

Ivabradina Melhora a Variabilidade da Frequência Cardíaca em Pacientes com Cardiomiopatia Dilatada Não Isquêmica

Ivabradine Improves Heart Rate Variability in Patients with Nonischemic Dilated Cardiomyopathy

Ertugrul Kurtoglu¹, Sevket Balta², Yasin Karakus¹, Erdogan Yasar¹, Bilal Cuglan¹, Ozgur Kaplan¹, Gokhan Gozubuyuk¹
Departamento de Cardiologia, Hospital Estadual Malatya¹, Malatya, Turquia, Departamento de Cardiologia, Hospital Militar Eskisehir², Eskisehir, Turquia

Resumo

Fundamento: A ivabradina é um novo agente redutor específico da frequência cardíaca (FC) que melhora a sobrevivência livre de eventos de pacientes com insuficiência cardíaca (IC).

Objetivo: Avaliar o efeito da ivabradina nos índices temporais da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) em pacientes com IC.

Métodos: Quarenta e oito pacientes com IC compensada de etiologia não-isquêmica foram incluídos no estudo. O tratamento com ivabradina foi iniciado de acordo com as recomendações mais recentes para a IC. O Holter de 24 horas foi utilizado para analisar os índices da VFC em cada paciente antes e após 8 semanas de tratamento com ivabradina.

Resultados: Todos os índices da VFC, o intervalo RR médio, o desvio padrão de todos os intervalos RR normais (DPNN), o desvio padrão de intervalos RR médios de 5 minutos (DPNNM), a média do desvio padrão de todos os intervalos RR normais para todos os segmentos de 5 minutos (índice DPNN), porcentagem de intervalos RR normais sucessivos superiores a 50 milissegundos (pNN50), e a raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças entre intervalos RR sucessivos (RMQQD) apresentaram redução no início do estudo, antes do tratamento com ivabradina. Após 8 semanas de tratamento com ivabradina, as médias das FC ($83,6 \pm 8,0$ e $64,6 \pm 5,8$, $p < 0,0001$) e todos os índices da VFC, médias dos intervalos RR (713 ± 74 e 943 ± 101 ms, $p < 0,0001$), DPNN ($56,2 \pm 15,7$ e $87,9 \pm 19,4$ ms, $p < 0,0001$), DPNNM ($49,5 \pm 14,7$ e $76,4 \pm 19,5$ ms, $p < 0,0001$), índice DPNN ($24,7 \pm 8,8$ e $38,3 \pm 13,1$ ms, $p < 0,0001$), pNN50 ($2,4 \pm 1,6$ e $3,2 \pm 2,2\%$, $p < 0,0001$) e RMQQD ($13,5 \pm 4,6$ e $17,8 \pm 5,4$ ms, $p < 0,0001$), foram substancialmente melhorados, e permaneceram nestas condições nos períodos de vigília e sono.

Conclusões: Os resultados deste estudo indicam que o tratamento com ivabradina resulta na melhora da VFC em pacientes com IC não isquêmica. (Arq Bras Cardiol. 2014; 103(4):308-314)

Palavras-chave: Antiarrítmicos / uso terapêutico; Frequência Cardíaca; Cardiomiopatia Dilatada.

Abstract

Background: Ivabradine is a novel specific heart rate (HR)-lowering agent that improves event-free survival in patients with heart failure (HF).

Objectives: We aimed to evaluate the effect of ivabradine on time domain indices of heart rate variability (HRV) in patients with HF.

Methods: Forty-eight patients with compensated HF of nonischemic origin were included. Ivabradine treatment was initiated according to the latest HF guidelines. For HRV analysis, 24-h Holter recording was obtained from each patient before and after 8 weeks of treatment with ivabradine.

Results: The mean RR interval, standard deviation of all normal to normal RR intervals (SDNN), the standard deviation of 5-min mean RR intervals (SDANN), the mean of the standard deviation of all normal-to-normal RR intervals for all 5-min segments (SDNN index), the percentage of successive normal RR intervals exceeding 50 ms (pNN50), and the square root of the mean of the squares of the differences between successive normal to normal RR intervals (RMSSD) were low at baseline before treatment with ivabradine. After 8 weeks of treatment with ivabradine, the mean HR (83.6 ± 8.0 and 64.6 ± 5.8 , $p < 0.0001$), mean RR interval (713 ± 74 and 943 ± 101 ms, $p < 0.0001$), SDNN (56.2 ± 15.7 and 87.9 ± 19.4 ms, $p < 0.0001$), SDANN (49.5 ± 14.7 and 76.4 ± 19.5 ms, $p < 0.0001$), SDNN index (24.7 ± 8.8 and 38.3 ± 13.1 ms, $p < 0.0001$), pNN50 (2.4 ± 1.6 and $3.2 \pm 2.2\%$, $p < 0.0001$), and RMSSD (13.5 ± 4.6 and 17.8 ± 5.4 ms, $p < 0.0001$) substantially improved, which sustained during both when awake and while asleep.

