

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

CRISTINA ISABEL GOUVEIA SALDANHA

***IMPACTO DA IVABRADINA NA EVOLUÇÃO DOS DOENTES COM
INSUFICIÊNCIA CARDÍACA AVANÇADA SUBMETIDOS A
TERAPÊUTICA DE RESSINCRONIZAÇÃO CARDÍACA***

ARTIGO CIENTÍFICO ORIGINAL

ÁREA CIENTÍFICA DE FARMACOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:
PROFESSORA DOUTORA NATÁLIA SOFIA CLÁUDIO ANTÓNIO
DOUTOR JAMES BASTOS MILNER

FEVEREIRO/2020

IMPACTO DA IVABRADINA NA EVOLUÇÃO DOS DOENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA AVANÇADA SUBMETIDOS A TERAPÊUTICA DE RESSINCRONIZAÇÃO CARDÍACA

Impact of ivabradine on the progression of patients with advanced heart failure undergoing cardiac resynchronization therapy

Autores: Cristina Saldanha¹; James Milner²; Vera Marinho², Pedro Sousa²; Miguel Ventura²; João Cristóvão²; Luís Elvas², Carlos Fontes Ribeiro^{1,3}; Lino Gonçalves^{1,2,3}; Natália António ^{1,2,3}

¹Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal; ²Departamento de Cardiologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal; ³Coimbra Institute for Clinical and Biomedical Research (iCBR), Coimbra, Portugal

Autor correspondente: Natália António

Morada institucional: Subunidade 1 - Polo 3; Azinhaga de Santa Comba, Celas, 3000-354, Coimbra

Endereço de correio eletrónico: natalia.antonio@gmail.com

ÍNDICE

RESUMO	3
ABSTRACT	5
INTRODUÇÃO	6
MATERIAIS E MÉTODOS	7
RESULTADOS	8
DISCUSSÃO	12
CONCLUSÕES	15
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	16

RESUMO

Introdução: Vários estudos recentes relataram uma maior incidência de fibrilhação auricular (FA) de novo em doentes medicados com ivabradina. No entanto, há pouca informação sobre o impacto prognóstico deste medicamento, incluindo risco de desenvolvimento de FA, em doentes com insuficiência cardíaca (IC) avançada submetidos a terapia de ressincronização cardíaca (TRC).

Objetivo: Avaliar o impacto da terapêutica com ivabradina em doentes com IC submetidos a TRC em relação ao desenvolvimento de FA, hospitalização por IC e mortalidade global a longo prazo.

População e métodos: Estudo retrospectivo de 175 doentes consecutivos submetidos a TRC, em ritmo sinusal no momento da implantação do dispositivo, entre 2011 e 2015 (após a introdução generalizada da ivabradina em Portugal). A população foi dividida em dois grupos: A) doentes medicados com ivabradina (N = 34) e B) doentes sem ivabradina (N = 141). Os grupos foram comparados em relação a características demográficas e clínicas e evolução após TRC. Os objetivos primários foram avaliar durante um seguimento médio de $3,7 \pm 1,4$ anos, taxa de ocorrência de FA, hospitalização por IC descompensada e mortalidade global. Também avaliámos o tempo entre a implantação do dispositivo e o desenvolvimento da FA, bem como a taxa de resposta à TRC.

Resultados: Nesta coorte, 67% dos doentes eram do sexo masculino e os doentes no grupo A eram significativamente mais jovens (59 ± 11 vs 66 ± 10 anos, $p < 0,0005$). Os doentes medicados com ivabradina mostraram uma tendência a maior proporção de cardiomiopatia de etiologia não isquémica (77% vs 59%, $p = 0,071$). Os doentes foram tratados com fármacos com impacto prognóstico na IC em proporções semelhantes nos dois grupos. A prevalência de hipertensão arterial, diabetes Mellitus tipo 2 e doença renal crónica foi semelhante nos 2 grupos, mas verificou-se maior prevalência de dislipidémia no grupo B (80% vs 53%, $p = 0,002$) e consequentemente maior utilização de estatinas (80% vs 59%, $p = 0,015$). Durante o acompanhamento, verificámos que 12% dos doentes do grupo A e 23% no grupo B ($p = 0,157$) desenvolveram FA, com tempos semelhantes entre a implantação do dispositivo e a ocorrência de FA nos dois grupos ($2,8 \pm 1,5$ e $2,5 \pm 1,4$ anos respetivamente, $p = 0,234$), com curvas de Kaplan Meier semelhantes (Log Rank $p = 0,147$). A readmissão por IC descompensada foi semelhante entre os grupos (27% no grupo A vs 30% no grupo B, $p = 0,721$). A taxa de respondedores foi tendencialmente melhor no grupo A comparativamente com o grupo B (69,6% vs 46,7%, $p=0,061$). Não houve diferença estatisticamente significativa na mortalidade global entre grupos (3% no grupo A vs 10% no grupo B, $p = 0,188$).

