



## ***Levosimendana em Crianças com Insuficiência Cardíaca e Pós-Palição Cirúrgica: Evidências Atuais sobre Eficácia e Segurança***

Antônio Simão Addad Neto<sup>1</sup>, Pedro Lucas Borges Souza<sup>1</sup>, Julia Victoria Nunes Bertulio<sup>1</sup>, Álefe Fernandes Vaz<sup>2</sup>, Antônio Lucas da Rocha Guedes<sup>1</sup>, Raíssa Silva Martins<sup>1</sup>, Marcela dos Santos Lopes<sup>1</sup>, Beatriz Moreira Batista<sup>1</sup>, Letícia Borges de Moura<sup>1</sup>, Larissa Gomes Pignatti<sup>3</sup>, Lívia Silva Mota<sup>3</sup>, Kelly Cristiene de Freitas Borges<sup>1</sup>



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2025v7n4p1202-1212>

Artigo recebido em 15 de Março e publicado em 25 de Abril de 2025

### REVISÃO

#### RESUMO

**Introdução:** A insuficiência cardíaca pediátrica apresenta desafios terapêuticos singulares, especialmente em casos refratários ou com fisiologia de ventrículo único. Esta revisão narrativa explora o uso da levosimendana como alternativa inotrópica promissora, destacando sua eficácia mesmo em pacientes em uso de betabloqueadores. Evidências sugerem melhora na contratilidade miocárdica, no acoplamento ventrículo-arterial e na tolerância clínica, reforçando seu potencial em cenários complexos. **Objetivos:** O estudo visa fundamentar condutas mais eficazes e seguras na prática clínica pediátrica de cardiologia. **Métodos:** Esta revisão narrativa analisou cinco estudos publicados entre 2008 e 2025 sobre o uso da levosimendana em crianças com insuficiência cardíaca. A busca foi realizada em bases renomadas, com critérios rigorosos de inclusão. Os estudos selecionados abordaram eficácia e segurança do fármaco em contextos como fisiologia univentricular, pós-operatório e casos refratários, com foco em parâmetros clínicos relevantes. **Resultados e Discussão:** A revisão analisou o uso da levosimendana na insuficiência cardíaca pediátrica, destacando benefícios hemodinâmicos em fisiologia univentricular e pós-operatórios, com bom perfil de segurança. Estudos mostraram melhora no acoplamento ventrículo-arterial e controle do baixo débito cardíaco, embora sem impacto significativo em mortalidade ou tempo de internação. Comparada à milrinona, a levosimendana mostrou desempenho semelhante, porém com maior risco em pacientes com disfunção renal grave. Os achados sugerem eficácia promissora, mas reforçam a necessidade de estudos mais robustos. **Conclusão:** evidencia-se que a levosimendana mostra potencial benefício no controle do baixo débito cardíaco pediátrico, porém seus efeitos em desfechos críticos ainda são limitados, exigindo abordagens individualizadas e novos estudos robustos para orientar seu uso clínico seguro.

**Palavras-chave:** Levosimendana, insuficiência cardíaca pediátrica, cirurgia cardíaca, função renal.

# Levosimendan in Children with Heart Failure and Post-Surgical Palliation: Current Evidence on Efficacy and Safety"

## ABSTRACT

**Introduction:** Pediatric heart failure presents unique therapeutic challenges, especially in refractory cases or those with single ventricle physiology. This narrative review explores the use of levosimendan as a promising inotropic alternative, highlighting its efficacy even in patients on beta-blockers. Evidence suggests improvement in myocardial contractility, ventricle-arterial coupling, and clinical tolerance, reinforcing its potential in complex scenarios. **Objectives:** The study aims to provide a foundation for more effective and safer practices in pediatric cardiology. **Methods:** This narrative review analyzed five studies published between 2008 and 2025 on the use of levosimendan in children with heart failure. The search was conducted in renowned databases, with strict inclusion criteria. The selected studies addressed the efficacy and safety of the drug in contexts such as single ventricle physiology, postoperative settings, and refractory cases, focusing on relevant clinical parameters. **Results and Discussion:** The review examined the use of levosimendan in pediatric heart failure, highlighting hemodynamic benefits in single ventricle physiology and postoperative scenarios, with a good safety profile. Studies showed improvement in ventricle-arterial coupling and control of low cardiac output, though there was no significant impact on mortality or length of hospitalization. Compared to milrinone, levosimendan showed similar performance but with higher risk in patients with severe renal dysfunction. The findings suggest promising efficacy but emphasize the need for more robust studies. **Conclusion:** Levosimendan shows potential benefit in controlling pediatric low cardiac output, but its effects on critical outcomes are still limited, requiring individualized approaches and further robust studies to guide its safe clinical use.

