

Marco Stephan Lofrano Alves

Controle da frequência cardíaca como estratégia terapêutica adicional em
pacientes com insuficiência cardíaca descompensada: estudo prospectivo,
randomizado, duplo-cego e controlado com placebo

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título de
Doutor em Ciências

Programa de Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Edimar Alcides Bocchi

São Paulo

2017

Marco Stephan Lofrano Alves

Controle da frequência cardíaca como estratégia terapêutica adicional em
pacientes com insuficiência cardíaca descompensada: estudo prospectivo,
randomizado, duplo-cego e controlado com placebo

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título de
Doutor em Ciências

Programa de Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Edimar Alcides Bocchi

São Paulo

2017

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Alves, Marco Stephan Lofrano

Controle da frequência cardíaca como estratégia terapêutica adicional em pacientes com insuficiência cardíaca descompensada: estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego e controlado com placebo / Marco Stephan Lofrano Alves -- São Paulo, 2017.

Tese (doutorado) --

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Cardiologia.

Orientador: Edimar Alcides Bocchi.

Dedicatória

Aos meus pais, **Idevaldo** e **Joana**, aos quais eu tudo devo, pelo amor, dedicação, educação e valores.

À minha **Sandra**, com todo o meu amor, por compartilhar comigo cada momento.

Aos meus irmãos **Rodrigo** e **Giovani**.

Agradecimientos

A Deus, por me guiar sempre.

Ao meu orientador, *Prof. Dr. Edimar Alcides Bocchi*, pela oportunidade da realização desta tese, pelo compartilhamento de seu amplo conhecimento e experiência científica, e por apoiar meu crescimento como médico e pesquisador.

Aos professores *Dr. Fernando Bacal, Dr. Wilson Mathias Junior, Dr. Marcelo Luiz Campos Vieira*, pelos ensinamentos, oportunidades e apoio fundamentais.

Aos amigos médicos assistentes do Serviço de Ecocardiografia do Incor, aqueles que estão ou estiveram neste período dividindo as tarefas do meu dia-a-dia, meu orgulho de participar desta equipe: *Dr. João C. N. Sbano, Dra. Glaucia M. P. Tavares, Dra. Jeane M. Tsutsui, Dr. Altamiro F. Osório, Dra. Marta Lima, Dra. Mirian M. Pardi, Dra. Viviane Hotta, Dr. Marcio M. S. Lima, Dra. Cecilia Beatriz B. V. Cruz, Dra. Suzana P. Salum, Dra. Thaisa Katz, Dr. Bruno Garcia Tavares, Dra. Maria Carolina F. A. Soeiro, Dra. Claudia R. P. de Castro, Dra. Renata de Sá Cassar, Dra. Renata N. Rossi, Dra. Renata P. B. Mendes, Dra. Aline C. S. Appezzato, Dr. Marcio M. Brito.*

Aos amigos médicos e pesquisadores do Núcleo de Insuficiência Cardíaca, *Dra. Silvia Moreira Ayub Ferreira, Dr. Victor Sarli Issa, Dr. Paulo Roberto Chizzola, Dr. Germano Emilio Conceição Souza e Dr. Guilherme Veiga Guimarães*, pela convivência, generosidade e apoio.

Aos amigos médicos assistentes da Unidade de Transplante Cardíaco, *Dra. Fabiana Goulart Marcondes Braga, Dr. Sandrigo Mangini, Dra. Mônica Samuel Avila*, pela convivência, generosidade e apoio.

À *Dra. Maria C. D. Abduch*, pelos ensinamentos preciosos na técnica *speckle tracking*.

Aos membros participantes da minha banca de qualificação, *Prof. Dr. Félix Ramires, Prof. Dra. Fabiana Goulart Marcondes Braga e Prof. Dra. Ana Clara Tude Rodrigues*, pelas sugestões valiosas que contribuíram para a finalização desta tese.

Aos colegas de Pós-graduação, *Dr. Miguel Morita F. da Silva, Dr. Jefferson Vieira, Dr. Bruno Biselli, Dr. Miguel O. Aguiar*, pela amizade e companheirismo.

Às enfermeiras do núcleo de IC, *Fátima Cruz e Sara M. Brandão*. À secretária do Núcleo de IC, *Maria de Lourdes Ribeiro*.

À equipe administrativa do Serviço de Ecocardiografia do Incor, *Telma C. B. de Souza, Adriana C. Xavier, Cristiane de C. Lima, Camila Manduca*, e aos demais funcionários do Serviço de Ecocardiografia do Incor, por toda a ajuda durante este período.

À Comissão de Pós-graduação, *Neusa Dini, Juliana L. Sobrinho e Tatiane Lago*.

A todos os médicos estagiários do Serviço de Ecocardiografia do Incor, por toda a ajuda e incentivo durante este período.

Aos funcionários da Comissão Científica do Incor.

À Fundação do Amparo à pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), pela concessão do auxílio à pesquisa e apoio financeiro neste projeto.

“Os que se encantam com a prática sem a ciência são como os timoneiros que entram no navio sem timão nem bússola, nunca tendo certeza do seu destino”.

(Leonardo da Vinci)

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A.L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª Ed. São Paulo: Serviços de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	14
LISTA DE SÍMBOLOS	16
LISTA DE TABELAS	19
LISTA DE FIGURAS	21
RESUMO	23
ABSTRACT.....	26
1. INTRODUÇÃO	29
1.1 FC como fator de risco em doenças cardiovasculares	30
1.2 FC como alvo terapêutico na insuficiência cardíaca	31
1.3 Redução “pura” da FC pela inibição da corrente I(f) atrial	33
1.4 Redução da FC na IC descompensada	35
1.5 Justificativa.....	37
2. OBJETIVOS.....	39
3. MÉTODOS.....	41
3.1 População do estudo	41
3.2 Desenho do estudo	43
3.3 Protocolo do estudo	46
3.4 Avaliação ecocardiográfica	47
3.5 Coleta, preparação e armazenamento de amostra para dosagem de biomarcadores	50
3.6 Análise estatística	53
4. RESULTADOS	56
4.1 População do estudo	56
4.2 Desfechos	59
4.4 Eventos Cardíacos Adversos	66
5. DISCUSSÃO	69
6. CONCLUSÕES.....	79
7. REFERÊNCIAS.....	81
ANEXO 1. TCLE	94
ANEXO 2. ARTIGO J HEART LUNG TRANSP	100

Lista de abreviaturas e siglas

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AE	Átrio esquerdo
ANOVA-RM	Análise da variância com medidas repetidas
ARA	Antagonista do receptor da angiotensina
BB	Betabloqueador
BCC	Bloqueador de canal de cálcio
BNP	Peptídeo natriurético tipo B
bpm	Batimentos por minuto
DP	Desvio padrão
DDVE	Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo
FC	Frequência cardíaca
FE	Fração de ejeção
Hb	Hemoglobina
HCN	<i>Hyperpolarization-activated, cyclic nucleotide-gated channel</i>
IC	Insuficiência cardíaca
ICAD	Insuficiência cardíaca aguda descompensada
Icar	Índice cardíaco
IECA	Inibidor da enzima conversora da angiotensina
IMC	Índice de massa corporal
IPM	Índice de performance do miocárdio
IQ	Intervalo interquartil
NGAL	<i>Neutrophil gelatinase-associated lipocalin.</i>
PAS	Pressão arterial sistólica
PAD	Pressão arterial diastólica
PCR	Proteína C reativa
PSAP	Pressão sistólica na artéria pulmonar
SLG	<i>Strain</i> longitudinal global
TAPSE	<i>Tricuspid annular plane systolic excursion.</i> Deslocamento sistólico máximo do anel tricúspide.
TD	Tempo de desaceleração
VE	Ventrículo esquerdo
VS	Volume de ejeção sistólico
VD	Ventrículo direito
VFA	Varição fracional da área

Lista de símbolos

LISTA DE SÍMBOLOS

A	velocidade máxima de fluxo transmitral após contração do átrio esquerdo
A2C	janela apical, plano de duas câmaras
A4C	janela apical, plano de quatro câmaras
APLAX	janela apical, plano longitudinal
cm	centímetro
Δ	delta (variação)
dL	decilitro
E	velocidade máxima de fluxo transmitral na fase precoce de enchimento ventricular esquerdo
e´	velocidade miocárdica máxima na fase precoce de enchimento ventricular esquerdo obtido ao nível do anel mitral pelo Doppler tecidual
I(f)	corrente atrial do tipo F (" <i>funny current</i> ")
K	potássio
Kg	quilograma
Kg/m ²	quilograma por metro quadrado
L/kg/min	litros por quilograma por minuto
M	metro
mcg/Kg/min	microgramas por quilograma por minuto
<	menor
≤	menor ou igual
>	maior
≥	maior ou igual
mg/dL	miligramas por decilitro
MHZ	mega-hertz
mL	mililitro
mm	milímetro
mmHg	milímetros de mercúrio
±	mais ou menos
Na	sódio
p	valor-p, probabilidade de erro ao se rejeitar a hipótese nula
%	porcentagem
rpm	rotações por minuto
s	segundo

T0	24 horas antes da randomização
T1	quinto dia de intervenção
s´	velocidade miocárdica máxima durante a sístole obtido ao nível do anel tricúspide lateral pelo Doppler tecidual

Lista de tabelas

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Critérios de Framingham para o diagnóstico de IC.....	43
Tabela 2 - Parâmetros obtidos por ecocardiografia.....	52
Tabela 3 - Características da população do estudo.	58
Tabela 4 - Parâmetros fisiológicos e hemodinâmicos.....	61
Tabela 5 - Parâmetros de função ventricular esquerda.	62
Tabela 6 - Parâmetros de função ventricular direita.	63
Tabela 7 - Parâmetros laboratoriais.	65
Tabela 8 - Preditores de eventos cardíacos.	67

Lista de figuras

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Mecanismo específico de bloqueio do canal HCN pela ivabradina.	34
Figura 2 - Fluxograma do estudo	44
Figura 3 - Análise da deformação miocárdica pelo <i>speckle tracking</i>	49
Figura 4 - Casuística do estudo.....	57
Figura 5 - Valores da FC, FEVE e s´ antes após a intervenção	59
Figura 6 - Correlação entre a variação da FC e contratilidade do VD.....	64

Resumo

RESUMO

Alves MSL. Controle da frequência cardíaca como estratégia terapêutica adicional em pacientes com insuficiência cardíaca descompensada: estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego e controlado com placebo [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017.

Introdução. Frequência cardíaca (FC) elevada é reconhecida como um fator prognóstico de maior mortalidade na insuficiência cardíaca aguda descompensada (ICAD). Entretanto, pouco se conhece sobre os efeitos da redução da FC na evolução de pacientes com ICAD em ritmo sinusal, não havendo estudo clínico desenhado especificamente para o esclarecimento desta questão até o momento. **Objetivos.** Avaliar a eficácia e segurança da redução da FC através da inibição da corrente I(f) atrial em pacientes hospitalizados com ICAD em ritmo sinusal. Avaliar os efeitos de curto prazo da redução da FC nos parâmetros hemodinâmicos e de função ventricular por ecocardiografia e sobre os biomarcadores séricos de IC. **Métodos.** Estudo clínico randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, unicêntrico. Os critérios de inclusão foram admissão por ICAD, fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) < 40%, FC > 80 bpm, INTERMACS ≥ 3 e ritmo sinusal. Os participantes do estudo (n=46, 48% feminino, idade média de 48 ± 15 anos) receberam tratamento da ICAD orientado por diretriz e 5 mg de ivabradina (N = 23) ou placebo (N = 23) de 12/12 horas por 1 mês. Os desfechos estudados foram a variação em relação ao basal, aferida no quinto dia de intervenção, das seguintes variáveis: FC, pressão arterial sistêmica; volume sistólico (VS), índice cardíaco (Icar), FEVE, *strain* longitudinal global do VE (SLG-VE), índice de performance do miocárdio (IPM), relação E/A, tempo de desaceleração da onda E (TD onda E), relação E/e', excursão sistólica máxima do anel tricúspide lateral (TAPSE), velocidade sistólica máxima do anel tricúspide lateral (S'), variação fracional da área do ventrículo direito (VFA), *strain* longitudinal global do ventrículo direito (SLG-VD), peptídeo natriurético tipo B (BNP), troponina, proteína C reativa (PCR), creatinina e NGAL (*neutrophil gelatinase-associated lipocalin*). Os pacientes foram acompanhados durante a internação e após a alta até o sexto mês, ou até a ocorrência de um evento cardiovascular pré-especificado. **Resultados.** A ivabradina reduziu significativamente a FC em comparação com o placebo (-14 ± 5 vs $0,2 \pm 6$ bpm, $p < 0,001$). A redução da FC acompanhou-se de melhora na FEVE ($5,5 \pm 15$ vs $-3,0 \pm 11\%$, $p = 0,03$), no VS do VE ($5,8 \pm 11$ vs $-1,8 \pm 10$ mL, $p = 0,02$), no SLG-VD ($2,0 \pm 2,2$ versus $0,3 \pm 3,1\%$, $p = 0,007$), no TAPSE ($1,6 \pm 2,4$ vs. $-0,2 \pm 1,7$ mm, $p = 0,004$), na VFA ($5,1 \pm 7,8$ vs $-1,4 \pm$

4,5%, $p = 0,001$) e na S' ($0,5 \pm 1,3$ vs. $-0.4 \pm 1,0$ cm/s, $p = 0,009$). Não houve diferença na pressão arterial sistêmica, Icar, IPM, TD onda E, BNP, troponina, PCR, NGAL e creatinina. Dos 46 pacientes, 24 (52%) apresentaram eventos adversos durante o acompanhamento, com 6 óbitos e 3 transplantes no grupo placebo e 5 óbitos e 2 transplantes no grupo tratado com ivabradina. A FC no quinto dia da intervenção foi um forte preditor de eventos de acordo com o modelo de risco proporcional de Cox (HR 1,08 [IC95% 1,03-1,12], $p < 0,001$), mesmo quando corrigida pela idade, tempo de diagnóstico de IC e gênero. **Conclusão.** Os dados sugerem que a inibição da I(f) reduz de forma segura a FC em pacientes admitidos por ICAD em ritmo sinusal, com benefício para a função cardíaca global. Nosso estudo sugere que a FC elevada pode ser considerada um potencial alvo terapêutico em pacientes com ICAD em ritmo sinusal, sendo necessário um estudo multicêntrico sobre o tema.

Descritores. insuficiência cardíaca aguda descompensada; ivabradina; frequência cardíaca; corrente funny atrial; ecocardiografia; biomarcadores.

Abstract

ABSTRACT

Alves MSL. Control of heart rate as an additional therapeutic strategy in patients with decompensated heart failure: a prospective, randomized, blind and placebo-controlled study [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2017.

Introduction. Elevated heart rate (HR) is a known prognostic factor of higher mortality in acute decompensated heart failure (ADHF). However, little is known about the effects of HR reduction on the progression of patients with ADHF in sinus rhythm, and there was no clinical study specifically designed to clarify this issue to date. **Aims.** To evaluate the efficacy and safety of HR reduction through inhibition of the atrial I(f) current in patients hospitalized with ADHF in sinus rhythm. To evaluate the short-term effects of HR reduction on hemodynamic and ventricular function parameters by echocardiography and on serum biomarkers of HF. **Methods.** Randomized, double-blind, placebo-controlled, single-center clinical trial. Inclusion criteria were ADHF, left ventricle ejection fraction (LVEF) <40%, HR >80 bpm, INTERMACS ≥ 3 and sinus rhythm. Participants in the study (n = 46, 48% female, mean age 48 ± 15 years) received guideline-guided treatment for ADHF and 5 mg ivabradine (N = 23) or placebo (N = 23) 12/12 hours for 1 month. Outcomes were change from baseline measured on the fifth day of intervention for the following variables: HR, systemic arterial pressure, LV stroke volume (LVSV), cardiac index (CI), LVEF, LV global longitudinal strain (LV-GLS), myocardial performance index (MPI), E/A, E wave deceleration time (E wave DT), E/e' ratio, tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE), tricuspid annular plane peak-systolic velocity (S'), right ventricle (RV) fractional area change (FAC), RV global longitudinal strain (RV-GLS), B-type natriuretic peptide (BNP), troponin, reactive C protein (RCP), creatinine, and neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL). Patients were followed up during hospitalization and after discharge until the sixth month, or until the occurrence of a pre-specified cardiovascular event. **Results.** Ivabradine significantly reduced HR compared with placebo (-14 ± 5 vs 0.2 ± 6 bpm, $p < 0.001$). The HR reduction was accompanied by improvement in LVEF (5.5 ± 15 vs $-3.0 \pm 11\%$, $p = 0.03$), LVSV (5.8 ± 11 vs -1.8 ± 10 mL, $p = 0.02$), RV-GLS (2.0 ± 2.2 versus $0.3 \pm 3.1\%$, $p = 0.007$), TAPSE (1.6 ± 2.4 vs. -0.2 ± 1.7 mm, $p = 0.004$), FAC (5.1 ± 7.8 vs $-1.4 \pm 4.5\%$, $p = 0.001$) and S' (0.5 ± 1.3 vs. -0.4 ± 1.0 cm / s, $p = 0.009$). There was no difference in systemic arterial pressure, CI, MPI, E wave TD, BNP, troponin, RCP, NGAL and creatinine. Of the 46 patients, 24 (52%) presented events during follow-up, with 6 deaths and 3 transplants in placebo group and 5 deaths and 2 transplants in ivabradine group. HR on the fifth day of the intervention

was a strong event predictor according to Cox proportional hazards model (HR 1.08 [95% CI 1.03-1.12], even when corrected for age, time from diagnosis of HF and gender.

Conclusion. The data suggest that I(f) inhibition safely reduces HR in patients admitted with ADHF in sinus rhythm, with benefit to global cardiac function. Our study suggests that elevated HR may be considered a potential therapeutic target in patients with ADHF in sinus rhythm, requiring a multicenter study on the subject.

Descriptors. decompensated heart failure; ivabradine; heart rate; atrial funny current; echocardiography; biomarkers.

Introdução

1. INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) aguda descompensada (ICAD) caracteriza-se por piora dos sinais e sintomas de congestão ou baixo débito cardíaco em um paciente portador de IC crônica, ou por manifestação súbita de IC em um paciente previamente assintomático, levando à necessidade de tratamento de urgência.