Conclusion: Our findings suggest that treatment with ivabradine improves HRV in nonischemic patients with HF. (Arq Bras Cardiol. 2014; 103(4):308-314)

Keywords: Anti-Arrhythmia Agents / therapeutic use; Heart Rate; Cardiomyopathy, Dilated.

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

Correspondência: Ertugrul Kurtoglu •

Malatya State Hospital, Ertugrul Kurtoglu - Ankara Cad. Ozalper Mah., Malatya – Turquia
Email: erkurtoglu@hotmail.com

Artigo recebido em 22/01/14; revisado em 23/03/14; aceito em 24/03/14.

DOI: 10.5935/abc.20140109

Introdução

A insuficiência cardíaca crônica (ICC) é um sério problema de saúde pública, com implicações clínicas, sociais, e econômicas, pois favorece a ocorrência de internações repetidas e redução significativa da qualidade de vida dos pacientes¹. Apesar dos avanços nos tratamentos e equipamentos médicos ao longo da última década, o prognóstico permanece pobre para os pacientes com ICC, com uma taxa de mortalidade de 75% durante um período de monitoramento de 7 anos². As últimas diretrizes sobre insuficiência cardíaca ampliaram as possibilidades de tratamento de ICC com fração de ejeção ventricular esquerda reduzida, através do tratamento com ivabradina, que é um novo agente redutor da frequência cardíaca que atua especificamente sobre o nódulo sinoatrial, inibindo seletivamente a corrente marcapasso de entrada (If) de células marcapasso cardíacas, sem afetar outras correntes iônicas cardíacas, desta forma preservando a contratilidade e relaxamento cardíacos, a condução do impulso elétrico, e a pressão sanguínea^{1,3-5}. O estudo *Systolic Heart Failure Treatment With the If Inhibitor Ivabradine* (SHIFT)⁶ mostrou que a redução da frequência cardíaca com o uso de ivabradina foi capaz de diminuir a morbidade e mortalidade em paciente com insuficiência cardíaca.

A variabilidade da frequência cardíaca (VFC) é uma medição não-invasiva, prática, e reproduzível da função do sistema nervoso autônomo. Acredita-se que frequências cardíacas variáveis e sensíveis à demandas possam conferir vantagens de sobrevivência, considerando que a diminuição da VFC pode estar associada a piores resultados cardiovasculares^{7,8}. Evidências científicas sugerem que a diminuição da VFC tem significado prognóstico na mortalidade na população que apresenta ICC⁹⁻¹¹. Trabalhos anteriores reportaram uma diminuição de 20% no risco de mortalidade a cada incremento de 10 ms no parâmetro DPNN, que é um dos índices da VFC¹². Considerando que o desequilíbrio autonômico resultante da hiperatividade simpática e diminuição da função parassimpática é uma consequência do ICC, hipotetizamos que a ivabradina seja capaz de melhorar os reflexos vagais para o coração e reduzir a hiperatividade simpática em pacientes com cardiomiopatia dilatada (CMD) não isquêmica¹³. Portanto, o objetivo deste estudo foi investigar os efeitos do tratamento com ivabradina sobre a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) em pacientes com CMD não isquêmica. Este grupo de pacientes foi escolhido no intuito de estudar a VFC na ausência de possíveis efeitos interferentes deste agente na isquemia coronária¹⁴.

Métodos

Grupo de estudo

Pacientes com ICC de origem não isquêmica foram incluídos no presente estudo. Os pacientes elegíveis tinham idade entre 18 e 90 anos, com 1) um diagnóstico de ICC pelo menos 3 meses antes do início do estudo, 2) estabilidade clínica nas 4 semanas anteriores ao início do estudo; a estabilidade foi definida como ausência de alterações clinicamente significativas nos sintomas de

