

Efeitos Agudos de Levosimendana e Dobutamina na Duração do QRS em Pacientes com Insuficiência Cardíaca

Acute Effects of Levosimendan and Dobutamine on QRS Duration in Patients with Heart Failure

Osman Can Yontar, Mehmet Birhan Yilmaz, Kenan Yalta, Alim Erdem, Izzet Tandogan

Cumhuriyet University, Faculty of Medicine, Department of Cardiology, Sivas - Turkey

Resumo

Fundamento: A levosimendana é um novo agente inotrópico que aumenta a contratilidade cardíaca sem aumentar a captação celular de cálcio, de forma a não causar sobrecarga de cálcio e arritmias relacionadas. Em pacientes com insuficiência cardíaca (IC), a duração prolongada do QRS está associada com um aumento no risco de mortalidade e morte súbita cardíaca. Mudanças estruturais no ventrículo esquerdo podem levar à contração assíncrona, causando atraso de condução e um QRS prolongado no ECG de superfície.

Objetivo: O objetivo do presente estudo foi comparar os efeitos agudos de levosimendana e dobutamina na duração do QRS em pacientes com IC grave e ritmo sinusal.

Métodos: 60 pacientes consecutivos com IC isquêmica foram incluídos no estudo e randomizados em dois grupos para infusão de levosimendana (n=37) ou dobutamina (n=23). 67,2 % eram homens; a média da idade era $66,4 \pm 9,2$ anos para todos os pacientes. A duração basal do QRS nos grupos levosimendana e dobutamina foi $120,44 \pm 23,82$ ms vs $116,59 \pm 13,80$ ms respectivamente. A fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) estava diminuída em ambos os grupos ($23,15 \pm 8,3$ vs $24,56 \pm 7,5\%$).

Resultados: No grupo levosimendana, a duração do QRS diminuiu do valor basal para $116,47 \pm 24,56$ ms ($p=0,006$), enquanto não houve diferença significativa no grupo dobutamina ($p=0,605$). Ambos os medicamentos causaram um aumento na FEVE, mas este foi significativo apenas no grupo levosimendana ($27,95 \pm 8,9\%$ $p=0,003$ vs $26,67 \pm 7,6\%$, $p=0,315$).

Conclusão: O estudo sugere que a administração de levosimendana, mas não de dobutamina, encurta a duração do QRS no ECG de superfície, possivelmente por causar uma contração coletiva nas fibras do músculo do ventrículo esquerdo. A base molecular desse efeito ainda precisa ser esclarecida. (Arq Bras Cardiol 2010; 95(6): 738-742)

Palavras-chave: Insuficiência cardíaca, cardiotônicos, levosimendana, dobutamina/efeitos adversos.

Abstract

Background: Levosimendan is a novel inotropic agent that enhances cardiac contractility without increasing cellular calcium intake, so that it is not supposed to cause intracellular calcium overload and related arrhythmias. In patients with heart failure, prolonged QRS duration is associated with increased risk of mortality and sudden cardiac death. Structural changes in the left ventricle may lead to asynchronous contraction, causing conduction delay and a prolonged QRS on the surface electrocardiogram.

Objective: We aimed to compare the acute effects of levosimendan and dobutamine on QRS duration in patients with severe heart failure and sinus rhythm.

Methods: Sixty consecutive patients with ischemic heart failure were enrolled for the study and randomized into two groups for levosimendan (n=37) or dobutamine (n=23) infusions. 67.2 % were male; mean age was 66.4 ± 9.2 years for all patients. Baseline QRS durations in levosimendan and dobutamine groups were, 120.44 ± 23.82 ms vs 116.59 ± 13.80 ms respectively. Baseline ejection fractions were both depressed ($23.15 \pm 8.3\%$ vs $24.56 \pm 7.5\%$).

Results: In the levosimendan group, QRS duration shortened from baseline value to 116.47 ± 24.56 ms ($p=0.006$), whereas dobutamine group showed no significant change ($p=0.605$). Both drugs caused an increase in ejection fraction, but only the levosimendan group showed significance ($27.95 \pm 8.9\%$ $p=0.003$ vs $26.67 \pm 7.6\%$, $p=0.315$).