Esta síndrome representa em torno de um milhão de admissões por ano nos Estados Unidos, sendo que o número de casos triplicou nas últimas três décadas, correspondendo atualmente à principal causa de admissão hospitalar em pacientes com idade acima de 65 anos.¹ No Brasil, dados do Ministério da Saúde mostram que a ICAD representa 22,8% das internações por causas cardiovasculares. A descompensação da IC é um marco na história natural e define a progressão da doença, sendo que pacientes que apresentam um episódio de ICAD têm altas taxas de re-hospitalização e mortalidade em 12 meses, apesar da instituição do tratamento atualmente disponível.^{2, 3}

Houve pouca mudança no tratamento farmacológico da ICAD desde a década de 70, sendo que terapias baseadas em novos mecanismos de ação são essenciais. Assim, um melhor entendimento dos fatores envolvidos na fisiopatologia da descompensação da IC se faz necessário. Neste contexto, a frequência cardíaca (FC) elevada tem sido reconhecida como um fator prognóstico de mortalidade cardiovascular.^{4, 5} Estudos sugerem um papel fundamental da FC na patogênese e perpetuação da IC, sendo o estudo desta variável um assunto relevante e atual.^{6, 7}

Entretanto, pouco se conhece sobre o valor terapêutico do controle da FC na evolução da ICAD em pacientes com ritmo sinusal, não existindo estudo clínico desenhado especificamente para o esclarecimento desta questão até o momento.

1.1 FC como fator de risco em doenças cardiovasculares

Estudos epidemiológicos em diferentes populações sugerem uma forte relação entre FC elevada e mortalidade. Em um estudo populacional com 19.386 indivíduos, demonstrou-se que FC basal elevada correlacionou-se com aumento da mortalidade por todas as causas.⁸ De modo semelhante, FC de repouso elevada nos primeiros cinco anos de seguimento foi fator prognóstico independente de mortalidade em uma população de homens americanos saudáveis de meia idade.⁹ A FC de repouso também foi estudada em uma coorte de 5070 indivíduos saudáveis seguidos por 30 anos, observando-se uma associação positiva entre esta variável e a mortalidade por causas cardiovasculares e não cardiovasculares, em ambos os gêneros.¹⁰

Adicionalmente a estes dados epidemiológicos, outros estudos sugerem uma possível relação mecânica de causa e efeito entre elevação da FC e a gênese da disfunção endotelial e progressão da aterosclerose. Demonstrou-se que a FC é um forte preditor de microalbuminúria, um marcador fiel de injúria endotelial e evolução para doença vascular generalizada.¹¹ Parece também existir uma associação positiva entre FC elevada e progressão da doença arterial coronariana em pacientes que sobreviveram a um infarto agudo do miocárdio (IM) antes dos 45 anos de idade.¹²

Além da participação na disfunção endotelial e aterogênese, acredita-se que a FC elevada aumenta o estresse mecânico responsável pelo processo de instabilização da placa aterosclerótica, sendo que uma FC acima de 80 bpm associou-se com um maior risco de ruptura da placa.¹³ Foi observado também que a mortalidade hospitalar após um infarto do miocárdio variou de 3.3% em pacientes com FC menor que 64 bpm a 10.1% em pacientes com FC maior que 100 bpm.¹⁴ Sugere-se também um papel relevante da FC na diminuição da complacência arterial aórtica,¹⁵ e no remodelamento cardíaco.¹⁶

1.2 FC como alvo terapêutico na insuficiência cardíaca

A redução da FC aumenta a duração da diástole em relação ao tempo total do ciclo cardíaco, melhora o enchimento ventricular, facilita o enchimento coronariano e diminui a demanda metabólica do miocárdio por oxigênio, o que pode resultar em um melhor desempenho ventricular e estabilização hemodinâmica.¹⁷

O potencial efeito terapêutico da redução da FC nos desfechos cardiovasculares tem sido apontado em subanálises de grandes estudos, nos quais foram utilizadas drogas redutoras da FC.¹⁸ Estudos utilizando betabloqueadores (BB), como o CIBIS-II (bisoprolol),¹⁹ MERIT-HF (metoprolol)²⁰ e COMET (carvedilol e metoprolol)²¹ demonstraram o benefício desta classe de fármacos na prevenção do remodelamento cardíaco e na sobrevida de pacientes com IC crônica estável de origem isquêmica e não isquêmica.²² Subanálises destes estudos apontam que o efeito benéfico dos BB foi mais acentuado em pacientes com FC basal mais elevada e nos quais a resposta redutora da FC foi

mais pronunciada.¹⁸ Além disso, o efeito protetor dos BB na prevenção do remodelamento cardíaco é suprimido quando a FC é mantida em uma faixa mais elevada em pacientes portadores de marcapasso, sugerindo que o benefício dos BB depende, em grande parte, de seu efeito cronotrópico negativo.²³

Entretanto, outras drogas redutoras da FC não obtiveram o mesmo efeito protetor sobre a mortalidade de pacientes com IC. Evidências apontam uma diminuição na taxa de hospitalização com a utilização de digitálicos em pacientes com IC crônica e fibrilação atrial, porém sem interferência na mortalidade.²⁴ Bloqueadores de canal de cálcio (BCC) como o verapamil e o diltiazem foram testados em pacientes com infarto do miocárdio e disfunção sistólica e apresentaram efeitos controversos.²⁵⁻²⁷ Resultados também conflitantes foram obtidos com a utilização da amiodarona em pacientes com disfunção sistólica. Em um estudo realizado em um período anterior à utilização rotineira de BB para o tratamento da IC, a administração de amiodarona determinou uma queda significativa da FC em pacientes com disfunção sistólica e IC crônica, com impacto positivo sobre a mortalidade.²⁸ Porém, outros estudos mais recentes realizados com pacientes na vigência de doses plenas de BB não demonstraram benefício adicional com o uso da amiodarona.^{29, 30}

De qualquer forma, nenhuma destas classes de drogas possui efeito cronotrópico negativo puro, apresentando efeitos colaterais cardiovasculares (ex. hipotensão com BB e BCC; toxicidade e efeito pró-arrítmico com digitálicos e amiodarona) e não cardiovasculares (ex. broncoespasmo com BB ou edema periférico com BCC), podendo ser intoleráveis ou mesmo aumentar a mortalidade em determinado contexto clínico. Recentemente, a identificação de canais de corrente mista de sódio e potássio do tipo HCN (*hyperpolarization-*

activated, cyclic nucleotide-gated channel), responsáveis pela atividade de marcapasso e regulação da FC pelo nó sinusal, gerou um grande interesse na elaboração de drogas bloqueadoras destes canais com efeito cronotrópico negativo puro.

1.3 Redução “pura” da FC pela inibição da corrente I(f) atrial

A corrente atrial do tipo f, “*funny*” current” ou I(f), é gerada pelos canais do tipo HCN. Os HCN4, isoforma predominante nos miócitos do nó sinusal, são ativados em potenciais de membrana negativos em torno de -45 mV. A abertura dos HCN4 determina a fase de despolarização diastólica inicial do potencial de ação, sendo a inclinação desta fase determinante para a duração do mesmo. Estes canais são estimulados pelo aumento do monofosfato cíclico de adenosina (AMPc) intracelular, decorrente da ativação β 1-adrenérgica, e inibida pela ativação vagal. Sendo assim, os HCN4 determinam a atividade intrínseca de marcapasso das células do nó sinusal, além de modular a FC em resposta ao sistema nervoso autônomo.^{31, 32} (Figura 1)

Em modelos experimentais, a redução da FC pela inibição da I(f) melhorou a hemodinâmica e reverteu o remodelamento miocárdico após o infarto do miocárdio,³³ reduziu o estresse oxidativo, a disfunção endotelial e a aterogênese e preservou o conteúdo de fosfatos de alta energia e o metabolismo cardíaco.³⁴ Estudos em humanos demonstraram que a inibição da I(f) apresentou efeitos positivos no tratamento da taquicardia sinusal inapropriada,³⁵ na taquicardia postural ortostática,³⁶ na reversão da taquicardiomiopatia induzida por taquicardia atrial focal³⁷ e no limiar para angina e tolerância ao exercício em

pacientes portadores de angina estável.³⁸ Dois grandes estudos demonstraram o efeito benéfico da redução da FC obtida pela inibição da I(f) na sobrevivência de pacientes portadores de doença arterial coronariana com fração de ejeção reduzida e em pacientes portadores de IC estável e fração de ejeção menor que 35%.^{39, 40}

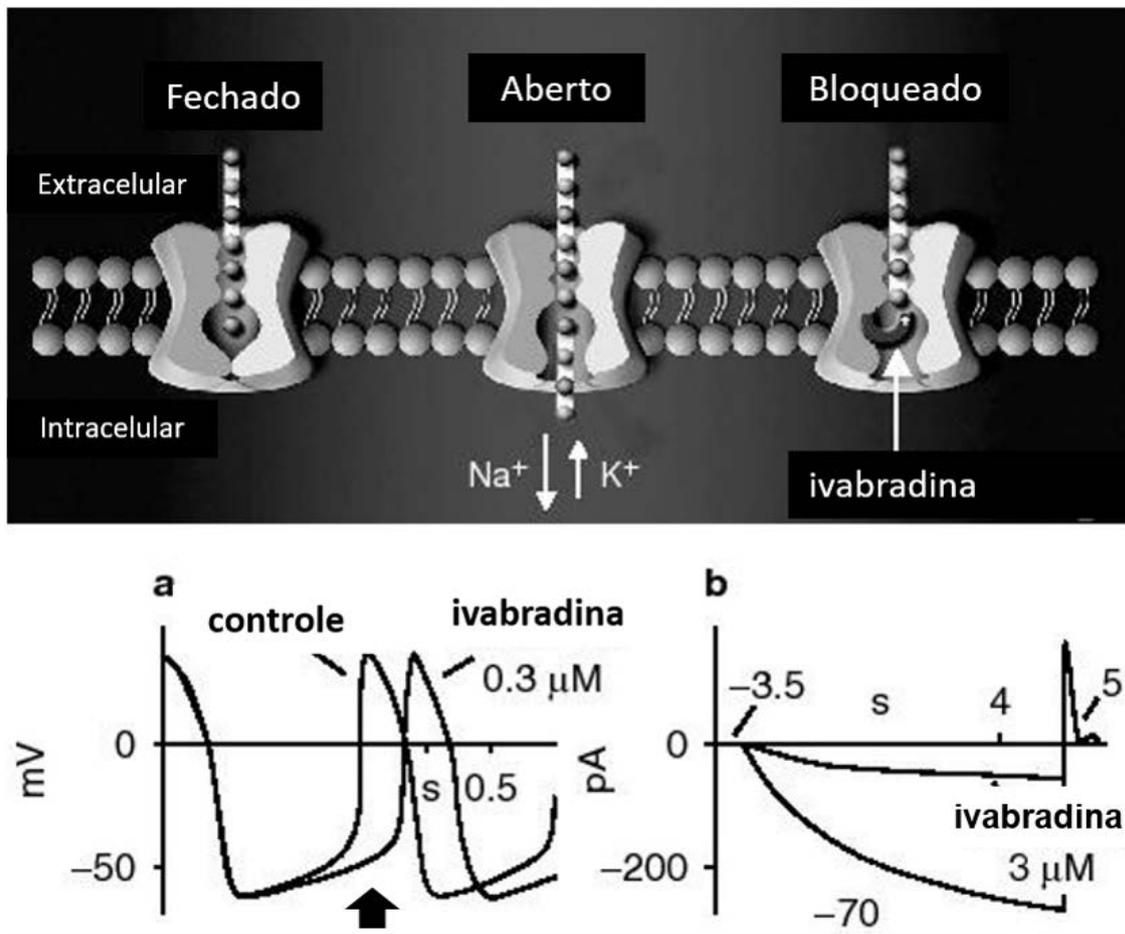


Figura 1 - Mecanismo específico de bloqueio do canal HCN pela ivabradina. O composto entra no poro do canal aberto e se liga a um local na via de permeação iônica. a. Ivabradina lentifica a fase de despolarização inicial (seta). b. Corrente I(f) na presença de ivabradina 3 μ M. Adaptado de *DiFrancesco et al.*³¹

A partir disso, passou-se a considerar a inibição da I(f) como estratégia adjunta em pacientes com IC sintomática estável e disfunção sistólica, os quais apresentam ritmo sinusal com FC maior que 70 bpm na vigência de BB, ou naqueles intolerantes a estes fármacos.² Porém, novos estudos são necessários para estratificar subgrupos de pacientes que se beneficiariam da utilização desta terapêutica em diferentes contextos clínicos, como na descompensação da IC, por exemplo.

1.4 Redução da FC na IC descompensada

Estudos demonstram um papel determinante da FC elevada na piora da disfunção ventricular.⁴¹ O conceito de que a FC elevada pode levar à disfunção ventricular é sustentado por estudos em modelos animais com estimulação cardíaca rápida e por estudos clínicos em humanos nos quais se obteve reversão da disfunção ventricular através do controle da FC.^{42, 43} Estes estudos demonstram que a tensão produzida por fibras de corações com IC diminui em FC elevadas, ao contrário das fibras cardíacas saudáveis nas quais a tensão gerada aumenta com o incremento da FC. Esta perda da relação força-frequência se manifesta como piora da contratilidade e disfunção ventricular em pacientes portadores de miocardiopatia.⁴⁴

Dentre os fatores envolvidos na gênese e perpetuação da ICAD, destaca-se o aumento da atividade simpática e estimulação dos receptores β_1 cardíacos, com o conseqüente aumento da FC. Além da hiperatividade simpática, algumas drogas comumente utilizadas durante o tratamento da descompensação da IC, como os vasodilatadores e inotrópicos, possuem como efeito colateral a

taquicardia.^{2, 45} Porém, a elevação da FC aumenta a demanda miocárdica por oxigênio, diminui o tempo de enchimento diastólico e o fluxo coronariano, reduz o volume de ejeção sistólico e o limiar isquêmico. Desta forma, o aumento da FC pode ser inapropriado, levando à deterioração hemodinâmica e piora clínica.

Entretanto, o controle precoce da taquicardia sinusal através do uso de BB na ICAD é limitado devido aos efeitos inotrópico negativo e hipotensor desta classe de fármacos. Tem-se demonstrado que o débito cardíaco e a pressão arterial sistêmica diminuem, enquanto que o nível sérico de BNP aumenta após o início da terapia com BB em pacientes com IC.⁴⁶ De acordo com diretrizes atuais, naqueles pacientes que não faziam uso dos BB, a introdução dos mesmos deve ocorrer após a fase aguda de descompensação, quando já atingidas a estabilização clínica e a euvolemia.^{2, 3}

Recentemente, a identificação de inibidores específicos da I(f) atrial possibilitou a redução “pura” da FC sem os efeitos indesejados já mencionados. Dentre estes inibidores, a ivabradina foi o mais estudado, apresentando uma redução da FC dependente da dose utilizada, porém sem apresentar efeitos na condução atrioventricular, no intervalo QT, no inotropismo cardíaco ou na resistência vascular periférica.^{31, 47, 48}

Embora haja atualmente um razoável número de evidências que suportam o controle da FC como uma meta terapêutica na IC crônica estável, estudos são necessários para validar esta estratégia terapêutica no tratamento da ICAD. No entanto, os dados expostos anteriormente nos levam a acreditar que a inibição da I(f) poderia ser benéfica e bem tolerada em pacientes com ICAD.

1.5 Justificativa

Em nosso conhecimento, não há estudos prospectivos, randomizados e controlados sobre a segurança e eficácia da inibição da I(f) atrial para o controle da FC em pacientes com ICAD em ritmo sinusal. Também não há estudo randomizado sobre esta estratégia em pacientes com ICAD de diferentes perfis hemodinâmicos ou sobre a associação de inibidores da I(f) com inotrópicos.

Propomos a hipótese de que o controle da FC através da inibição da I(f) atrial pode contribuir para a melhora de parâmetros clínicos, hemodinâmicos e neuro-humorais de pacientes com ICAD e apresenta potencial para constituir uma nova modalidade terapêutica nesta área.

Objetivos

2. OBJETIVOS

Primário:

- Estabelecer a eficácia e segurança da inibição da I(f) no controle da FC em pacientes com ICAD.

Secundários:

Estudar os efeitos desta estratégia:

- Nos parâmetros hemodinâmicos e de função cardíaca por ecocardiografia convencional e nos parâmetros de contratilidade miocárdica avaliados pela ecocardiografia com *speckle tracking*.
- Na ativação neuro-hormonal, atividade inflamatória, lesão miocárdica e injúria renal através da dosagem de biomarcadores séricos.

Métodos

3. MÉTODOS

O estudo foi conduzido no Instituto do Coração (Incor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), sendo encaminhado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) (CAAE: 09145612.8.0000.0068) e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HCFMUSP (parecer consubstanciado 153.648), e está em conformidade com a declaração de Helsinki para pesquisa clínica. Todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). O estudo também foi aprovado pela Comissão Científica e Coordenação de Pós-Graduação em Cardiologia (SDC 3810/12/066) e recebeu apoio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP - 2012/06163-6). Também foi registrado na base de estudos Clinicaltrials.com (NCT02236247).

3.1 População do estudo

Os participantes do estudo foram selecionados nas primeiras 72 horas a partir de sua admissão por ICAD no pronto atendimento ou enfermarias do Incor/HCFMUSP através de busca ativa pelos pesquisadores no período entre maio de 2013 a junho de 2016.

Após sua admissão hospitalar, os pacientes eram convidados pelos pesquisadores a participar do estudo, sendo abordados os potenciais riscos e benefícios e as características da intervenção, bem como o caráter voluntário da

participação. Após a leitura e assinatura do TCLE, os pesquisadores procediam à avaliação inicial, obtida 24 horas antes da randomização. Nesta, os participantes eram avaliados quanto à sua condição clínica e laboratorial incluindo anamnese e exame físico, eletrocardiograma, hemograma, eletrólitos séricos, função renal e hepática.

Os critérios de inclusão foram: internação por ICAD, fração de ejeção do VE (FEVE) $\leq 40\%$, INTERMACS ≥ 3 ,⁴⁹ FC > 80 bpm e ritmo sinusal. Em nosso estudo, escolhemos um ponto de corte de FC > 80 bpm, e não de > 70 bpm como foi utilizado em outros estudos com pacientes portadores de IC crônica estável. Escolhemos este ponto de corte porque tem sido demonstrado que a FC média de pacientes admitidos por ICAD é mais alta do que a de pacientes com IC crônica estável.⁵⁰ Além disso, demonstrou-se uma menor mortalidade dos pacientes com ICAD em uma faixa de FC entre 71-82 bpm, com um aumento significativo quando acima de 98 bpm.⁵¹

Os critérios de não inclusão foram: sinais de deterioração hemodinâmica ou hipoperfusão tecidual, idade < 18 ou > 75 anos, PAS < 85 mmHg, dobutamina > 15 mcg/Kg/min ou milrinone $> 0,5$ mcg/Kg/min, miocardite aguda, doença valvar primária com indicação cirúrgica, síndrome cerebral isquêmica ou hemorrágica nos últimos três meses, miocardiopatia hipertrófica ou restritiva, doença do nó sinusal/bloqueio sinoatrial, fibrilação ou *flutter* atrial, bloqueio atrioventricular de segundo ou terceiro grau, QT longo, doença pulmonar severa, embolia pulmonar nos últimos três meses, necessidade de suporte ventilatório invasivo, sepse/choque séptico, insuficiência hepática, creatinina $\geq 2,5$ mg/dL, neoplasia avançada, gestação/lactação, terapia imunossupressora, uso de Inibidores de CYP P450 3A4.