insuficiência cardíaca, ausência de alterações clinicamente significativas nos sintomas reportados pelos próprios pacientes, e ausência de alterações na terapêutica médica prescrita durante o período de estudo, 2) fração de ejeção do ventrículo esquerdo $\geq 0,35$, confirmado por ecocardiograma nos 3 meses anteriores ao início do estudo, 3) ritmo sinusal com frequência cardíaca de repouso ≥ 70 batimentos por minuto (bpm) determinado por eletrocardiografia de 12 derivações em 2 consultas médicas consecutivas, 4) ausência de doença arterial coronariana, confirmada por angiografia coronária até 1 ano antes do início do estudo, 5) utilização de medicamentos para ICC e dosagens otimizados e inalterados, em conformidade com as recomendações recentes, por ≥ 8 semanas antes do início do estudo (β -bloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e/ou bloqueadores dos receptores da angiotensina II (BRA), e diuréticos, se necessário), e 6) pertencer à classe funcional II e III estabelecida pela *New York Heart Association* (NYHA). A causa da insuficiência cardíaca foi idiopática em todos os pacientes. Este grupo de pacientes foi escolhido porque a ivabradina tem efeitos antianginosos e anti-isquêmicos em pacientes com CMD isquêmica, que pode interferir na VFC¹⁴. O diagnóstico de disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (VE) foi estabelecido de acordo com as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia¹⁵.

Os critérios de exclusão incluíram insuficiência cardíaca descompensada aguda, doença cardíaca isquêmica, doença cardíaca congênita, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) de classe 3 ou superior, frequência cardíaca < 60 batimentos/min, arritmia sinusal, bloqueio atrioventricular de segundo ou terceiro grau, miocardite ativa, fibrilação ou palpitação atrial, hipertensão grave ou não controlada (pressão arterial sistólica > 180 mmHg ou pressão arterial diastólica > 110 mmHg), diabetes mellitus, neuropatia autonômica, doença hepática grave ou doença renal conhecida, e distúrbios da tireoide.

Protocolo experimental

Os pacientes que cumpriram os critérios de inclusão foram submetidos a um exame de Holter por 24 horas para análise da VFC antes do início do tratamento com ivabradina. O tratamento com ivabradina foi realizado conjuntamente com terapia cardiovascular, que deve ser otimizada em conformidade com as recomendações recentes. Depois do Holter, o tratamento com ivabradina foi iniciado de acordo com as recomendações recentes para IC e a titulação da ivabradina seguiu aquela sugerida no estudo SHIFT⁶. Resumidamente, a dose inicial de ivabradina foi de 5 mg, 2 vezes por dia. Depois de um período de titulação de 2 semanas, a dose foi aumentada para 7,5 mg, 2 vezes ao dia, a menos que a frequência cardíaca em repouso tenha sido ≤ 60 bpm. Quando a frequência cardíaca de repouso foi < 50 bpm ou o paciente apresentou sintomas de bradicardia, a dose foi reduzida para 2,5 mg, 2 vezes ao dia. Se a frequência cardíaca permaneceu entre 50 e 60 bpm, a dose foi mantida em 5 mg, 2 vezes ao dia. As visitas de acompanhamento ocorreram a cada 2 semanas. Em cada visita, o médico manteve o registro da dose do medicamento, ou estabeleceu uma dose mais elevada. O Holter de 24 horas foi repetido na oitava semana de

tratamento com ivabradina. O estudo aderiu à Declaração de Helsinki e foi aprovado pelos comitês de ética locais. Todos os participantes assinaram um termo de consentimento informado antes do início do estudo.

Análise do Holter

Todos os pacientes que cumpriram os critérios de inclusão foram submetidos a monitoramento eletrocardiográfico durante 24 horas antes do início do tratamento com ivabradina e as 8 semanas de tratamento. Um registrador gráfico digital Holter de 6 canais (modelo DMS-300 Digital Holter Recorder 3A, Califórnia, EUA) com memória flash embutida, foi usado para a obtenção de todos os registros. Todos os pacientes foram convidados a realizar atividades regulares de acordo com o seu ritmo vigília-sono regular durante o período de monitoramento eletrocardiográfico ambulatorial, e receberam um diário para registrar o período de sono. Os registros foram analisados por um cardiologista. As medidas da VFC foram obtidas usando o programa Holter versão 12.0 (CardioScan, DMS, EUA) disponível comercialmente. Após uma análise preliminar, todos os registros foram editados manualmente para eliminação de ectopias supraventriculares e ventriculares, e artefatos. Os registros com duração de pelo menos 22 horas por dia e de qualidade suficiente para avaliação foram incluídos na análise. Caso tais critérios não tenham sido alcançados, os registros foram repetidos. Os registros foram analisados de acordo com índices temporais, seguindo as recomendações da Sociedade Europeia de Cardiologia e da Sociedade Norte-Americana de Ritmo Cardíaco e Electrofisiologia⁷. Os seguintes índices temporais da VFC foram medidos durante 24 horas: (1) média de todos os intervalos RR normais em milissegundos (RR, ms); (2) desvio padrão dos intervalos RR normais (DPNN, ms); (3) média do desvio padrão de todos os intervalos RR normais para todos os intervalos de 5 minutos (índice DPNN, ms); (4) desvio padrão das médias dos intervalos RR de 5 minutos (SDANN, ms); (5) porcentagem de intervalos RR sucessivos normais superiores a 50 milissegundos (pNN50, %); e (6) a raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças entre intervalos RR sucessivos normais (RMQQD, ms).