Conclusion: We suggest that the administration of levosimendan, not dobutamine, shortens QRS duration on the surface ECG, possibly by means of providing collective contraction in the left ventricle muscle fibers. The molecular basis of this effect remains to be clarified. (Arq Bras Cardiol 2010; 95(6): 738-742)

Keywords: Heart failure; levosimendan; cardiotonic agents; dobutamine/adverse effects.

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

Correspondência: Osman Can Yontar •

Sivas Numune Hastanesi, Kardiyoloji, Sivas-Turkiye - 58070 - Sivas
E-mail: drcanyontar@gmail.com

Artigo recebido em 15/12/09; revisado recebido em 06/03/10; aceito em 26/05/10.

Introdução

Levosimendana é um novo agente inotrópico que melhora a contratilidade cardíaca sem aumentar o consumo miocárdico de oxigênio. Diferente de outros agentes inotrópicos, a levosimendana não aumenta a captação celular de cálcio, de forma que não causa sobrecarga de cálcio intracelular e arritmias relacionadas¹. A levosimendana liga-se ao domínio N-terminal da troponina C e estabiliza a molécula de troponina com subsequente prolongamento de seu efeito nas proteínas contráteis². Estudos tem demonstrado que a infusão de 24 horas de levosimendana em pacientes com disfunção grave do ventrículo esquerdo melhora a função cardíaca e alivia sintomas, bem como reduz morbidade e mortalidade de curto prazo³⁻⁵.

Tem sido demonstrado que a duração do complexo QRS é de importância prognóstica em pacientes com insuficiência cardíaca. Nesse grupo de pacientes, a duração prolongada do complexo QRS está associada com aumento do risco de mortalidade e morte cardíaca súbita⁶. Um aumento gradual em mortalidade foi correlacionado com aumentos crescentes do prolongamento do QRS. O aumento na duração do QRS também foi correlacionado com a disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (VE)⁷. Mudanças estruturais no VE podem levar à contração assíncrona, que resulta em atraso na condução e um QRS prolongado no eletrocardiograma (ECG) de superfície. Em nosso estudo, objetivamos comparar os efeitos agudos da levosimendana e da dobutamina na duração do QRS, em pacientes com insuficiência cardíaca (IC) grave e ritmo sinusal.

Material e métodos

1. População do estudo

Um total de sessenta pacientes consecutivos em ritmo sinusal normal e IC isquêmica, que apresentavam sintomas de classe funcional III ou IV (NYHA) e disfunção sistólica do VE foram incluídos no presente estudo após obtenção de seu consentimento livre e informado e divididos em dois grupos, com administração de levosimendana ou dobutamina a critério do seu médico responsável.

Os critérios de exclusão foram gravidez e lactação; infecção aguda ou crônica ou doenças inflamatórias, infarto do miocárdio recente (< 8 semanas) ou isquemia miocárdica ativa; pressão arterial sistólica < 85 mmHg, hipersensibilidade à levosimendana ou qualquer de seus metabólitos, insuficiência renal grave (creatinina > 2,5 mg/dl), insuficiência hepática, bloqueio atrioventricular de 2º ou 3º grau, bloqueio evidente de ramo, história de taquicardia ventricular ou fibrilação ventricular, insuficiência cardíaca devido a cardiomiopatia restritiva ou hipertrófica ou a doença estenótica valvar não-coriada. A investigação seguiu os princípios recomendados pela Declaração de Helsinki.

Os pacientes receberam uma dose inicial de impregnação de levosimendana (3 a 6 $\mu\text{g}/\text{kg}$), e então uma infusão contínua de 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ por minuto por 50 minutos; a taxa foi aumentada para 0,2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ por minuto por um período adicional de 23 horas, como tolerado. A dobutamina foi administrada a uma dose de 2,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$; a taxa foi aumentada

para 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$, como tolerado, até completar 24 horas. Os pacientes também receberam doses similares e eficientes de inibidores de ECA, beta-bloqueadores, furosemida e espironolactona antes da admissão.

