIUS II ⁴¹	221 com IC	7.5, 15 ou 30 ng/kg/min	Placebo	Avaliar a eficácia e segurança	Redução da POAP, da RVS, dos níveis do BUN e aumento da DC (doses de 15 e 30 ng/kg/min) Melhoria da dispneia

Tabela 7 IC, insuficiência cardíaca; NYHA, New York Heart Association; POAP, pressão de oclusão da artéria pulmonar; PAD, pressão da aurícula direita, BNP, péptido natriurético tipo B; RVS, resistência vascular sistémica, BUN, *blood urea nitrogen*; DC, débito cardíaco

¹ resultados com um *p* significativo

CARPERITIDE

Estudo	Doentes	Dose	Comparação	Objectivo	Resultados ¹
Hata et al ⁴⁴	49 (IC classe III-IV NYHA)	0.01-0.05µg/kg/min	Placebo	Avaliar o efeito hemodinâmicos e no prognóstico a longo prazo	Aumento dos valores de ANP e GMPc redução da H-FABP Redução da mortalidade e readmissões aos 18 meses

Tabela 8 IC, insuficiência cardíaca; NYHA, New York Heart Association; POAP, pressão de oclusão da artéria pulmonar; PAD, pressão da aurícula direita, BNP, péptido natriurético tipo B; RVS, resistência vascular sistémica, BUN, *blood urea nitrogen*; DC, débito cardíaco; DU, débito urinário; H-FABP, proteína de ligação dos ácidos gordos no coração

¹ resultados com um *p* significativo

NESIRITIDE

Estudo	Doentes	Dose	Comparação	Objectivo	Resultados ¹
Marcus et al ⁴⁵	29 (IC classe II-IV NYHA)	0.003, 0.01, 0.03, ou 0.1 µg/kg/min	Placebo	Avaliar os efeitos hemodinâmicos	Redução da PAP média, da POAP, da PAD média e da PA média e uma aumento do DC, do DU e da excreção de sódio
Mills et al ⁴⁶	103 (IC classe III-IV NYHA)	0.015, 0.03, ou 0.06 µ/kg/min	Placebo	Avaliar os efeitos hemodinâmicos	Redução da POAP, da RVS e aumento do DC.
Colucci et al ⁴⁹	127 (IC classe III-IV NYHA)	0.015 ou 0.03 µg/kg/min	Placebo	Avaliar os efeitos hemodinâmicos	Redução da POAP e melhoria da dispneia e da fadiga
VMAC ⁵⁰	489 (IC classe III-IV NYHA)	2µg/kg (B) + 0.01µg/kg/min (I)	Placebo e nitroglicerina	Avaliar os efeitos hemodinâmicos	Redução da POAP (em relação ao placebo e nitroglicerina) Melhoria da dispneia (em relação ao placebo)
FUSION I ⁵⁵	210 com ICA (classe IV da NYHA)	0.005 ou 0.01µg/kg/min	Placebo	Avaliar a segurança e tolerância	Redução dos níveis de aldosterona e ET-1
PROACTION ⁵³	237 com ICA	2µg/kg/min(B)+0.01µg/kg/min (I)	Placebo	Avaliar prognóstico	Menos re-admissões aos 30 dias e menor duração do internamento
BNP-CARDS ⁵⁷	75 com ICA	0.01µg/kg/min (I) com ou sem B de 2µg/kg	Placebo	Avaliar efeitos na função renal e prognóstico	Sem diferenças no aumento da Cr _{sérica} e declínio da função renal Sem diferenças na taxa de mortalidade e re-admissões aos 30 dias

Estudo	Doentes	Dose	Comparação	Objectivo	Resultados ¹
FUSION II ⁵⁶	911 (classes III-IV da NYHA)	2µg/kg (B) + 0.01µg/kg/min (I)	Placebo	Avaliar a segurança, tolerância e definir uma dose-ótima Avaliar prognóstico	Menor aumento na Cr _{sérica} Sem diferenças na taxa de mortalidade e re-hospitalizações por causas cardiovasculares ou renais.
ASCEND-HF ⁵⁸	7141 (IC classe III-IV NYHA)	2 µg/kg (B) + 0.01 µg/kg/min	Placebo	Avaliar o efeito na sintomatologia dos doentes e no prognóstico	Melhoria da dispneia Não reduziu as taxas de re-admissões nem de mortalidade aos 30 dias. Não se verificou um agravamento da função renal.

Tabela 9 B, bólus; I, infusão; IC, insuficiência cardíaca; NYHA, New York Heart Association; POAP, pressão de oclusão da artéria pulmonar; PA, pressão arterial; PAP, pressão artéria pulmonar; PAD, pressão da aurícula direita; RVS, resistência vascular sistémica; ET-1, endotelina 1; DC, débito cardíaco; DU, débito urinário; Cr, creatinina
¹ resultados com um *p* significativo

3.4. ANTAGONISTA DA ENDOTELINA

A endotelina(ET)-1 é um péptido com 21 aminoácidos sintetizado pelo tecido cardíaco em resposta ao *stress* cardiovascular e actua através da sua ligação a dois receptores: o ET_A e o ET_B (figura 6). Os níveis de ET-1 estão aumentados na ICA e estão relacionado a um prognóstico clínico desfavorável⁶⁰⁻⁶².

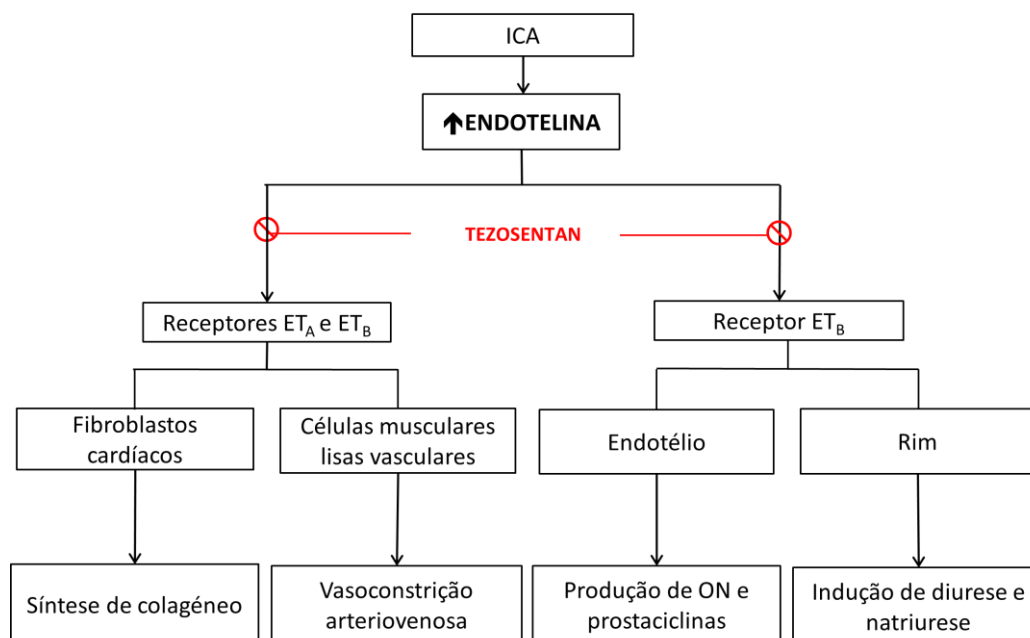


Figura 6 A ET-1 apresenta um potente efeito vasoconstritor arterial e venoso através da acção predominante nos receptores ET_A das células musculares lisas vasculares⁶³⁻⁶⁵. Os receptores ET_B no endotélio medeiam a vasoconstrição com a produção de óxido nítrico e prostaciclina^{66, 67}; e nos túbulos renais induzem diurese e natriurese^{68, 69}. Nos fibroblastos cardíacos a ET-1 exerce o seu efeito através de ambos os receptores, com conseqüente síntese de colagéneo^{70, 71}.

Pode argumentar-se a favor e contra o antagonismo de ambos os receptores ou só do receptor ET_A: por um lado bloquear apenas o receptor ET_A não faria perder o efeito vasodilatador, natriurético e diurético da activação dos receptores ET_B; por outro, bloquear ambos os receptores poderia ser benéfico porque se alterava a acção da ET1 na produção de colagéneo⁷².

3.4.1. TEZOSENTAN

O Tezosentan é um antagonista de ambos os receptores e possui um tempo de semi-vida curto (≈ 10 minutos), um início de acção rápido e é possível a sua administração intravenosa pois é solúvel em água ⁷³.

Um dos primeiros estudos sobre o Tezosentan tentou determinar a sua dose efectiva, os seus efeitos hemodinâmicos e a sua tolerância 38 (IC classe III da NYHA)⁷⁴. Doses de 5, 20, 50 e 100 mg/h foram utilizadas de forma ascendente e os IECAs e os diuréticos foram proibidos 24 horas antes do estudo. Após as 4 h de infusão e comparando com o placebo, o Tezosentan produziu um significativo aumento no DC ($p=0.0001$) e uma significativa redução nas RVS e resistência vascular pulmonar (RVP) ($p\leq 0.01$) sem alterar a FC. Estas alterações foram dose-dependentes (melhor efeito nas doses de 20 e 50 mg) e o fármaco foi bem tolerado. Um outro estudo foi realizado para avaliar o bloqueio do sistema da ET em 61 doentes (IC classe III e IV da NYHA) ⁷⁵: comparado com o placebo, o Tezosentan causou mais aumento no DC e uma redução na POAP e nas RVS e RVP, de forma dose-dependente, sem alteração da FC. Não houve episódios de taquicardia ou hipotensão sugerindo que o Tezosentan foi bem tolerado. Cotter et al. estudaram o Tezosentan (5,20,50 e 100 mg/h) em 38 doentes (classe III da NYHA)⁷⁶. Comparando com o placebo, o Tezosentan reduziu de forma dose-dependente a RVS e aumentou o DC, com uma ligeira redução na PAM. Os autores sugeriram que uma descida da RVS sem uma diminuição paralela da PAM poderá reduzir os episódios de hipotensão e dar um papel terapêutico importante ao Tezosentan na abordagem da ICA.