Conclusões: A terapêutica com ivabradina parece ser uma opção segura a considerar em doentes com IC propostos para TRC. O desenvolvimento de FA de novo ocorre lentamente após

a TRC, e o uso de ivabradina não parece estar associado a um maior risco de desenvolvimento de FA.

Palavras chave: ivabradina; insuficiência cardíaca avançada; terapêutica de ressincronização cardíaca; fibrilhação auricular

ABSTRACT

Background: Several recent studies have reported a higher incidence of new onset atrial fibrillation (AF) in patients taking ivabradine. However, there is little information on the prognostic impact of this medication, including the risk of developing AF, in patients with heart failure (HF) submitted to cardiac resynchronization therapy (CRT).

Purpose: To evaluate the impact of ivabradine therapy in patients with HF submitted to CRT regarding onset AF, readmission due to decompensated HF and all-cause mortality during long term follow-up.

Population and methods: Retrospective study of 175 consecutive patients submitted to CRT, in sinus rhythm at the time of the device implantation, between 2011 and 2015 (after the generalized introduction of ivabradine in Portugal). The population was divided into two groups: A) patients taking ivabradine (N = 34) and B) patients without ivabradine (N = 141). The groups were compared regarding demographic and clinical characteristics and evolution after CRT. The primary endpoints were to assess AF occurrence rate, readmission due to decompensated HF and all-cause mortality, during a mean follow-up of 3.7 ± 1.4 years. We also evaluated the time between device implantation and the progression to new onset AF, as well as the rate of response to CRT.

Results: In this cohort, 67% of the patients were male and patients in group A were significantly younger (59 ± 11 vs 66 ± 10 years, $p < 0.0005$). Patients taking ivabradine showed a tendency towards a higher proportion of non-ischemic cardiomyopathy (77% vs 59%, $p = 0.071$). Patients were treated with disease modifying HF drugs in similar proportions in both groups. The prevalence of arterial hypertension, type 2 diabetes Mellitus and chronic kidney disease was similar in both groups, but there was a higher prevalence of dyslipidemia in group B (80% vs 53%, $p = 0.002$) and consequent statin therapy (80% vs 59%, $p = 0.015$). During the follow-up, new AF occurred in 12% of patients in group A and 23% in group B ($p=0.157$), with similar time between device implantation and AF development in both groups (2.8 ± 1.5 and 2.5 ± 1.4 years respectively, $p=0.234$) and similar Kaplan Meier curves (Log Rank $p=0.147$). Readmission due to decompensated HF was comparable in both groups (27% in group A vs 30% in group B, $p=0.721$). The responders rate tended to be better in group A compared to group B (69.6% vs 46.7%, $p = 0.061$). There was no statistically significant difference in all-cause mortality (3% in group A vs 10% in group B, $p=0.188$).

Conclusions: Heart rate control with ivabradine seems to be a safe therapeutic option in HF patients submitted to CRT. Development of new AF occurs slowly after CRT, and ivabradine use doesn't seem to be associated with a higher risk of AF onset.

Key words: ivabradine, advanced heart failure, cardiac resynchronization therapy, atrial fibrillation

INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) apresenta-se como um problema grave de saúde pública. Estudos reportam que envolve cerca de 1-3% da população adulta na Europa e nos Estados Unidos(1) e apresenta prevalência crescente com o aumento da idade, atingindo 5-9% dos indivíduos acima dos 65 anos. Ainda, é uma síndrome que se encontra associada a elevada morbilidade e mortalidade.

Apesar dos avanços terapêuticos, a IC continua a associar-se a mau prognóstico, daí o interesse em tentar tratar esta síndrome de forma mais segura e eficaz.

Os doentes com estadios mais avançados da IC, classe IIb-IV da New York Heart Association, necessitam de medidas mais específicas para melhor controlo dos sintomas e melhoria prognóstica(2). Entre estas medidas encontra-se a terapêutica de ressincronização cardíaca (TRC) e a utilização de fármacos para redução da frequência cardíaca, entre os quais a ivabradina(3). A TRC procura uma aproximação à anatomia e função cardíaca normais uma vez melhora a sincronia entre os vários segmentos da parede do ventrículo esquerdo (intraventricular) e entre os dois ventrículos (interventricular), deste modo conseguindo modificar a história natural da doença(4).

A Ivabradina é um fármaco que inibe com elevada afinidade e especificidade a corrente I_f (funny current channel - Na^+ e K^+ – fase IV do potencial de ação cardíaco). Desta inibição resulta a diminuição da frequência cardíaca por diminuição da frequência de despolarização da membrana das células cardíacas(5), sem efeitos ionotrópicos negativos. A ivabradina está indicada no tratamento de doentes com IC crónica sintomática, que apresentem frequência cardíaca igual ou superior a 70 batimentos por minuto, em ritmo sinusal e com fração de ejeção ventricular esquerda igual ou inferior a 35% apesar da terapêutica farmacológica otimizada (beta-bloqueantes e antagonistas do sistema renina angiotensina aldosterona)(3). Estudos demonstram que a utilização da ivabradina permite reduzir o número de hospitalizações e a mortalidade por IC em doentes sintomáticos(6).