**Keywords:** Levosimendan, pediatric heart failure, heart surgery, renal function

**Instituição afiliada** – Centro Universitário de Goiatuba 1  
Universidade para o Desenvolvimento do Estado e da Região do Pantanal (UNIDERP) 2  
Faculdade de Medicina Zarns 3

**Autor correspondente:** Pedro Lucas Borges Souza [pedroslucas@hotmail.com](mailto:pedroslucas@hotmail.com)

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





## **INTRODUÇÃO**

Ainda que os avanços na terapêutica cardiovascular tenham sido significativos nas últimas décadas, a insuficiência cardíaca (IC) permanece como uma condição clínica desafiadora, sobretudo na população pediátrica. Trata-se de uma síndrome multifatorial, marcada por alterações estruturais ou funcionais do coração que comprometem sua capacidade de enchimento ou ejeção eficaz do sangue, resultando em perfusão tecidual deficiente e consequente inadequação ao atendimento das necessidades metabólicas do organismo. Por conseguinte, a forma aguda da IC manifesta-se por sinais e sintomas como congestão, hipotensão, taquicardia e redução do fluxo sanguíneo, frequentemente decorrentes de modificações rápidas na função cardíaca.

Nas crianças, diferentemente dos adultos, a etiologia é distinta, sendo geralmente atribuída a cardiopatias congênitas, miocardites graves ou complicações no período pós-operatório de cirurgias cardíacas. Segundo revisão recente da literatura, a levosimendana tem se destacado como um fármaco inotrópico com efeitos benéficos na contratilidade miocárdica, sem aumento significativo do consumo de oxigênio pelo coração, sendo considerada uma alternativa viável e segura em casos de IC pediátrica refratária às terapias convencionais, sobretudo no contexto de descompensação aguda (Dündar, Yilmaz e Argun, 2024).

Com efeito, considerando a crescente utilização de betabloqueadores no manejo da insuficiência cardíaca, especialmente o carvedilol, torna-se indispensável avaliar a eficácia de inotrópicos que não atuem exclusivamente por meio dos receptores beta-adrenérgicos. Nessa perspectiva, a levosimendana desponta como uma alternativa promissora, sobretudo em cenários clínicos onde há comprometimento da resposta a agentes tradicionais como a dobutamina. Apesar da atuação positiva da dobutamina sobre o débito cardíaco, seu efeito pode ser significativamente reduzido em pacientes previamente tratados com betabloqueadores, o que limita sua utilidade em casos avançados de descompensação. Por outro lado, a levosimendana, por sensibilizar os miofilamentos ao cálcio sem depender diretamente da via beta-adrenérgica, tem demonstrado preservar seu efeito inotrópico mesmo na presença desses



medicamentos.

Ademais, segundo Duygu *et al.* (2008), em um estudo conduzido com pacientes com insuficiência cardíaca crônica tratados com carvedilol, observou-se que a levosimendana apresentou superioridade em relação à dobutamina quanto à melhora da função sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo, reforçando sua aplicabilidade em contextos clínicos específicos. Essa constatação não apenas respalda a utilização da levosimendana em pacientes adultos em uso de betabloqueadores, como também estimula reflexões sobre seu potencial extrapolação para populações pediátricas. Tendo em vista a complexidade e as limitações terapêuticas da insuficiência cardíaca na infância, discutir a eficácia e a segurança da levosimendana nesse grupo torna-se relevante, o que justifica a presente revisão narrativa sobre o uso dessa droga em crianças com insuficiência cardíaca.

Dessa maneira, ao se considerar o manejo de crianças com fisiologia de ventrículo único, especialmente após a palição cirúrgica, torna-se evidente que a manipulação da contratilidade e da pós-carga é um componente terapêutico essencial para a estabilidade hemodinâmica desses pacientes. Mesmo que intervenções como a operação de Norwood ou procedimentos híbridos ofereçam suporte anatômico e funcional à circulação sistêmica, essas abordagens inevitavelmente impõem maior carga hemodinâmica ao miocárdio univentricular. Não raro, a síndrome de baixo débito cardíaco (SBC) manifesta-se de forma tardia, dias após o procedimento, com quadros clínicos refratários aos agentes catecolaminérgicos usuais. Nessa conjuntura, inodiladores como a milrinona costumam ser empregados, embora apresentem limitações tanto no efeito hemodinâmico quanto em sua tolerabilidade clínica.