O *Randomized Intravenous Tezosentan* (RITZ) foi um programa que consistiu em 4 estudos (RITZ-1, RITZ-2, RITZ-4 e RITZ-5). O objectivo do RITZ-1 era avaliar o efeito do Tezosentan na dispneia, no tempo de agravamento da IC e na taxa de mortalidade dos doentes com ICA ⁷⁷. Um total de 699 doentes receberam Tezosentan (dose: 50mg/h) ou placebo. O Tezosentan não mostrou vantagem relativamente ao placebo na melhoria da dispneia ou no tempo de agravamento dos sintomas e da morte nas primeiras 24h, mas mostrou uma maior incidência de efeitos laterais (hipotensão, náuseas, dor de cabeça, tonturas e agravamento da função renal). No RITZ-2 procurou investigar-se a eficácia e segurança do Tezosentan ⁷⁸ e incluiu 292 doentes. Às 6 horas, comparando com o placebo, o Tezosentan (50 ou 100 mg) aumentou significativamente o DC e diminuiu a POAP. Este efeito manteve-se durante o resto da infusão e assim que o tratamento terminou. Melhorias na dispneia e menor risco de agravamento clínico dos doentes às 24 horas foram observados no grupo do

Tezosentan. Os efeitos laterais (dor de cabeça, hipotensão assintomática, agravamento da função renal, náuseas e vômitos) foram mais frequentes nos doentes que receberam Tezosentan e foram dose-dependentes, sugerindo que a dose-ótima seria menor que 50mg/h. O RITZ-4 procurou avaliar os efeitos na mortalidade, agravamento da IC e num enfarte *de novo* do Tezosentan em doentes com ICA num contexto de Síndrome Coronário Agudo⁷⁹. Foram incluídos 193 doentes e comparando com o placebo, o Tezosentan (25 mg durante uma hora e depois 50 mg/h até perfazer 48 horas de tratamento) não registou diferenças significativas nos objectivos propostos. O RITZ-5 avaliou o efeito do Tezosentan (doses 50 ou 100 mg/h) com a terapêutica usada na abordagem do edema agudo do pulmão⁸⁰. Não se verificaram diferenças significativas entre os dois grupos na mudança da saturação de oxigénio e o Tezosentan não foi efectivo na melhoria do edema agudo do pulmão. A dose de 100mg/h do Tezosentan esteve associado a um maior número de efeitos laterais, enquanto que a dose de 50mg/h esteve associado a menos episódios adversos comparando com o placebo.

O estudo *Value of Endothelin Receptor Inhibition with Tezosentan in Acute heart failure Study* (VERITAS 1 e VERITAS 2) procurou determinar se o Tezosentan melhorava o prognóstico clínico e os sintomas dos doentes com ICA, mas utilizando baixas doses (5 mg/h durante 30 minutos, seguido de 1mg/h durante 24-72 h)⁸¹. Incluiu 1760 doentes (IC classe IV NYHA) e comparando com o placebo, no grupo do Tezosentan verificaram-se reduções significativas na POAP, RVS e RVP aumento no DC às 3, 6 e 24 h. No entanto, não se verificaram melhorias significativa da dispneia, da mortalidade e do agravamento da IC. O efeito lateral mais frequente no grupo do Tezosentan foi a hipotensão.

TEZOSENTAN

Estudo	Doentes	Dose	Comparação	Objectivo	Resultados ¹
Schalcher et al ⁷⁴	38 (IC classe III NYHA)	Doses crescentes: 5,20,50 e 100 mg/h	Placebo	Determinar dose efectiva e avaliar os efeitos hemodinâmicos e tolerância	Redução da RVP e da RVS Aumento do DC Alterações dose-dependente
Torre-Amione et al ⁷⁵	61 com IC (IC classe III-IV NYHA)	Doses crescentes: 5,20,50 e 100 mg/h	Placebo	Avaliar os efeitos hemodinâmicos	Redução da POAP, da RVP e da RVS Aumento do débito cardíaco Alterações dose-dependente
Cotter et al ⁷⁶	38 (IC classe III NYHA)	Doses crescentes: 5,20,50 e 100 mg/h	Placebo	Avaliar os efeitos hemodinâmicos	Redução da POAP e da PAM Aumento do débito cardíaco Alterações dose-dependente
RITZ-1 ⁷⁷	669	50 mg/h	Placebo	Avaliar os efeitos na dispneia, agravamento da IC e mortalidade	Não mostrou vantagem relativamente ao placebo
RITZ-2 ⁷⁸	292	50-100mg/d	Placebo	Avaliar os efeitos hemodinâmicos e os efeitos na dispneia, agravamento da IC	Redução da POAP Aumento do DC Melhorias na dispneia Risco menor de agravamento da IC
RITZ-4 ⁷⁹	193 (em contexto de SCA)	25 mg (B) + 50mg/h (I) até perfazer 48h de tratamento	Placebo	Em contexto de SCA: avaliar os efeitos na mortalidade, agravamento da IC e num enfarte <i>de novo</i>	Não houve diferenças significativas para o placebo

Estudo	Doentes	Dose	Comparação	Objectivo	Resultados ¹
RITZ-5 ⁸⁰	84 (em contexto EAP)	50-100mg/h	Placebo	Avaliar o efeito do Tezosentan adicionado à terapêutica <i>standard</i> do EAP	Não diferenças significativas na melhoria da SatO ₂
VERITAS1/2 ⁸¹	1760 (só 82% foram incluídos; IC classe IV NYHA)	5mg (B) + 1mg/h (I)	Placebo	Avaliar efeitos na sintomatologia e no prognóstico	Redução da POAP, da RVP e da RVS Aumento do DC Não houve diferenças significativas na melhoria da sintomatologia e no prognóstico

Tabela 10 B, bólus; I, infusão; IC, insuficiência cardíaca; NYHA, New York Heart Association; POAP, pressão de oclusão da artéria pulmonar; PAM, pressão arterial média; RVS, resistência vascular sistémica; DC, débito cardíaco; DU, débito urinário;

¹ resultados com um *p* significativo

3.5. MODULADOR DO CICLO DE CÁLCIO (Ca^{2+}) DO MIÓCITO

O ciclo do cálcio tem um papel central na função do miocárdio (figura 7).

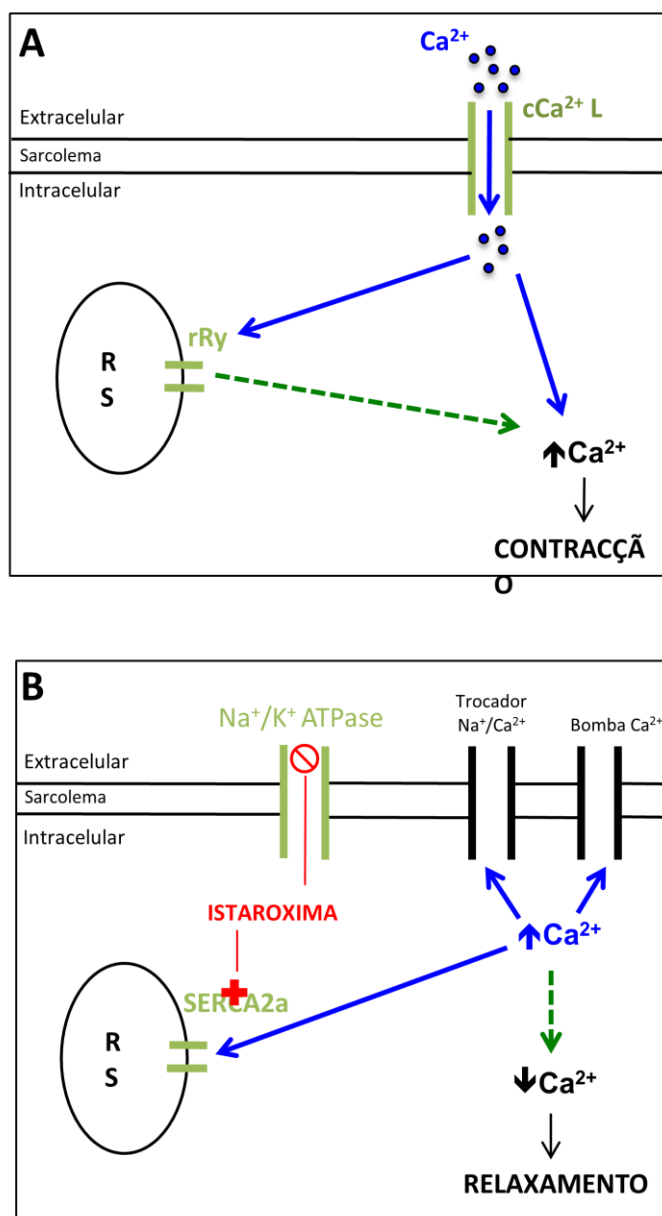


Figura 7 - Fluxo de Ca^{2+} no miócito **A)** A liberação do Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático (RS) é desencadeado pela corrente de Ca^{2+} que se gera na célula através dos canais L-Ca^{2+} (cCa^{2+}L) no sarcolema. Isto implica que uma pequena quantidade de Ca^{2+} que entra na célula através dos canais L-Ca^{2+} sensibilize os canais de Ca^{2+} do RS, através dos receptores da rianodina (rRy), que por sua vez se abrem e libertem mais Ca^{2+} para o citosol, levando à contração das miofibrilhas^{82, 83}; **B)** O relaxamento do miócito acontece com o retorno do Ca^{2+} para o RS devido à ação da *sarcoendoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase* (SERCA) 2a^{84, 85}. Alterações neste ciclo têm um papel central na patofisiologia da IC⁸⁶.