Para o diagnóstico de ICAD, os pacientes deveriam preencher os critérios modificados de Framingham para IC⁵² e apresentar piora dos sinais e sintomas nos últimos 15 dias anteriores à admissão na emergência. Os pacientes deveriam apresentar pelo menos um sintoma novo de IC ou piora de sintoma antigo, e pelo menos dois sinais de IC, com necessidade de terapia intravenosa adicional. O escore ADHERE (*Acute Decompensated Heart Failure National Registry*) foi utilizado para estimar o risco de mortalidade intra-hospitalar na população do estudo.⁵³

Tabela 1 - Critérios de Framingham para o diagnóstico de IC.⁵²

Maiores	Menores
<ul style="list-style-type: none"> • História de IC • Dispneia paroxística noturna • Edema pulmonar ao RxT • Estertores pulmonares • Cardiomegalia • B3 e ritmo de galope à ausculta • Distensão jugular 	<ul style="list-style-type: none"> • Edema de extremidades • Tosse noturna • Dispneia de esforço • Hepatomegalia • Derrame pleural • Taquicardia (FC≥130 bpm)

Dois critérios maiores ou 1 critério maior e 2 menores são necessários para o diagnóstico preliminar de IC. RxT, radiografia de tórax.

3.2 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo clínico unicêntrico, conceitual ("proof-of-principle"), prospectivo, randomizado 1:1, cego e controlado com placebo (Figura 2).

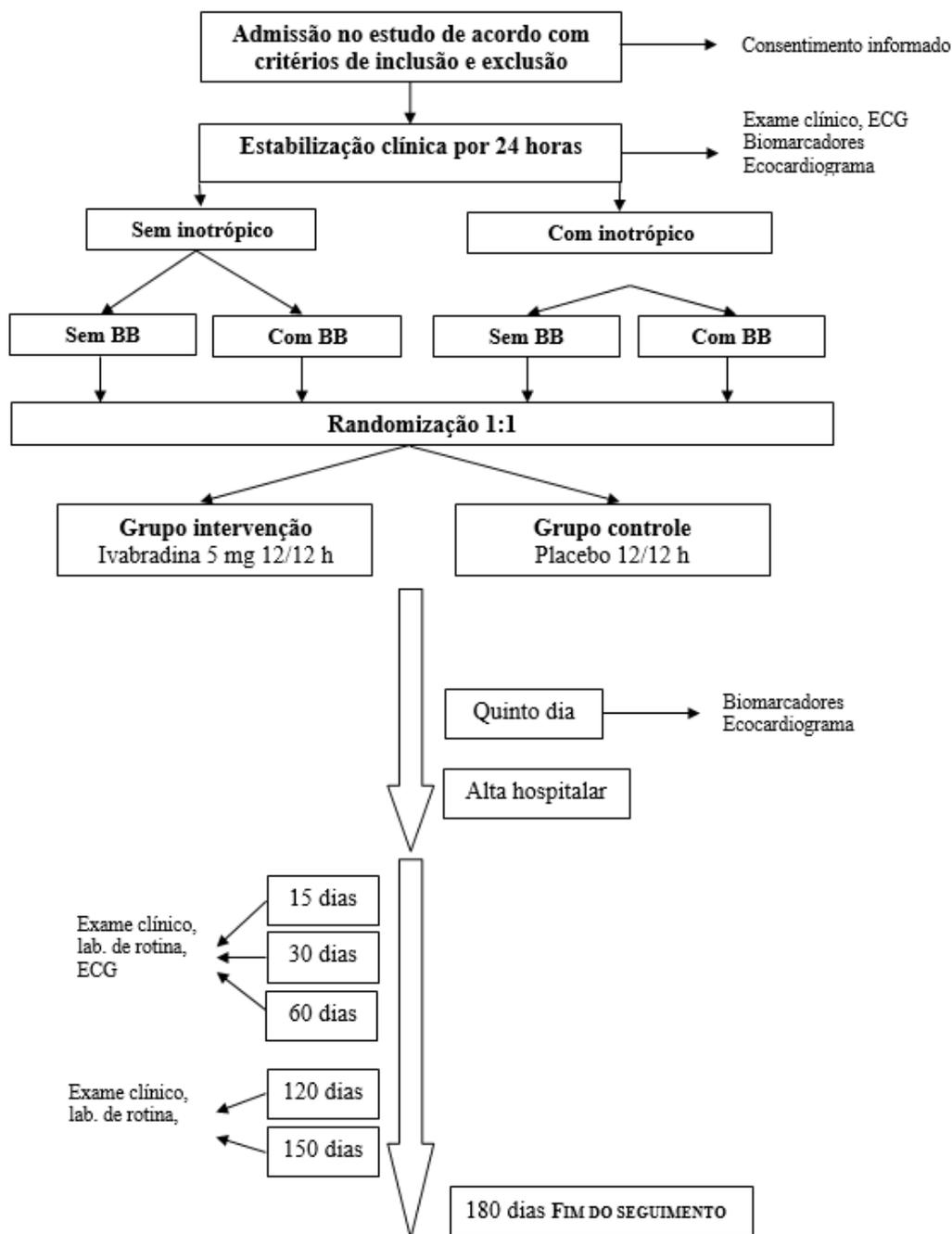


Figura 2 - Fluxograma do estudo

Como a intervenção do estudo utiliza um bloqueador da I(f) para a redução da FC, a utilização de outras drogas com efeito cronotrópico como a dobutamina e BB poderia ser um fator de confusão na comparação dos grupos. Com o intuito

de obter homogeneidade na formação dos grupos quanto à proporção de pacientes em uso de dobutamina e/ou BB, utilizamos uma estratificação para a formação dos mesmos. Assim, antes da randomização, os pacientes foram previamente classificados em dois estratos conforme a utilização ou não de dobutamina, seguidos de uma segunda estratificação para o uso ou não de BB.

Todos os pacientes foram tratados com as medidas para o manejo da ICAD orientadas por diretriz, incluindo repouso, restrição hídrica e salina e terapia farmacológica otimizada com diuréticos, vasodilatadores, inotrópicos, IECA e BB, conforme a tolerância individual.⁵⁴ A introdução e titulação das medicações ficaram à critério do médico assistente, sem interferência dos pesquisadores.

Os pacientes foram então alocados aleatoriamente através de uma sequência gerada por computador em dois grupos de intervenção: 1) ivabradina 5 mg via oral de 12/12 horas, e 2) placebo via oral de 12/12 horas. A sequência de alocação foi feita de maneira velada e mantida em segredo pelo departamento de Farmácia do HCFMUSP. Os comprimidos de ivabradina foram encapsulados, utilizando-se cápsulas de gelatina dura. O placebo consistiu de cápsulas contendo amido indistinguíveis daquelas contendo ivabradina. A intervenção foi distribuída pela farmácia do Incor/HCFMUSP em frascos plásticos contendo 60 cápsulas, sendo cada frasco numerado de acordo com a entrada no estudo e destinado a um único paciente. Os pacientes, profissionais de assistência à saúde e pesquisadores permaneceram cegos em relação à intervenção.

O desfecho primário do estudo foi definido como a variação da FC no quinto dia da intervenção. Os desfechos secundários foram a variação aferida no quinto dia da intervenção dos seguintes parâmetros: pressão arterial

sistêmica sistólica (PAS) e diastólica (PAD); volume sistólico do VE (VS), índice cardíaco (Icar), FEVE, *strain* longitudinal global do VE (SLG-VE), índice de performance do miocárdio (IPM), relação E/A, tempo de desaceleração da onda E (TD onda E), relação E/e', excursão sistólica máxima do anel tricúspide lateral (TAPSE), velocidade sistólica máxima do anel tricúspide lateral (S'), variação fracional da área do ventrículo direito (VFA), *strain* longitudinal global do ventrículo direito (SLG-VD); níveis séricos de peptídeo natriurético tipo B (BNP), troponina I, proteína C reativa (PCR), creatinina e NGAL (*Neutrophil gelatinase-associated lipocalin*). Pressão arterial sistólica menor que 85 mmHg ou bradicardia sintomática após a intervenção foram pré-especificados como desfechos de segurança.

3.3 Protocolo do estudo

Os participantes incluídos foram monitorizados diariamente com medida da FC, pressão arterial e eletrocardiograma. A medida dos dados vitais e ECG foram realizadas em decúbito dorsal após o repouso mínimo de 20 minutos. Procedeu-se também coleta de sangue para dosagens de biomarcadores séricos e um ecocardiograma transtorácico no dia anterior à randomização (T0) e no quinto dia da intervenção (T1). Como a dobutamina e os BB alteram significativamente a FC, estas medicações foram mantidas com doses fixas no período de coleta de dados. Em pacientes em uso de dobutamina em T0, a taxa de infusão foi mantida estável até T1, a menos que houvesse piora dos sintomas e necessidade de aumento escalonado da dose, com consequente interrupção do protocolo. Em pacientes em uso de betabloqueadores em T0, a dose

permaneceu inalterada até o décimo dia da intervenção, a menos que houvesse a necessidade de interrupção devido à deterioração hemodinâmica ou efeitos colaterais, caracterizando interrupção do protocolo. Pacientes que não estavam em uso de betabloqueadores em T0 permanecem assim até o décimo dia da intervenção.

A intervenção do estudo foi mantida por um mês desde a alocação. Os pacientes foram acompanhados até a ocorrência de um evento adverso ou até seis meses após a alocação. Os eventos adversos considerados para a interrupção do protocolo foram: sinais de deterioração hemodinâmica com necessidade de início ou aumento escalonado do suporte inotrópico; necessidade de balão intra-aórtico ou dispositivo de assistência circulatória ou suporte ventilatório mecânico; ocorrência de fibrilação ou *flutter* atrial, taquicardia/fibrilação ventricular ou bradicardia sintomática; deterioração da função renal com creatinina sérica $>2,5$ mg/dL, transplante cardíaco, óbito e readmissão por ICAD após a alta hospitalar.

3.4 Avaliação ecocardiográfica

Os pacientes foram submetidos a um estudo ecocardiográfico abrangente, incluindo estudo hemodinâmico e avaliação da deformação miocárdica pelo *speckle tracking* em T0 e T1. Todos os exames foram realizados e analisados por um único examinador, sendo que este não conhecia a alocação dos pacientes nos grupos de intervenção.

Os estudos foram realizados com aparelhos Vivid E9 (General Electric, GE-Vingmad Ultrasound AS), equipados com um transdutor de 2-5 MHz, disponíveis no serviço de ecocardiografia do Incor. O ecocardiograma transtorácico completo foi realizado com monitorização eletrocardiográfica contínua, com o paciente acordado em decúbito lateral esquerdo, sendo as imagens obtidas pelas janelas paraesternal (incidências longitudinal e transversal), apical (duas câmaras, A2C; três câmaras, APLAX; e quatro câmaras, A4C), subcostal e supraesternal. A avaliação incluiu: 1) medidas das dimensões, espessura de paredes e volumes intracavitários; 2) avaliação da função sistólica e diastólica do VE; 3) Avaliação da função do VD; 4) Avaliação das velocidades de fluxos intracardíacos e cálculos hemodinâmicos. A fração de ejeção do VE foi calculada pelo método de Simpson. O VS do VE foi calculado pelo método da integral da velocidade x tempo (IVT) na via de saída do VE.^{55, 56}

Para a análise com *speckle tracking*, as imagens foram adquiridas com aparelho ajustado para gravar três ciclos cardíacos com período de 100 ms antes e após o ciclo. Foi utilizada a imagem em segunda harmônica, em escala de cinza, com taxa de enquadramento entre 40-80 quadros/s. Os estudos foram digitalizados para posterior análise *off-line* com o programa EchoPAC (General Electric, GE-Vingmad Ultrasound AS). Este programa possibilita a delimitação semiautomática da borda endocárdica e do limite epicárdico para a identificação dos segmentos miocárdios em "regiões de interesse" (Figura 3).

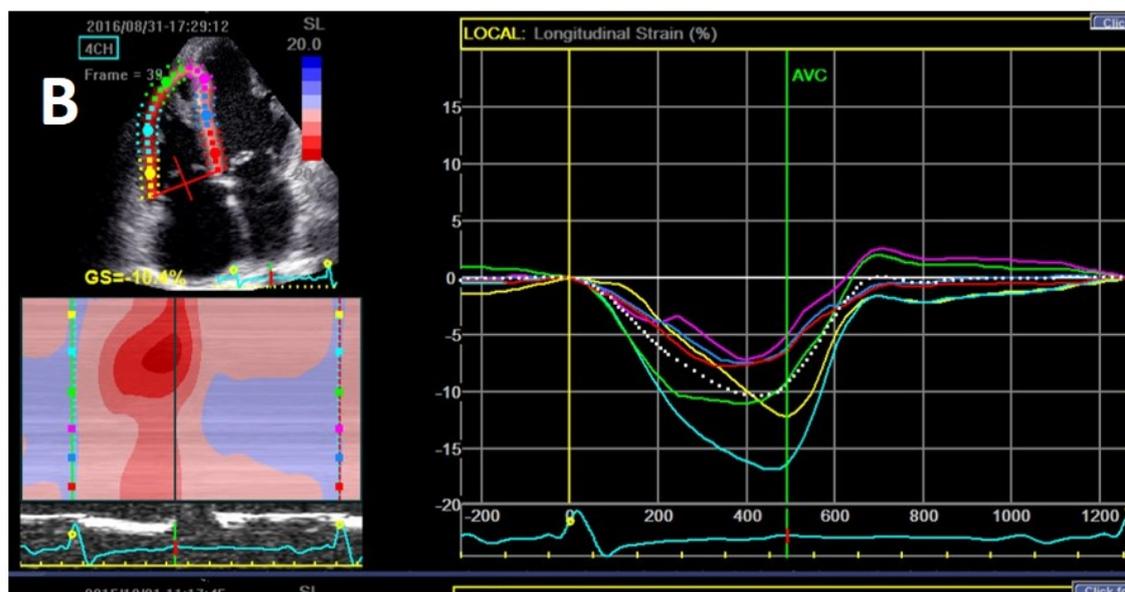
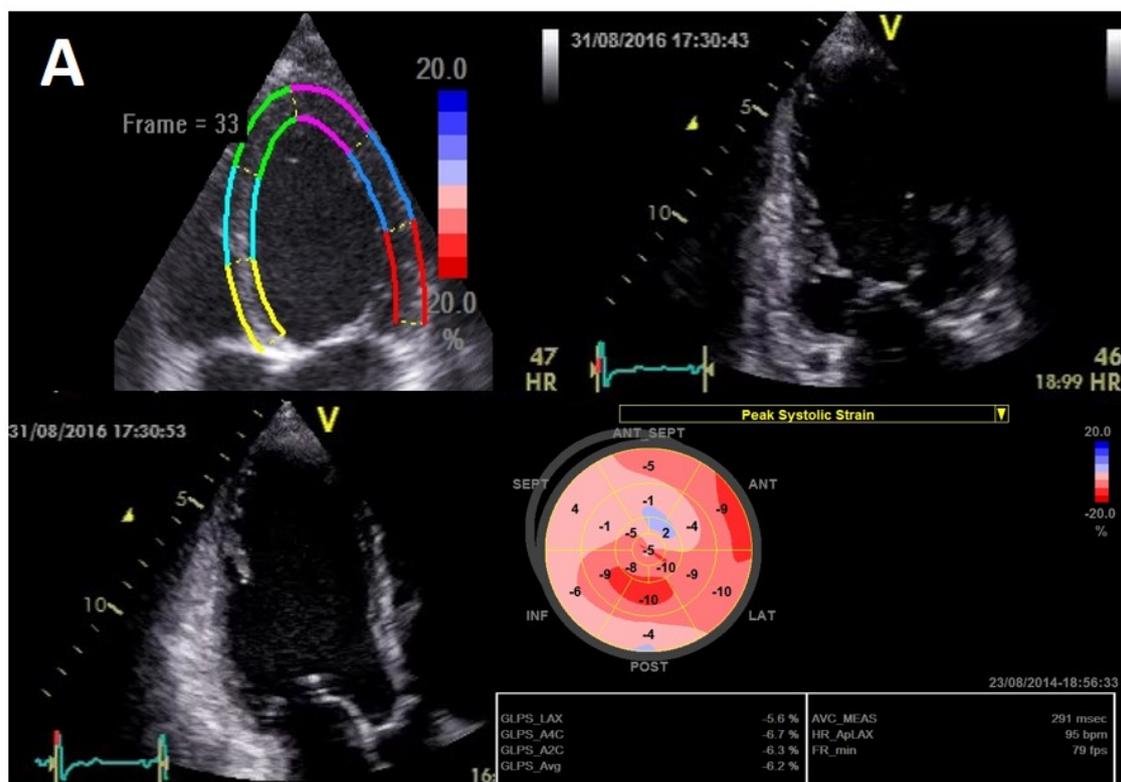


Figura 3 - Análise da deformação miocárdica pelo *speckle tracking*. Registro de um paciente com miocardiopatia dilatada idiopática. **A.** SLG-VE obtido pela análise da deformação de 16 segmentos nas projeções A2C, A3C e A4C e imagem de “Bull’s eye” com os valores de cada segmento. **B.** SLG-VD obtido na projeção A4C, com as curvas de variação do *strain* durante o ciclo cardíaco para cada segmento.

As imagens cardíacas obtidas através das janelas apical (APLAX, A4C e A2C) são utilizadas para a determinação da deformação miocárdica (*strain*) do

VE no sentido longitudinal, ou SLG-VE. A análise é realizada para os 16 segmentos, sendo que a média dos valores obtidos constitui o valor do SLG-VE. A projeção única A4C é utilizada para a determinação do SLG-VD, a qual inclui os segmentos basal, médio e apical das paredes livre e do septo interventricular. A média dos valores obtidos para os 6 segmentos estudados constitui o valor do SLG-VD.⁵⁷ Os parâmetros ecocardiográficos estudados estão descritos na Tabela 2.

3.5 Coleta, preparação e armazenamento de amostra para dosagem de biomarcadores

A preparação das amostras e a determinação das concentrações séricas dos biomarcadores foram realizadas no Laboratório de Análises Clínicas do Incor/HCFMUSP.

As amostras de sangue foram coletadas por venopunção em tubos contendo EDTA para o preparo de amostras de plasma e sem EDTA para as amostras de soro. Após a sedimentação das amostras por 30 minutos, o material foi centrifugado em 1000 rpm por 10 minutos. O sobrenadante foi aliquotado e armazenado em -80 graus Celsius para ensaio posterior.

As concentrações plasmáticas do de BNP e da troponina I foram obtidas por imunoensaio tipo sanduíche com quimiluminescência direta. Para o BNP foi utilizado o kit comercial ADVIA Centaur® (Siemens Medical Solutions Diagnostic, Los Angeles, CA, USA) e para troponina I o kit comercial ADVIA Centaur® TnI-Ultra (Siemens Healthcare Diagnostics, Tarrytown, NY, USA), em equipamento automatizado da mesma marca. Os resultados são apresentados em pg/mL para

o BNP (valor de referência inferior a 100 pg/mL) e em ng/dL para a Troponina I (valor de referência de 0,04 ng/dL, percentil 99%).