Existe evidência robusta do risco de desenvolvimento de fibrilhação auricular (FA) em doentes medicados com ivabradina(7)(8). No entanto, em doentes submetidos a TRC, desconhece-se qual o impacto prognóstico da ivabradina.

O objetivo deste estudo foi avaliar se em doentes, sem antecedentes de FA, submetidos a TRC, a utilização da ivabradina se associa a um risco acrescido de desenvolvimento de FA e estudar o impacto deste fármaco na evolução clínica a longo prazo.

MATERIAIS E MÉTODOS

População do estudo

Este trabalho consistiu num estudo observacional retrospectivo de coorte, realizado no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC), pólo HUC.

Foram incluídos 175 doentes com IC crónica submetidos a TRC e os seus dados foram obtidos através da base de dados hospitalar, registo informático da consulta de IC e da consulta de pacing do serviço de Cardiologia do CHUC.

Foram incluídos no estudo todos os doentes consecutivos submetidos a TRC nos CHUC Pólo HUC entre 2011 (data de introdução alargada da ivabradina no mercado português) e 2015 e que se apresentavam em ritmo sinusal. Os critérios para implantação da TRC foram: doentes com QRS com duração igual ou superior a 130 milissegundos, sintomáticos e com fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) $\leq 35\%$ apesar de terapêutica médica otimizada com inibidores da enzima de conversão da angiotensina, beta bloqueantes e antagonistas dos recetores mineralocorticóides.

Os critérios de exclusão foram: outro ritmo que não ritmo sinusal. Também foram excluídos os doentes previamente submetidos a TRC ou com outros dispositivos cardíacos implantáveis.

A população (n=175) foi dividida em dois grupos: o grupo A que estava cronicamente medicado com ivabradina (n=34), e o grupo B que não estava medicado com ivabradina (n=141).

O *follow-up* médio foi de $3,7 \pm 1,4$ anos, com registos da readmissão hospitalar por IC, desenvolvimento de FA e mortalidade. Todos os doentes realizaram ecocardiograma aos 6 meses de seguimento para avaliação da resposta à TRC. Considerou-se existir resposta à TRC quando os doentes apresentavam redução de pelo menos 15% no volume telessistólico do ventrículo esquerdo (VTSVE).

Análise Estatística

Para a análise estatística, a informação obtida foi codificada e analisada no software IBM SPSS® versão 25 para Mac e foi considerado o nível de significância 0.05.

As características demográficas e clínicas foram descritas através de frequência e percentagem. Para a comparação dos grupos usámos o teste de qui quadrado para as variáveis categóricas. As variáveis contínuas com distribuição normal foram comparadas usando o teste paramétrico *t Student* e os resultados expressos em média \pm desvio-padrão. Para as variáveis quantitativas sem distribuição normal recorreremos ao teste não paramétrico de Mann-Whitney e os resultados foram expressos em mediana \pm intervalo inter-quartil.

RESULTADOS

As características clínicas e demográficas da população em estudo são apresentadas na Tabela 1.

Os doentes medicados com ivabradina (grupo A) eram significativamente mais jovens que os doentes não medicados com ivabradina (grupo B) (Tabela 1). A etiologia da IC era não isquémica na maioria dos doentes dos 2 grupos e a maioria dos doentes da população em estudo apresentava-se em classe funcional III ou IV, apesar da terapêutica médica otimizada, antes da implantação da TRC. Os doentes do grupo A apresentaram uma tendência para maior prevalência de etiologia não isquémica da IC. Apenas uma minoria de doentes em ambos os grupos recebeu TRC sem cardioversor-desfibrilhador de *backup* (9% no grupo A e 17% no grupo B).

Relativamente às comorbilidades, não foram detetadas diferenças na prevalência de hipertensão arterial, diabetes Mellitus tipo 2 ou doença renal crónica entre os grupos. Contudo, verificou-se maior prevalência de dislipidémia no grupo B ($p=0,002$), bem como maior proporção de doentes medicados com estatinas ($p=0,015$) (Tabela 1).

Relativamente ao número de fármacos com impacto prognóstico na IC verificámos não existir diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos ($p=0,547$) (Tabela 1).

Tabela 1. Caracterização demográfica e clínica da população

	Grupo A (n=34)	Grupo B (n=141)	valor de p
Idade, anos	59 ± 11	66 ± 11	<0,0005
Sexo masculino, %	56	70	0,130
Etiologia não isquémica, %	77	59	0,071
NYHA ≥ III, %	71	72	0,906
TRC-D, %	91	83	0,235
FEVE, %	24,8 ± 5,8	27,3 ± 6,5	0,051
VTSVE, mL	178,7 ± 65,1	165,8 ± 65,8	0,485
Diâmetro AE, mm	42,8 ± 8,2	45,8 ± 6,8	0,215
Doenças pré-existentes, %			
HTA	56	66	0,324
DM tipo 2	22	40	0,061
DRC	24	29	0,636
Dislipidémia	53	80	0,002
Terapêutica farmacológica, %			
Beta-bloqueante	88	92	0,555
IECA/ARA	91	94	0,497
ARM	79	65	0,112