Análises estatísticas

As análises estatísticas foram realizadas utilizando o software SPSS, versão 17.0 (SPSS for Windows 12.0, Chicago, Ill). Todos os dados foram testados quanto à distribuição normal pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. As variáveis contínuas foram apresentadas como média e desvio padrão e as variáveis categóricas foram representadas como frequência e porcentagem. As mudanças nos índices temporais da VFC foram analisadas usando o teste de amostras pareadas t para dados normalmente distribuídos, e o teste para 2 amostras relacionadas (teste Wilcoxon Signed Rank) foi usado para dados não normalmente distribuídos. Todos os valores de p foram bicaudais e os valores de p < 0,05 foram considerados significantes.

Resultados

Ao todo, 60 pacientes foram incluídos no início do estudo. Doze pacientes foram excluídos do estudo prematuramente devido aos efeitos colaterais visuais da ivabradina (2 pacientes), bradicardia excessiva (4 pacientes), e interrupção do monitoramento (6 pacientes). Do total, 48 pacientes completaram o estudo e foram incluídos na análise. O perfil da população estudada e os índices da VFC estão listados na Tabela 1. A idade média foi de $70,9 \pm 10,6$ anos. A amostra foi composta

Tabela 1 – Características do grupo de estudo

Parâmetros demográficos	
Idade, anos	70,9 ± 10,6
Mulheres, n (%)	21 (43)
IMC, kg/m ²	26,6 ± 3,3
Duração da IC, anos	6,3 ± 1,8
Hipertensão, n (%)	25 (52)
Tabagismo, n (%)	9 (19)
Derrame cerebral prévio, n (%)	3 (6)
Parâmetros cardíacos	
PAS, mmHg	110,5 ± 9,4
PAD, mmHg	72,2 ± 7,9
Fração de ejeção do ventrículo esquerdo, %	23,0 ± 5,4
eTFG, mL/min	75,3 ± 10,9
NYHA classe II, n (%)	20 (42)
NYHA classe III, n (%)	28 (58)
Terapêutica de base, n (%)	
β-bloqueadores	46 (96)
Dose alvo de β-bloqueadores	25 (52)
Inibidores do ECA e/ou BRA	45 (94)
Diuréticos (exceto antialdosterona)	44 (91)
Diuréticos com ação antialdosterona	26 (54)
Estatinas	8 (16)
Amiodarona	9 (19)
Glicosídeos cardíacos	8 (16)
Dispositivos	
CDI	4 (8)
TRC	3 (6)

ECA: enzima conversora de angiotensina; BRA: bloqueador do receptor de angiotensina; IMC: índice de massa corpórea; TRC: terapia de ressincronização cardíaca; PAD: pressão arterial diastólica; eTFG: estimativa da taxa de filtração glomerular; IC: insuficiência cardíaca; CDI: cardioversor desfibrilador implantável; NYHA: New York Heart Association; PAS: pressão arterial sistólica.

por 27 homens e 21 mulheres, e todos os participantes eram brancos. A fração de ejeção do ventrículo esquerdo foi de $23,0 \pm 5,4\%$. A dose média da ivabradina foi de $5,8 \pm 1,6$ mg, 2 vezes ao dia durante 8 semanas. Apenas os registros Holter aceitáveis foram coletados no início do estudo (linha de base) e após 8 semanas. Um total de 5 registros Holter no início do estudo (linha de base) e 4 registros após o tratamento com ivabradina foram repetidos devido à baixa qualidade de alguns registros.

Nesta coorte de pacientes com IC dilatada idiopática com baixa fração de ejeção, todos os índices da VFC, a média do intervalo RR, DPNN, DPNNM, índice DPNN, pNN50 e RMQD, foram marcadamente reduzidos no início do estudo (Tabela 1). Depois de 8 semanas de tratamento com ivabradina, a média do intervalo RR, DPNN, índice DPNN, e DPNNM aumentaram significativamente (Tabela 2). Os índices da atividade parassimpática, pNN50 e RMQD, também aumentaram após o tratamento (Tabela 2). Este aumento significativo em todos os índices temporais da VFC após o tratamento também ocorreu durante os períodos de vigília e sono (Tabela 3).