A alta concentração de Ca^{2+} livre no citosol activa a *sarcoendoplasmic reticulum* Ca^{2+} -ATPase (SERCA) 2a e a proteína fosfolamban, inibindo-a⁸⁷. Em miócitos de corações insuficientes, observam-se dois processos: 1) uma diminuição da capacidade do RS em bombear Ca^{2+} devido a uma expressão diminuída da SERCA2a e a uma inibição aumentada do fosfolamban⁸⁷⁻⁸⁹; 2) uma saída de Ca^{2+} do RS durante a diástole através da acção da rianodina que está hiperfosforilada^{90,91}. O Ca^{2+} que não volta ao RS devido à menor actividade da SERCA2a faz com que haja um aumento da expressão e actividade do trocador $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ levando a uma diminuição do Ca^{2+} dentro da célula e a um aumento do Na^+ . Este processo leva a uma diminuição de Ca^{2+} na sístole seguinte (disfunção sistólica) e a um relaxamento inadequado do coração com um risco aumento de arritmias ventriculares devido à despolarização provocada pela entrada de Na^+ na célula (disfunção diastólica). O aumento da actividade da SERCA2a melhora as funções diastólica e sistólica no coração insuficiente⁹².

3.5.1 ISTAROXIMA

A Istaroxima apresenta propriedades inotrópicas e lusitrópicas positivas⁹³. Inibe a bomba Na^+/K^+ ATPase e consequentemente diminui o efeito do trocador $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ levando a um aumento do Ca^{2+} no citosol. Aumenta também a actividade da SERCA2a levando a um aumento do retorno do Ca^{2+} para o RS, durante a diástole, promovendo o relaxamento miocárdica com um efeito arritmogénico reduzido⁹⁴⁻⁹⁷. Estes dois efeitos são independentes⁹⁸.

De forma a avaliar os efeitos hemodinâmicos e neurohormonais do istaroxime foi realizado o estudo *The ongoing Haemodynamic Effects of Istaroxime, a Novel Lusitropic Agent, in Patients with Left Ventricular Systolic Dysfunction Hospitalized with Exacerbation of Chronic Heart Failure* (HORIZON-HF) e incluiu 130 doentes (IC classe II-III NYHA)⁹⁹. As doses de Istaroxima usadas foram 0.5, 1.0 ou 1.5 lg/kg/min: comparando com o placebo houve uma redução significativa da POAP, do volume diastólico final do VE e da FC e aumentos da pressão arterial sistólica e do DC. Não houve diferenças significativas na fracção de ejeção do VE e na redução do BNP e da troponina I. O efeitos laterais mais registados foram gastrointestinais e o fármaco mostrou um curto tempo de semi-vida (<1h)

3.6 MODULADOR METABÓLICO

3.6.1. RELAXINA

A Relaxina, descoberta em 1926, é uma hormona produzida pelo corpo lúteo e a sua concentração aumentada no 1º trimestre de gravidez coincide com a vasodilatação sistémica e aumento da função renal na grávida ¹⁰⁰. A Relaxina apresenta uma estrutura similar à da insulina, mas têm propriedades biológicas diferentes (figura 8) ¹⁰¹.

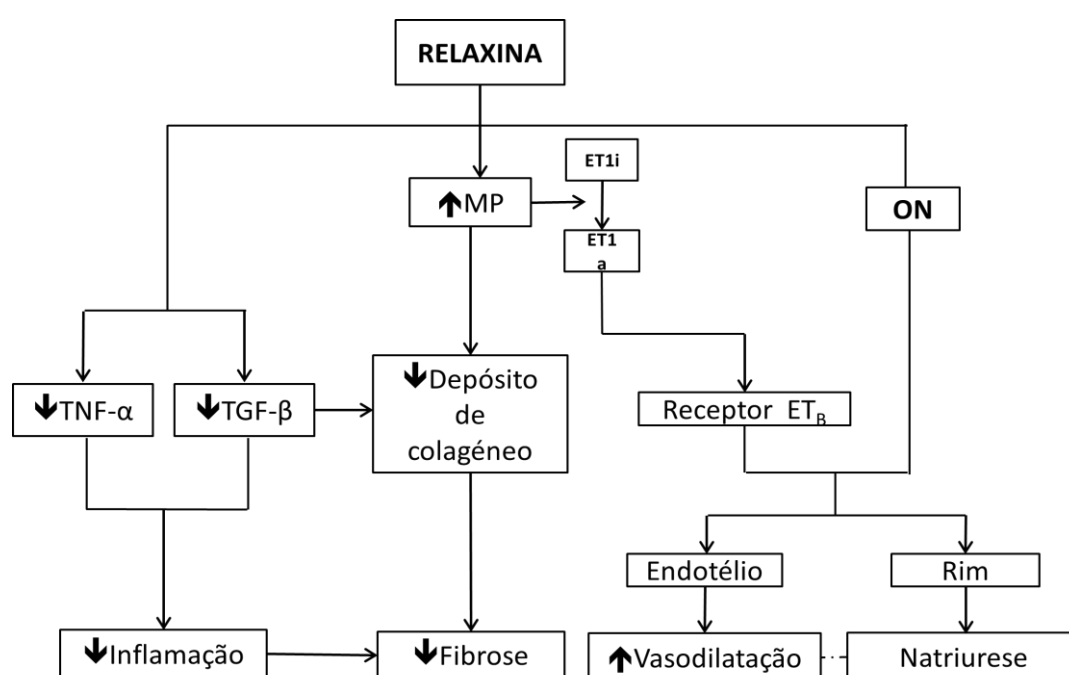


Figura 8 A Relaxina actua indirectamente a nível renal e sistémico através do oxido nítrico (ON) e estimula as metaloproteinases (MP) que convertem a endotelina na sua forma activa [ET_{1i}⇒ET_{1a}] que actua no receptor da endotelina-B (ET_B) ¹⁰²⁻¹⁰⁴. Inibe a acção dos neutrófilos em órgãos lesionados e diminui a produção do factor de necrose tumoral (TNF)- α e do factor de crescimento (TGF) β tendo um efeito anti-inflamatório ^{105, 106}; Apresenta ainda um efeito antifibrótico cardíaco, renal e pulmonar ¹⁰⁷⁻¹¹⁰.

Em doentes com IC a expressão do gene da Relaxina parece estar aumentada ¹¹¹.

O *Preliminary Study RELAX in Acute Heart Failure* (Pre-RELAX-AHF) incluiu 229 doentes e tinha como objectivo avaliar os efeitos da Relaxina (dose 10, 30,10 ou 250 μ g/kg/dia): 1) no alívio da dispneia; 2) no agravamento da IC ao 5º dia; 3) no agravamento da função renal ao 5º dia e na persistência desse agravamento entre o

5º e 14º dias; 4) no número de dias de internamento; 5) na mortalidade devido a causas cardiovasculares ou re-admissões hospitalares por IC ou insuficiência renal ao 60º dia; 6) na mortalidade devido a causas cardiovasculares ao 180º dia; 7) definir a dose mais eficaz da Relaxina¹¹². Comparando com o placebo, os resultados mostraram que houve uma melhoria estatisticamente significativa, rápida e sustentada, na dispneia no grupo que recebeu Relaxina a 30ug/kg. O número de dias de internamento foi de 10,2 dias para os doentes tratados com Relaxina vs 12 dias (DP 7.3) para os que receberam placebo; a mortalidade devido a causas cardiovasculares ou re-admissões hospitalares por IC ou insuficiência renal ao 60º dia foram estatisticamente reduzidas no grupo da Relaxina ($p=0.053$). Não houve um efeito estatisticamente favorável da Relaxina na função renal. O número de efeitos laterais foi semelhante nos dois grupos. Com base nestes resultados, a dose de 30 ug/kg/dia, por ter mostrado um maior efeito benéfico, foi a dose escolhida para o estudo de fase III que se vai realizar, o RELAX-AHF-1¹¹².

3.7. AGENTES SENSIBILIZADORES DO Ca^{2+}

3.7.1. LEVOSIMENDAN

O Levosimendan já foi aprovado pela EMEA no tratamento da ICA em alguns países, mas continua por ser aprovado pela FDA. Actua através da sensibilização da troponina C ao Ca^{2+} , aumentando a contractilidade cardíaca (figura 9)^{113, 114}.