Durante a admissão, a dose de furosemida foi fixada em 80 mg por dia e não foi aumentada; além disso, as doses dos outros medicamentos não foram alteradas.

O médico responsável por cada paciente decidiu administrar o agente inotrópico. Todos os pacientes foram submetidos à eletrocardiografia (ECG) e ecocardiografia, antes e 24 horas depois do início da administração. Os pacientes estavam hospitalizados na Unidade Coronariana e eram monitorados através de ECG, débito urinário de 24 horas e pressão arterial. Além disso, os exames de bioquímica de todos os pacientes foram feitos antes e depois da administração do inotrópico. Durante as infusões, nenhum agente nefrotóxico foi permitido (a nesiritida não está disponível no país), bem como aumento na dose de diuréticos de alça (somente a furosemida está disponível no país) e alteração na administração de fluidos intravenosos, a menos que o paciente apresentasse hipotensão. Outras terapias medicamentosas e decisão de alta hospitalar, determinadas pelas condições dos pacientes, foram decididas pelo médico responsável, que estava totalmente "cego" para o desfecho do estudo, incluindo os parâmetros clínicos. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética institucional e consentimento livre e informado foi obtido antes da randomização.

2. Eletrocardiografia

O exame eletrocardiográfico dos pacientes foi realizado no equipamento de ECG disponível (ELI-250, Mortara Instruments, Wisconsin, EUA) na admissão e 24 horas após o início da administração. Os ECGs foram registrados a uma velocidade de 50 mm/segundo. A duração do complexo QRS foi medida manualmente com um paquímetro digital utilizando-se uma lupa, no ECG realizado na admissão. A duração do QRS foi determinada na única derivação que apresenta o mais longo QRS. A largura máxima do QRS em qualquer derivação foi medida da primeira à última onda cruzando a linha isoelétrica. Os dados eletrocardiográficos foram analisados por dois observadores independentes "cegos" para todos os outros dados dos pacientes e uma média de duas medidas foi aceita como o resultado final.

3. Ecocardiografia

O exame ecocardiográfico dos pacientes foi realizado com equipamento de ultrassom disponível (GE-Vivid 4 com transdutor de 3,5 MHz, Wisconsin, EUA). A fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) foi medida através da regra de Simpson⁸. O exame foi realizado por dois ecocardiografistas, "cegos" para outros dados do estudo, 30 minutos antes e 24 depois do início da administração, e uma média de dois valores foi obtida em cada exame.

4. Análise estatística

Os dados paramétricos foram expressos como médias (desvio-padrão) e dados categóricos como porcentagens.

O software SPSS versão 15.0 (SPSS, Inc., Chicago, Illinois, EUA) foi utilizado em todos os cálculos estatísticos. Os dados paramétricos independentes foram avaliados pelo teste U de Mann Whitney. Alterações temporais dos dados paramétricos foram avaliadas pelo Teste de Wilcoxon e os dados categóricos pelo teste de Qui-quadrado. A correlação foi avaliada pelo teste de correlação de Spearman. Um valor de $p \leq 0,05$ foi considerado significativo.

Resultados

Sessenta pacientes incluídos no estudo foram randomizados em dois grupos. Dois pacientes morreram (devido à falha no sistema de bombeamento) durante as infusões de inotrópico, um em cada grupo. Os 58 pacientes remanescentes (levosimendana $n=36$, dobutamina $n=22$) foram submetidos a tratamento completo e avaliação estatística. Todos os pacientes apresentavam sintomas de classe funcional IV (NYHA) antes das infusões. No grupo total, 67,2 % eram do sexo masculino ($n=39$) e 32,8 % eram do sexo feminino ($n=19$). A idade média dos pacientes era de $66,4 \pm 9,2$ anos ($66,1 \pm 10,5$ para levosimendana e $67,0 \pm 6,9$ for dobutamina). Todos os pacientes apresentavam ritmo sinusal basal antes da administração de inotrópico e não houve alteração após a infusão. No grupo levosimendana, a média da duração basal do QRS era de $120,44 \pm 23,82$ ms. Após a infusão, a média da duração do QRS diminuiu significativamente para $116,47 \pm 24,56$ ms ($p = 0,006$) na 24ª hora. Por outro lado, a infusão de dobutamina não teve efeito significativo na duração do QRS (Tabela 1 e 2, Figura 1).