A PCR foi quantificada por meio de anticorpos monoclonais, pelo método de imunonefelometria em equipamento automatizado BN II Systems, utilizando o kit CARDIO PHASE[®] hs CRP (Siemens Healthcare Diagnostics Products, Marburg, Alemanha). O valor de referência é <1,0 mg/L para avaliação de risco de doença vascular e <5,0 mg/L para avaliação de processos inflamatórios/infecciosos.

As concentrações séricas de NGAL foram determinadas por um ensaio ELISA de fase sólida (Quantikine Immunoassay Control Set 736 for Human Lipocalin-2, R&D Systems, Minneapolis, EUA), sendo os resultados expressos em ng/mL. A creatinina sérica foi quantificada pelo método colorimétrico utilizando o equipamento Dimension RxL, Siemens Healthcare, com valores de referência de 0,70-1,30 mg/dL para homens e 0,55-1,02 mg/dL para mulheres.

Tabela 2 - Parâmetros obtidos por ecocardiografia.

Parâmetros	Descrição
Morfométricos	
Massa VE, g/m ²	Massa do VE indexada à ASC
DSVE, mm	Dimensão sistólica do VE
DDVE, mm	Dimensão diastólica do VE
SPT, mm	Espessura septal
PP, mm	Espessura da parede posterior
AE, mm	Dimensão anteroposterior do átrio esquerdo
VAE, mL/m ²	Volume do AE indexado à ASC
ERP	(2xPP/DDVE)
DTVD, mm	Dimensão transversal VD (A4C)
ADVD, cm ²	Área diastólica do VD
ASVD, cm ²	Área sistólica do VD
Hemodinâmicos	
VS, mL	IVT x área da VSVE
DC, L/min	VS x FC
Icar L/Kg/min	DC/ASC
PSAP, mmHg	4(V _{RT}) ² + PAD
PAD, mmHg	Varição do diâmetro da veia cava inferior
Doppler	
E, cm/s	Velocidade E
A, cm/s	Velocidade A
E/A	Relação E/A
TD onda E, ms	Tempo de desaceleração da onda E
e', cm/s	Velocidade e'
E/e'	Relação E/e'
Intervalos	
TRIV, ms	Tempo de relaxamento isovolumétrico
TCIV, ms	Tempo de contração isovolumétrico
TE, ms	Tempo de ejeção
Função VE	
FE, %	Fração de ejeção pelo método de Simpson
IPM	(TRIV+TCIV)/TE
Função VD	
VFA, %	Varição fracional da área do VD
IPM	(TRIV+TCIV)/TE
TAPSE mm	Deslocamento sistólico máximo do anel tricúspide lateral
s', cm/s	Velocidade s'
Speckle tracking	
SLG-VE, %	Strain longitudinal global do VE
SLG-VD, %	Strain longitudinal global do VD

VE, ventrículo esquerdo; **ASC**, área de superfície corporal; **DS**, dimensão sistólica; **DD**, dimensão diastólica; **VS**, volume sistólico; **VD**, volume diastólico; **SPT**, septo interventricular; **PP**, parede posterior; **AE**, átrio esquerdo; **VAE**, índice de volume do AE; **ERP**, espessura relativa de parede; **VD**, ventrículo direito; **DTVD**, dimensão transversal do VD; **AD**, área diastólica; **AS**, área sistólica; **VS**, volume sistólico; **IVT**, integral da velocidade x tempo; **DC**, débito cardíaco; **Icar**, índice cardíaco; **PSAP**, pressão sistólica na artéria pulmonar; **PAD**, pressão no átrio direito; **RT**, refluxo tricúspide; **E**, pico de velocidade de fluxo mitral na fase precoce de enchimento; **A**, pico de velocidade de fluxo mitral após contração atrial; **TD**, tempo de desaceleração; **e'**, velocidade máxima de deslocamento do anel mitral ao Doppler tecidual na fase de enchimento precoce; **IPM**, índice de performance miocárdica ao Doppler tecidual; **s'**, Pico de velocidade sistólica do anel tricúspide lateral ao Doppler tecidual.

3.6 Análise estatística

Baseado no desfecho primário de redução da FC, estimou-se uma amostra de 44 pacientes (22 em cada grupo). Esta estimativa foi calculada considerando-se a diferença média na FC de 11 ± 11 bpm antes e após 24 horas de infusão de ivabradina intravenosa em um grupo de pacientes portadores de IC crônica estável com disfunção sistólica importante em classe funcional III,⁵⁸ sendo alfa 0.05 e beta 0.1. Entendemos que este cálculo é uma aproximação, já que no momento da redação do projeto não havia nenhum estudo publicado utilizando ivabradina em pacientes com ICAD. Uma análise interina foi definida quando da obtenção de 50% da amostra inicial para determinar a necessidade de alteração do tamanho amostral.

Os dados estão expressos como média \pm DP ou mediana [IQ] para variáveis contínuas, e como proporções ou percentual para variáveis categóricas. O teste de D'Agostinho-Pearson foi utilizado para a avaliação da distribuição das variáveis. Para a comparação das médias entre grupos independentes utilizou-se o teste *t* não pareado quando as variáveis demonstraram distribuição Gaussiana, e o teste de Mann-Whitney quando as variáveis tiveram distribuição não-Gaussiana. Para comparação de proporções utilizamos o teste de Qui-quadrado ou teste exato de Fisher. Para a comparação da variação média entre os grupos com medidas repetidas, utilizamos ANOVA-RM de duplo fator. A sobrevida livre de eventos foi analisada pelo método de Kaplan-Meier e as curvas comparadas pelo teste Logrank. Para a análise do efeito de uma variável na sobrevida livre de eventos, utilizamos o modelo

proporcional de risco de Cox. Os valores de $p < 0.05$ foram considerados significativos.

A análise estatística foi realizada com os softwares GraphPad Prism versão 6.02 (GraphPad Software, Inc.) e o MedCalc Statistical Software versão 14.10.2 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium).

Resultados

4. RESULTADOS

4.1 População do estudo

O primeiro paciente foi admitido em maio de 2013 e o último em julho de 2016. Ao todo 302 pacientes foram avaliados (Figura 4). Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 50 pacientes foram admitidos. Dois pacientes foram transferidos para outros serviços durante o período de coleta dos dados, 1 paciente apresentou choque séptico no terceiro dia, 1 paciente recebeu intervenção coronariana de urgência no segundo dia de alocação, sendo excluídos da análise. Um total de 46 pacientes foram analisados, sendo 23 no grupo ivabradina e 23 no grupo placebo.

A tabela 3 apresenta os dados demográficos e clínicos, medicações em uso e dados laboratoriais basais da amostra. A população estudada é composta de pacientes relativamente jovens, sendo a maioria com risco de óbito intra-hospitalar moderado a alto e disfunção sistólica importante. Onze pacientes (47%) estavam em uso de dobutamina em T0 no grupo ivabradina e 12 (52%) no grupo placebo, com dose de $8,6 \pm 1,5$ mcg/kg/min e $8,5 \pm 3,4$ mcg/kg/min, respectivamente ($p > 0.05$). Não houve diferenças significativas na proporção de pacientes em uso de BB, BCC, digoxina, IECA/ARA, nitrato/hidralazina, espironolactona e furosemida.

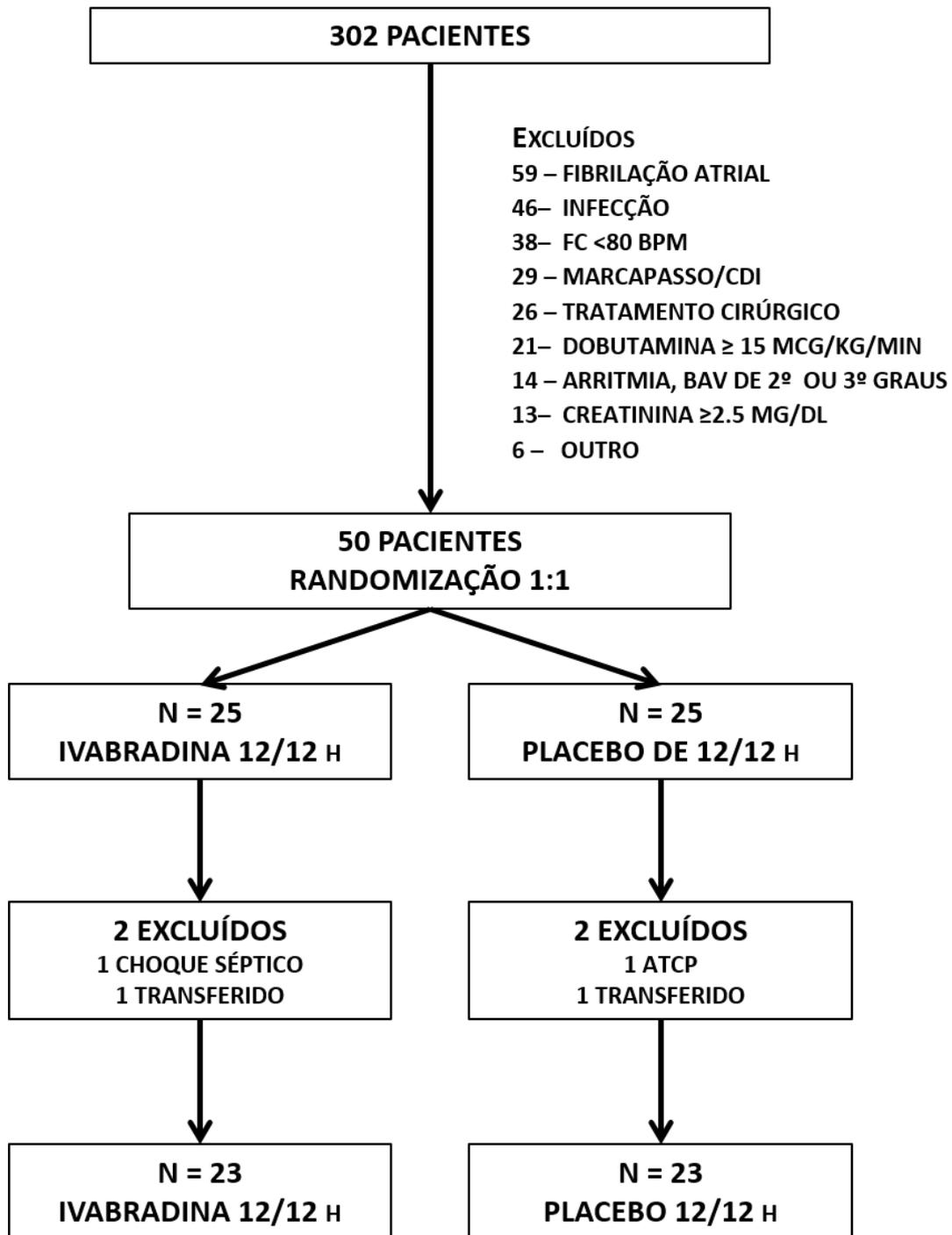


Figura 4 - Casuística do estudo.

Tabela 3 - Características da população do estudo.

	Todos (n=46)	Placebo (n=23)	Ivabradina (n=23)	p
Idade (anos)	48,0 ± 15,7	51,8 ± 15,8	44,0 ± 13,0	0,08
IMC (kg/m ²)	24,3 [22,4 a 28,0]	25,6 [22,6 a 28,3]	23,4 [21,0 a 27,3]	0,28
Tempo de IC (anos)	3,7 ± 5,6	3,4 ± 4,9	4,0 ± 6,4	0,71
Gênero feminino, <i>n</i>	22 (48)	11 (48)	11 (48)	0,99
Etiologia, <i>n</i> (%)				
Isquêmica	10 (21,7)	7 (30,4)	3 (13,0)	0,39
Idiopática	9 (19,5)	4 (17,4)	5 (21,7)	
Hipertensiva	7 (15,2)	4 (17,4)	3 (13,0)	
Chagas	6 (13,0)	4 (17,4)	2 (7,7)	
Álcool	6 (13,0)	2 (8,7)	4 (17,4)	
Periparto	4 (8,7)	1 (4,4)	3 (13,0)	
Valvar	2 (4,3)	1 (4,4)	1 (4,4)	
Cardotoxicidade	2 (4,3)	0 (0)	2 (8,7)	
Comorbidades, <i>n</i> (%)				
Hipertensão	21 (45,6)	12 (52,1)	9 (39,1)	0,23
Diabetes mellitus	16 (34,7)	10 (43,4)	6 (26,0)	
Hipercolesterolemia	11 (23,9)	7 (30,4)	4 (17,4)	
DAC	13 (28,2)	9 (39,1)	4 (17,4)	
Medicações, <i>n</i> (%)				
Dobutamina	23 (50)	11 (47,8)	12 (52,1)	0,22
Betabloqueador	12 (26,0)	7 (30,4)	5 (21,7)	
IECA ou ARA	29 (63,0)	12 (52,1)	17 (73,9)	
Nitrato +	15 (32,6)	8 (34,7)	7 (30,4)	
Digoxina	5 (10,8)	3 (13,0)	2 (8,7)	
Espironolactona	30 (65,2)	14 (60,8)	16 (69,5)	
Furosemida	46 (100)	23 (100)	23 (100)	
Escore ADHERE				
Risco Alto	4 (8,7)	3 (13,0)	1 (4,4)	0,19
Risco Intermediário	31 (67,3)	15 (65,2)	16 (69,5)	
Risco Baixo	11 (23,9)	5 (21,7)	6 (26,0)	

Valores expressos como média ± DP ou mediana [IQ]; ou número (n) e percentual de casos (%). * Para comparação de médias foi utilizado o teste *t* não pareado (variáveis com distribuição normal) ou Mann-Whitney (variáveis com distribuição não paramétrica). Para comparação de proporções foi utilizado o teste de Qui-quadrado.

4.2 Desfechos

A Figura 5 demonstra a variação da FC para os dois grupos. A redução da FC de T0 até T1 foi significativamente maior no grupo ivabradina do que no placebo (-14 ± 5 vs $0,2 \pm 6$ bpm, $p < 0,001$).

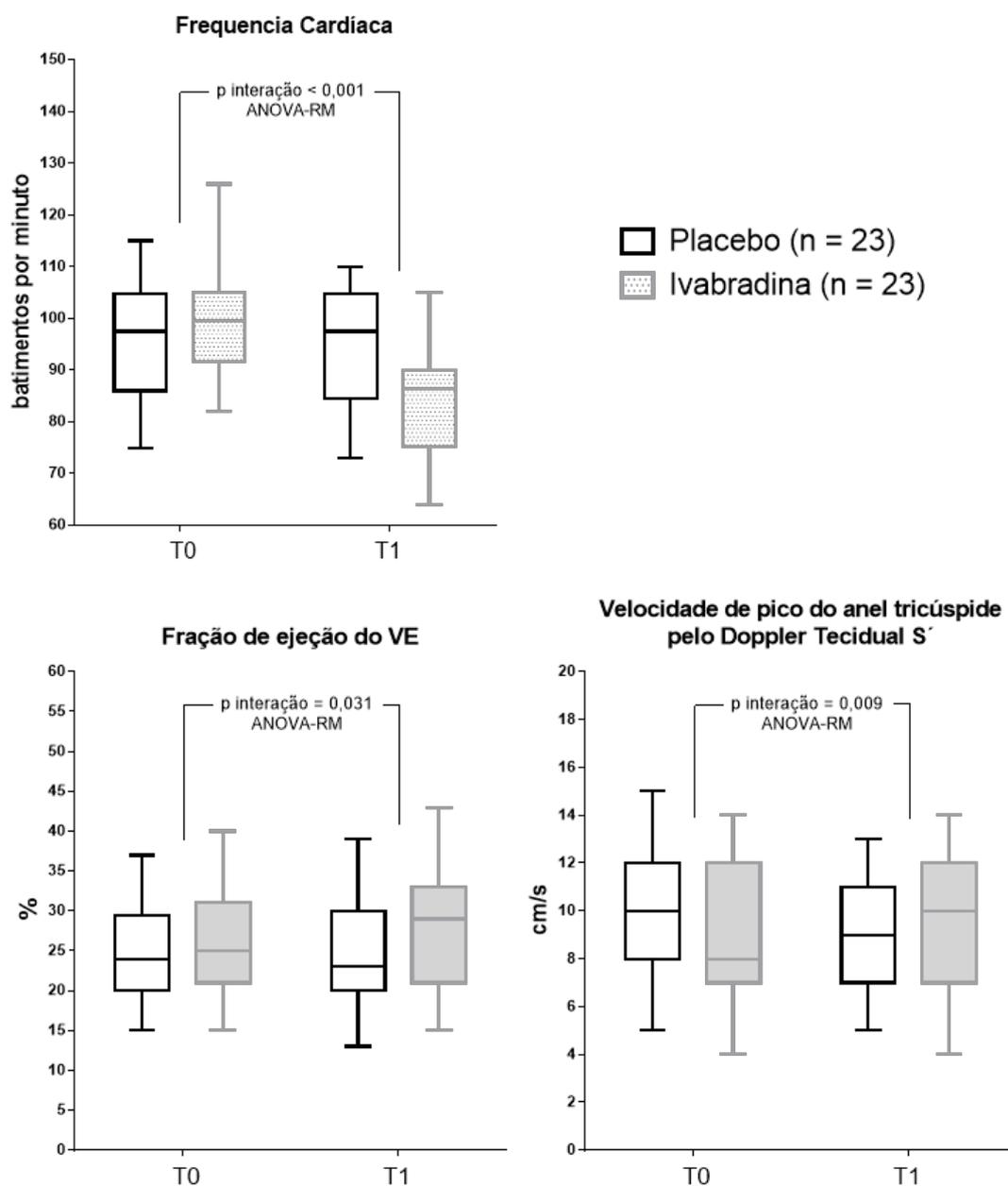


Figura 5 - Valores da FC, FEVE e s' antes e após a intervenção

Nos pacientes em uso de ivabradina, não houve diferença entre as médias das variações da FC de T0 a T1 para pacientes em uso ou não de dobutamina (-14 ± 5 vs $-14 \pm 7\%$, $p = 0,782$). Não houve correlação significativa entre a dose de dobutamina e a variação da FC ($r = -0,17$, $p = 0,250$).

A tabela 4 apresenta as médias para os parâmetros fisiológicos e hemodinâmicos associados à redução da FC em ambos os grupos. Mesmo com uma redução significativa da FC no grupo ivabradina, não houve redução significativa da PAS ou do Icar. Observamos uma tendência de redução da PAD no grupo tratado com ivabradina em relação ao placebo. Um aumento significativo do VS do VE nos pacientes tratados com ivabradina provavelmente manteve o DC estável a despeito da redução da FC.