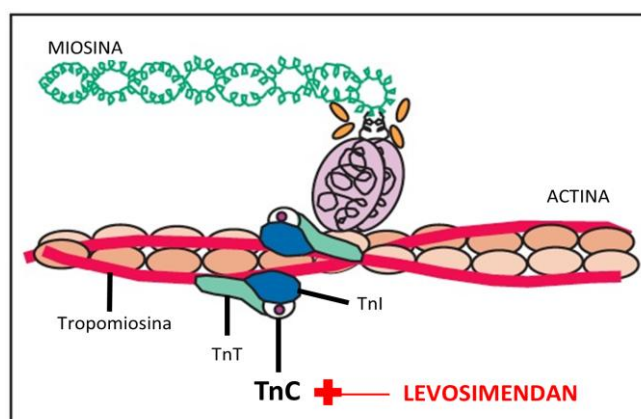


Figura 9 O cálcio ao ligar-se à parte N-terminal da TnC (nTnC) expõe uma região hidrofóbica onde o Levosimendan se liga. Esta ligação Levosimendan-nTnC ajuda a estabilizar e prolonga a ligação Ca^{2+} -nTnC. Na diástole, isto é, na ausência da ligação Ca^{2+} -nTnC, a região hidrofóbica não está exposta e o fármaco não se liga, fazendo com que o relaxamento não esteja comprometido. Este efeito parece ser

dependente da concentração intracelular de Ca^{2+} ionizado. Por outro lado, o Levosimendan também estimula os canais de potássio sensíveis ao ATP apresentando um efeito vasodilatador.^{113, 114} (adaptado de Fauci et al.¹¹⁵)

Nieminem et al. realizaram um estudo com o objectivo de avaliar os efeitos hemodinâmicos, a tolerância e segurança do Levosimendan¹¹⁶. Foram incluídos 151 doentes (IC classe II-III da NYHA) as foram usadas as seguintes infusões intravenosas de Levosimendan: 10 minutos de doses de 3, 6, 12, 24 ou 36 $\mu\text{g}/\text{kg}$ seguidas de infusões de 24h de 0.05, 0.1, 0.2, 0.4, 0.6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, respectivamente. O grupo controlo recebeu infusões constantes de 0,6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ de Dobutamina. Os resultados mostraram que comparando com a Dobutamina, todas as doses de Levosimendan produziram uma redução significativa da POAP e houve um aumento do DC nas doses de 0.4 e 0.6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Um outro estudo com 146 doentes (IC classe III-IV da NYHA) usou um bólus inicial de 6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ e depois infusões de 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ¹¹⁷. Comparando com o placebo, o Levosimendan proporcionou um significativo aumento do DC e uma diminuição da POAP da PA média, da PAD e da pressão da artéria pulmonar média de forma dose-dependente. Esteve ainda associado a um alívio sintomático (dispneia e fadiga) dos doentes e não esteve associado a um aumento significativo dos efeitos laterais. Doses mais altas de Levosimendan provocaram um aumento da FC. Ukkonen et al. demonstraram que o Levosimendan aumentava o DC sem aumentar o consumo de oxigénio e diminuía a RVP, RVS e a resistência coronária e aumentou particularmente a eficiência do ventrículo direito¹¹⁸.

O estudo LIDO incluiu 203 doentes que foram aleatoriamente divididos para receberem Levosimendan (24 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ durante 10 minutos, seguido de infusões de 0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ durante 24h) ou Dobutamina (5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)¹¹⁹. Comparando os dois fármacos, uma maior proporção de doentes que recebeu Levosimendan apresentaram melhorias hemodinâmicas, com aumento do DC e diminuição da POAP ($p=0.022$). Aos 180 dias 26% dos doentes com Levosimendan tinham falecido comparado com os 38% do grupo da Dobutamina ($p=0.029$). Moiseyev et al realizaram o estudo *Randomized Study on Safety and Effectiveness of Levosimendan in Patients with Left Ventricular Failure Due to an Acute Myocardial Infarct* (RUSSLAN) para avaliar a eficácia do Levosimendan¹²⁰. Foram incluídos 504 doentes para receberem por via intravenosa, durante 6h, infusões de Levosimendan (doses de 0.1-0.4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) ou placebo. Doses de 0.1-0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ de Levosimendan não estiveram associadas a hipotensão ou isquemia miocárdica mas doses mais altas estiveram associadas a estes efeitos. Comparando com o grupo do placebo, o grupo tratado com

Levosimendan apresentou um menor risco de mortalidade ou agravamento da IC ($p=0.033$ às 6h; $p=0.044$ às 24h). A taxa de mortalidade ao 14º dia foi menor no grupo do Levosimendan ($p=0.031$) e essa diminuição manteve-se até ao 180º dia ($p=0.053$).

Nanas et al realizaram dois estudos em que comparavam o efeito da terapêutica combinada de Levosimendan e Dobutamina com um grupo controlo que só tinha recebido Dobutamina^{121, 122}. No primeiro estudo (18 doentes, IC classe IV NYHA), infusões de 24h de Levosimendan (bólus de $6\mu\text{g}/\text{kg}$ mais infusões de $0,2\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) foram adicionadas à terapêutica com Dobutamina ($10\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)¹²¹. Comparando com o grupo controlo, no grupo tratado a terapêutica dupla verificou-se um aumento DC e a uma diminuição da POAP estatisticamente significativos. No segundo estudo, verificou-se uma maior sobrevivência dos doentes com a terapêutica dupla¹²².

O estudo *Randomized multicenter Evaluation of Intravenous Levosimendan Efficacy* (REVIVE) II incluiu 600 doentes (IC classe IV)¹²³. Os doentes receberam Levosimendan (bólus de $6-12\mu\text{g}/\text{kg}$ seguido de infusões de $0.1-0.2\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) ou placebo durante 24h. Às 6 h verificou-se uma melhoria significativa da dispneia no grupo que recebeu Levosimendan. Ao 5º dia os doentes que receberam Levosimendan apresentaram-se sintomaticamente melhor que o grupo que recebeu placebo ($p=0.015$). Os níveis de BNP foram significativamente menores no grupo do Levosimendan às 24h e ao 5º dia ($p=0.002$) e este grupo teve um internamento mais curto ($p=0.001$). No entanto, não se verificou uma diferença significativa na taxa mortalidade aos 90 dias. Um aumento na incidência da hipotensão, de cefaleias e de arritmias (taquicardia ventricular, extrassístoles ventriculares e fibrilhação auricular) esteve associado ao uso de Levosimendan. No estudo *Calcium Sensitizer or Inotrope or None in Low-Output HF Study* (CASINO) verificou-se que o Levosimendan estava associado a uma maior sobrevivência¹¹³.

O estudo *Survival of Patients With Acute Heart Failure in Need of Intravenous Inotropic Support* (SURVIVE) tinha como principal objectivo comparar o efeitos do Levosimendan (bólus de $12\mu\text{g}/\text{kg}$ seguido de infusões contínuas de $0.1-0.2\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ num máximo de 24h) com a Dobutamina ($5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) na taxa de mortalidade global aos 180 dias¹²⁴. Os resultados mostraram que não houve diferenças significativas na taxa de mortalidade global, na taxa de mortalidade devido a causas cardiovasculares, no número de dias de internamento e na melhoria da dispneia 180 dias nos dois grupos. Às 24h os níveis de BNP tiveram maiores reduções no grupo do Levosimendan comparando com o grupo da Dobutamina e persistiram até às 24h ($p=0.001$). Houve maior incidência de fibrilhação auricular, hipocalémia e cefaleias no grupo do Levosimendan. Mebazaa et al. estudaram um sub-grupo da amostra do

estudo SURVIVE estratificado de acordo com a presença/ausência de ICC ou uso/não uso de β -bloqueadores.¹²⁵ A taxa de mortalidade global ao 5º e 14º dias foi menor no sub-grupo ICC/Levosimendan do que no ICC/Dobutamina. Nos doentes com terapêutica com β -bloqueadores, a mortalidade foi significativamente mais baixa no grupo do Levosimendan do que na Dobutamina ao 5º dia. Os autores sugeriram que o Levosimendan traria mais benefícios em doentes com ICA que apresentassem história de ICC ou terapêutica com β -bloqueador. Um outro estudo comparou os efeitos de infusões de 24h de Levosimendan com infusões de 48h de Dobutamina em 60 doentes (IC classe III-IV da NYHA) com história de terapêutica com β -bloqueadores¹²⁶. Comparando com a Dobutamina, verificou-se um maior aumento do DC e uma maior redução da POAP e dos níveis de BNP no grupo que recebeu Levosimendan às 48h ($p=0.04$, $p=0.02$, $P=0.03$) Não se registou um aumento de arritmias nos dois grupos. Ficou mais uma vez sugerido que doentes com ICA e que têm uma história de terapêutica com β -bloqueadores, infusões de 24h de Levosimendan apresentam, às 48h, um maior benefício hemodinâmico que com infusões de 48h de Dobutamina. Alguns destes estudos associaram o Levosimendan a um potencial aumento de arritmias^{123, 124}. Tek et al compararam o Levosimendan com a Dobutamina e verificaram que ambos apresentavam um efeito semelhante na indução de arritmias¹²⁷

Yilmaz et al. compararam o efeito do Levosimendan com o da Dobutamina na função do ventrículo direito em 49 doentes com IC global¹²⁸. Comparado com o grupo da Dobutamina, a função sistólica do ventrículo direito melhorou significativamente nos doentes tratados com Levosimendan ($p<0.001$). Além disso, o Levosimendan melhorou o DU e os níveis de creatinina às 24 h, ao passo que a Dobutamina apenas melhorou o DU. Duman et al. incluíram 74 doentes (IC classe III-IV da NYHA) num estudo com o objectivo de comparar os efeitos do Levosimendan ($0.2 \mu\text{g/kg/min}$ durante 24h) e da Dobutamina ($10 \mu\text{g/kg/min}$ durante 24h) na função da aurícula esquerda¹²⁹. Verificou-se um aumento da fracção de ejeção do VE nos dois grupos, mas apenas no grupo tratado com Levosimendan se verificou um aumento significativo nas fracções de esvaziamento activo e passivo da aurícula esquerda às 24h. Assim, ambos os fármacos melhoraram a função sistólica, mas apenas o Levosimendan melhorou a função diastólica.

Nos pacientes com IC, o prolongamento do segmento QRS no electrocardiograma está associado a um aumento da mortalidade: Yontar et al. compararam o efeito do Levosimendan com o da Dobutamina nas alterações do QRS em 60 doentes com ICA e com ritmo sinusal: apenas no grupo tratado com Levosimendan se verificou uma diminuição estatisticamente significativa na duração

do segmento QRS¹³⁰.

Os níveis de BNP e interleucina (IL) 6 têm sido apontados como marcadores de progressão da IC e o aumento das neurohormonas está associado a um mau prognóstico^{131, 132}. Vários estudos demonstraram que o Levosimendan comparado com o placebo estava associado a reduções estatisticamente significativas da IL-6 e do NT-pro BNP¹³³⁻¹³⁷. De maneira a comparar estes achados com os produzidos pela Dobutamina, foi realizado um estudo em 29 doentes¹³¹. Comparativamente à Dobutamina (5-10 µg/kg/min), o Levosimendan (bólus 12 µg/kg seguido de infusões de 0.1 µg/kg/min) produziu reduções significativas nos níveis de BNP, IL-6 e malondialdeído ao 5º dia após as infusões.