Após ambas as infusões, a FEVE em ambos os grupos aumentou. Os diâmetros sistólico e diastólico do VE não mostraram alteração significativa em nenhum dos dois grupos (Tabela 1). Nenhuma correlação significativa foi detectada entre a fração de ejeção e a duração do QRS ($r:0,398$, $p=0,082$) no grupo levosimendana. Além disso, a frequência cardíaca (FC) aumentou levemente no grupo levosimendana, mas não mostrou alteração significativa quando comparada com os valores basais (Tabela 1). O peso corporal basal dos pacientes era bastante similar e nenhuma diferença ocorreu entre os grupos após a administração do medicamento. Além disso, a perda absoluta de peso, que é um marcador para a melhora do estado edematoso, foi similar nos dois grupos (Tabela 1). Nenhum paciente apresentou anormalidade eletrolítica antes ou depois das infusões.

Discussão

A insuficiência cardíaca é uma das causas mais frequentes de morbidade e mortalidade em escala global. Apesar dos

Tabela 1 - Comparação de ambos os grupos

	Dobutamina (n=22)	Levosimendana (n=36)	P
Idade (anos)	67,0±6,9	66,1±10,5	0,721
Beta-bloqueador	22/22	36/36	1,000
Inibidor de ECA ou Bloqueador de Receptor de Angiotensina	22/22	36/36	1,000
Digoxina	11/22	14/36	0,309
Espironolactona	22/22	36/36	1,000
Mediana da dose de furosemida (mg/dia)	80	80	1,000
PAS antes (mmHg)	112,9±15,7	120,3±22,5	0,240
PAS após (mmHg)	109,0±15,4	112,8±17,3	0,464
PAD antes (mmHg)	70,5±9,6	72,8±9,3	0,441
PAD após (mmHg)	69,0±9,7	71,2±10,6	0,484
Peso antes da infusão (kg)	68,6±2,5	67,2±12,0	0,698
Peso após infusão (kg)	65,0±1,7	65,3±11,8	0,923
Perda de peso absoluta (kg)	2,8±1,8	2,9±2,5	0,862
Ureia sanguínea antes da infusão (mg/dl)	25,0±9,5	25,7±8,4	0,909
Ureia sanguínea após infusão (mg/dl)	23,0±16,9	33,4±17,7	0,538
Creatinina antes da infusão (mg/dl)	1,0±0,3	1,1±0,2	0,566
Creatinina após infusão (mg/dl)	1,1±0,3	1,2±0,3	0,718
Hemoglobina antes da infusão (mg/dl)	11,2±2,0	12,1±2,1	0,513
Hemoglobina após infusão (mg/dl)	12,0±2,8	11,8±1,8	0,957

ECA - enzima conversora de angiotensina; PAS - pressão arterial diastólica; PAD - pressão arterial sistólica.

Tabela 2 - Alteração temporal dos parâmetros em ambos os braços

Parâmetro	Levosimendana			Dobutamina		
	Antes da administração	24h após administração	P	Antes da administração	24h após administração	P
FC (bpm)	73±6,7	77±5,5	0,182	68±3,0	67±2,3	0,184
FEVE (%)	23,15±8,3	27,95±8,9	0,003	24,56±7,5	26,67±7,6	0,315
DDFVE (mm)	64,95±9,2	64,53±9,5	0,504	62,00±6,2	63,33±5,1	0,184
DSFVE (mm)	62,29±9,5	62,29±9,0	1,0	61,00±8,4	62,00±7,0	0,5
Duração QRS (ms)	120,44±23,82	116,47±24,56	0,006	116,59±13,80	115,59±12,24	0,605

FC - frequência cardíaca; FEVE - Fração de ejeção do ventrículo esquerdo; DDFVE - diâmetro diastólico final de ventrículo esquerdo; DSFVE - diâmetro sistólico final de ventrículo esquerdo.