Houve uma melhora significativa na função sistólica do VE em T1 no grupo submetido à inibição da I(f) com ivabradina de acordo com os parâmetros ecocardiográficos (tabela 5). A FEVE aumentou $5,5 \pm 15\%$ contra $-3,0 \pm 11\%$ no grupo placebo ($p = 0,03$). Não houve diferença na função diastólica do VE entre os dois grupos, conforme observados nos valores das velocidades E, A, relação E/A, TD da onda E, relação E/e', ou no índice de performance global (IPM) do ventrículo esquerdo.

Houve melhora da contratilidade do VD no grupo tratado com ivabradina em relação ao placebo (tabela 6), tal como observado pelos valores de variação do TAPSE, s', VFA e SLG-VD entre T0 e T1. Considerando todos os pacientes avaliados, houve uma correlação estatisticamente significativa entre a variação dos parâmetros do VD e a variação da FC de T0 a T1 (Figura 6).

Não houve diferenças significativas entre os grupos para os níveis séricos de BNP, troponina, PCR, creatinina ou NGAL (Tabela 7).

Tabela 4 - Parâmetros fisiológicos e hemodinâmicos.

	Placebo (n=23)			Ivabradina (n=23)			p interação*
	T0	T1	Δ%	T0	T1	Δ%	
FC (bpm)	95 ± 12	94 ± 12	-0,5 ± 4,5	99 ± 11	85 ± 11	-14,5 ± 5,6	<0,0001
PAS (mmHg)	110 [96 a 106]	110 [96 a 120]	0,0 [-6,2 a 4,7]	101 [95 a 108]	100 [93 a 110]	0,0 [-11 a 3,3]	0,174
PAD (mmHg)	70 [60 a 83]	70 [60 a 80]	0,0 [-5,6 a 5,0]	70 [60 a 80]	61 [56 a 70]	-6,3 [-16 a -6,3]	0,056
VS (mL)	52 ± 17	50 ± 17	-1,5 ± 17	44 ± 14	50 ± 18	15 ± 28	0,021
Icar (L/m ² /min)	2,7 ± 0,9	2,6 ± 0,8	-2,3 ± 17	2,4 ± 1,0	2,4 ± 0,9	5,4 ± 28	0,350
PSAP (mmHg)	47 ± 10	46 ± 11	-2,3 ± 11	44 ± 10	40 ± 9,3	-7,5 ± 12	0,195

Valores expressos como média ± desvio padrão ou mediana [intervalo interquartil]. * Para comparação de médias entre os grupos com medidas repetidas foi utilizado ANOVA-RM.

Tabela 5 - Parâmetros de função ventricular esquerda.

	Placebo (n=23)			Ivabradina (n=23)			p interação*
	T0	T1	Δ%	T0	T1	Δ%	
FE (%)	27 ± 9,2	27 ± 10	-3,0 ± 11	24 ± 8,0	26 ± 8,8	5,5 ± 15	0,031
SLG (%)	6,3 [4,6 a 8,2]	5,5 [4,0 a 8,8]	0,0 [-12 a 36]	5,4 [4,2 a 8,9]	6,8 [4,6 a 9,3]	12,5 [-6,5 a 30]	0,490
E (cm/s)	112 ± 24	115 ± 26	3,0 ± 14	109 ± 23	111 ± 30	1,0 ± 13	0,882
A (cm/s)	51 [44 a 76]	48 [34 a 81]	-4,5 [-31 a 11]	74 [51 a 95]	68 [52 a 86]	10 [-24 a 21]	0,677
E/A	1,9 [1,5 a 2,7]	2,0 [1,5 a 2,9]	4,8 [-13 a 41]	1,5 [1,3 a 2,9]	1,5 [1,3 a 2,2]	-5,2 [-24 a 41]	0,377
TD onda E (ms)	119 ± 37	115 ± 33	-0,5 ± 17	125 ± 34	137 ± 40	10 ± 24	0,072
e' (cm/s)	5,8 ± 1,2	6,0 ± 1,4	4,1 ± 13	6,1 ± 1,7	6,4 ± 1,7	6,9 ± 17	0,856
E/e'	20,6 [18 a 27]	21,2 [16 a 25]	2,8 [-9 a 10]	18,3 [13 a 21]	15,7 [14 a 20]	-2,2 [-16 a 7,9]	0,805
IPM	0,66 [0,5 a 0,8]	0,61 [0,5 a 0,8]	-4,5 [-12 a 16]	0,68 [0,4 a 0,7]	0,61 [0,5 a 0,7]	-4,2 [-16 a 4,5]	0,648

Valores expressos como média ± desvio padrão ou mediana [intervalo interquartil]. * Para comparação de médias entre os grupos com medidas repetidas foi utilizado ANOVA-RM.

Tabela 6 - Parâmetros de função ventricular direita.

	Placebo (n=23)			Ivabradina (n=23)			p interação*
	T0	T1	Δ%	T0	T1	Δ%	
TAPSE (mm)	15,6 ± 4,0	15,4 ± 4,0	-1,3 ± 10	14,4 ± 3,6	16,1 ± 3,7	13 ± 19	0,004
s' (cm/s)	9,6 ± 2,5	9,1 ± 2,4	-4,1 ± 10	8,9 ± 2,7	9,4 ± 2,7	7,1 ± 15	0,009
VFA	0,31 ± 0,09	0,29 ± 0,08	-4,0 ± 13	0,27 ± 0,07	0,33 ± 0,09	22 ± 38	0,001
IPM	0,56 [0,4 a 0,7]	0,55 [0,4 a 0,5]	1,5 [-6,1 a 10]	0,72 [0,4 a 0,8]	0,61 [0,4 a 0,8]	-9,6 [-22 a 2,3]	0,068
SLG-VD (%)	11,5 ± 4,9	11,2 ± 5,4	-2,1 ± 24	10,1 ± 4,3	12,1 ± 5,1	26 ± 35	0,007

Valores expressos como média ± desvio padrão ou mediana [intervalo interquartil]. * Para comparação de médias entre os grupos com medidas repetidas foi utilizado ANOVA-RM.

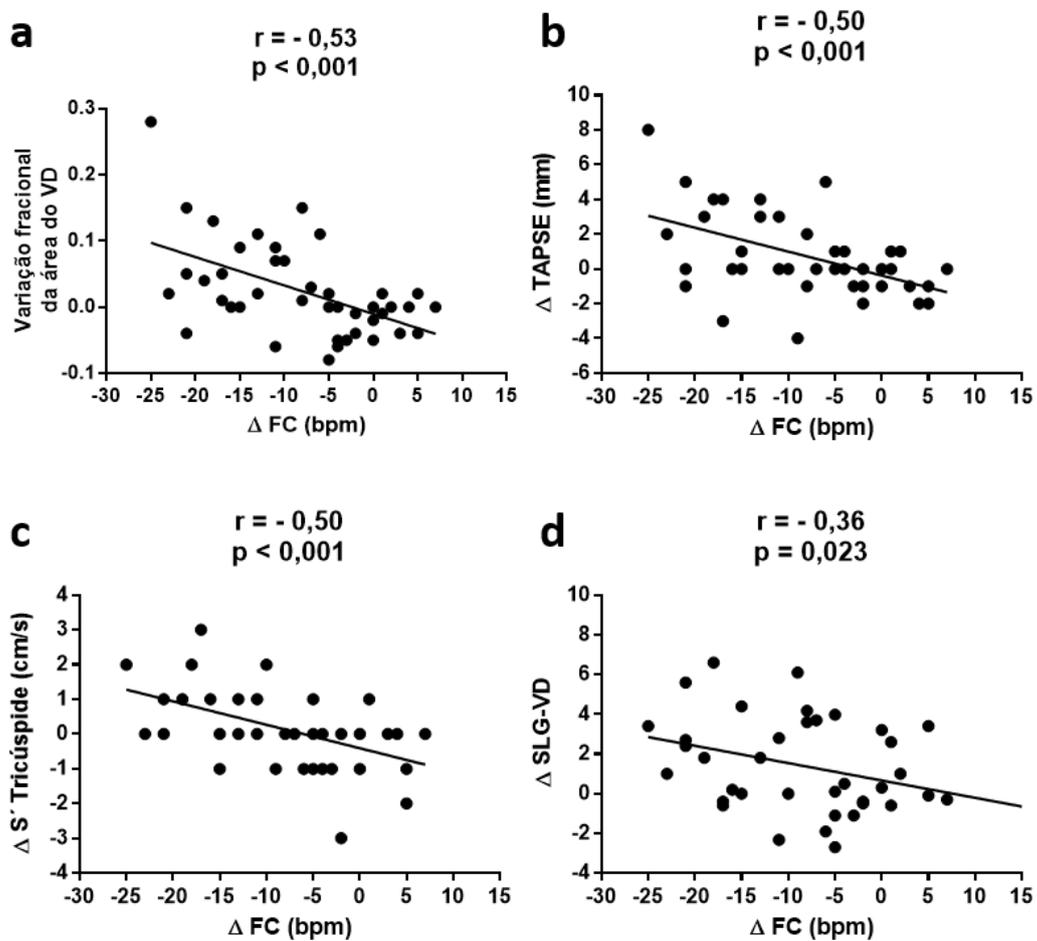


Figura 6 - Correlação entre a variação da FC e contratilidade do VD. VFA (a), TAPSE (b), S' (c) e SLG-VD (d).

Tabela 7 - Parâmetros laboratoriais.

	Placebo (n=23)			Ivabradina (n=23)			p interação*
	T0	T1	Δ	T0	T1	Δ	
Hb (g/dL)	12,6 [11,5 a 13,6]	11,9 [11,0 a 13,4]	-0,3 [-0,9 a 0,3]	13,6 [11,1 a 14,7]	12,2 [11,4 a 14,6]	-0,1 [-0,7 a 0,5]	0,795
Leucócitos (/mm ³)	8400 [5590 a 10650]	6320 [5230 a 8710]	-940 [-6000 a 100]	8115 [6498 a 9375]	6635 [5465 a 8400]	-630 [-258 a 440]	0,288
PCR (mg/L)	13,1 [6,0 a 61]	19,7 [7,3 a 38]	2,5 [-4,1 a 21]	14,3 [7,1 a 51]	11,4 [2,6 a 22]	-6,8 [-29 a -0,9]	0,173
Creatinina (mg/dL)	1,3 [0,9 a 1,8]	1,3 [1,0 a 2,1]	0,6 [0,06 a 1,0]	1,1 [0,8 a 1,6]	0,9 [0,8 a 1,4]	0,9 [0,3 a 1,1]	0,275
Ureia (mg/dL)	44 [35 a 71]	42 [30 a 94]	-3,0 [-18 a 20]	44 [33 a 58]	46 [25 a 66]	5,0 [-13 a 15]	0,891
Na (mEq/dL)	136 ± 7	137 ± 4	4,5 ± 22	136 ± 3	136 ± 3	-0,1 ± 2,2	0,696
K (mEq/dL)	4,5 ± 0,7	4,3 ± 0,7	0,02 ± 1,2	4,3 ± 0,5	4,3 ± 0,4	0,01 ± 0,5	0,145
BNP (pg/mL)	2341 ± 1639	1880 ± 1135	-514 ± 895	1549 ± 1407	1257 ± 1123	-265 ± 642	0,594
Troponina (ng/dL)	0,08 [0,06 a 0,11]	0,07 [0,04 a 0,14]	-0,004 [-0,09 a 0,061]	0,04 [0,02 a 0,08]	0,05 [0,02 a 0,08]	-0,01 [-0,14 a 0,011]	0,384
NGAL	124 [71,5 a 328]	254 [88,5 a 323]	26,0 [-58 a 107]	152 [90,5 a 279]	186 [107 a 347]	31,0 [-5,0 a 70]	0,527

Valores expressos como média ± desvio padrão ou mediana [intervalo interquartil]. * Para comparação de médias entre os grupos com medidas repetidas foi utilizado ANOVA-RM.

4.4 Eventos Cardíacos Adversos

Durante os seis meses de seguimento, ocorreram eventos adversos em 24 (52%) dos 46 pacientes, sendo 11 (47%) no grupo ivabradina e 13 (56%) no grupo placebo. Houve 11 (24%) óbitos no total, sendo 5 (21%) no grupo ivabradina e 6 (26%) no grupo placebo. Dois pacientes receberam transplante cardíaco no grupo ivabradina e 3 no grupo placebo. Dois pacientes receberam balão intra-aórtico em IVA e 1 no grupo placebo. Um paciente no grupo placebo evoluiu com piora da função renal com creatinina $>2,5$ mg/dL e necessidade de hemodiálise. Doze pacientes receberam alta no grupo ivabradina e 10 no grupo placebo. Destes, 2 pacientes em cada grupo foram readmitidos por ICAD. Um paciente do grupo ivabradina apresentou episódio de fibrilação atrial durante o período hospitalar, revertida quimicamente. Não observamos nenhum caso de bradicardia sintomática em nossa amostra.

A intervenção do estudo não teve influência na sobrevida livre de eventos entre os dois grupos de acordo com o modelo de risco proporcional de Cox ($p = 0,895$). Porém, A FC no quinto dia da intervenção foi um forte preditor de eventos, mesmo quando corrigida pela idade, gênero e tempo de diagnóstico de IC. A tabela 8 apresenta o efeito das variáveis que foram preditoras de eventos em nossa amostra.

Tabela 8 - Preditores de eventos cardíacos.

VARIÁVEL	Não ajustada			Ajustada*		
	Hazard Ratio	95% CI	p	Hazard Ratio	95% CI	p*
FC em T1	1,05	1,02-1,09	0,001	1,08	1,03-1,12	<0,001
Dose de Dobutamina	1,14	1,04-1,24	0,004	1,19	1,06-1,33	0,002
VFA em T1	0,001	0,0001-0,11	0,003	0,001	0,0001-0,15	0,005
PAS em T1	0,95	0,92-0,99	0,015	0,94	0,91-0,98	0,006
FEVE em T1	0,94	0,89-0,98	0,011	0,93	0,89-0,98	0,007
IPM-VD em T1	7,33	1,81-29,5	0,005	8,63	1,75-42	0,008
DDVE	1,05	1,01-1,09	0,006	1,05	1,004-1,10	0,030
Índ. Massa VE	1,01	1,003-1,02	0,004	1,009	1,001-0,01	0,047
SLG-VD ($\Delta\%$)	0,98	0,96-1,00	0,066	0,98	0,97-1,00	0,058
TAPSE em T1	0,89	0,79-0,99	0,047			
Ureia em T1	1,007	1,0001-1,01	0,047			

Para avaliar o efeito das variáveis na sobrevida até o evento clínico foi utilizado o modelo de risco proporcional de Cox. * Para idade, gênero e tempo de diagnóstico de IC.

Discussão

5. DISCUSSÃO

Em nosso conhecimento, este estudo randomizado, duplo cego e controlado com placebo é o primeiro a demonstrar que a inibição da I(f) reduz efetivamente a FC enquanto melhora as funções do VE e do VD em pacientes hospitalizados por ICAD. A magnitude da redução da FC obtida foi segura, com manutenção da pressão arterial sistêmica e do índice cardíaco nestes pacientes.

Redução da frequência cardíaca na insuficiência cardíaca descompensada

A redução de 14% da FC obtida em nosso estudo foi menor do que a relatada por *De Ferrari et al*, em torno de 27%, obtida com ivabradina intravenosa em pacientes com IC crônica estável e disfunção sistólica importante.⁵⁸ Entretanto, a redução da FC observada em nosso estudo foi similar a dois estudos abertos e não controlados utilizando ivabradina de administração oral em pacientes com ICAD ou choque cardiogênico.^{48, 59} Em comparação com pacientes com IC crônica estável, diversos mecanismos poderiam contribuir para o menor efeito da ivabradina nos pacientes com ICAD, tais como a elevada atividade simpática, sensibilização do nó sinusal induzida por citocinas, uso de drogas cronotrópicas como a dobutamina, bem como uma biodisponibilidade diminuída da droga em pacientes hipervolêmicos. No início deste projeto, não havia dados publicados sobre a utilização de ivabradina em pacientes com diferentes perfis hemodinâmicos ou em pacientes em uso de dobutamina, sendo este o primeiro estudo randomizado e controlado com placebo a publicar resultados nesta população de pacientes.

Em nosso estudo, a ivabradina reduziu a FC mesmo em pacientes utilizando dobutamina (dose média de 8,6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), sendo esta redução da mesma magnitude da observada em pacientes sem dobutamina. Estes resultados são compatíveis com os dados de um estudo aberto publicado em 2015 por *Cavusoglu et al.* no qual pacientes com ICAD com indicação de inotrópico foram randomizados para receber 7,5 mg de ivabradina (n=29) antes do início da infusão de dobutamina (até 15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) e após 12 horas, sendo comparados com controles (n=29) recebendo apenas dobutamina. Nos pacientes recebendo ivabradina a FC variou de 81 ± 11 a 101 ± 16 bpm e nos controles a FC manteve-se em platô (82 ± 17 a 83 ± 13).⁶⁰

Tem sido demonstrado, e pelos motivos acima citados, que pacientes em ICAD apresentam FC mais elevada do que pacientes crônicos estáveis.^{50, 51} Assim, poderia ser argumentado que a dose de ivabradina a ser utilizada em pacientes descompensados deveria ser maior do que a utilizada em estudos com pacientes crônicos. Porém, atualmente não há consenso sobre a segurança e mesmo da eficácia da ivabradina em pacientes com ICAD na literatura ou, em outras palavras, não se sabe qual é a relação força-frequência mais eficiente e segura nestes pacientes. Embora uma FC elevada possa ser considerada um mecanismo mal adaptativo, por outro lado a modulação da FC é um mecanismo de ajuste para o baixo volume de ejeção sistólico. Teoricamente, parece razoável admitir que há um limite além do qual o aumento da FC torna-se deletério em pacientes com ICAD. Uma vez que a FC elevada amplifica o consumo de oxigênio pelo miocárdio, encurta o período de enchimento diastólico e a perfusão coronariana, podendo contribuir para a piora da disfunção ventricular.^{17, 44, 61, 62}

Em nosso estudo, FC > 97 bpm no quinto dia de admissão por ICAD foi um forte preditor de eventos adversos, mesmo quando corrigido por idade, gênero e tempo de diagnóstico de IC. Outros estudos demonstraram o papel da FC na mortalidade de pacientes admitidos por ICAD. O programa Get With The Guidelines in Heart Failure (GWTG-HF) demonstrou uma relação do tipo J entre a FC e a mortalidade intra-hospitalar, com taxas menores ocorrendo em intervalo de FC de 70-75 bpm na admissão.⁵¹ Entretanto, este foi um estudo retrospectivo e considerou apenas a FC na admissão e sem nenhuma intervenção programada. Uma análise posterior do estudo *Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study With Tolvaptan* (EVEREST), desenhado para avaliar a eficácia do antagonista da vasopressina Tolvaptan em pacientes hospitalizados por ICAD e ritmo sinusal, demonstrou que para FC ≥ 70 bpm um aumento de 5 bpm na FC após 1 semana da alta hospitalar aumentou em 13% o risco de mortalidade por todas as causas.⁶³

Efeitos da redução da frequência cardíaca na função cardíaca.