As *guidelines* mais recentes da ESC sobre o diagnóstico e tratamento da ICA recomendam o uso do Levosimendan em doentes com ICA sintomática com disfunção sistólica num bólus inicial de 3-12 µg/kg/min durante 10 min (deve ser evitado em doentes com PA sistólica <100 mmHg) com infusões contínuas de 0.1 ug/kg/min que pode ser reduzidas para 0.05 ug/kg/min ou aumentadas para 2 ug/kg/min (nível de recomendação IIb, nível de evidência B)⁵⁹.

LEVOSIMENDAN

Estudo	Doentes	Dose	Comparação	Objectivo	Resultados ¹
Nieminen et al ¹¹⁶	151 (IC classe II-III NYHA)	3µg/kg+0.05µg/kg/min 6µg/kg+0.µg/kg/min 12µg/kg+0.2µg/kg/min 24µg/kg+0.4µg/kg/min 36µg/kg+0.6µg/kg/min (B+I)	Dobutamina (0,6µg/kg/min)	Avaliar efeitos hemodinâmicos, tolerância e segurança	Redução da POAP e aumento do DC de forma dose-dependente
Slawsky et al ¹¹⁷	146 (IC classe III-IV NYHA)	6µg/kg (B)+0.1µg/kg/min (I)	Placebo	Avaliar os efeitos hemodinâmicos	Redução da POAP, da PAM, da PAD, da PAP e aumento do DC de forma dose-dependente Melhoria da dispneia
LIDO ¹¹⁹	203	24µg/kg (B) + 0,1µg/kg/min (I)	Dobutamina	Avaliar os efeitos hemodinâmicos e o prognóstico	Redução da POAP e aumento do DC Menor mortalidade aos 180 dias
RUSLAN ¹²⁰	504	0.1 – 0,4µg/kg/min	Placebo	Avaliar a segurança e eficácia	Menor risco de agravamento da IC Menor mortalidade aos 180 dias
Nanas et al ¹²¹	18 (IC classe IV NYHA)	Levosimendan [6µg/kg (B) + 0,2µg/kg/min (I)] + Dobutamina (10 µg/kg/min)	Dobutamina (10 µg/kg/min)	Avaliar os efeitos combinados do Levosimendan e Dobutamina em doentes refractários à Dobutamina	Redução da POAP e aumento do DC

Estudo	Doentes	Dose	Comparação	Objectivo	Resultados ¹
Nanas et al ¹²²	36 (IC classe IV NYHA)	Levosimendan [6µg/kg (B) + 0,2µg/kg/min (I)] + Dobutamina (10 µg/kg/min)	Dobutamina (10 µg/kg/min)	Avaliar os efeitos combinados do Levosimendan e Dobutamina em doentes refractários à Dobutamina	Aumento da sobrevivência
Avgeropoulou et al ¹³¹	29	12 µg/kg (B) + 0.1 µg/kg/min (I)	Dobutamina (5-10 µg/kg/min)	Avaliar os efeitos no BNP, IL-6, TNF-α e no MDA	Reduções nos níveis de BNP e IL-6
REVIVE II ¹²³	600 (IC classe IV NYHA)	6-12 ug/kg (B) + 0.1-0.2 µg/kg/min (I)	Placebo	Avaliar a eficácia	Melhoria mais precoce da sintomatologia Redução dos níveis de BNP Menor tempo de hospitalização
SURVIVE ¹²⁴	1327	12 µg/kg (B) + 0.1-0.2 µg/kg /min (I)	Dobutamina (5-40 µg/kg/min)	Avaliar efeitos na mortalidade aos 180 dias	Não houve diferenças na mortalidade global
Duman et al ¹²⁹	74 (IC classe III-IV)	0.2 µg/kg /min	Dobutamina (10 µg/kg/min)	Avaliar os efeitos na função diastólica	Melhoria na função diastólica
Bergh et al ¹³⁰	60 com ICA (classe III-IV NYHA)	12 µg/kg (B) + 0.1-0.2 µg/kg (I)	Dobutamina (5-10 µg/kg/min)	Avaliar a eficácia em doentes com história de terapêutica com β-bloqueadores	Maior redução da POAP e dos níveis de BNP e maior aumento do DC às 48h.

Tabela 10 B, bólus; I, infusão; IC, insuficiência cardíaca; NYHA, New York Heart Association; POAP, pressão de oclusão da artéria pulmonar; PAM, pressão arterial média; PAD, pressão da aurícula direita RVS, resistência vascular sistémica; DC, débito cardíaco; BNP, péptido natriurético tipo B; IL, interleucina
¹ resultados com um *p* significativo

3.8. INIBIDOR DIRECTO DA RENINA

3.8.1. ALISKIREN

A inibição do SRAA é uma opção importante no tratamento da ICC. Gheorghide et al encontra-se a estudar a possibilidade desta inibição na ICA com o estudo Aliskiren Trial on Acute Heart Failure Outcomes (ASTRONAUT). O Aliskiren é um inibidor directo da renina e estudos anteriores na ICC mostraram benefícios a nível neurohormonal e hemodinâmicos. Neste estudo 1782 doentes vão ser divididos aleatoriamente para receber Aliskiren ou placebo e vai ser avaliado o efeito do fármaco nas taxas de mortalidade cardiovascular e de readmissão em doentes com ICA.¹³⁸.

5. DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

Os antagonistas da ADH são capazes de aumentar a excreção de água e aumentar a $[Na^+]_{sérica}$, sem efeitos laterais graves. Assim, actuar de forma antagónica nos receptores da ADH permite agir sobre um componente importante da fisiopatologia da IC que leva a sinais clínicos de sobrecarga de volume e hiponatremia. Estes fármacos podem ser uma alternativa aos diuréticos, que estão associados a um aumento da mortalidade, e parecem ter um maior efeito em subgrupos de doentes com IC em fase avançada e hiponatremia.

Nos estudos realizados sobre os antagonistas do receptor da adenosina verificou-se uma capacidade destes antagonistas em induzirem a diurese enquanto que mantinham a TFG. Uma vez que o agravamento da função renal em doentes com ICA constitui um factor de mau prognóstico, estes novos fármacos podem ter interesse em vários subgrupos de doentes com IC, nomeadamente naqueles que apresentam agravamento da função renal.

Nos estudos clínicos iniciais, o Tezosentan apresentou uma boa resposta hemodinâmica, mas um estudo recente não foi capaz de demonstrar um efeito melhoria da sobrevivência a prazo.

O estudo HORIZON-HF sobre a Istaroxima apresentou resultados promissores. Os doentes com ICA e que se apresentam com um DC reduzido e com sinais de

hipoperfusão orgânica exigem uma abordagem com inotrópicos, mas o uso destes fármacos está associada a um aumento da FC, do consumo de oxigénio, da ocorrência de arritmias e da mortalidade hospitalar. Neste sentido, a Istaroxima com propriedades inotrópicas e lusitrópicas positivas e sem estar associada a um aumento da FC apresenta-se como uma alternativa. No entanto, faltam ainda os ensaios ensaios clínicos para avaliar os seus efeitos na sobrevivência a prazo.

Apesar de existir evidência de que o Nesiritide melhora os parâmetros hemodinâmicos e melhora os sintomas dos doentes com ICA, têm surgido estudos conflituosos sobre os seus efeitos na mortalidade e na função renal e que deixam dúvidas quanto ao seu uso e sua segurança. No entanto existe um ensaio randomizado controlado duplamente cego onde o Nesiritide não teve impacto na função renal em doentes com ICA⁵⁷

Os estudos dos novos fármacos baseiam-se na procura de evidência relativamente a dois objectivos: 1) a curto-prazo melhorar sintomaticamente os doentes; 2) a longo-prazo melhorar a função cardíaca com benefício a nível de prognóstico, assim como uma diminuição nas taxas de mortalidade e de readmissões hospitalares. Os estudos revelam que o primeiro objectivo é conseguido, enquanto que o segundo não o é: nenhum dos novos fármacos estudados demonstrou um benefício consistente dados os resultados contraditórios. É importante sublinhar o tempo em que se intervém nos doentes: em alguns estudos a administração do fármaco iniciou-se em alguns dias após a admissão do doente. Estudos anteriores sugeriram que o tempo que de demora no início de terapêutica nos doentes com ICA é determinante tanto em termos da melhoria de sintomas como de resultados de sobrevivência^{139, 140}.

Na interpretação dos resultados dos estudos enunciados não podemos esquecer que os critérios de inclusão dos doentes incluídos assim como os respectivos os *objectivos* dos estudos não são uniformes, podendo representar importante fonte de viés, condicionando os resultados obtidos. Esta dificuldade concretiza-se nos diferentes perfis clínicos que caracterizam os doentes que se apresentam no hospital com ICA.

Assim, à luz dos novos conhecimentos e das lições retiradas dos ensaios anteriores existe oportunidade para novos ensaios sobre estes fármacos na abordagem da ICA, mas que necessitam de novas estratégias. De forma a uniformizar os estudos e a ultrapassar as dificuldades supra-mencionadas, o grupo *International Working Group on Acute Heart Failure Syndrome* sugeriu 3 protocolos para futuros ensaios na ICA¹⁴¹.

Conclui-se que os novos fármacos têm mostrado benefícios hemodinâmicos e na melhoria de sintomas, mas não têm sido capazes de influenciar a sobrevivência a prazo. Talvez o maior benefício demonstrado pelos novos fármacos seja o criar uma janela de estabilidade para implementar terapêuticas que reconhecidamente sabemos que influenciam a sobrevivência.