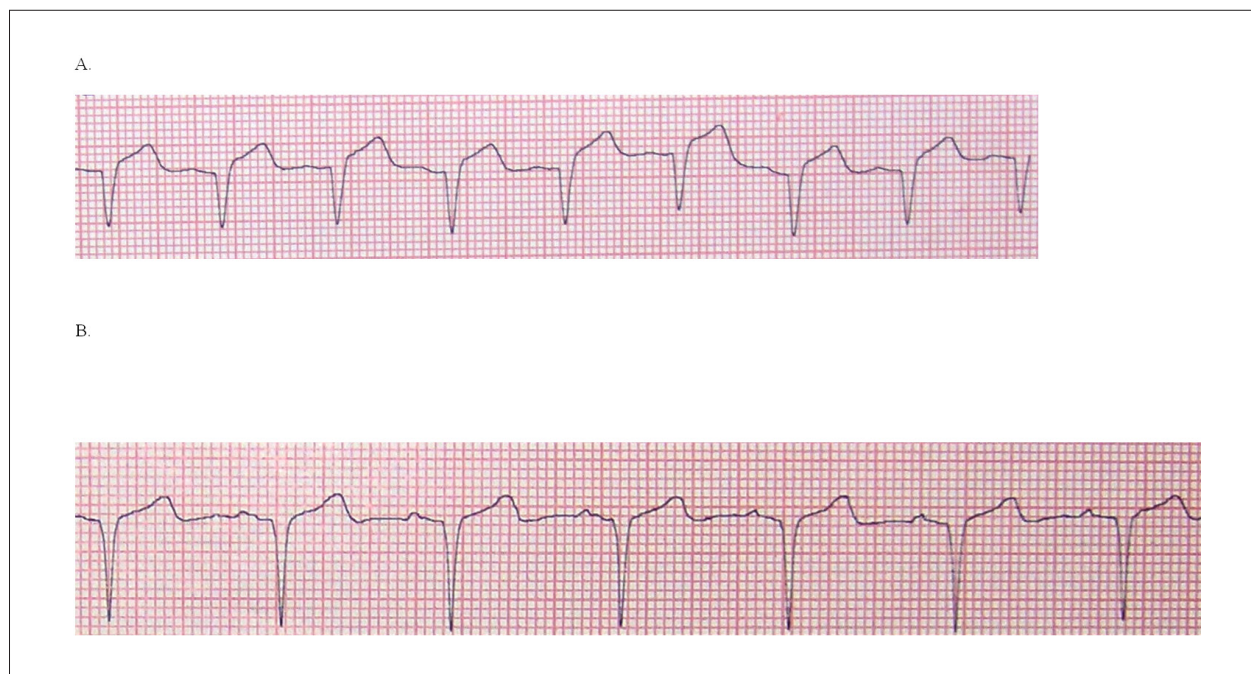


Fig. 1 - Encurtamento da duração do QRS no eletrocardiograma de superfície, A: 102 ms antes da administração de levosimendana; B: 93 ms após a administração de levosimendana.

avanços nas terapias médicas e métodos cirúrgicos, sua prevalência continua a subir⁹. Tem sido demonstrado que a duração do complexo QRS é de importância prognóstica em pacientes com IC. Nesse grupo de pacientes, a duração prolongada do complexo QRS está associada com aumento do risco de mortalidade e morte cardíaca súbita. Bode-Schnurbus e cols.¹⁰ demonstraram diferença significativa na mortalidade e morte cardíaca súbita em pacientes com IC que portavam cardioversor-desfibrilador implantável (CDI), quando comparados pelo prolongamento do QRS, definido como ≥ 150 ms¹⁰. Em seu estudo retrospectivo, Xiao e cols.¹¹ observaram que a condução anormal, demonstrada como um intervalo PR e duração do QRS prolongados em pacientes com cardiomiopatia dilatada apresentavam um alto risco de mortalidade¹¹. Iuliano e cols.⁶ conduziram uma análise retrospectiva de 669 pacientes com insuficiência cardíaca crônica de acordo com a duração do QRS < 120 ms ou ≥ 120 ms. Eles demonstraram um aumento significativo na mortalidade e morte súbita em pacientes com duração do QRS prolongada. Em um subgrupo de pacientes com FEVE $< 30\%$, o prolongamento do QRS foi associado com aumento significativo na mortalidade (51,6% versus 41,1%, $p < 0,01$) e morte súbita (28,8% versus 21,1%, $p < 0,02$)⁴. Esses resultados foram confirmados por outro estudo, conduzido por Shenkman e cols.⁷, no qual um total de 3.471 pacientes com IC crônica foram incluídos no estudo. A duração prolongada de QRS de 120 a 149 ms foi associada ao aumento na mortalidade de 60 meses ($p < 0,001$)⁷.