De modo correlato, e embora ainda escassamente estudado nesse subgrupo específico, o levosimendan tem sido proposto como alternativa terapêutica promissora. Dado seu mecanismo de ação independente de receptores adrenérgicos, com sensibilização dos miofilamentos ao cálcio e potente efeito vasodilatador mediado por canais de potássio, o levosimendan apresenta-se como uma opção racional para pacientes com resposta subótima a catecolaminas. Conforme relatado por Iacobelli *et al.* (2020), a administração de levosimendan em crianças com fisiologia univentricular paliada e SBC tardia mostrou efeitos positivos no acoplamento ventrículo-arterial (VAC),



indicador importante da interação entre o desempenho contrátil do ventrículo e a carga pós-operatória. Essa observação é particularmente relevante, visto que o VAC tem sido descrito como um parâmetro mais sensível e abrangente para avaliação da função cardíaca do que as medidas convencionais de débito ou fração de ejeção, especialmente em neonatos com SHCE.

Nesse contexto, e em consonância com a crescente atenção dedicada ao papel do levosimendan na terapia da insuficiência cardíaca pediátrica, a presente revisão narrativa se justifica pela necessidade de reunir e discutir criticamente as evidências atuais sobre a eficácia e a segurança desse fármaco em crianças com diferentes apresentações clínicas de disfunção cardíaca. O objetivo é, portanto, oferecer subsídios à prática clínica e contribuir para a definição de condutas terapêuticas mais eficazes e seguras, especialmente em cenários complexos como o de pacientes com ventrículo único submetidos à palição cirúrgica.

## **METODOLOGIA**

Esta revisão narrativa foi conduzida com base na análise de publicações científicas produzidas entre os anos de 2008 e 2025, abrangendo um intervalo de 17 anos. Para a realização da busca, foram utilizadas bases de dados internacionalmente reconhecidas e amplamente empregadas na área da saúde, incluindo PubMed, Scielo, MedLine e Embase, com o objetivo de reunir as principais evidências disponíveis acerca do uso da levosimendana em contextos pediátricos de insuficiência cardíaca.

Foram considerados elegíveis para inclusão: (1) estudos originais e revisões publicadas em periódicos revisados por pares; (2) artigos escritos em inglês; (3) publicações que abordaram o uso da levosimendana em crianças com diagnóstico de insuficiência cardíaca, independentemente da etiologia, com foco em cenários de fisiologia univentricular, pós-operatórios ou em insuficiência cardíaca refratária; e (4) estudos que analisaram parâmetros clínicos de eficácia e segurança, como melhora hemodinâmica, acoplamento ventrículo-arterial, tolerabilidade da infusão e efeitos adversos associados.

Foram excluídos: artigos não revisados por pares; publicações em idiomas diferentes do inglês; relatos de caso isolados, cartas ao editor e editoriais; bem como estudos que abordaram o uso da levosimendana exclusivamente em populações adultas



ou que não apresentaram dados objetivos sobre eficácia clínica ou segurança em pacientes pediátricos.

Para garantir uma busca ampla e estruturada, foi utilizada uma estratégia baseada em operadores booleanos (AND, OR) e a combinação de descritores e termos-chave relevantes ao tema. Os principais termos utilizados incluíram: “Levosimendan”, “Pediatric Heart Failure”, “Single Ventricle Physiology”, “Inotropic Therapy”, “Cardiac Surgery in Children” e “Hemodynamic Monitoring in Pediatrics”.