Estatina	59	80	0,015
Aspirina	47	46	0,878
Furosemida	93	90	0,482
Digoxina	32	24	0,335
Número de fármacos com impacto prognóstico na IC			
1	5.9	8.5	
2	29.4	31.9	0,547
3	64.7	59.6	

AE: aurícula esquerda; ARM: Antagonista recetores mineralocorticóides ARA: Antagonista dos recetores angiotensina II; DM: Diabetes Mellitus; DRC: Doença renal crónica; FEVE: Fração de ejeção ventricular esquerda; HTA: Hipertensão arterial; IECA: Inibidor da enzima conversora de angiotensina; IC: Insuficiência cardíaca; NYHA: New York Heart Association; TRC-D: Terapia de ressincronização cardíaca com desfibrilhador; VAE: Volume da aurícula esquerda; VTSVE: Volume telessistólico do ventrículo esquerdo

Relativamente à avaliação ecocardiográfica pré-TRC, não verificámos diferenças significativas no volume telessistólico ventricular esquerdo nem nas dimensões da aurícula esquerda entre os 2 grupos. No entanto, os doentes medicados com ivabradina apresentavam uma função sistólica ventricular esquerda tendencialmente mais diminuída antes da ressincronização (Tabela 1). Ao fim de 6 meses após implantação da CRT não verificámos diferenças significativas na resposta à ressincronização entre grupos (Tabela 2), mas há tendência para melhor resposta no grupo a realizar ivabradina (trend to a better response).

Relativamente ao seguimento clínico pós-TRC, verificámos que 20,6% da população desenvolveu FA. A incidência de FA foi aproximadamente o dobro nos doentes não medicados com ivabradina comparativamente com os doentes cronicamente medicados com ivabradina. No entanto, esta diferença não foi estatisticamente significativa (Figura 1).

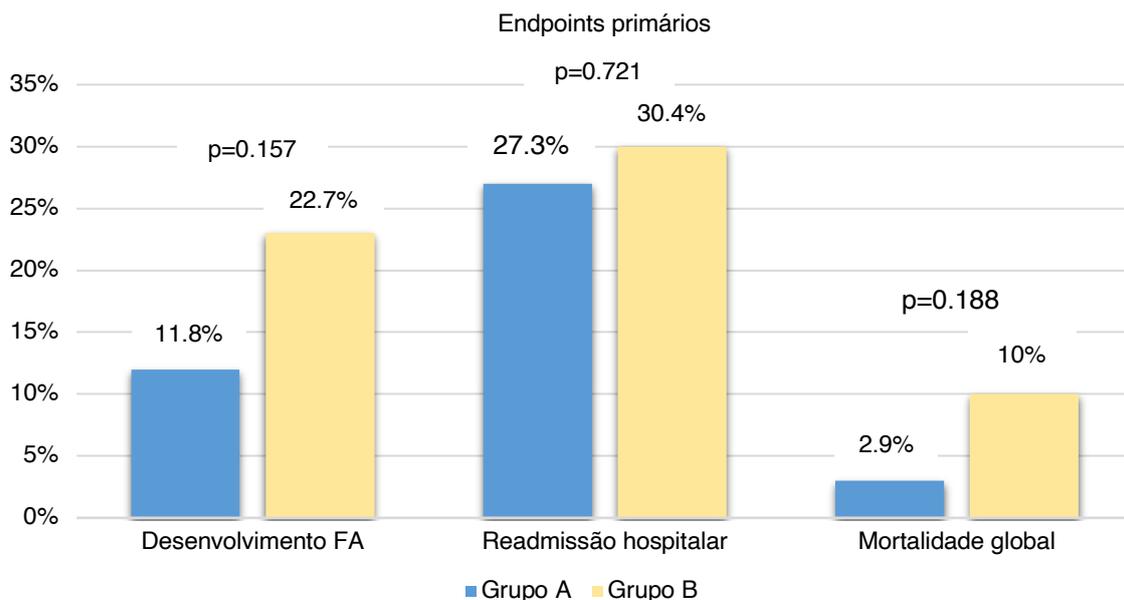


Figura 1. Comparação da evolução clínica após TRC entre os doentes medicados com ivabradina (Grupo A) e os doentes sem ivabradina (Grupo B)

Grupo A: doentes medicados com ivabradina; Grupo B: doentes não medicados com ivabradina; FA: fibrilhação auricular

O tempo médio até à primeira documentação de FA foi de $2,5 \pm 1,5$ anos, não se verificando diferença significativa entre grupos ($2,8 \pm 1,5$ anos no Grupo A versus $2,5 \pm 1,4$ no grupo B, $p=0,234$) (Figura 2).