Considerando os estudos mencionados acima, decidimos investigar os efeitos agudos da levosimendana na duração do QRS medido no ECG de superfície, em um grupo de pacientes com função ventricular esquerda gravemente comprometida. O medicamento causou um aumento na FEVE, como esperado

($p = 0,003$), com leve decréscimo no diâmetro diastólico do VE, sem significância. A duração do QRS, medida a partir do ECG de superfície, também diminuiu após a administração ($120,44 \pm 23,82$ ms versus $116,47 \pm 24,56$ ms, $p = 0,006$). Uma possível explicação para esse novo efeito pode ser uma propriedade singular da levosimendana, que permite ao miocárdio contrair como um sincício através da melhora da utilização do cálcio. Em nosso grupo de estudo, não observamos nenhuma arritmia ou efeito hipotensivo, na sua maioria associados com uma dose de impregnação que resulta em arritmia e possivelmente, em complicações fatais após a infusão¹². Acreditamos que esse achado ainda não foi investigado em sua totalidade¹³ e que poderia valer a pena uma investigação mais profunda dentro desse conceito.

No estudo SURVIVE¹², a levosimendana mostrou ser mais benéfica para pacientes recebendo terapia com beta-bloqueador. Pacientes com IC descompensada aguda apresentam maior risco de mortalidade e sugere-se utilizar agentes beta-bloqueadores. Há uma controvérsia em relação ao uso de inotrópicos beta-adrenérgicos, como a dobutamina. Em relação a essa questão, um estudo conduzido no Brasil¹⁴ mostrou que pacientes beta-adrenérgico-agonista resistentes responderam bem (55,8% dos pacientes) à administração de levosimendana. Esses dados são importantes para o uso de agentes inotrópicos em pacientes que recebem terapia com beta-bloqueador e são beta-adrenérgico-agonista resistentes.

Em termos de limitação, é possível especular uma ligação causal entre a diminuição relativa no tamanho do VE e o encurtamento da duração do QRS. Entretanto, não observamos tal alteração na duração do QRS entre pacientes recebendo dobutamina, os quais também exibiram melhoras quase iguais associadas com o VE. Dessa forma, sugerimos

que este fato possa estar associado com as propriedades moleculares da levosimendana. Outra limitação é que, a largura basal do QRS é maior no grupo levosimendana do que no grupo dobutamina. O diâmetro diastólico médio basal do VE também é maior no grupo levosimendana, de forma que podemos afirmar que os pacientes recebendo levosimendana apresentavam IC levemente mais grave, e isso pode estar relacionado à diferença entre as durações basais do QRS. Por outro lado, em um grupo de pacientes com insuficiência cardíaca isquêmica, o efeito da dobutamina pode ter tido dois aspectos. O efeito na fase inicial poder ser em direção ao encurtamento do complexo QRS durante os primeiros poucos minutos ou horas, devido ao fato de que regiões miocárdicas isquêmicas e não-isquêmicas provavelmente contrairiam de forma similar. Entretanto, regiões isquêmicas não conseguem manter contração adequada devido à estimulação betamimética prolongada; portanto, o efeito da fase tardia pode resultar em resposta inadequada, exatamente como aquelas observadas (resposta bifásica) durante a ecocardiografia de estresse com dobutamina. Isso levaria ao atraso da contração entre regiões miocárdicas. Entretanto, essa questão permanece uma limitação. Nesse estudo, as durações de PR e QT não foram mencionadas, não devido à falta de dados, mas por estar fora do objetivo desse estudo; portanto, esses poderiam ser utilizados em outro estudo, já que nosso objetivo foi

examinar a possível relação entre contração celular miocárdica e despolarização, não a condução. Por isso, excluímos aqueles com bloqueio de ramo evidente, nos quais não é presumível esperar a reversão da duração do QRS após intervenção terapêutica, devido à destruição do sistema de condução.