4. REFERÊNCIAS

1. Mebazaa A. Current ESC/ESICM and ACCF/AHA guidelines for the diagnosis and management of acute heart failure in adults--are there differences? *Pol Arch Med Wewn* 2009;119:569-73.
2. Gheorghide M, Mebazaa A. Introduction to acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol* 2005;96:1G-4G.
3. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, et al. 2009 focused update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation* 2009;119:1977-2016.
4. Thom T, Haase N, Rosamond W, et al. Heart disease and stroke statistics--2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2006;113:e85-151.
5. Forrester JS, Diamond GA, Swan HJ. Correlative classification of clinical and hemodynamic function after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1977;39:137-45.
6. Cooper HA, Dries DL, Davis CE, Shen YL, Domanski MJ. Diuretics and risk of arrhythmic death in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 1999;100:1311-5.
7. Philbin EF, Cotto M, Rocco TA, Jr., Jenkins PL. Association between diuretic use, clinical response, and death in acute heart failure. *Am J Cardiol* 1997;80:519-22.
8. Felker GM, Benza RL, Chandler AB, et al. Heart failure etiology and response to milrinone in decompensated heart failure: results from the OPTIME-CHF study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:997-1003.
9. Abraham WT, Adams KF, Fonarow GC, et al. In-hospital mortality in patients with acute decompensated heart failure requiring intravenous vasoactive medications: an analysis from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *J Am Coll Cardiol* 2005;46:57-64.
10. Yancy CW. Climbing the mountain of acute decompensated heart failure: the EVEREST Trials. *JAMA* 2007;297:1374-6.
11. Nakamura Y, Haneda T, Osaki J, Miyata S, Kikuchi K. Hypertrophic growth of cultured neonatal rat heart cells mediated by vasopressin V(1A) receptor. *Eur J Pharmacol* 2000;391:39-48.
12. Hays RM. Vasopressin antagonists--progress and promise. *N Engl J Med* 2006;355:2146-8.

13. Riegger GA, Liebau G, Kochsiek K. Antidiuretic hormone in congestive heart failure. *Am J Med* 1982;72:49-52.
14. Udelson JE, Smith WB, Hendrix GH, et al. Acute hemodynamic effects of conivaptan, a dual V(1A) and V(2) vasopressin receptor antagonist, in patients with advanced heart failure. *Circulation* 2001;104:2417-23.
15. Goldsmith SR, Elkayam U, Haught WH, Barve A, He W. Efficacy and safety of the vasopressin V1A/V2-receptor antagonist conivaptan in acute decompensated heart failure: a dose-ranging pilot study. *J Card Fail* 2008;14:641-7.
16. Gheorghide M, Niazi I, Ouyang J, et al. Vasopressin V2-receptor blockade with tolvaptan in patients with chronic heart failure: results from a double-blind, randomized trial. *Circulation* 2003;107:2690-6.
17. Gheorghide M, Gattis WA, O'Connor CM, et al. Effects of tolvaptan, a vasopressin antagonist, in patients hospitalized with worsening heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1963-71.
18. Konstam MA, Gheorghide M, Burnett JC, Jr., et al. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. *JAMA* 2007;297:1319-31.
19. Udelson JE, McGrew FA, Flores E, et al. Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study on the effect of oral tolvaptan on left ventricular dilation and function in patients with heart failure and systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2151-9.
20. Udelson JE, Orlandi C, Ouyang J, et al. Acute hemodynamic effects of tolvaptan, a vasopressin V2 receptor blocker, in patients with symptomatic heart failure and systolic dysfunction: an international, multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1540-5.
21. Mitrovic V, Seferovic P, Dodic S, et al. Cardio-renal effects of the A1 adenosine receptor antagonist SLV320 in patients with heart failure. *Circ Heart Fail* 2009;2:523-31.
22. Ren Y, Arima S, Carretero OA, Ito S. Possible role of adenosine in macula densa control of glomerular hemodynamics. *Kidney Int* 2002;61:169-76.
23. Modlinger PS, Welch WJ. Adenosine A1 receptor antagonists and the kidney. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003;12:497-502.
24. Gottlieb SS, Brater DC, Thomas I, et al. BG9719 (CVT-124), an A1 adenosine receptor antagonist, protects against the decline in renal function observed with diuretic therapy. *Circulation* 2002;105:1348-53.
25. Cotter G, Dittrich HC, Weatherley BD, et al. The PROTECT pilot study: a randomized, placebo-controlled, dose-finding study of the adenosine A1 receptor antagonist rolofylline in patients with acute heart failure and renal impairment. *J Card Fail* 2008;14:631-40.
26. Weatherley BD, Cotter G, Dittrich HC, et al. Design and rationale of the PROTECT study: a placebo-controlled randomized study of the selective A1 adenosine receptor antagonist rolofylline for patients hospitalized with acute decompensated heart failure and volume overload to assess treatment effect on congestion and renal function. *J Card Fail* 2010;16:25-35.
27. Slawsky MT, Givertz MM. Rolofoylline: a selective adenosine 1 receptor antagonist for the treatment of heart failure. *Expert Opin Pharmacother* 2009;10:311-22.

28. Greenberg B, Thomas I, Banish D, et al. Effects of multiple oral doses of an A1 adenosine antagonist, BG9928, in patients with heart failure: results of a placebo-controlled, dose-escalation study. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:600-6.
29. Funaya H, Kitakaze M, Node K, Minamino T, Komamura K, Hori M. Plasma adenosine levels increase in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1997;95:1363-5.
30. Gottlieb SS, Skettino SL, Wolff A, et al. Effects of BG9719 (CVT-124), an A1-adenosine receptor antagonist, and furosemide on glomerular filtration rate and natriuresis in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:56-9.
31. Gottlieb SS, Ticho B, Deykin A, et al. Effects of BG9928, an Adenosine A1 Receptor Antagonist, in Patients With Congestive Heart Failure. *J Clin Pharmacol* 2011;51:899-907.
32. Dittrich HC, Gupta DK, Hack TC, Dowling T, Callahan J, Thomson S. The effect of KW-3902, an adenosine A1 receptor antagonist, on renal function and renal plasma flow in ambulatory patients with heart failure and renal impairment. *J Card Fail* 2007;13:609-17.
33. Givertz MM, Massie BM, Fields TK, Pearson LL, Dittrich HC. The effects of KW-3902, an adenosine A1-receptor antagonist, on diuresis and renal function in patients with acute decompensated heart failure and renal impairment or diuretic resistance. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1551-60.
34. Massie BM, O'Connor CM, Metra M, et al. Rolofylline, an adenosine A1-receptor antagonist, in acute heart failure. *N Engl J Med* 2010;363:1419-28.
35. Gottlieb SS, Givertz MM, Metra M, et al. The effects of adenosine A(1) receptor antagonism in patients with acute decompensated heart failure and worsening renal function: the REACH UP study. *J Card Fail* 2010;16:714-9.
36. Ponikowski P, Mitrovic V, O'Connor CM, et al. Haemodynamic effects of rolofylline in the treatment of patients with heart failure and impaired renal function. *Eur J Heart Fail* 2010;12:1238-46.
37. Kalk P, Eggert B, Relle K, et al. The adenosine A1 receptor antagonist SLV320 reduces myocardial fibrosis in rats with 5/6 nephrectomy without affecting blood pressure. *Br J Pharmacol* 2007;151:1025-32.
38. Funakoshi H, Chan TO, Good JC, et al. Regulated overexpression of the A1-adenosine receptor in mice results in adverse but reversible changes in cardiac morphology and function. *Circulation* 2006;114:2240-50.
39. Forssmann W, Meyer M, Forssmann K. The renal urodilatin system: clinical implications. *Cardiovasc Res* 2001;51:450-62.
40. Mitrovic V, Luss H, Nitsche K, et al. Effects of the renal natriuretic peptide urodilatin (ularitide) in patients with decompensated chronic heart failure: a double-blind, placebo-controlled, ascending-dose trial. *Am Heart J* 2005;150:1239.
41. Mitrovic V, Seferovic PM, Simeunovic D, et al. Haemodynamic and clinical effects of ularitide in decompensated heart failure. *Eur Heart J* 2006;27:2823-32.
42. Pang PS, Tavares M, Collins SP, et al. Design and rationale of the URGENT Dyspnea study: an international, multicenter, prospective study. *Am J Ther* 2008;15:299-303.
43. Nomura F, Kurobe N, Mori Y, et al. Multicenter prospective investigation on efficacy and safety of carperitide as a first-line drug for acute heart failure syndrome with preserved blood pressure: COMPASS: Carperitide Effects Observed Through

Monitoring Dyspnea in Acute Decompensated Heart Failure Study. *Circ J* 2008;72:1777-86.

44. Hata N, Seino Y, Tsutamoto T, et al. Effects of carperitide on the long-term prognosis of patients with acute decompensated chronic heart failure: the PROTECT multicenter randomized controlled study. *Circ J* 2008;72:1787-93.

45. Marcus LS, Hart D, Packer M, et al. Hemodynamic and renal excretory effects of human brain natriuretic peptide infusion in patients with congestive heart failure. A double-blind, placebo-controlled, randomized crossover trial. *Circulation* 1996;94:3184-9.

46. Mills RM, LeJemtel TH, Horton DP, et al. Sustained hemodynamic effects of an infusion of nesiritide (human b-type natriuretic peptide) in heart failure: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Natreacor Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:155-62.

47. Colucci WS, Elkayam U, Horton DP, et al. Intravenous nesiritide, a natriuretic peptide, in the treatment of decompensated congestive heart failure. Nesiritide Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:246-53.

48. Burger AJ, Elkayam U, Neibaur MT, et al. Comparison of the occurrence of ventricular arrhythmias in patients with acutely decompensated congestive heart failure receiving dobutamine versus nesiritide therapy. *Am J Cardiol* 2001;88:35-9.