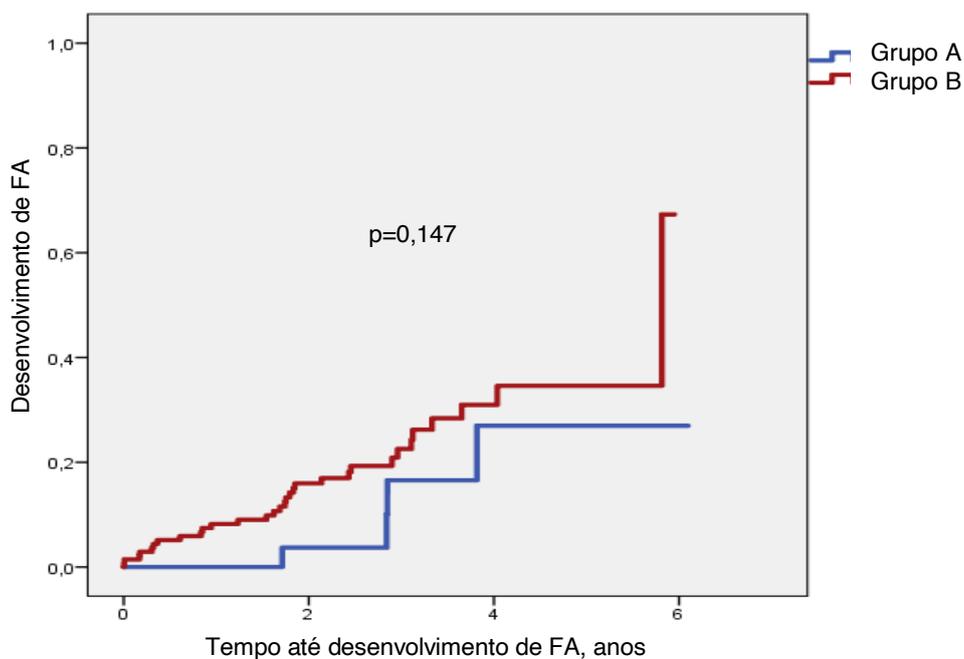


Figura 2. Curva de Kaplan-Meier, tempo até desenvolvimento de FA em anos

Grupo A: doentes medicados com ivabradina; Grupo B: doentes não medicados com ivabradina; FA: fibrilhação auricular

Relativamente a taxa de resposta à TRC, não verificámos diferenças estatisticamente significativas entre grupos. No entanto, os doentes sob ivabradina apresentaram uma tendência para maior taxa de respondedores aos 6 meses pós-TRC (Tabela 2).

Ainda em relação à evolução clínica após TRC, não verificámos diferenças significativas na taxa de readmissão hospitalar por IC (27% no grupo A versus 30% no grupo B, $p=0,721$) nem no tempo até ao primeiro reinternamento hospitalar por IC entre grupos (Figura 3). Também não se registaram diferenças significativas na taxa de mortalidade global entre grupos (2,9% no grupo A versus 10% no grupo B, $p=0,188$).

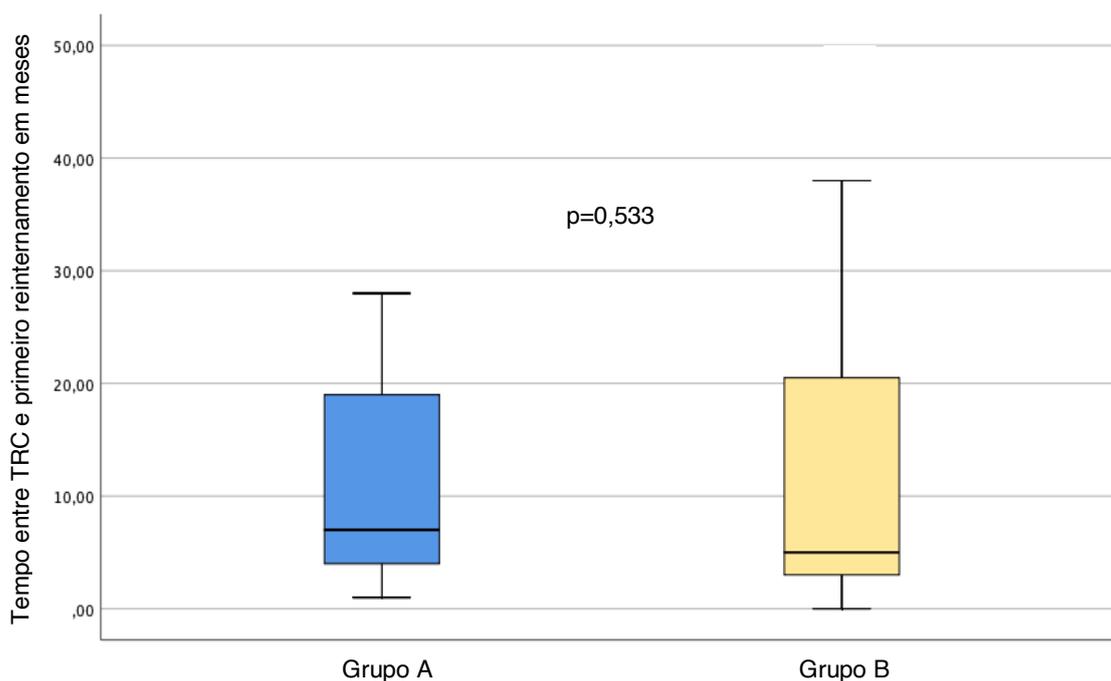


Figura 3. Comparação do tempo entre a TRC e o primeiro reinternamento por IC entre doentes tratados e não tratados com ivabradina