Em conclusão, sugerimos que a administração de levosimendana, mas não de dobutamina, encurta a duração do QRS no ECG de superfície, possivelmente ao fornecer contração coletiva nas fibras do músculo do VE. O mecanismo molecular responsável por esse efeito ainda precisa ser esclarecido em estudos futuros, com um número suficiente de pacientes.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

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

Referências

1. McBride B, White M. Levosimendan: implications for clinicians. *J Clin Pharmacol*. 2003; 43 (10): 1071-81.
2. Endoh M. The therapeutic potential of novel cardiotonic agents. *Expert Opin Investig Drugs*. 2003; 12 (5): 735-50.
3. Moiseyev VS, Polder P, Andrejevs N, Ruda MY, Golikov AP, Lazebnik LB, 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 (18): 1422-32.
4. Cavusoglu Y, Tek M, Birdane A, Ata N, Demirustu C, Gorenek B, et al. Both levosimendan and dobutamine treatments result in significant reduction of NT-proBNP levels, but levosimendan has better and prolonged neurohormonal effects than dobutamine. *Int J Cardiol*. 2008; 127 (3): e188-91.
5. Tavares M, Andrade AC, Mebazaa A. Levosimendan use in several scenarios of acute heart failure. *Arq Bras Cardiol*. 2008; 90 (3): 231-5.
6. Iuliano S, Fisher SC, Karasik PE, Fletcher RD, Singh SN. Department of Veterans Affairs Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure. QRS duration and mortality in patients with congestive heart failure. *Am Heart J*. 2002; 143 (6): 1085-91.
7. Shenkman HJ, Pampati V, Khandelwal AK, McKinnon J, Nori D, Kaatz S, et al. Congestive heart failure and QRS duration: establishing prognosis study. *Chest*. 2002; 122 (2): 528-34.
8. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee; Task Force on Chamber Quantification; American College of Cardiology Echocardiography Committee; American Heart Association; European Association of Echocardiography, European Society of Cardiology. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr*. 2006; 7 (2): 79-108.
9. Cowie MR, Mosterd A, Wood DA, Deckers JW, Poole-Wilson PA, Sutton GC, et al. The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J*. 1997; 18 (2): 208-25.
10. Bode-Schnurbus L, Böcker D, Block M, Gradaus R, Heinecke A, Breithardt G, et al. QRS duration: a simple marker for predicting cardiac mortality in ICD patients with heart failure. *Heart*. 2003; 89 (10): 1157-62.
11. Xiao HB, Roy C, Fujimoto S, Gibson DG. Natural history of abnormal conduction and its relation to prognosis in patients with dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 1996; 53 (2): 163-70.
12. Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M, Cohen-Solal A, Kleber FX, Pocock SJ, et al. SURVIVE Investigators. Levosimendan vs Dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE randomized trial. *JAMA*. 2007; 297 (17): 1883-91.
13. Nieminen MS, Akkila J, Hasenfuss G, Kleber FX, Lehtonen LA, Mitrovic V, et al. Hemodynamic and neurohumoral effects of continuous infusion of levosimendan in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 36 (6): 1903-12.
14. Bocchi EA, Bilas-Boas F, Moreira M, Barreto AC, Lage S, Albuquerque D, et al. e Grupo de estudos de insuficiência cardíaca da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Study BELIEF et al. Levosimendan in decompensated heart failure patients: efficacy in a Brazilian cohort. Results of the BELIEF study. *Arq Bras Cardiol*. 2008; 90 (3): 182-90.