A associação entre a redução da FC e a melhora das funções do VE e do VD em nosso estudo reforça a evidência de que FC de repouso tem um papel na fisiopatologia da ICAD e não é somente um marcador prognóstico de gravidade. O achado de melhora da função biventricular após a redução da FC em pacientes com ICAD em nosso estudo está de acordo com uma sub-análise do estudo multicêntrico *Systolic Heart Failure Treatment with the If Inhibitor Ivabradine Trial* (SHIFT), que demonstrou que a redução da FC pela ivabradina reverte o remodelamento e melhora a função do VE em pacientes com IC crônica

e disfunção sistólica.⁶⁴ Entretanto, este efeito é controverso em modelos experimentais. Enquanto a ivabradina reduziu a elastância vascular e melhorou a função ventricular esquerda em camundongos, esta droga não forneceu benefícios sustentados na performance do VE em ratos de meia idade.⁶²

Indicando um papel relevante para a redução da FC, uma meta-análise demonstrou que o benefício dos betabloqueadores na sobrevida dos pacientes com IC crônica foi associado com a magnitude da redução da FC, mas não com a dose utilizada.²² Também tem sido demonstrado que taxas elevadas de estimulação cardíaca artificial pioram a contratilidade de tiras de músculo papilar obtidos de pacientes com cardiomiopatia.⁶⁵ Além disso, a taquicardia por si só é considerada uma causa de IC.⁶⁶ Assim, a associação entre a redução da FC e a melhora da função cardíaca em nosso estudo apoiam a ideia de um mecanismo dependente da FC na fisiopatologia da ICAD.

O exato mecanismo celular, subcelular e molecular pelo qual a FC interfere na função cardíaca permanece desconhecido. Anormalidades no processo de acoplamento excitação-contração parecem estar envolvidas na IC induzida por taquicardia. Entretanto, tem sido demonstrado que as alterações na relação força-frequência também dependem da doença cardíaca subjacente e/ou do tempo de duração da doença. Além disso, apoptose, fibrose, redução da reserva de fluxo coronário e desequilíbrio energético podem ser outros fatores contribuintes.^{67, 68}

É razoável especular que estes mecanismos possam ser revertidos com a redução da FC. Outra possibilidade é que a redução da FC induzida pela ivabradina poderia estar associada com a descompressão do VE e melhora no acoplamento ventrículo-arterial. Uma vez que tem sido demonstrado que a

ivabradina melhora a complacência vascular, a contratilidade miocárdica e a função diastólica em camundongos.⁶² Além disso, uma sub-análise do estudo SHIFT demonstrou que a ivabradina aumenta a complacência arterial total e reduz a elastância arterial efetiva (E_a), sem mudar a elastancia sistólica final do VE, caracterizando uma melhora do acoplamento ventrículo-arterial.^{69, 70}

Finalmente, nossos resultados não sugerem que a FC tem um papel direto na injúria miocárdica tal como diagnosticada pelos ensaios de troponina de alta sensibilidade,⁷¹ uma vez que este marcador de injúria miocárdica não foi significativamente diferente nos dois grupos em nosso estudo. Também não conseguimos demonstrar que a FC está associada à síndrome cardiorenal em pacientes com ICAD, uma vez que não houve diferenças significantes na variação do marcador de injúria tubular NGAL ou na depuração da creatinina sérica entre os grupos estudados.⁷²

Um achado importante do nosso estudo foi a melhora na função do VD associada à redução da FC. A melhora da função ventricular direita tem recebido pouca atenção como um alvo terapêutico na ICAD, a despeito de seu valor prognóstico na IC.⁷³ Tanto quanto sabemos, os efeitos da inibição da I(f) e da redução da FC na função do VD nunca foram investigados em pacientes descompensados. É provável que os mesmos mecanismos que explicam a melhora do VE sejam relevantes para o VD. Além disso, a melhora da função do VD pode ser consequência direta da melhora do VE, devido à redução da congestão pulmonar e da pós-carga ao VD. Entretanto, não fomos capazes de demonstrar uma redução significativa na pressão pulmonar após a redução da FC em nossa amostra. Alternativamente, poderíamos levantar a hipótese de que

o VD seja mais suscetível às variações da FC durante o processo de descompensação.

Segurança e eventos adversos

A magnitude da redução da FC em pacientes tratados com ivabradina em nosso estudo foi segura, mantendo estáveis a pressão arterial sistêmica e o índice cardíaco. Também não observamos bradicardia sintomática em nossos pacientes. Um paciente no grupo ivabradina apresentou episódio de fibrilação atrial revertida quimicamente. Embora o presente estudo não tenha sido desenhado para estabelecer segurança em relação à mortalidade, observamos uma distribuição equivalente de desfechos definitivos (óbitos e evolução para transplante cardíaco) entre os grupos

Os grandes estudos em pacientes com IC crônica e disfunção sistólica apontem o benefício do uso da ivabradina, sendo recomendado o seu uso nesta população por diretrizes atuais.² Entretanto, recentemente, um estudo multicêntrico utilizando a ivabradina em pacientes portadores de doença arterial coronariana e sem IC não demonstrou melhora no desfecho primário composto de morte de causa cardiovascular e infarto quando comparados ao placebo.⁷⁴ Neste estudo, houve uma maior incidência de bradicardia e fibrilação atrial no grupo tratado.⁷⁵ Mais estudos são necessários para avaliar os riscos da utilização desta estratégia em pacientes com ICAD e doença arterial coronariana.

Relevância clínica

Pacientes hospitalizados por ICAD continuam a apresentar altas taxas de eventos que não mudaram nas últimas duas décadas. A provável explicação para este fato é que os paradigmas e objetivos de tratamento permanecem os mesmos.

A melhora da função cardíaca nos pacientes tratados com um inibidor da I(f) tem uma importância de destaque uma vez que a disfunção sistólica do VE tem sido relatada como um fator independente de mortalidade em pacientes com ICAD.⁷⁶ A melhora da função do VD também chama a atenção uma vez que a disfunção ventricular direita tem sido associada a um prognóstico pior em pacientes com IC e FEVE reduzida, e também com o desenvolvimento de síndrome cardiorrenal.^{73, 77} Além disso, o controle da FC como estratégia de melhora da função do VD pode ter impacto no manejo clínico da IC avançada uma vez que a disfunção do VD é a maior causa de falência da assistência circulatória com dispositivos de assistência ao VE.⁷⁸

Uma outra implicação dos nossos resultados seria a respeito da manutenção da terapia com BB durante a fase precoce de tratamento da ICAD. Apesar do benefício da redução da FC pela terapia com BB na IC crônica, há limitações para seu uso na ICAD devido aos efeitos inotrópico negativo e hipotensor destes fármacos, especialmente em pacientes com baixo débito cardíaco.⁷⁹ Por outro lado, a inibição da I(f) leva a um efeito redutor da FC puro, sem efeito inotrópico negativo ou na resistência arterial periférica demonstráveis.⁵⁹

Recentemente, Hidalgo et al. publicaram os resultados de um estudo (ETHIC-AHF) com 71 pacientes em ICAD, disfunção sistólica, ritmo sinusal e FC

>70 bpm.⁸⁰ Destes, 33 foram randomizados para receber coadministração de ivabradina e BB (intervenção) nas primeiras 24 horas de admissão hospitalar, e 38 recebendo apenas BB (controle). Houve uma redução significativa da FC em 28 dias e 4 meses no grupo intervenção, com melhora na FEVE e nos níveis de BNP em 4 meses. Não houve diferenças no desfecho de mortalidade e re-hospitalização ou nos eventos adversos em 4 meses.

Somados os nossos resultados aos do estudo anterior, acreditamos que se faz necessário uma investigação posterior em estudo randomizado multicêntrico para comparar a substituição dos BB pela ivabradina no tratamento precoce da ICAD, principalmente em pacientes instáveis.

Limitações

Os desfechos pré-especificados deste estudo foram substituídos ao invés de definitivos como mortalidade, por exemplo. Entretanto, este é um estudo conceitual e não pragmático, desenhado para explorar potencial efeito benéfico e para a geração de hipóteses. A limitação principal do estudo é o número pequeno de pacientes incluídos e o curto acompanhamento. Entretanto, o número amostral foi suficiente para a obtenção de resultados expressivos. Embora os achados apresentados aqui sejam promissores, estudos com um número maior de pacientes e desfechos clínicos definitivos são necessários para estabelecer o papel desta estratégia no tratamento da ICAD. Nós não definimos o melhor intervalo de FC para a evolução dos pacientes com ICAD e,

consequentemente, ainda persiste a incerteza sobre quanto a FC deve ser reduzida neste cenário clínico.

Conclusões

6. CONCLUSÕES

Os efeitos da inibição da I(f) além da terapia recomendada por diretrizes sugere que a redução da FC pode ser uma estratégia potencial de tratamento com implicações clínicas significativas para pacientes com ICAD. Além de seu valor como biomarcador prognóstico na IC, a FC tem um papel fundamental na fisiopatologia da doença e deveria ser considerada como um novo alvo terapêutico em estudos clínicos multicêntricos em pacientes com ICAD.

Referências

7. REFERÊNCIAS

1. Adams KF, Jr., Fonarow GC, Emerman CL, LeJemtel TH, Costanzo MR, Abraham WT, Berkowitz RL, Galvao M, Horton DP, Committee ASA and Investigators. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J.* 2005;149:209-16.
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GM, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P, Authors/Task Force M and Document R. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2016;18:891-975.
3. Bocchi EA, Vilas-Boas F, Perrone S, Caamano AG, Clausell N, Moreira Mda C, Thierer J, Grancelli HO, Serrano Junior CV, Albuquerque D, Almeida D, Bacal F, Moreira LF, Mendonza A, Magana A, Tejada A, Chafes D, Gomez E, Bogantes E, Azeka E, Mesquita ET, Reis FJ, Mora H, Vilacorta H, Sanches J, Souza Neto D, Vuksovic JL, Moreno JP, Aspe y Rosas J, Moura LZ, Campos LA, Rohde LE, Javier MP, Garrido Garduno M, Tavares M, Castro Galvez P, Spinoza R, Castro de Miranda R, Rocha RM, Paganini R, Castano Guerra R, Rassi S, Lagudis S, Bordignon S, Navarette S, Fernandes W, Pereira Barretto AC, Issa V, Guimaraes JI, Grupo de Estudos de Insuficiencia C, Brazilian Society of C, Argentine Federation of C, Argentine Society of C, Chilean Society of C, Costa Rican Association of C, Colombian Society of C, Equatorian Society of C, Guatemalan Association of C, Peruvian Society of C, Uruguayan Society of C, Venezuelan Society of C, Mexican Society of C, Mexican Society of

Heart F and Interamerican Society of Heart F. I Latin American Guidelines for the Assessment and Management of Decompensated Heart Failure. *Arq Bras Cardiol.* 2005;85 Suppl 3:49-94; 1-48.

4. Fox K, Borer JS, Camm AJ, Danchin N, Ferrari R, Lopez Sendon JL, Steg PG, Tardif JC, Tavazzi L, Tendera M and Heart Rate Working G. Resting heart rate in cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:823-30.
5. Seccareccia F, Pannoizzo F, Dima F, Minoprio A, Menditto A, Lo Noce C, Giampaoli S and Malattie Cardiovascolari Aterosclerotiche Istituto Superiore di Sanita P. Heart rate as a predictor of mortality: the MATISS project. *Am J Public Health.* 2001;91:1258-63.
6. Palatini P. Elevated heart rate in cardiovascular diseases: a target for treatment? *Prog Cardiovasc Dis.* 2009;52:46-60.
7. Dzau VJ, Antman EM, Black HR, Hayes DL, Manson JE, Plutzky J, Popma JJ and Stevenson W. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). *Circulation.* 2006;114:2850-70.
8. Benetos A, Rudnichi A, Thomas F, Safar M and Guize L. Influence of heart rate on mortality in a French population: role of age, gender, and blood pressure. *Hypertension.* 1999;33:44-52.
9. Jouven X, Empana JP, Escolano S, Buyck JF, Tafflet M, Desnos M and Ducimetiere P. Relation of heart rate at rest and long-term (>20 years) death rate in initially healthy middle-aged men. *Am J Cardiol.* 2009;103:279-83.

10. Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger RS, Jr. and Cupples LA. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study. *Am Heart J.* 1987;113:1489-94.
11. Bohm M, Reil JC, Danchin N, Thoenes M, Bramlage P and Volpe M. Association of heart rate with microalbuminuria in cardiovascular risk patients: data from I-SEARCH. *J Hypertens.* 2008;26:18-25.
12. Perski A, Olsson G, Landou C, de Faire U, Theorell T and Hamsten A. Minimum heart rate and coronary atherosclerosis: independent relations to global severity and rate of progression of angiographic lesions in men with myocardial infarction at a young age. *Am Heart J.* 1992;123:609-16.
13. Heidland UE and Strauer BE. Left ventricular muscle mass and elevated heart rate are associated with coronary plaque disruption. *Circulation.* 2001;104:1477-82.
14. Zuanetti G, Mantini L, Hernandez-Bernal F, Barlera S, di Gregorio D, Latini R and Maggioni AP. Relevance of heart rate as a prognostic factor in patients with acute myocardial infarction: insights from the GISSI-2 study. *Eur Heart J.* 1998;19 Suppl F:F19-26.
15. Giannoglou GD, Chatzizisis YS, Zamboulis C, Parcharidis GE, Mikhailidis DP and Louridas GE. Elevated heart rate and atherosclerosis: an overview of the pathogenetic mechanisms. *Int J Cardiol.* 2008;126:302-12.
16. Achimastos A, Benetos A, Stergiou G, Argyraki K, Karmaniolas K, Thomas F and Moutokallakis T. Determinants of arterial stiffness in Greek and French hypertensive men. *Blood Press.* 2002;11:218-22.
17. Heusch G. Heart rate and heart failure. Not a simple relationship. *Circ J.* 2011;75:229-36.

18. Cucherat M. Quantitative relationship between resting heart rate reduction and magnitude of clinical benefits in post-myocardial infarction: a meta-regression of randomized clinical trials. *Eur Heart J*. 2007;28:3012-9.
19. Lechat P, Hulot JS, Escolano S, Mallet A, Leizorovicz A, Werhlen-Grandjean M, Pochmalicki G and Dargie H. Heart rate and cardiac rhythm relationships with bisoprolol benefit in chronic heart failure in CIBIS II Trial. *Circulation*. 2001;103:1428-33.
20. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*. 1999;353:2001-7.
21. Metra M, Torp-Pedersen C, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Komajda M, Remme WJ, Lutiger B, Scherhag A, Lukas MA, Charlesworth A and Poole-Wilson PA. Influence of heart rate, blood pressure, and beta-blocker dose on outcome and the differences in outcome between carvedilol and metoprolol tartrate in patients with chronic heart failure: results from the COMET trial. *Eur Heart J*. 2005;26:2259-68.
22. McAlister FA, Wiebe N, Ezekowitz JA, Leung AA and Armstrong PW. Meta-analysis: beta-blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure. *Ann Intern Med*. 2009;150:784-94.
23. Thackray SD, Ghosh JM, Wright GA, Witte KK, Nikitin NP, Kaye GC, Clark AL, Tweddel A and Cleland JG. The effect of altering heart rate on ventricular function in patients with heart failure treated with beta-blockers. *Am Heart J*. 2006;152:713 e9-13.
24. Hobbs RE. Digoxin's effect on mortality and hospitalization in heart failure: implications of the DIG study. Digitalis Investigation Group. *Cleve Clin J Med*. 1997;64:234-7.

25. Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research G. The effect of diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1988;319:385-92.
26. Hansen JF. Treatment with verapamil during and after an acute myocardial infarction: a review based on the Danish Verapamil Infarction Trials I and II. The Danish Study Group on Verapamil in Myocardial Infarction. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1991;18 Suppl 6:S20-5.
27. Effect of verapamil on mortality and major events after acute myocardial infarction (the Danish Verapamil Infarction Trial II--DAVIT II). *Am J Cardiol.* 1990;66:779-85.
28. Doval HC, Nul DR, Grancelli HO, Perrone SV, Bortman GR and Curiel R. Randomised trial of low-dose amiodarone in severe congestive heart failure. Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardiaca en Argentina (GESICA). *Lancet.* 1994;344:493-8.
29. Singh SN, Fletcher RD, Fisher SG, Singh BN, Lewis HD, Deedwania PC, Massie BM, Colling C and Lazzeri D. Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure. *N Engl J Med.* 1995;333:77-82.
30. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, Levine JH, Saksena S, Waldo AL, Wilber D, Brown MW and Heo M. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med.* 1996;335:1933-40.
31. DiFrancesco D and Camm JA. Heart rate lowering by specific and selective I(f) current inhibition with ivabradine: a new therapeutic perspective in cardiovascular disease. *Drugs.* 2004;64:1757-65.

32. DiFrancesco D and Borer JS. The funny current: cellular basis for the control of heart rate. *Drugs*. 2007;67 Suppl 2:15-24.
33. Ceconi C, Comini L, Suffredini S, Stillitano F, Bouly M, Cerbai E, Mugelli A and Ferrari R. Heart rate reduction with ivabradine prevents the global phenotype of left ventricular remodeling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011;300:H366-73.
34. Ceconi C, Cargnoni A, Francolini G, Parinello G and Ferrari R. Heart rate reduction with ivabradine improves energy metabolism and mechanical function of isolated ischaemic rabbit heart. *Cardiovasc Res*. 2009;84:72-82.
35. Kaplinsky E, Comes FP, Urono LS and Ayma FP. Efficacy of ivabradine in four patients with inappropriate sinus tachycardia: a three month-long experience based on electrocardiographic, Holter monitoring, exercise tolerance and quality of life assessments. *Cardiol J*. 2010;17:166-71.
36. McDonald C, Frith J and Newton JL. Single centre experience of ivabradine in postural orthostatic tachycardia syndrome. *Europace*. 2011;13:427-30.
37. Bohora S, Lokhandwala Y, Parekh P and Vasavda A. Reversal of tachycardiomyopathy due to left atrial tachycardia by ivabradine. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011;22:340-2.
38. Borer JS, Fox K, Jaillon P, Lerebours G and Ivabradine Investigators G. Antianginal and antiischemic effects of ivabradine, an I(f) inhibitor, in stable angina: a randomized, double-blind, multicentered, placebo-controlled trial. *Circulation*. 2003;107:817-23.

39. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R and Investigators B. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008;372:807-16.
40. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L and Investigators S. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2010;376:875-85.
41. Umana E, Solares CA and Alpert MA. Tachycardia-induced cardiomyopathy. *Am J Med*. 2003;114:51-5.
42. Ravens U, Davia K, Davies CH, O'Gara P, Drake-Holland AJ, Hynd JW, Noble MI and Harding SE. Tachycardia-induced failure alters contractile properties of canine ventricular myocytes. *Cardiovasc Res*. 1996;32:613-21.
43. Shinbane JS, Wood MA, Jensen DN, Ellenbogen KA, Fitzpatrick AP and Scheinman MM. Tachycardia-induced cardiomyopathy: a review of animal models and clinical studies. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29:709-15.
44. Davies CH, Davia K, Bennett JG, Pepper JR, Poole-Wilson PA and Harding SE. Reduced contraction and altered frequency response of isolated ventricular myocytes from patients with heart failure. *Circulation*. 1995;92:2540-9.
45. Coons JC and Seidl E. Cardiovascular pharmacotherapy update for the intensive care unit. *Crit Care Nurs Q*. 2007;30:44-57.
46. Kukin ML, Freudenberger RS, Mannino MM, Kalman J, Steinmetz M, Buchholz-Varley C and Ocampo ON. Short-term and long-term hemodynamic and clinical effects of metoprolol alone and combined with

amlodipine in patients with chronic heart failure. *Am Heart J.* 1999;138:261-8.

47. Joannides R, Moore N, Iacob M, Compagnon P, Lerebours G, Menard JF and Thuillez C. Comparative effects of ivabradine, a selective heart rate-lowering agent, and propranolol on systemic and cardiac haemodynamics at rest and during exercise. *Br J Clin Pharmacol.* 2006;61:127-37.
48. Sargento L, Satendra M, Longo S, Lousada N and dos Reis RP. Heart rate reduction with ivabradine in patients with acute decompensated systolic heart failure. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2014;14:229-35.
49. Stevenson LW, Pagani FD, Young JB, Jessup M, Miller L, Kormos RL, Naftel DC, Ulisney K, Desvigne-Nickens P and Kirklin JK. INTERMACS profiles of advanced heart failure: the current picture. *J Heart Lung Transplant.* 2009;28:535-41.
50. Abraham WT, Adams KF, Fonarow GC, Costanzo MR, Berkowitz RL, LeJemtel TH, Cheng ML, Wynne J, Committee ASA, Investigators and Group AS. 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.
51. Bui AL, Grau-Sepulveda MV, Hernandez AF, Peterson ED, Yancy CW, Bhatt DL and Fonarow GC. Admission heart rate and in-hospital outcomes in patients hospitalized for heart failure in sinus rhythm and in atrial fibrillation. *Am Heart J.* 2013;165:567-574 e6.
52. Di Bari M, Pozzi C, Cavallini MC, Innocenti F, Baldereschi G, De Alfieri W, Antonini E, Pini R, Masotti G and Marchionni N. The diagnosis of heart failure in the community. Comparative validation of four sets of criteria in

unselected older adults: the ICARe Dicomano Study. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:1601-8.

53. Fonarow GC, Adams KF, Jr., Abraham WT, Yancy CW, Boscardin WJ, Adhere Scientific Advisory Committee SG and Investigators. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure: classification and regression tree analysis. *JAMA.* 2005;293:572-80.
54. Collins SP, Storrow AB, Levy PD, Albert N, Butler J, Ezekowitz JA, Felker GM, Fermann GJ, Fonarow GC, Givertz MM, Hiestand B, Hollander JE, Lanfear DE, Pang PS, Peacock WF, Sawyer DB, Teerlink JR and Lenihan DJ. Early management of patients with acute heart failure: state of the art and future directions--a consensus document from the SAEM/HFSA acute heart failure working group. *Acad Emerg Med.* 2015;22:94-112.
55. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W and Voigt JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16:233-70.
56. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, Flachskampf FA, Gillebert TC, Klein AL, Lancellotti P, Marino P, Oh JK, Alexandru Popescu B, Waggoner AD, Houston T, Oslo N, Phoenix A, Nashville T, Hamilton OC, Uppsala S, Ghent, Liege B, Cleveland O, Novara I, Rochester M, Bucharest R and St. Louis M. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2016;17:1321-1360.

57. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, Belohlavek M, Cardim NM, Derumeaux G, Galderisi M, Marwick T, Nagueh SF, Sengupta PP, Sicari R, Smiseth OA, Smulevitz B, Takeuchi M, Thomas JD, Vannan M, Voigt JU and Zamorano JL. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2011;24:277-313.
58. De Ferrari GM, Mazzuero A, Agnesina L, Bertoletti A, Lettino M, Campana C, Schwartz PJ and Tavazzi L. Favourable effects of heart rate reduction with intravenous administration of ivabradine in patients with advanced heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2008;10:550-5.
59. Gallet R, Ternacle J, Damy T, Guendouz S, Bremont C, Seemann A, Gueret P, Dubois-Rande JL and Lim P. Hemodynamic effects of Ivabradine in addition to dobutamine in patients with severe systolic dysfunction. *Int J Cardiol.* 2014;176:450-5.
60. Cavusoglu Y, Mert U, Nadir A, Mutlu F, Morrad B and Ulus T. Ivabradine treatment prevents dobutamine-induced increase in heart rate in patients with acute decompensated heart failure. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2015;16:603-9.
61. Lympelopoulos A, Rengo G and Koch WJ. Adrenergic nervous system in heart failure: pathophysiology and therapy. *Circ Res.* 2013;113:739-53.
62. Fang Y, Debunne M, Vercauteren M, Brakenhielm E, Richard V, Lallemand F, Henry JP, Mulder P and Thuillez C. Heart rate reduction induced by the if current inhibitor ivabradine improves diastolic function and attenuates cardiac tissue hypoxia. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2012;59:260-7.

63. Greene SJ, Vaduganathan M, Wilcox JE, Harinstein ME, Maggioni AP, Subacius H, Zannad F, Konstam MA, Chioncel O, Yancy CW, Swedberg K, Butler J, Bonow RO, Gheorghiade M and Investigators ET. The prognostic significance of heart rate in patients hospitalized for heart failure with reduced ejection fraction in sinus rhythm: insights from the EVEREST (Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure: Outcome Study With Tolvaptan) trial. *JACC Heart Fail.* 2013;1:488-96.
64. Tardif JC, O'Meara E, Komajda M, Bohm M, Borer JS, Ford I, Tavazzi L, Swedberg K and Investigators S. Effects of selective heart rate reduction with ivabradine on left ventricular remodelling and function: results from the SHIFT echocardiography substudy. *Eur Heart J.* 2011;32:2507-15.
65. Bohm M, La Rosee K, Schmidt U, Schulz C, Schwinger RH and Erdmann E. Force-frequency relationship and inotropic stimulation in the nonfailing and failing human myocardium: implications for the medical treatment of heart failure. *Clin Investig.* 1992;70:421-5.
66. Bocchi EA, Arias A, Verdejo H, Diez M, Gomez E, Castro P and Interamerican Society of C. The reality of heart failure in Latin America. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:949-58.
67. Heusch G. Heart rate in the pathophysiology of coronary blood flow and myocardial ischaemia: benefit from selective bradycardic agents. *Br J Pharmacol.* 2008;153:1589-601.
68. Pieske B, Hasenfuss G, Holubarsch C, Schwinger R, Bohm M and Just H. Alterations of the force-frequency relationship in the failing human heart depend on the underlying cardiac disease. *Basic Res Cardiol.* 1992;87 Suppl 1:213-21.
69. Reil JC, Hohl M, Reil GH, Granzier HL, Kratz MT, Kazakov A, Fries P, Muller A, Lenski M, Custodis F, Graber S, Frohlig G, Steendijk P,

- Neuberger HR and Bohm M. Heart rate reduction by If-inhibition improves vascular stiffness and left ventricular systolic and diastolic function in a mouse model of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2013;34:2839-49.
70. Reil JC, Tardif JC, Ford I, Lloyd SM, O'Meara E, Komajda M, Borer JS, Tavazzi L, Swedberg K and Bohm M. Selective heart rate reduction with ivabradine unloads the left ventricle in heart failure patients. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:1977-85.
71. Metra M, Cotter G, Davison BA, Felker GM, Filippatos G, Greenberg BH, Ponikowski P, Unemori E, Voors AA, Adams KF, Jr., Dorobantu MI, Grinfeld L, Jondeau G, Marmor A, Masip J, Pang PS, Werdan K, Prescott MF, Edwards C, Teichman SL, Trapani A, Bush CA, Saini R, Schumacher C, Severin T, Teerlink JR and Investigators R-A. Effect of serelaxin on cardiac, renal, and hepatic biomarkers in the Relaxin in Acute Heart Failure (RELAX-AHF) development program: correlation with outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:196-206.
72. Legrand M, Mebazaa A, Ronco C and Januzzi JL, Jr. When cardiac failure, kidney dysfunction, and kidney injury intersect in acute conditions: the case of cardiorenal syndrome. *Crit Care Med*. 2014;42:2109-17.
73. Meluzin J, Spinarova L, Hude P, Krejci J, Kincl V, Panovsky R and Dusek L. Prognostic importance of various echocardiographic right ventricular functional parameters in patients with symptomatic heart failure. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18:435-44.
74. Fox K, Ford I, Steg PG, Tardif JC, Tendera M, Ferrari R and Investigators S. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371:1091-9.

75. Fox K, Ford I, Steg PG, Tardif JC, Tendera M, Ferrari R and investigators S. Bradycardia and atrial fibrillation in patients with stable coronary artery disease treated with ivabradine: an analysis from the SIGNIFY study. *Eur Heart J*. 2015;36:3291-6.
76. Abraham WT, Fonarow GC, Albert NM, Stough WG, Gheorghiade M, Greenberg BH, O'Connor CM, Sun JL, Yancy CW, Young JB, Investigators O-H and Coordinators. Predictors of in-hospital mortality in patients hospitalized for heart failure: insights from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF). *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:347-56.
77. Nohria A, Hasselblad V, Stebbins A, Pauly DF, Fonarow GC, Shah M, Yancy CW, Califf RM, Stevenson LW and Hill JA. Cardiorenal interactions: insights from the ESCAPE trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:1268-74.
78. Patlolla B, Beygui R and Haddad F. Right-ventricular failure following left ventricle assist device implantation. *Curr Opin Cardiol*. 2013;28:223-33.
79. Metra M, Torp-Pedersen C, Cleland JG, Di Lenarda A, Komajda M, Remme WJ, Dei Cas L, Spark P, Swedberg K, Poole-Wilson PA and investigators C. Should beta-blocker therapy be reduced or withdrawn after an episode of decompensated heart failure? Results from COMET. *Eur J Heart Fail*. 2007;9:901-9.
80. Hidalgo FJ, Anguita M, Castillo JC, Rodriguez S, Pardo L, Duran E, Sanchez JJ, Ferreiro C, Pan M, Mesa D, Delgado M and Ruiz M. Effect of early treatment with ivabradine combined with beta-blockers versus beta-blockers alone in patients hospitalised with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction (ETHIC-AHF): A randomised study. *Int J Cardiol*. 2016;217:7-11.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

**DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA
OU RESPONSÁVEL LEGAL**

1.NOME:

.....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M F

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº APTO:
.....

BAIRRO: CIDADE
.....

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)
.....

2.RESPONSÁVEL

LEGAL

..... NATUREZA (grau
de parentesco, tutor, curador etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M F

DATA NASCIMENTO.:/...../.....

ENDEREÇO:
..... Nº
..... APTO:

BAIRRO: CIDADE:
.....

CEP:..... TELEFONE: DDD
(.....).....

DADOS SOBRE A PESQUISA**1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA:**

Controle da frequência cardíaca como estratégia terapêutica adicional em pacientes com insuficiência cardíaca descompensada. Estudo prospectivo, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo.

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Edimar Alcides Bocchi

CARGO/FUNÇÃO: Médico Assistente da Faculdade De Medicina da USP e Médico Assistente da USP com área de atuação em Insuficiência Cardíaca e supervisão de estudos clínicos / INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 36.179

UNIDADE DO HCFMUSP: Unidade de Insuficiência Cardíaca e Transplante Cardíaco.

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO	<input type="checkbox"/>	RISCO MÉDIO	<input type="checkbox"/>
RISCO BAIXO	<input checked="" type="checkbox"/>	RISCO MAIOR	<input type="checkbox"/>

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 24 meses.**– Desenho do estudo e objetivo(s):**

O (A) senhor (a) está sendo convidado a participar de um estudo que tem como objetivo avaliar a redução da frequência cardíaca em pacientes que necessitam de internação para o tratamento da insuficiência cardíaca. O senhor (a) será tratado com todas as medidas e medicações necessárias para o seu problema, sem interferência pelo fato de participar do estudo. Durante a internação, os participantes do estudo serão divididos por sorteio em dois grupos. No primeiro grupo, os pacientes receberão uma medicação que reduz a frequência de batimentos cardíacos (Ivabradina). No segundo grupo, os pacientes receberão um comprimido sem medicação (Placebo). Após a alta, serão necessárias seis consultas médicas no hospital (InCor), durante o período de seis meses. Nestas consultas serão realizados exames, com coleta de sangue e eletrocardiograma. Na consulta do terceiro mês, serão realizados também um teste de esforço na esteira e um ultrassom do coração (ecocardiograma). Todos os custos com transporte para as visitas serão arcados pelos pesquisadores e cada visita médica deverá durar um período de 4 a 6 horas.

– Descrição dos procedimentos que serão realizados, com seus propósitos e identificação dos que forem experimentais e não rotineiros:

Protocolo experimental: A ivabradina é uma medicação que diminui a frequência dos batimentos do coração. É uma medicação autorizada pela ANVISA e Ministério da Saúde e recomendada para o tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca crônica estável, que apresentam frequência cardíaca alta. Esta medicação demonstrou melhorar a condição clínica e a sobrevida dos pacientes com esta doença. Em pacientes internados por piora da insuficiência cardíaca, normalmente observamos um aumento da frequência de batimentos do coração, o que pode ser ruim para a evolução da doença. Esta medicação ainda não foi

PAULO-HCFMUSP

testada em pacientes que apresentam uma piora da sua doença e necessitam de internação hospitalar. O propósito deste estudo é avaliar se o controle da frequência cardíaca também é benéfico para pacientes internados com descompensação (piora) da insuficiência cardíaca. O senhor será medicado com um comprimido de 5 mg de ivabradina de 12/12 horas por via oral ou com um comprimido de placebo (sem medicamento) de 12/12 horas durante o período de internação e durante 3 meses após a alta.

– Relação dos procedimentos rotineiros e como são realizados:

- **Teste de esteira** para avaliar a utilização do oxigênio (rotineiro): O teste de esforço em esteira dá ao médico informações sobre como o coração do paciente trabalha sob estresse físico. Será pedido que o (a) senhor (a) respire em um tubo especial durante a caminhada em esteira, o que permite ao médico verificar como está sua respiração. Este teste será supervisionado por um médico cardiologista.

- **Ecocardiograma (rotineiro):** Trata-se de um exame não invasivo utilizado de rotina na avaliação de pacientes cardiopatas. Neste exame, o médico utiliza um aparelho de ultrassom para obter imagens do seu coração, as quais serão armazenadas e estudadas posteriormente. Este exame permite ao médico obter uma série de informações sobre a forma (tamanho das cavidades) e função (força de contração) do seu coração.

- **Coleta de sangue (rotineiro):** Durante o estudo, as amostras sanguíneas serão coletadas em seringas, em torno de seis mililitros, após punção da veia do antebraço. Será feita uma coleta antes do tratamento, uma no segundo e no quinto dias de internação e uma coleta em cada consulta ambulatorial, perfazendo o total de três coletas durante a internação e quatro coletas durante o seguimento nas consultas.

– Descrição dos desconfortos e riscos esperados nos procedimentos dos itens 2 e 3:

- **Teste de esteira** para avaliar a utilização do oxigênio: durante o exame, o (a) senhor (a) poderá sentir cansaço, falta de ar, dor no peito, peso nas pernas, tonturas e palpitação no peito. Durante o exame, o senhor (a) será monitorizado por um médico.

- **Coleta de sangue:** Ao inserir a agulha para a retirada do sangue, algumas pessoas podem sentir dor, enquanto que outras sentem uma sensação de ferroadada ou picada. Após o procedimento, pode haver certo incômodo local por algumas horas.

– Benefícios para o participante:

Não há benefício direto para o (a) Senhor (a), trata-se de um estudo no qual vamos avaliar o benefício de um tratamento novo. Somente no final do estudo poderemos concluir a presença ou não de algum benefício.

– Garantia de acesso:

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. Os pesquisadores, Dr. Edimar Alcides Bocchi

PAULO-HCFMUSP

(responsável) e Dr. Marco Stephan Lofrano Alves (executante) podem ser encontrados no endereço Rua Enéas de Carvalho Aguiar, 44, Telefone(s): (11) 2661-5419 e (11) 8143 - 1512. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel.: 2661-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 2661-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnnet.usp.br;

– É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição;

– Direito de confidencialidade – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente;

– Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores;

– Despesas e compensações:

Não há despesas pessoais para o (a) Senhor (a) em qualquer fase do estudo, incluindo exames e visitas ao hospital. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

- Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo "Controle da frequência cardíaca como estratégia terapêutica em pacientes com insuficiência cardíaca descompensada. Estudo prospectivo, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo".

"Eu discuti com o Dr. Marco Stephan Lofrano Alves sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o

PAULO-HCFMUSP

meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço”.

Assinatura do paciente/representante legal, Data:

Assinatura da testemunha, Data:

(para menores de 18 anos, analfabetos, semianalfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual).

(Somente para o responsável do projeto):

“Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo”.

Assinatura do responsável pelo estudo, Data:

ANEXO 2. ARTIGO J HEART LUNG TRANSP



RESEARCH CORRESPONDENCE

Control of sinus tachycardia as an additional therapy in patients with decompensated heart failure (CONSTATHE-DHF): A randomized, double-blind, placebo-controlled trial

Marco Stephan Lofrano-Alves, MD,
Victor Sarli Issa, MD, PhD,
Bruno Biselli, MD, Paulo Chizzola, MD, PhD,
Sílvia Moreira Ayub-Ferreira, MD, PhD and
Edimar Alcides Bocchi, MD, PhD

From the Heart Institute (InCor), University of São Paulo Medical School, São Paulo, Brazil

Elevated resting heart rate (HR) is a marker of in-hospital mortality risk in acute decompensated heart failure (ADHF).¹ It is a common finding in ADHF patients and results from a combination of factors, including augmented sympathetic activity, systemic inflammation and inotropic therapy with sympathomimetic drugs. In this setting, increased HR can either act as a compensatory mechanism to low cardiac output state or as a contributing factor to worsening ventricular function. Currently, there is no consensus whether resting HR should be considered a therapeutic target in patients with ADHF.²

Ivabradine (IVA), an inhibitor of the sinoatrial “funny” current, *I*(f), improves cardiovascular outcomes in patients with chronic systolic HF and produces favorable hemodynamic effects when used intravenously in patients with severe systolic dysfunction.^{3,4} It has also been suggested that the use of IVA and dobutamine in combination could prevent the dobutamine side effects resulting in a pure inotropic state.⁵ The aim of our study was to establish the safety and feasibility of *I*(f) inhibition on patients with ADHF in sinus rhythm using a randomized, blinded, placebo-controlled design.