Ao final do processo de triagem e seleção, foram incluídos um total de 5 estudos que embasaram a análise crítica e a discussão desta revisão narrativa, permitindo avaliar de forma aprofundada a eficácia e a segurança do levosimendan no contexto da insuficiência cardíaca pediátrica.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Inicialmente, observou-se que a administração de levosimendana em crianças submetidas à palição cirúrgica para fisiologia univentricular resultou em melhorias evidentes nos parâmetros funcionais e energéticos do sistema cardiovascular. Mais especificamente, além de contribuir para a redução da frequência cardíaca, o fármaco não promoveu alterações significativas na pressão arterial, o que reforça sua estabilidade hemodinâmica. Ademais, em pacientes com síndrome de Down em estágio pós-operatório tardio, a levosimendana demonstrou um perfil de segurança satisfatório, sem a ocorrência de efeitos adversos ou instabilidades relevantes. Paralelamente, verificou-se que os pacientes apresentavam condições cardiovasculares classificadas como “desacopladas” ( $VAC > 1$ ), o que, curiosamente, se mostrou mais sensível na detecção da gravidade clínica do que outros indicadores convencionais, como o índice cardíaco absoluto, os níveis de lactato ou o excesso de base. Em linhas gerais, quanto maior o valor de VAC antes da infusão do medicamento, mais expressivas foram as respostas terapêuticas observadas. Esses dados corroboram as evidências encontradas em estudo retrospectivo conduzido por Iacobelli *et al.* (2020), o qual também apontou para benefícios da levosimendana na melhoria do acoplamento ventrículo-arterial e na eficiência cardíaca em pacientes pediátricos com fisiologia de ventrículo único submetidos à palição cirúrgica.



Ademais, convém salientar que os achados deste estudo estão em consonância com as evidências emergentes da literatura científica, que vêm corroborando o uso da levosimendana como uma estratégia eficaz e segura no manejo da insuficiência cardíaca pediátrica. De acordo com uma revisão recente, ainda que a experiência clínica com levosimendana na população pediátrica seja relativamente limitada em comparação aos adultos, os resultados disponíveis indicam benefícios clínicos significativos, especialmente no contexto de baixo débito cardíaco e em situações refratárias ao suporte inotrópico convencional.

A título de ilustração, os autores Dündar, Yılmaz e Argun (2024) enfatizam que a levosimendana tem demonstrado melhora hemodinâmica consistente, com perfil de segurança satisfatório, inclusive em pacientes pediátricos submetidos a cirurgia cardíaca ou acometidos por disfunção ventricular grave. Além disso, embora os autores reconheçam a necessidade de estudos mais amplos e controlados, os dados atuais sustentam sua aplicabilidade clínica em diferentes cenários críticos, alinhando-se, portanto, com as observações do presente estudo. Dessa forma, a inclusão progressiva da levosimendana como ferramenta terapêutica no arsenal pediátrico tende a se consolidar, à medida que novas evidências reforçam seus efeitos positivos sobre parâmetros cardiovasculares e metabólicos.

Apesar dos avanços no uso de agentes inotrópicos em contexto pediátrico, os achados da meta-análise conduzida por Wang et al. (2020) indicam que a administração profilática de levosimendan em crianças submetidas à cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea não resultou em uma redução estatisticamente significativa da mortalidade por todas as causas quando comparada a outros inotrópicos e ao placebo. Ainda que se esperasse um impacto mais expressivo em diversos desfechos clínicos, os dados mostraram que o fármaco não promoveu diminuição relevante nos índices de lesão renal aguda nem influenciou significativamente o tempo de ventilação mecânica ou de permanência em unidade de terapia intensiva. Não obstante, observou-se uma melhora considerável em relação à incidência da síndrome de baixo débito cardíaco (LCOS), sugerindo um possível benefício hemodinâmico em situações específicas. Com efeito, a análise de seis ensaios clínicos randomizados e um estudo caso-controle, totalizando 436 participantes pediátricos, reforça a necessidade de cautela na extrapolação desses resultados, sobretudo pela escassez de estudos com amostras



amplas e delineamentos mais robustos. Ainda que os benefícios do levosimendana pareçam promissores no controle do LCOS, o impacto clínico global permanece incerto diante da ausência de efeitos consistentes em desfechos críticos como mortalidade, tempo de internação e função renal (Wang et al., 2020).