Grupo A: doentes medicados com ivabradina; Grupo B: doentes não medicados com ivabradina; TRC: Terapia de ressincronização cardíaca

Tabela 2. Comparação da taxa de respondedores à TRC entre doentes medicados (Grupo A) ou não medicados com ivabradina (Grupo B)

	Grupo A	Grupo B	Valor de p
Respondedores	69,6%	46,7%	$p=0,061$
Super-respondedores	34,8%	21,3%	$p=0,189$

DISCUSSÃO

Este estudo teve como objetivo principal avaliar o impacto da utilização de ivabradina no risco de desenvolvimento de FA a longo prazo, em doentes em ritmo sinusal submetidos a TRC, sem documentação prévia de FA. Até ao momento não existiam estudos que avaliassem o impacto da utilização de ivabradina em doentes submetidos a TRC e nos informassem acerca dos benefícios e riscos desta utilização.

O principal resultado deste estudo consiste na verificação de que os doentes com IC avançada, cronicamente medicados com ivabradina, não apresentam maior taxa de desenvolvimento de FA nem pior prognóstico que os doentes não medicados com ivabradina, num seguimento a longo prazo após TRC. Verificámos, ainda, que até parece existir uma tendência a melhor resposta à TRC nos doentes cronicamente medicados com ivabradina.

A IC é uma síndrome complexa, com elevada morbidade e mortalidade, que atingiu proporções epidémicas a nível mundial. Em Portugal, segundo o estudo EPICA(9) realizado entre 1998-2000, a prevalência de IC em adultos com idade superior a 25 anos atingiu 4,4% (264 000 indivíduos na época). Além disso, prevê-se o progressivo aumento da sua prevalência em cerca de 25% até 2030(10).

Uma das grandes dificuldades no tratamento do doente com IC é o elevado risco de mortalidade e hospitalização e as comorbilidades frequentemente associadas(11). Uma das comorbilidades frequentemente associada à IC é a FA. No estudo de Framingham, 17% dos doentes com IC desenvolveram FA durante o período de follow-up de 47 anos (12) e outros estudos mais recentes, relataram que cerca de um terço dos doentes com IC desenvolve FA (13). A prevalência de FA aumenta com a gravidade da IC, sendo um marcador de progressão da doença e um preditor de mortalidade(14)(15)(16). Estima-se que a prevalência de FA seja de 10% nos doentes em classe NYHA classe I ou II e 40% nos doentes em classe IV (17). A coexistência de FA em doentes com IC, além de aumentar o risco de mortalidade, associa-se também a aumento de eventos cardiovasculares, nomeadamente, hospitalizações e acidentes vasculares cerebrais(18).

O risco de desenvolvimento de FA ocorre tanto em homens (OR 4.5) como em mulheres (OR 5.9) com IC (19). A ocorrência de FA parece ser de causa multifatorial, sendo favorecido por feedback mecanicoelétrico, modulação neurohormonal e remodelação dos canais iónicos auriculares(20). O feedback mecanicoelétrico é provocado pelo estiramento das cavidades auriculares resultante da disfunção ventricular, que irá causar um aumento da dispersão da refratariedade e alterações nas propriedades anisotrópicas e de condução(13). A dilatação da aurícula esquerda parece ativar canais de estiramento auriculares e facilitar o desenvolvimento de FA nestes doentes. Devido às alterações hormonais na IC, nomeadamente, aumento das catecolaminas e angiotensina II (via sistema renina-angiotensina-aldosterona), desenvolve-se um processo de fibrose auricular, que irá favorecer a ocorrência de FA(13). Em estudos mais recentes, determinou-se que o aumento no BNP e de cálcio no retículo sarcoplasmático propicia

uma arritmogênese nas veias pulmonares, que parece ser o gerador da arritmogenicidade auricular encontrada na FA(13). Por fim, outro fator major para o desenvolvimento e manutenção de FA são as alterações nos canais iônicos auriculares, em que se verifica uma sobrecarga de cálcio e um potencial de ação prolongado por diminuição das correntes I_{to} , I_{Ca} , and I_{Ks} versus um aumento da corrente NCX (bomba Na^+-Ca^{2+}).