Discussão

Este é o primeiro estudo a avaliar o efeito da ivabradina sobre os índices temporais da VFC em pacientes com IC avançada. O principal achado do nosso estudo foi que a incorporação de ivabradina ao tratamento de pacientes com ICC em ritmo sinusal, com frequência cardíaca ≥ 70 bpm, e tratados com terapêutica de base incluindo β -bloqueadores, melhorou substancialmente a VFC. Além disso, esta melhora foi observada durante os períodos de vigília e sono.

A ivabradina é um novo agente redutor da frequência cardíaca, que modula a despolarização diastólica espontânea no nódulo sinoatrial¹⁶. A despolarização diastólica espontânea lenta estimula o potencial de membrana para um limiar que desencadeia um potencial de ação. A taxa de despolarização diastólica espontânea é significativamente influenciada pela If, uma corrente de sódio e potássio envolvendo o movimento iônico através dos chamados canais I_f ¹⁷. A ivabradina inibe direta e seletivamente a corrente If, diminuindo o tempo de despolarização diastólica e a frequência cardíaca. A especificidade da ivabradina pela corrente If garante que a droga não exerça efeitos diretos sobre a contratilidade e relaxamento miocárdicos, repolarização ventricular, ou

Tabela 2 – Valores e mudanças percentuais nos índices temporais da VFC da população em estudo antes e após o tratamento com ivabradina

Parâmetro	Antes do tratamento	Após o tratamento	Alteração, %
FC, bpm	83,6 \pm 6,0	64,6 \pm 5,8 [†]	-33,3
Intervalo RR, ms	713 \pm 74	943 \pm 101 [†]	+34,1
DPNN, ms	56,2 \pm 15,7	87,9 \pm 19,4 [†]	+58,5
DPNNM, ms	49,5 \pm 14,7	76,4 \pm 19,5 [†]	+56,3
Índice DPNN, ms	24,7 \pm 8,8	38,3 \pm 13,1 [†]	+55,3
RMQD, ms	13,5 \pm 4,6	17,8 \pm 5,4 [†]	+35,2
pNN50, %	2,4 \pm 1,6	3,2 \pm 2,2 [†]	+43,3

[†]p < 0,0001 antes e após o tratamento.

bpm: batimentos por minuto; FC: média da frequência cardíaca; VFC: variabilidade da frequência cardíaca; pNN50: porcentagem de intervalos RR sucessivos superiores a 50 milissegundos; RMQD: raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças entre intervalos RR sucessivos; RR: média dos intervalos RR; DPNNM: desvio padrão de intervalos RR médios de 5 minutos; DPNN: desvio padrão de todos os intervalos RR normais; índice DPNN: média do desvio padrão de todos os intervalos RR normais para todos os intervalos de 5 minutos.

Tabela 3 – Valores e mudanças percentuais nos índices temporais da VFC da população em estudo durante os períodos de vigília e sono, antes e após o tratamento com ivabradina

Variável	Vigília			Sono		
	Antes do tratamento	Após o tratamento	Alteração, %	Antes do tratamento	Após o tratamento	Alteração, %
FC, bpm	89,2 \pm 8,9	68,6 \pm 7,5 [†]	- 31,2	79,7 \pm 7,7	61,4 \pm 5,5 [‡]	- 22,5
Intervalo RR, ms	656 \pm 86	848 \pm 66 [†]	+ 29,9	748 \pm 82	956 \pm 105 [‡]	+ 28,5
DPNN, ms	51,7 \pm 13,1	80,6 \pm 18,1 [†]	+ 57,0	49,0 \pm 16,4	70,4 \pm 19,5 [‡]	+ 46,3
DPNNM, ms	46,3 \pm 13,9	71,0 \pm 19,8 [†]	+ 54,0	44,2 \pm 14,9	66,3 \pm 21,7 [‡]	+ 50,4
Índice DPNN, ms	22,8 \pm 8,0	34,9 \pm 12,2 [†]	+ 53,4	22,2 \pm 10,3	32,2 \pm 13,3 [‡]	+ 48,9
RMQD, ms	11,0 \pm 3,2	14,1 \pm 3,8 [†]	+ 29,2	17,0 \pm 4,9	24,3 \pm 6,0 [‡]	+ 45,7
pNN50, %	2,1 \pm 1,6	2,7 \pm 2,3 [†]	+ 32,9	3,5 \pm 1,9	5,1 \pm 2,5 [‡]	+ 58,7