A detailed Methods section is presented in the [Supplementary Material](#) (available online at www.jhltonline.com). This study was conducted between May 2013 and July 2015, with the approval of institutional ethics committee, and complied with the Declaration of Helsinki and the ethics statement of the International Society for Heart and Lung Transplantation. All participants provided written informed consent. The trial was registered at clinicaltrials.gov (NCT02236247).

Patients admitted emergently due to ADHF, with LV ejection fraction (LVEF) <40% by any method, HR >80 beats/min and sinus rhythm, were randomly allocated to receive guideline-oriented ADHF therapy plus: (1) 5 mg

IVA orally twice daily or (2) placebo orally twice daily (PLA). Patients were excluded if they showed peripheral signs of hypoperfusion, signs of hemodynamic or clinical deterioration, or had an Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support (INTERMACS) score <3. The primary end-point was change from baseline (T0) to the fifth day of intervention (T1) in HR. Secondary end-points were changes from T0 to T1 in systemic arterial pressure, LVEF, LV stroke volume and serum levels of brain natriuretic peptide (BNP), troponin and creatinine.

An interim analysis of the data showed there was a statistical difference in the primary end-point between groups. The decision to perform an interim analysis was based on the low rates of patient inclusion. Overall, 234 patients were assessed for eligibility (see [Figure S1](#) in [Supplementary Material online](#)). Thirteen patients were assigned to IVA, and 13 patients were PLA. [Table 1](#) shows the baseline characteristics of the cohort. Seven (54%) patients in the IVA group and 7 (54%) patients in the PLA group were taking dobutamine ($8.6 \pm 1.1 \mu\text{g/kg/min}$ vs $8.7 \pm 1.4 \mu\text{g/kg/min}$, respectively; $p = 0.92$).

There was a significantly greater HR reduction in IVA compared with PLA at T1 ([Figure 1](#)), and significant improvement in LVEF with IVA, but no changes in PLA. There were no significant differences between groups for: systolic or diastolic blood pressure; LV stroke volume; and serum levels of BNP, troponin or creatinine ([Table 2](#); see also [Supplementary Material online](#)). An exploratory (post-hoc) analysis of the data also showed that LV diastolic function parameters and right ventricle (RV) contractile parameters were also improved in IVA compared with PLA. The peak A wave, a parameter related to the late phase of LV diastolic filling, increased with IVA but not with PLA treatment. RV global longitudinal strain, RV peak-systolic myocardial velocity, tricuspid annular plane systolic excursion and RV fractional area change were all improved with IVA compared with PLA.

Over the 6-month follow-up, adverse events occurred in 46.1% (12 of 26) of the patients. Five deaths occurred (19.2%): 4 in the PLA group (30.7%) and 1 in the IVA group (7.7%). Three patients in the IVA group and 1 patient in the PLA group underwent heart transplantation. Two patients in the IVA group received intra-aortic balloon pumps. Eight patients in the IVA group and 9 patients in the PLA group were discharged; of these, 1 IVA patient was readmitted for ADHF. The patients who developed cardiac events had higher HRs before and after the intervention; had

Table 1 Baseline Characteristics of Study Cohort

	Placebo (n = 13)	I(f) inhibition (n = 13)
Age (years)	47 ± 17	37 ± 11
Body mass index (kg/m ²)	25 ± 6.8	24 ± 2.4
Time from diagnosis of HF (years)	2.3 ± 3.3	4.6 ± 6.8
Female [n (%)]	5 (38)	7 (54)
Etiology [n (%)]		
Idiopathic	3 (23.0)	3 (23.0)
Ischemic	4 (30.8)	2 (15.4)
Chagas disease	2 (15.4)	1 (7.7)
Alcohol	1 (7.7)	2 (15.4)
Hypertensive	1 (7.7)	1 (7.7)
Rheumatic	1 (7.7)	0 (0)
Cardiotoxicity	0 (0)	2 (15.4)
Peripartum	1 (7.7)	2 (15.4)
Comorbidities [n (%)]		
Hypertension	5 (38.4)	4 (30.7)
Diabetes mellitus	5 (38.4)	3 (23.0)
Hypercholesterolemia	4 (30.7)	5 (38.4)
Coronary artery disease	5 (38.4)	2 (15.4)
Medications [n (%)]		
Dobutamine	7 (53.8)	7 (53.8)
Beta-blocker	6 (46.1)	6 (46.1)
ACEi or ARA	10 (76.9)	11 (84.6)
Nitrate + hydralazine	6 (46.1)	5 (38.4)
Digoxine	3 (23.0)	2 (15.4)
Spironolactone	11 (84.6)	12 (92.3)
Furosemide	13 (100)	13 (100)
ADHERE mortality risk score		
High risk (21.9%)	1 (7.7)	0 (0)
Moderate-to-high risk (12.4%)	9 (69.2)	11 (84.6)
Low-to-moderate risk (6.4%)	3 (23.0)	1 (7.7)
Low risk (2.1%)	0 (0)	1 (7.7)
Echocardiography		
LV mass index (g/m ²)	155 ± 39	139 ± 34
Relative wall thickness	0.26 ± 0.06	0.27 ± 0.07
LV diastolic diameter (cm)	67 ± 9	65 ± 9
LV systolic diameter (cm)	57 ± 9	56 ± 10
LVEF	0.25 ± 0.08	0.25 ± 0.07
LA volume index (ml/m ²)	49 ± 13	46 ± 16

ACEi, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARA, angiotensin-receptor antagonist; LA, left atrium; LVEF, left ventricular ejection fraction.

lower levels of hemoglobin and sodium after the intervention; required higher doses of dobutamine; and showed fewer improvements in LVEF, LV stroke volume (LVSV) and RV fractional area change (RVFAC) (see [Table S2](#) in [Supplementary Material online](#)).

To the best of our knowledge, the present study is the first to demonstrate that inhibition of the sinoatrial current I(f) effectively reduces HR while improving LV and RV functions in patients hospitalized for ADHF. The magnitude of HR reduction in these patients was safe, and systemic arterial pressure and cardiac index were maintained. In addition, no bradycardic or arrhythmic events were observed in any patient.

We observed a 15% reduction in HR, which is lower than the 27% reduction that has been reported after intravenous IVA in patients with chronic stable HF and severe systolic

dysfunction.⁴ However, the HR decrease findings observed in our study are similar to those obtained in an open-label study with oral IVA in patients with ADHF.⁶ In ADHF, several mechanisms exist that could contribute to the decreased effects of IVA on HR reduction, including: high sympathetic activity; cytokine-induced sensitization of the sinoatrial node; use of dobutamine or vasodilators; and impaired IVA bioavailability. Thus, it could be proposed that the indicated dose of IVA for patients with ADHF should be higher than that used in the present study. However, the most efficient and safe force-frequency relationship in patients with ADHF remains unknown. Although elevated HR can be considered a maladaptive mechanism, it may also be a compensatory mechanism for low stroke volume.

Theoretically, it seems reasonable to assume there is a limit beyond which increased HR becomes deleterious. The improved LV and RV function in the IVA-treated patients in our study provides strong supporting evidence that HR is not only a marker of poor outcome but also has a role in ADHF pathophysiology. However, the exact mechanisms by which HR reduction improves heart function remain elusive. Abnormalities in excitation-contraction coupling seem to be a primary mechanism, but reduction of coronary flow reserve and myocardium energy imbalance may be contributing factors.² A further possibility is that IVA-induced HR reduction is associated with better ventricular-arterial coupling.⁷

The improvements in LV and RV function in IVA-treated patients is of significant importance for ADHF patients. LV systolic dysfunction is an independent predictor of mortality and RV dysfunction has been associated with poorer prognosis in those utilizing an LV assist device. Another major clinical implication of our findings concerns the maintenance of β -blockers during the early treatment of ADHF, due to the inotropic-negative and blood pressure-lowering effects of these drugs. These data warrant future trials to evaluate the replacement of β -blockers with IVA in ADHF, especially in unstable patients.

The main limitation of our study is the small number of patients. Also, the pre-specified end-points of this study were surrogate rather than hard end-points, such as mortality. However, this was a proof-of-principle trial for exploring potential beneficial effects and has generated hypotheses for future testing.

In conclusion, the effects of I(f) inhibition in conjunction with guideline-recommended therapies for ADHF suggest that HR reduction is a potential therapeutic strategy with significant clinical implications for patients with ADHF.

Disclosure statement

E.A.B. received consulting fees from Baldacci and Servier and travel/hotel/registration fee subsidies from Baldacci, Servier, Berlin Heart GmbH and Novartis. He is also a member of the steering committees of Servier, Novartis, Astra-Zeneca and Merck/Bayer; has performed "contracted research" from Servier and Amgen; and has received honoraria from Servier. The remaining authors have no conflicts of interest to disclose. This trial was supported by a grant from the São Paulo Research Foundation (2012/06163 to

Table 2 Physiologic and Hemodynamic Parameters Before and After Intervention

	Placebo (<i>n</i> = 13)			I(<i>f</i>) inhibition (<i>n</i> = 13)			<i>p</i> -value ^a		
	T0	T1	Δ%	T0	T1	Δ%	Interaction	Time	Treatment
HR (bpm)	98 ± 10	98 ± 12	-1.5 ± 4.1	101 ± 15	86 ± 15	-14.9 ± 5.4	< 0.0001	< 0.0001	0.408
SBP (mm Hg)	104 ± 12	103 ± 12	-1.5 ± 5	103 ± 14	102 ± 10	-0.6 ± 11	> 0.999	0.447	0.987
DBP (mm Hg)	65 ± 11	61 ± 9	-5.8 ± 13	64 ± 8	63 ± 9	-1.9 ± 12	0.384	0.092	0.852
BNP (pg/ml)	2,291 ± 1,964	1,750 ± 1,426	-19.6 ± 31	1,358 ± 1,589	1,073 ± 1,235	-6.0 ± 76	0.439	0.022	0.312
Troponin (ng/dl)	0.43 ± 0.89	0.40 ± 0.74	-33.4 ± 119	0.34 ± 0.73	0.12 ± 0.17	-48.1 ± 171	0.423	0.297	0.571
Cr (mg/dl)	1.3 ± 0.3	1.5 ± 1.1	14.1 ± 63	1.2 ± 0.4	1.0 ± 0.4	-10.7 ± 17	0.247	0.751	0.228
Left ventricle									
SV (ml)	57 ± 17	57 ± 17	1.6 ± 17	50 ± 15	58 ± 21	16 ± 21	0.103	0.116	0.608
CI (liters/m ² /min)	3.0 ± 0.9	3.0 ± 0.8	0.7 ± 16	2.9 ± 0.9	2.8 ± 1.0	-1.6 ± 16	0.973	0.668	0.586
EF	0.26 ± 0.08	0.25 ± 0.08	-3.2 ± 9	0.25 ± 0.07	0.29 ± 0.08	13 ± 16	0.002	0.034	0.561
E (cm/s)	121 ± 24	122 ± 27	-1.6 ± 15	114 ± 25	116 ± 33	-1.9 ± 14	0.802	0.645	0.553
A (cm/s)	58.5 ± 40	52.1 ± 43	-11.4 ± 26	65.4 ± 19	78.6 ± 28	19.0 ± 16	0.013^b	0.332	0.370
E/A ratio	2.5 ± 0.5	3.2 ± 0.9	27.6 ± 39	2.0 ± 0.5	1.6 ± 0.5	-18.0 ± 16	0.023	0.410	0.004
E' (cm/s)	4.7 ± 1.3	4.6 ± 1.1	0.2 ± 16	5.3 ± 1.7	5.5 ± 1.7	6.2 ± 16	0.301	0.602	0.243
E/e'	22.5 ± 4	22.9 ± 4	3.0 ± 17	20.5 ± 6	19.6 ± 6	-2.6 ± 16	0.400	0.795	0.181
Right ventricle									
TAPSE (mm)	14 ± 4	15 ± 5	0.7 ± 11	15 ± 3	17 ± 3	15 ± 14	0.029^b	0.004	0.322
s' (cm/s)	9.0 ± 2.7	8.7 ± 2.7	-4.2 ± 6	9.4 ± 2.7	10 ± 2.5	9.6 ± 11	< 0.001^b	0.201	0.367
FAC (%)	28.1 ± 9.4	28.1 ± 10.5	-0.6 ± 17	27.7 ± 7.3	33.8 ± 8.3	24 ± 24	0.024^b	0.498	0.201
GLS (%)	-9.7 ± 5.5	-9.4 ± 6.1	5.1 ± 11	-11.5 ± 4.4	-13.6 ± 5.6	-18.9 ± 18	0.003^b	0.022	0.189

A, peak velocity of mitral flow after atrial contraction; BNP, brain natriuretic peptide; CI, cardiac index; Cr, creatinine; DBP, diastolic blood pressure; DT, deceleration time; e', peak velocity of the mitral annulus during the early diastole by tissue Doppler; E, peak velocity of mitral flow in the early diastole; EF, ejection fraction; FAC, fractional area change; GLS, global longitudinal strain; HR, heart rate; I(*f*), inhibitor of sinoatrial "funny" current; PASP, pulmonary artery systolic pressure; s', peak systolic velocity of the tricuspid annulus by tissue Doppler; SBP, systolic blood pressure; SV, stroke volume; T0, 24 hours before intervention; T1, fifth day of intervention; TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion; Δ%, percentage change from T0 to T1.

^aRepeated-measures analysis of variance. Bold values are statistically significant.

^bSignificant after a post-hoc analysis by Bonferroni's multiple comparison correction.

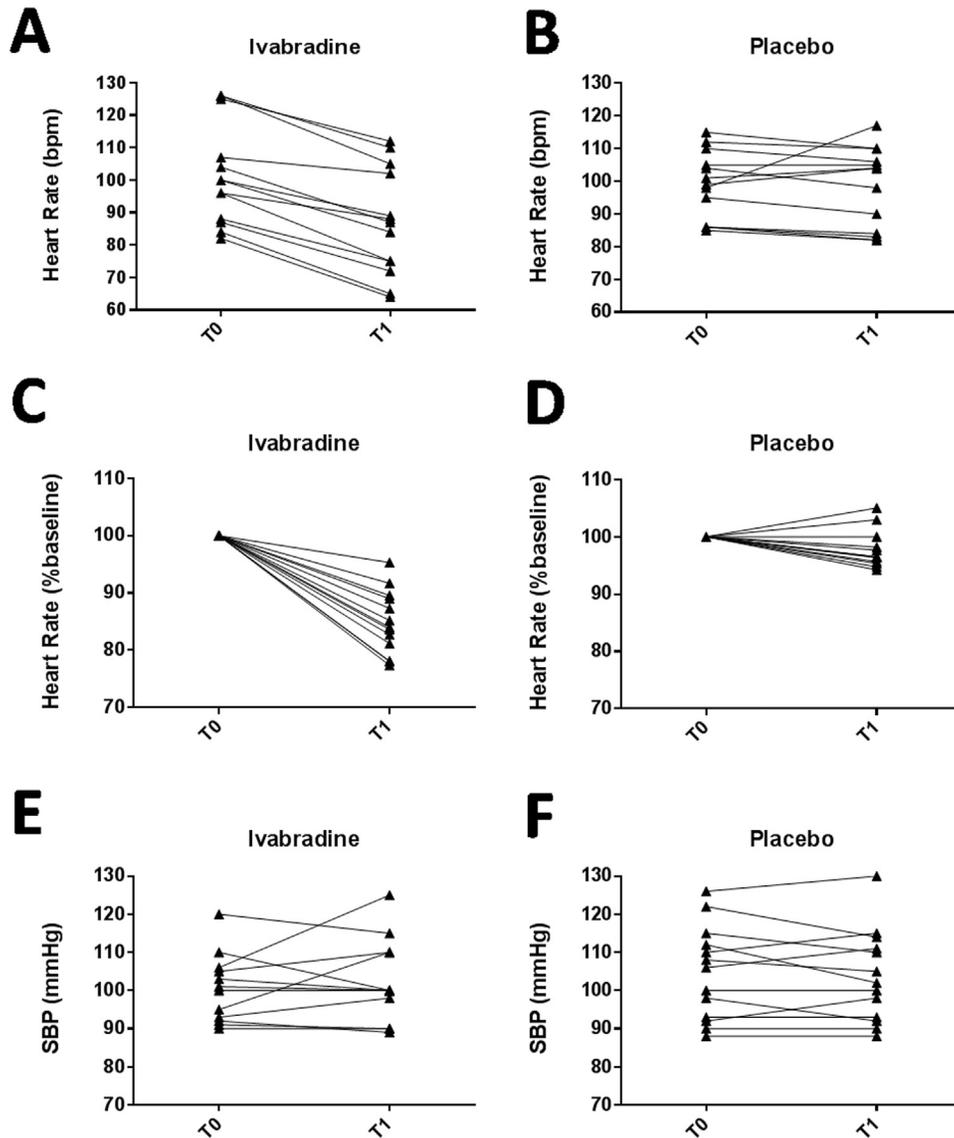


Figure 1 Comparison of heart rate (HR) and systemic systolic blood pressure (SBP) changes after addition of I(f) inhibitor vs placebo to guideline-oriented ADHF therapy. Individual HR response after the addition of I(f) inhibitor (left panels) or placebo (right panels) expressed as absolute values (A, B) or as percent change from T0 to T1 (C, D). Individual SBP response after the addition of I(f) inhibitor (E) or placebo (F) expressed as absolute values. T0, day before randomization; T1, fifth day after intervention.

E.A.B.), São Paulo, Brazil (www.fapesp.br). No financial support was provided by any pharmaceutical company for the implementation, dissemination or publication of this study.

Supplementary materials

Supplementary data are available in the online version of this article at www.jhltonline.org/.

References

- Bui AL, Grau-Sepulveda MV, Hernandez AF, et al. Admission heart rate and in-hospital outcomes in patients hospitalized for heart failure in sinus rhythm and in atrial fibrillation. *Am Heart J* 2013;165:567-74.
- Heusch G. Heart rate and heart failure. Not a simple relationship. *Circulation* 2011;75:229-36.
- Swedberg K, Komajda M, Bohm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010;376:875-85.
- De Ferrari GM, Mazzuero A, Agnesina L, et al. Favourable effects of heart rate reduction with intravenous administration of ivabradine in patients with advanced heart failure. *Eur J Heart Fail* 2008;10:550-5.
- Cavusoglu Y, Mert U, Nadir A, et al. Ivabradine treatment prevents dobutamine-induced increase in heart rate in patients with acute decompensated heart failure. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2015; 16:603-9.
- Sargento L, Satendra M, Longo S, et al. Heart rate reduction with ivabradine in patients with acute decompensated systolic heart failure. *Am J Cardiovasc Drugs* 2014;14:229-35.
- Reil JC, Tardif JC, Ford I, et al. Selective heart rate reduction with ivabradine unloads the left ventricle in heart failure patients. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1977-85.