A ivabradina está recomendada no tratamento da IC crônica em doentes com fração de ejeção ventricular esquerda igual ou inferior a 35% que já estejam sob terapêutica médica otimizada (com beta-bloqueantes, inibidores da enzima conversora de angiotensina ou bloqueadores dos recetores de angiotensina e antagonistas dos recetores mineralocorticóides) e que persistam sintomáticos e que se encontrem em ritmo sinusal com frequência cardíaca igual ou superior a 70 batimentos por minuto(3). A ivabradina reduz a frequência cardíaca, por prolongamento da despolarização diastólica, atuando no nódulo sinusal. Desta redução, irá resultar uma diminuição no consumo de oxigénio e aumento na perfusão miocárdica durante a diástole. Esta terapêutica farmacológica apresenta a vantagem em relação a outros fármacos, como os beta-bloqueantes, de não ter ação inotrópica negativa (21). No estudo SHIFT a terapêutica com ivabradina reduziu de forma significativa o risco de hospitalizações por agravamento da IC e de mortalidade por IC em até 18% ($p = 0,014$)(2). Este estudo conseguiu ainda demonstrar que a ivabradina tem a uma capacidade de reverter a remodelagem ventricular esquerda associada da IC. Estudos prévios demonstraram que a ivabradina reduz a frequência cardíaca em média em 15 batimentos por minuto, partindo de uma frequência cardíaca média basal de 80 batimentos por minuto(2). Há cerca de 10 anos atrás o estudo SHIFT veio demonstrar que a ivabradina consegue reduzir a mortalidade cardiovascular ou a rehospitalização por IC na ordem dos 18% em doentes com IC, ritmo sinusal e disfunção sistólica ventricular esquerda, indicando as vantagens da adição desta estratégia à terapêutica habitual(2).

Apesar dos seus benefícios, a ivabradina também apresenta riscos, como o desenvolvimento de fibrilhação auricular, fosfenos, bradicardia e cefaleias. Numa meta-análise publicada em 2016 por Tanboğa et al, concluíram que o uso de ivabradina provocava um aumento do risco de desenvolvimento de FA em aproximadamente 24%(22). Relativamente à bradicardia, esta parece ocorrer em 10% dos doentes tratados com ivabradina, mas dentro destes, apenas 1% abandona a terapêutica devido a este efeito(2).

No nosso estudo, os doentes medicados com ivabradina eram significativamente mais jovens, mas com tendência para apresentarem formas mais avançadas de IC e tendência também para apresentarem maior proporção de IC de etiologia não isquémica. Apesar dos resultados doutros estudos apontarem para um aumento da incidência de FA em doentes medicados com ivabradina, no nosso estudo o uso crónico de ivabradina não se associou a aumento da incidência de FA após TRC nem a um pior prognóstico em termos de rehospitalização por IC ou mortalidade.

Num estudo realizado na Turquia em 2013, a utilização em simultâneo da ivabradina com TRC levou a que todos os doentes em classe NYHA classe III passassem a classe II após 3 meses de terapêutica, resultando em melhoria na qualidade de vida (23). Além disto, este estudo demonstrou existirem melhorias significativas no teste da marcha de 6 minutos, nos doentes tratados com ivabradina. O estudo SHIFT também demonstrou que 28% dos doentes medicados com ivabradina melhoraram a classe funcional NYHA(2). O estudo INTENSIFY demonstrou que após 4 meses de terapêutica com ivabradina houve melhoria significativa da função sistólica ventricular esquerda, com uma redução na proporção de doentes com FEVE inferior ou igual a 35% de 26,6 para 17,4%(24). Este estudo mostrou também o benefício da ivabradina na melhoria da classe funcional NYHA. Após 4 meses de terapêutica houve uma redução dos doentes em NYHA IV de 2,1% para 0,7% e dos doentes em classe III de 37,2% para 14,8%.

No nosso estudo, o uso de ivabradina associou-se a uma tendência para maior taxa de resposta à TRC. Por outro lado, os doentes sob ivabradina apresentaram menos de um terço da taxa da mortalidade apresentada pelos doentes sem ivabradina e taxas de rehospitalização por IC sobreponíveis. No entanto, estes resultados devem ser interpretados com precaução atendendo ao facto dos doentes sob ivabradina serem significativamente mais jovens.

Limitações do estudo:

Este estudo teve como limitações importantes o reduzido número de doentes, que fez com que o grupo de doentes medicado com ivabradina fosse relativamente pequeno. Além disto, apresenta as limitações típicas de um estudo observacional retrospectivo de coorte.