[†]p < 0,0001 comparação dos valores antes e após o tratamento no período de vigília. [‡]p < 0,0001 comparação dos valores antes e após o tratamento no período de sono. Bpm: batimentos por minuto; FC: média da frequência cardíaca; VFC: variabilidade da frequência cardíaca. As demais abreviaturas foram descritas na Tabela 2.

condução intracárdica, e desta forma não apresenta nenhum efeito inotrópico ou lusitrópico negativo^{3,4}. Os ensaios clínicos têm consistentemente demonstrado que a redução da frequência cardíaca através do tratamento com ivabradina melhora o remodelamento ventricular esquerdo, a capacidade para atividades físicas, e a qualidade de vida dos pacientes, além de reduzir a mortalidade cardiovascular e mortalidade por todas as causas em pacientes com IC não isquêmica e isquêmica, independentes da dose de β -bloqueadores^{6,18-21}. Por este motivo, as novas diretrizes da Sociedade Europeia de Cardiologia recomendam o uso de ivabradina em pacientes com IC em ritmo sinusal de pelo menos 70 bpm¹.

A análise da VFC tem-se mostrado uma ferramenta robusta e não invasiva para o controle autônomo cardíaco⁷. Frequências cardíacas variáveis e sensíveis à demandas podem conferir vantagens de sobrevivência, considerando que a redução da VFC podem estar associada à um pior quadro clínico cardiovascular⁷. Por esta razão, as alterações no controle autônomo cardíaco, medido pela VFC, podem ajudar a definir subgrupos com maior risco de morbidade e mortalidade cardiovasculares²². Em cardiologia clínica, a análise da VFC tem recentemente sido utilizada para avaliar controladores autônômicos cardíacos tanto em indivíduos normais como naqueles com uma ampla gama de disfunções cardíacas e não cardíacas²³⁻²⁹. Em relação às disfunções cardíacas, a CMD não isquêmica está associada ao aumento do tônus simpático (com aumento da norepinefrina plasmática) e à diminuição do tônus vagal. Uma VFC acentuadamente reduzida ocorreu neste grupo de pacientes, o que coincidiu com a gravidade da ICC, que é também um fator prognóstico de morbidade e mortalidade^{9,10,12}.

No presente estudo, todos os índices da VFC, a média do intervalo RR, DPNN, DPNNM, índice DPNN, pNN50 e RMQQD, apresentaram-se diminuídos no início do estudo antes do tratamento com ivabradina, e este achado é consistente com os dados da literatura^{9,10}. Visto que o comprometimento do balanço simpátovagal—caracterizado pela hiperatividade simpática e diminuição da atividade parassimpática—é considerado um marco da morbidade e mortalidade na ICC, o potencial de melhora deste balanço simpátovagal pode ter implicações clínicas. O emprego de β -bloqueadores, IECA, BRA, e diuréticos com ação antialdosterona foram capazes de suprimir a hiperatividade simpática e melhorar VFC³⁰⁻³⁵. Especificamente, Aronson e cols.³⁰ relataram o efeito modulador benéfico de β -bloqueadores na VFC em pacientes com ICC. Bullinga e cols.³¹ observaram que a terapia com carvedilol em pacientes com ICC aumentou significativamente VFC, que também estava correlacionada com hemodinâmica melhorada. Jansson e cols.³² demonstraram os efeitos benéficos do metoprolol e captopril na VFC. Tambara e cols.³³ mostraram que o tratamento com candesartan melhorou o equilíbrio autônomo cardíaco através da atenuação da atividade nervosa simpática e aumento da atividade do sistema nervoso parassimpático em pacientes com ICC. De Tommassi e cols.³⁴ relataram que o tratamento com lisinapril melhorou a VFC em pacientes

com ICC. Além disso, a inibição da aldosterona com o uso da espironolactona foi capaz de reduzir a FC e VFC em pacientes com ICC³⁵. No entanto, as doses-alvo recomendadas desses medicamentos nem sempre foram utilizadas devido a ocorrência de efeitos colaterais como tonturas, fadiga, bradicardia, hipotensão e persistência dos sintomas^{6,36,37}. Sendo assim, o tratamento conjunto com ivabradina parece ser importante para os pacientes que não toleram as doses recomendadas de betabloqueadores, IECAs, BRAs, e diuréticos. No presente estudo, o tratamento com ivabradina durante 8 semanas aumentou os índices temporais da VFC em pacientes com CMD não isquêmica. Este aumento persistiu nos períodos de vigília e sono. Os possíveis mecanismos para a melhora da VFC com ivabradina em pacientes com CMD não isquêmica incluem: 1) redução da frequência cardíaca, sem efeitos negativos sobre o inotropismo, como acontece com a utilização de β -bloqueadores, o que garante o prolongamento do tempo de enchimento diastólico e o enchimento ventricular esquerdo mais adequado, 2) efeitos benéficos sobre a remodelação ventricular esquerda, 3) diminuição da influência simpática e aumento do tônus vagal, como aqui documentado, através da diminuição do DPNN e aumento do pNN50, com a consequente melhora no balanço simpátovagal, e 4) atenuação da disfunção endotelial^{4,38-40}.