49. Burger AJ, Horton DP, LeJemtel T, et al. Effect of nesiritide (B-type natriuretic peptide) and dobutamine on ventricular arrhythmias in the treatment of patients with acutely decompensated congestive heart failure: the PRECEDENT study. *Am Heart J* 2002;144:1102-8.

50. Intravenous nesiritide vs nitroglycerin for treatment of decompensated congestive heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;287:1531-40.

51. Elkayam U, Akhter MW, Singh H, Khan S, Usman A. Comparison of effects on left ventricular filling pressure of intravenous nesiritide and high-dose nitroglycerin in patients with decompensated heart failure. *Am J Cardiol* 2004;93:237-40.

52. Chow SL, O'Barr SA, Peng J, et al. Renal function and neurohormonal changes following intravenous infusions of nitroglycerin versus nesiritide in patients with acute decompensated heart failure. *J Card Fail* 2011;17:181-7.

53. Peacock WF, Holland R, Gyarmathy R, et al. Observation unit treatment of heart failure with nesiritide: results from the proaction trial. *J Emerg Med* 2005;29:243-52.

54. Miller AH, Nazeer S, Pepe P, Estes B, Gorman A, Yancy CW. Acutely decompensated heart failure in a county emergency department: a double-blind randomized controlled comparison of nesiritide versus placebo treatment. *Ann Emerg Med* 2008;51:571-8.

55. Yancy CW. Treatment with B-type natriuretic peptide for chronic decompensated heart failure: insights learned from the follow-up serial infusion of nesiritide (FUSION) trial. *Heart Fail Rev* 2004;9:209-16.

56. Yancy CW, Krum H, Massie BM, et al. The Second Follow-up Serial Infusions of Nesiritide (FUSION II) trial for advanced heart failure: study rationale and design. *Am Heart J* 2007;153:478-84.

57. Witteles RM, Kao D, Christopherson D, et al. Impact of nesiritide on renal function in patients with acute decompensated heart failure and pre-existing renal

- dysfunction a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1835-40.
58. Cleland JG, Coletta AP, Buga L, et al. Clinical trials update from the American Heart Association meeting 2010: EMPHASIS-HF, RAFT, TIM-HF, Tele-HF, ASCEND-HF, ROCKET-AF, and PROTECT. *Eur J Heart Fail* 2011;13:460-5.
59. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 2008;29:2388-442.
60. Aronson D, Burger AJ. Neurohumoral activation and ventricular arrhythmias in patients with decompensated congestive heart failure: role of endothelin. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003;26:703-10.
61. Aronson D, Burger AJ. Neurohormonal prediction of mortality following admission for decompensated heart failure. *Am J Cardiol* 2003;91:245-8.
62. Teerlink JR. The role of endothelin in the pathogenesis of heart failure. *Curr Cardiol Rep* 2002;4:206-12.
63. McNeill JR. Role of endothelin in regulation of resistance, fluid-exchange, and capacitance functions of the systemic circulation. *Can J Physiol Pharmacol* 2003;81:522-32.
64. Gray GA, Loffler BM, Clozel M. Characterization of endothelin receptors mediating contraction of rabbit saphenous vein. *Am J Physiol* 1994;266:H959-66.
65. Teerlink JR, Breu V, Sprecher U, Clozel M, Clozel JP. Potent vasoconstriction mediated by endothelin ETB receptors in canine coronary arteries. *Circ Res* 1994;74:105-14.
66. Takayanagi R, Kitazumi K, Takasaki C, et al. Presence of non-selective type of endothelin receptor on vascular endothelium and its linkage to vasodilation. *FEBS Lett* 1991;282:103-6.
67. Kiowski W, Luscher TF, Linder L, Buhler FR. Endothelin-1-induced vasoconstriction in humans. Reversal by calcium channel blockade but not by nitrovasodilators or endothelium-derived relaxing factor. *Circulation* 1991;83:469-75.
68. Clavell AL, Stingo AJ, Margulies KB, Brandt RR, Burnett JC, Jr. Role of endothelin receptor subtypes in the in vivo regulation of renal function. *Am J Physiol* 1995;268:F455-60.
69. Brooks DP, DePalma PD, Pullen M, Elliott JD, Ohlstein EH, Nambi P. SB 234551, a novel endothelin-A receptor antagonist, unmasks endothelin-induced renal vasodilatation in the dog. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998;31 Suppl 1:S339-41.
70. Katwa LC, Guarda E, Weber KT. Endothelin receptors in cultured adult rat cardiac fibroblasts. *Cardiovasc Res* 1993;27:2125-9.
71. Guarda E, Katwa LC, Myers PR, Tyagi SC, Weber KT. Effects of endothelins on collagen turnover in cardiac fibroblasts. *Cardiovasc Res* 1993;27:2130-4.
72. Kiowski W, Sutsch G, Oechslin E, Bertel O. Hemodynamic effects of bosentan in patients with chronic heart failure. *Heart Fail Rev* 2001;6:325-34.
73. Clozel M, Ramuz H, Clozel JP, et al. Pharmacology of tezosentan, new endothelin receptor antagonist designed for parenteral use. *J Pharmacol Exp Ther* 1999;290:840-6.

74. Schalcher C, Cotter G, Reisin L, et al. The dual endothelin receptor antagonist tezosentan acutely improves hemodynamic parameters in patients with advanced heart failure. *Am Heart J* 2001;142:340-9.
75. Torre-Amione G, Young JB, Durand J, et al. Hemodynamic effects of tezosentan, an intravenous dual endothelin receptor antagonist, in patients with class III to IV congestive heart failure. *Circulation* 2001;103:973-80.
76. Cotter G, Kiowski W, Kaluski E, et al. Tezosentan (an intravenous endothelin receptor A/B antagonist) reduces peripheral resistance and increases cardiac power therefore preventing a steep decrease in blood pressure in patients with congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001;3:457-61.
77. Coletta AP, Cleland JG. Clinical trials update: highlights of the scientific sessions of the XXIII Congress of the European Society of Cardiology--WARIS II, ESCAMI, PAFAC, RITZ-1 and TIME. *Eur J Heart Fail* 2001;3:747-50.
78. Torre-Amione G, Young JB, Colucci WS, et al. Hemodynamic and clinical effects of tezosentan, an intravenous dual endothelin receptor antagonist, in patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:140-7.
79. O'Connor CM, Gattis WA, Adams KF, Jr., et al. Tezosentan in patients with acute heart failure and acute coronary syndromes: results of the Randomized Intravenous TeZosentan Study (RITZ-4). *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1452-7.
80. Kaluski E, Kobrin I, Zimlichman R, et al. RITZ-5: randomized intravenous TeZosentan (an endothelin-A/B antagonist) for the treatment of pulmonary edema: a prospective, multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:204-10.
81. McMurray JJ, Teerlink JR, Cotter G, et al. Effects of tezosentan on symptoms and clinical outcomes in patients with acute heart failure: the VERITAS randomized controlled trials. *JAMA* 2007;298:2009-19.
82. Bers DM. Calcium cycling and signaling in cardiac myocytes. *Annu Rev Physiol* 2008;70:23-49.
83. Frank KF, Bolck B, Erdmann E, Schwinger RH. Sarcoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase modulates cardiac contraction and relaxation. *Cardiovasc Res* 2003;57:20-7.
84. Bers DM, Bassani JW, Bassani RA. Na-Ca exchange and Ca fluxes during contraction and relaxation in mammalian ventricular muscle. *Ann N Y Acad Sci* 1996;779:430-42.
85. Meyer M, Schillinger W, Pieske B, et al. Alterations of sarcoplasmic reticulum proteins in failing human dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1995;92:778-84.
86. Hasenfuss G, Mulieri LA, Leavitt BJ, Allen PD, Haeberle JR, Alpert NR. Alteration of contractile function and excitation-contraction coupling in dilated cardiomyopathy. *Circ Res* 1992;70:1225-32.
87. MacLennan DH, Kranias EG. Phospholamban: a crucial regulator of cardiac contractility. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2003;4:566-77.
88. Mercadier JJ, Lompre AM, Duc P, et al. Altered sarcoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase gene expression in the human ventricle during end-stage heart failure. *J Clin Invest* 1990;85:305-9.
89. Pathak A, del Monte F, Zhao W, et al. Enhancement of cardiac function and suppression of heart failure progression by inhibition of protein phosphatase 1. *Circ Res* 2005;96:756-66.