CONCLUSÕES

O controlo da frequência cardíaca através da ivabradina parece ser uma opção terapêutica segura em doentes com IC submetidos a TRC. O desenvolvimento de FA de novo ocorre lentamente após a TRC, e o uso de ivabradina não parece estar associado a um maior risco de desenvolvimento de FA, nem a risco adicional de descompensação da doença ou de mortalidade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fonseca C. Comentário a «Epidemiologia da insuficiência cardíaca: prevalência da insuficiência cardíaca e da disfunção ventricular nos idosos ao longo do tempo. Uma revisão sistemática». *Rev Port Cardiol*. 2017;36(5):405–7.
2. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): A randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2010;376(9744):875–85.
3. Ponikowski A del G de TP, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Rev Esp Cardiol [Internet]*. 2016 Jul 14 [cited 2019 Jan 31];69(12):1167.-1167. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehw128>
4. Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison, Principles of Intern Medicine. *Harrison's Princ Intern Med*. 2015;3985.
5. Orasanu G, Al-Kindi SG, Oliveira GH. Ivabradine in Management of Heart Failure: a Critical Appraisal [Internet]. Vol. 13, *Current Heart Failure Reports*. Springer US; 2016 [cited 2018 Nov 10]. p. 60–9. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11897-016-0276-x>
6. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008;372(9641):807–16.
7. Martin RIR, Pogoryelova O, Koref MS, Bourke JP, Teare MD, Keavney BD. Atrial fibrillation associated with ivabradine treatment: Meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart [Internet]*. 2014 Oct 1 [cited 2019 Feb 1];100(19):1506–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24951486>
8. Tanboğa İH, Topçu S, Aksakal E, Gulcu O, Aksakal E, Aksu U, et al. The Risk of Atrial Fibrillation With Ivabradine Treatment: A Meta-analysis With Trial Sequential Analysis of More Than 40000 Patients [Internet]. Vol. 39, *Clinical Cardiology*. John Wiley & Sons, Ltd; 2016 [cited 2019 Feb 1]. p. 615–20. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/clc.22578>
9. Fonseca C, Brás D, Araújo I, Ceia F. Heart failure in numbers: Estimates for the 21st century in Portugal. *Rev Port Cardiol*. 2018 Feb 1;37(2):97–104.
10. Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA, Bluemke DA, Butler J, Fonarow GC, et al. Forecasting the impact of heart failure in the united states a policy statement from the american heart association. *Circ Hear Fail*. 2013 May;6(3):606–19.
11. Fonseca C, Brito D, Cernadas R, Ferreira J, Franco F, Rodrigues T, et al. For the improvement of Heart Failure treatment in Portugal - Consensus statement. *Rev Port Cardiol (English Ed)*. 2017 Jan;36(1):1–8.
12. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Vasan RS, Leip EP, Wolf PA, et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: The

- Framingham heart study. *Circulation*. 2003 Jun 17;107(23):2920–5.
13. Sugumar H, Nanayakkara S, Prabhu S, Voskoboinik A, Kaye DM, Ling LH, et al. Pathophysiology of Atrial Fibrillation and Heart Failure: Dangerous Interactions [Internet]. Vol. 37, *Cardiology Clinics*. 2019 [cited 2019 Dec 9]. p. 131–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2019.01.002>
 14. Nieuwlaat R, Eurlings LW, Cleland JG, Cobbe SM, Vardas PE, Capucci A, et al. Atrial Fibrillation and Heart Failure in Cardiology Practice: Reciprocal Impact and Combined Management From the Perspective of Atrial Fibrillation. Results of the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2009 May 5;53(18):1690–8.
 15. Maisel WH, Stevenson LW. Atrial fibrillation in heart failure: Epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy. Vol. 91, *American Journal of Cardiology*. Elsevier Inc.; 2003. p. 2–8.
 16. Dries DL, Exner D V., Gersh BJ, Domanski MJ, Waclawiw MA, Stevenson LW. Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: A retrospective analysis of the SOLVD trials. *J Am Coll Cardiol*. 1998 Sep;32(3):695–703.
 17. Ehrlich JR, Nattel S, Hohnloser SH. Atrial fibrillation and congestive heart failure: Specific considerations at the intersection of two common and important cardiac disease sets [Internet]. Vol. 13, *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2002 [cited 2020 Feb 3]. p. 399–405. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1540-8167.2002.00399.x>
 18. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FAL, Cuddy TE. The natural history of atrial fibrillation: Incidence, risk factors, and prognosis in the manitoba follow-up study. *Am J Med*. 1995;98(5):476–84.
 19. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D’agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent Risk Factors for Atrial Fibrillation in a Population-Based Cohort: The Framingham Heart Study. *JAMA J Am Med Assoc*. 1994 Mar 16;271(11):840–4.
 20. Cha YM, Redfield MM, Shen WK, Gersh BJ. Atrial fibrillation and ventricular dysfunction: A vicious electromechanical cycle [Internet]. Vol. 109, *Circulation*. 2004 [cited 2020 Feb 2]. p. 2839–43. Available from: <http://www.circulationaha.org>
 21. DiFrancesco D. Funny channels in the control of cardiac rhythm and mode of action of selective blockers. Vol. 53, *Pharmacological Research*. 2006. p. 399–406.
 22. Tanboğa İH, Topçu S, Aksakal E, Gulcu O, Aksakal E, Aksu U, et al. The Risk of Atrial Fibrillation With Ivabradine Treatment: A Meta-analysis With Trial Sequential Analysis of More Than 40000 Patients [Internet]. Vol. 39, *Clinical Cardiology*. 2016 [cited 2018 Nov 13]. p. 615–20. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/clc.22578>
 23. Ates I, Yavuz AH, Doğru M, Genç A, Ulucan Ş, Sarikaya M, et al. Effects of ivabradine on 6-minute walk test and quality of life in patients with previously implanted CRT-D. *J Investig Med*. 2013;61(6):1013–7.
 24. Zugck C, Martinka P, Stöckl G. Ivabradine Treatment in a Chronic Heart Failure Patient

Cohort: Symptom Reduction and Improvement in Quality of Life in Clinical Practice. *Adv Ther.* 2014;31(9):961–74.