Embora tanto a levosimendana quanto a milrinona sejam amplamente utilizadas como terapias inotrópicas em pacientes com insuficiência cardíaca aguda (ICA), suas performances clínicas variam de acordo com o perfil renal dos pacientes. À luz disso, Cui et al. (2022) realizaram um estudo de coorte retrospectivo em um único centro com o objetivo de comparar a eficácia e a segurança dessas duas medicações em pacientes com e sem disfunção renal. Curiosamente, entre os pacientes com clearance de creatinina (ClCr)  $\geq 30$  mL/min, os desfechos clínicos primários aos 15 e 30 dias após a interrupção da terapia não apresentaram diferenças significativas. Ainda assim, a milrinona esteve associada a um aumento na incidência de hipotensão e arritmias durante a infusão, ao passo que a levosimendana mostrou maior propensão a arritmias dentro das 48 horas seguintes à descontinuação da infusão ( $P < 0,05$ ).

Em contraste, no subgrupo com ClCr  $< 30$  mL/min ou em diálise, observou-se que a administração inicial de levosimendana esteve correlacionada a uma piora clínica mais acentuada aos 15 e 30 dias, quando comparada à milrinona ou à mudança para outro inotrópico ( $P < 0,05$ ). Tal achado reforça a recomendação de evitar a levosimendana como primeira linha em pacientes com comprometimento renal severo. Contudo, deve-se ponderar que o estudo apresenta limitações relevantes, como seu desenho retrospectivo e unicêntrico, o que pode introduzir viés de seleção e restringir a generalização dos resultados. Além disso, a ausência de randomização e o número relativamente reduzido de pacientes com disfunção renal grave sugerem cautela ao interpretar os dados apresentados por Cui et al. (2022), embora suas conclusões forneçam insights clínicos valiosos sobre a escolha de inotrópicos em contextos específicos.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Com base nas evidências analisadas, é possível afirmar que a levosimendana apresenta benefícios clínicos específicos, especialmente na redução da incidência da



síndrome de baixo débito cardíaco (LCOS) em pacientes pediátricos submetidos à cirurgia cardíaca para correção de cardiopatias congênitas. No entanto, seus efeitos sobre desfechos mais robustos, como a mortalidade por todas as causas, incidência de lesão renal aguda e tempo de ventilação mecânica ou permanência em unidade de terapia intensiva, mostraram-se limitados. Além disso, ao comparar a levosimendana com a milrinona no contexto da insuficiência cardíaca aguda, observou-se que a função renal desempenha um papel decisivo na escolha terapêutica: enquanto ambas apresentam perfis semelhantes em pacientes com função renal preservada, a levosimendana foi associada a piores desfechos clínicos em indivíduos com disfunção renal grave.

Assim, os achados deste estudo reforçam a necessidade de uma abordagem individualizada na escolha do inotrópico, considerando não apenas a condição hemodinâmica, mas também o perfil renal do paciente. Por fim, destacam-se as limitações metodológicas dos estudos incluídos, como o número restrito de amostras e a heterogeneidade dos desenhos experimentais, o que aponta para a importância de novos ensaios clínicos randomizados, multicêntricos e com maior poder estatístico, a fim de consolidar evidências mais robustas e direcionar condutas terapêuticas mais precisas e seguras.

## REFERÊNCIAS

Cui X, Wang Z, Dong X, Cheng Z, Zhang L, Mu Y, Huang X, Li Y, Hong Y, Han Y. Comparative Effectiveness and Safety of Milrinone and Levosimendan as Initial Inotrope Therapy in Patients With Acute Heart Failure With Renal Dysfunction. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2022 Jun 1;79(6):781-790. doi: 10.1097/FJC.0000000000001255. PMID: 35507915.

Dundar MA, Yilmaz M, Argun M. Levosimendan: efficacy and safety in pediatric heart failure treatment. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2024 Jul 19;70(7):e20240257. doi: 10.1590/1806-9282.20240257. PMID: 39045941; PMCID: PMC11262320.

Duygu H, Turk U, Ozdogan O, Akyuz S, Kirilmaz B, Alioglu E, Gunduz R, Bozkaya YT, Turkoglu C,



Payzin S. Levosimendan versus dobutamine in heart failure patients treated chronically with carvedilol. *Cardiovasc Ther.* 2008 Fall;26(3):182-8. doi: 10.1111/j.1755-5922.2008.00050.x. PMID: 18786088.

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

Wang H, Luo Q, Li Y, Zhang L, Wu X, Yan F. Effect of Prophylactic Levosimendan on All-Cause Mortality in Pediatric Patients Undergoing Cardiac Surgery—An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pediatr.* 2020 Aug 14;8:456. doi: 10.3389/fped.2020.00456. PMID: 32923414; PMCID: PMC7456871.