90. Marx SO, Reiken S, Hisamatsu Y, et al. PKA phosphorylation dissociates FKBP12.6 from the calcium release channel (ryanodine receptor): defective regulation in failing hearts. *Cell* 2000;101:365-76.
91. Wehrens XH, Lehnart SE, Reiken S, Vest JA, Wronska A, Marks AR. Ryanodine receptor/calcium release channel PKA phosphorylation: a critical mediator of heart failure progression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:511-8.
92. Khan H, Metra M, Blair JE, et al. Istaroxime, a first in class new chemical entity exhibiting SERCA-2 activation and Na-K-ATPase inhibition: a new promising treatment for acute heart failure syndromes? *Heart Fail Rev* 2009;14:277-87.
93. Gheorghiade M, Sabbah HN. Istaroxime: an investigational luso-inotropic agent for acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol* 2007;99:1A-3A.
94. Rocchetti M, Besana A, Mostacciuolo G, Ferrari P, Micheletti R, Zaza A. Diverse toxicity associated with cardiac Na⁺/K⁺ pump inhibition: evaluation of electrophysiological mechanisms. *J Pharmacol Exp Ther* 2003;305:765-71.
95. De Munari S, Cerri A, Gobbin M, et al. Structure-based design and synthesis of novel potent Na⁺,K⁺ -ATPase inhibitors derived from a 5alpha,14alpha-androstane scaffold as positive inotropic compounds. *J Med Chem* 2003;46:3644-54.
96. Micheletti R, Mattera GG, Rocchetti M, et al. Pharmacological profile of the novel inotropic agent (E,Z)-3-((2-aminoethoxy)imino)androstane-6,17-dione hydrochloride (PST2744). *J Pharmacol Exp Ther* 2002;303:592-600.
97. Rocchetti M, Besana A, Mostacciuolo G, et al. Modulation of sarcoplasmic reticulum function by Na⁺/K⁺ pump inhibitors with different toxicity: digoxin and PST2744 [(E,Z)-3-((2-aminoethoxy)imino)androstane-6,17-dione hydrochloride]. *J Pharmacol Exp Ther* 2005;313:207-15.
98. Micheletti R, Palazzo F, Barassi P, et al. Istaroxime, a stimulator of sarcoplasmic reticulum calcium adenosine triphosphatase isoform 2a activity, as a novel therapeutic approach to heart failure. *Am J Cardiol* 2007;99:24A-32A.
99. Gheorghiade M, Blair JE, Filippatos GS, et al. Hemodynamic, echocardiographic, and neurohormonal effects of istaroxime, a novel intravenous inotropic and lusitropic agent: a randomized controlled trial in patients hospitalized with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:2276-85.
100. Jeyabalan A, Shroff SG, Novak J, Conrad KP. The vascular actions of relaxin. *Adv Exp Med Biol* 2007;612:65-87.
101. Teichman SL, Unemori E, Dschietzig T, et al. Relaxin, a pleiotropic vasodilator for the treatment of heart failure. *Heart Fail Rev* 2009;14:321-9.
102. Jeyabalan A, Novak J, Danielson LA, Kerchner LJ, Opett SL, Conrad KP. Essential role for vascular gelatinase activity in relaxin-induced renal vasodilation, hyperfiltration, and reduced myogenic reactivity of small arteries. *Circ Res* 2003;93:1249-57.
103. Bani D, Failli P, Bello MG, et al. Relaxin activates the L-arginine-nitric oxide pathway in vascular smooth muscle cells in culture. *Hypertension* 1998;31:1240-7.
104. Conrad KP, Gandley RE, Ogawa T, Nakanishi S, Danielson LA. Endothelin mediates renal vasodilation and hyperfiltration during pregnancy in chronically instrumented conscious rats. *Am J Physiol* 1999;276:F767-76.
105. Bani D, Ballati L, Masini E, Bigazzi M, Sacchi TB. Relaxin counteracts asthma-like reaction induced by inhaled antigen in sensitized guinea pigs. *Endocrinology* 1997;138:1909-15.

106. Masini E, Nistri S, Vannacci A, Bani Sacchi T, Novelli A, Bani D. Relaxin inhibits the activation of human neutrophils: involvement of the nitric oxide pathway. *Endocrinology* 2004;145:1106-12.
107. Samuel CS, Unemori EN, Mookerjee I, et al. Relaxin modulates cardiac fibroblast proliferation, differentiation, and collagen production and reverses cardiac fibrosis in vivo. *Endocrinology* 2004;145:4125-33.
108. Danielson LA, Welford A, Harris A. Relaxin improves renal function and histology in aging Munich Wistar rats. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:1325-33.
109. Lekgabe ED, Royce SG, Hewitson TD, et al. The effects of relaxin and estrogen deficiency on collagen deposition and hypertrophy of nonreproductive organs. *Endocrinology* 2006;147:5575-83.
110. Tozzi CA, Poiani GJ, McHugh NA, et al. Recombinant human relaxin reduces hypoxic pulmonary hypertension in the rat. *Pulm Pharmacol Ther* 2005;18:346-53.
111. Dschietzig T, Richter C, Bartsch C, et al. The pregnancy hormone relaxin is a player in human heart failure. *FASEB J* 2001;15:2187-95.
112. Teerlink JR, Metra M, Felker GM, et al. Relaxin for the treatment of patients with acute heart failure (Pre-RELAX-AHF): a multicentre, randomised, placebo-controlled, parallel-group, dose-finding phase IIb study. *Lancet* 2009;373:1429-39.
113. Kass DA, Solaro RJ. Mechanisms and use of calcium-sensitizing agents in the failing heart. *Circulation* 2006;113:305-15.
114. De Luca L, Colucci WS, Nieminen MS, Massie BM, Gheorghide M. Evidence-based use of levosimendan in different clinical settings. *Eur Heart J* 2006;27:1908-20.
115. Fauci AS, Kasper DL, Longo DL, et al. *Harrison's - Principles of Internal Medicine*. 17th ed. New York; 2008.
116. Nieminen MS, Akkila J, Hasenfuss G, 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.
117. Slawsky MT, Colucci WS, Gottlieb SS, et al. Acute hemodynamic and clinical effects of levosimendan in patients with severe heart failure. Study Investigators. *Circulation* 2000;102:2222-7.
118. Ukkonen H, Saraste M, Akkila J, et al. Myocardial efficiency during levosimendan infusion in congestive heart failure. *Clin Pharmacol Ther* 2000;68:522-31.
119. Follath F, Cleland JG, Just H, 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. *Lancet* 2002;360:196-202.
120. Moiseyev VS, Poder P, Andrejevs N, et al. Safety and efficacy of a novel calcium sensitizer, levosimendan, in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction. A randomized, placebo-controlled, double-blind study (RUSSLAN). *Eur Heart J* 2002;23:1422-32.
121. Nanas JN, Papazoglou PP, Terrovitis JV, et al. Hemodynamic effects of levosimendan added to dobutamine in patients with decompensated advanced heart failure refractory to dobutamine alone. *Am J Cardiol* 2004;94:1329-32.
122. Nanas JN, Papazoglou P, Tsagalou EP, et al. Efficacy and safety of intermittent, long-term, concomitant dobutamine and levosimendan infusions in severe heart failure refractory to dobutamine alone. *Am J Cardiol* 2005;95:768-71.

123. Cleland JG, Freemantle N, Coletta AP, Clark AL. Clinical trials update from the American Heart Association: REPAIR-AMI, ASTAMI, JELIS, MEGA, REVIVE-II, SURVIVE, and PROACTIVE. *Eur J Heart Fail* 2006;8:105-10.
124. Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M, et al. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE Randomized Trial. *JAMA* 2007;297:1883-91.
125. Mebazaa A, Nieminen MS, Filippatos GS, et al. Levosimendan vs. dobutamine: outcomes for acute heart failure patients on beta-blockers in SURVIVE. *Eur J Heart Fail* 2009;11:304-11.
126. Bergh CH, Andersson B, Dahlstrom U, et al. Intravenous levosimendan vs. dobutamine in acute decompensated heart failure patients on beta-blockers. *Eur J Heart Fail* 2010;12:404-10.
127. Tek M, Cavusoglu Y, Demirustu C, et al. [Levosimendan and dobutamine have a similar profile for potential risk for cardiac arrhythmias during 24-hour infusion in patients with acute decompensated heart failure]. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2010;38:334-40.
128. Yilmaz MB, Yontar C, Erdem A, et al. Comparative effects of levosimendan and dobutamine on right ventricular function in patients with biventricular heart failure. *Heart Vessels* 2009;24:16-21.
129. Duman D, Palit F, Simsek E, Bilgehan K, Sacide A. Effects of levosimendan versus dobutamine on left atrial function in decompensated heart failure. *Can J Cardiol* 2009;25:e353-6.
130. Yontar OC, Yilmaz MB, Yalta K, Erdem A, Tandogan I. Acute effects of levosimendan and dobutamine on QRS duration in patients with heart failure. *Arq Bras Cardiol* 2010;95:738-42.
131. Avgeropoulou C, Andreadou I, Markantonis-Kyroudis S, et al. The Ca²⁺-sensitizer levosimendan improves oxidative damage, BNP and pro-inflammatory cytokine levels in patients with advanced decompensated heart failure in comparison to dobutamine. *Eur J Heart Fail* 2005;7:882-7.
132. Cohn JN, Johnson GR, Shabetai R, et al. Ejection fraction, peak exercise oxygen consumption, cardiothoracic ratio, ventricular arrhythmias, and plasma norepinephrine as determinants of prognosis in heart failure. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation* 1993;87:VI5-16.
133. Parissis JT, Adamopoulos S, Antoniades C, et al. Effects of levosimendan on circulating pro-inflammatory cytokines and soluble apoptosis mediators in patients with decompensated advanced heart failure. *Am J Cardiol* 2004;93:1309-12.
134. 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;95:923-4.
135. Kyrzopoulos S, Adamopoulos S, Parissis JT, et al. Levosimendan reduces plasma B-type natriuretic peptide and interleukin 6, and improves central hemodynamics in severe heart failure patients. *Int J Cardiol* 2005;99:409-13.
136. Mueller T, Gegenhuber A, Haltmayer M. Levosimendan reduces plasma amino terminal proBNP in patients with decompensated heart failure. *Int J Cardiol* 2005;104:355-6; author reply 7-8.

137. Parissis JT, Panou F, Farmakis D, et al. Effects of levosimendan on markers of left ventricular diastolic function and neurohormonal activation in patients with advanced heart failure. *Am J Cardiol* 2005;96:423-6.
138. Gheorghiade M, Albaghdadi M, Zannad F, et al. Rationale and design of the multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled Aliskiren Trial on Acute Heart Failure Outcomes (ASTRONAUT). *Eur J Heart Fail* 2011;13:100-6.
139. Peacock WF, Emerman C, Costanzo MR, Diercks DB, Lopatin M, Fonarow GC. Early vasoactive drugs improve heart failure outcomes. *Congest Heart Fail* 2009;15:256-64.
140. Wuerz RC, Meador SA. Effects of prehospital medications on mortality and length of stay in congestive heart failure. *Ann Emerg Med* 1992;21:669-74.
141. Gheorghiade M, Zannad F, Sopko G, et al. Acute heart failure syndromes: current state and framework for future research. *Circulation* 2005;112:3958-68.