Limitações

Este estudo tem várias limitações, sendo a principal delas a falta de um estudo randomizado e utilizando placebo como controle. Além disso, o tamanho da amostra avaliada foi relativamente pequeno e os pacientes foram monitorados por apenas 8 semanas. Portanto, os resultados obtidos não foram suficientes para estabelecer uma associação da VFC com a redução da mortalidade e morbidade através do tratamento com ivabradina. Mesmo considerando que a importância prognóstica da VFC é bem conhecida, a sua utilidade como alvo terapêutico em pacientes com IC tratados com ivabradina não foi confirmada neste estudo. Considerando que apenas a metade dos pacientes tiveram a dose recomendada aumentada para 7,5 mg de ivabradina, 2 vezes ao dia, acreditamos que o efeito do tratamento tenha sido subestimado, e que os potenciais benefícios clínicos e terapêuticos da ivabradina possam ser aumentados com utilização da dose recomendada. Adicionalmente, o nível do peptídeo natriurético cerebral do tipo B (BNP) e de outros peptídeos natriuréticos não foi medido. Além disso, a turbulência da frequência cardíaca e os índices de frequência da VFC não foram avaliados no presente estudo. Por fim, pacientes com ICC de classe IV (NYHA) e pacientes com DPOC não foram incluídos no estudo.

Conclusão

Os resultados apresentados indicam que o tratamento adequado com ivabradina pode não só reduzir a frequência cardíaca induzida pela hiperatividade simpática, mas também aumentar a atividade parassimpática e melhorar a regulação autônoma cardiovascular, o que pode levar à uma redução do risco de morbidade e mortalidade cardíacas em pacientes com

ICC prolongada. Sendo assim, mais estudos são necessários, com amostras populacionais maiores, para avaliar os efeitos benéficos de longo prazo do tratamento com ivabradina sobre a VFC em pacientes com ICC.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Análise e interpretação dos dados: Kurtoglu E, Balta S; Obtenção de dados: Karakus Y, Yasar E, Cuglan B, Kaplan O, Gozubuyuk G; Análise estatística: Balta S, Karakus Y, Yasar E, Cuglan B; Redação do manuscrito: Kurtoglu E; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Kaplan O, Gozubuyuk G.

Referências

1. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al; ESC Committee for Practice Guidelines. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2012;33(14):1787-847.
2. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, De Simone G, Ferguson TB, Flegal K, et al. Heart disease and stroke statistics—2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2009;119(3):480-6.
3. Camm AJ, Lau CP. Electrophysiological effects of a single intravenous administration of ivabradine (S 16257) in adult patients with normal baseline electrophysiology. *Drugs*. 2003;4(2):83-9.
4. Manz M, Reuter M, Lauck G, Omran H, Jung W. A single intravenous dose of ivabradine, a novel I(f) inhibitor, lowers heart rate but does not depress left ventricular function in patients with left ventricular dysfunction. *Cardiology*. 2003;100(3):149-55.
5. Parakh N, Chaturvedi V, Kurian S, Tyagi S. Effect of ivabradine vs atenolol on heart rate and effort tolerance in patients with mild to moderate mitral stenosis and normal sinus rhythm. *J Card Fail*. 2012;18(4):282-8.
6. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2010;376(9744):875-85.
7. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation*. 1996;93(5):1043-65.
8. Pitzalis MV, Mastropasqua F, Massari F, Forleo C, Di Maggio M, Passantino A, et al. Short- and long-term reproducibility of time and frequency domain heart rate variability measurements in normal subjects. *Cardiovasc Res*. 1996;32(2):226-33.
9. Karcz M, Chojnowska L, Zareba W, Ruzyllo W. Prognostic significance of heart rate variability in dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2003;87(1):75-81.
10. Fauchier L, Babuty D, Cosnay P, Autret ML, Fauchier JP. Heart rate variability in idiopathic dilated cardiomyopathy: characteristics and prognostic value. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30(4):1009-14.
11. Binkley PF. Heart rate variability: two eras of investigation. *J Card Fail*. 1996;2(3):193-6.
12. Bilchick KC, Fetis B, Djoukeng R, Fisher SC, Fletcher RD, Singh SN, et al. Prognostic value of heart rate variability in chronic congestive heart failure (Veterans Affairs' Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure). *Am J Cardiol*. 2002;90(1):24-8.
13. Manolis AJ, Poulimenos LE, Kallistratos MS, Gavras I, Gavras H. Sympathetic overactivity in hypertension and cardiovascular disease. *Curr Vasc Pharmacol*. 2014;12(1):4-15.
14. Tardif JC, Ponikowski P, Kahan T; ASSOCIATE investigators. Effects of ivabradine in patients with stable angina receiving beta-blockers according to baseline heart rate: an analysis of the ASSOCIATE study. *Int J Cardiol*. 2013;168(2):789-94.
15. Picard MH, Adams D, Bierig SM, Dent JM, Douglas PS, Gillam LD, et al. American Society of Echocardiography recommendations for quality echocardiography laboratory operations. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011;24(1):1-10.
16. Di Francesco D, Camm AJ. Heart rate lowering by specific and selective I(f) current inhibition with ivabradine: a new therapeutic perspective in cardiovascular disease. *Drugs*. 2004;64(16):1757-65.
17. Bucchi A, Tognati A, Milanesi R, Baruscotti M, DiFrancesco D. Properties of ivabradine induced block of HCN1 and HCN4 pacemaker channels. *J Physiol*. 2006;572(Pt 2):335-46.
18. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Robertson M, Ferrari R; BEAUTIFUL Investigators. Relationship between ivabradine treatment and cardiovascular outcomes in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction with limiting angina: a subgroup analysis of the randomized, controlled BEAUTIFUL trial. *Eur Heart J*. 2009;30(19):2337-45.
19. Sarullo FM, Fazio G, Puccio D, Fasullo S, Paterna S, Novo S, et al. Impact of "off-label" use of ivabradine on exercise capacity, gas exchange, functional class, quality of life, and neurohormonal modulation in patients with ischemic chronic heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2010;15(4):349-55.
20. Volterrani M, Cice G, Caminiti G, Vitale C, D'Isa S, Perrone Filardi P, et al. Effect of Carvedilol, Ivabradine or their combination on exercise capacity in patients with Heart Failure (the CARVIVA HF trial). *Int J Cardiol*. 2011;151(2):218-24.
21. Fasullo S, Cannizzaro S, Maringhini G, Ganci F, Giambanco F, Vitale G, et al. Comparison of ivabradine versus metoprolol in early phases of reperfused anterior myocardial infarction with impaired left ventricular function: preliminary findings. *J Card Fail*. 2009;15(10):856-63.
22. Tsuji H, Venditti FJ Jr, Manders ES, Evans JC, Larson MG, Feldman CL, et al. Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1994;90(2):878-83.
23. Doğru MT, Simşek V, Sahin O, Ozer N. Differences in autonomic activity in individuals with optimal, normal, and high-normal blood pressure levels. *Türk Kardiyol Dern Ars*. 2010;38(3):182-8.

Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

24. Turker Y, Aslantas Y, Aydin Y, Demirin H, Kutlucan A, Tibilli H, et al. Heart rate variability and heart rate recovery in patients with type 1 diabetes mellitus. *Acta Cardiol.* 2013;68(2):145-50.
25. Shah SA, Kambur T, Chan C, Herrington DM, Liu K, Shah SJ. Relation of short-term heart rate variability to incident heart failure (from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *Am J Cardiol.* 2013;112(4):533-40.
26. Coviello I, Pinnacchio G, Laurito M, Stazi A, Battipaglia I, Barone L, et al. Prognostic role of heart rate variability in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction treated by primary angioplasty. *Cardiology.* 2013;124(1):63-70.
27. Munjal S, Koval T, Muhammad R, Jin Y, Demmel V, Roethig HJ, et al. Heart rate variability increases with reductions in cigarette smoke exposure after 3 days. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2009;14(3):192-8.
28. Antelmi I, de Paula RS, Shinzato AR, Peres CA, Mansur AJ, Grupi CJ. Influence of age, gender, body mass index, and functional capacity on heart rate variability in a cohort of subjects without heart disease. *Am J Cardiol.* 2004;93(3):381-5.
29. Kurtoglu E, Akturk E, Korkmaz H, Atas H, Cuglan B, Pekdemir H. Impaired heart rate variability in patients with mitral annular calcification: an observational study. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2013;13(7):668-74.
30. Aronson D, Burger AJ. Effect of beta-blockade on heart rate variability in decompensated heart failure. *Int J Cardiol.* 2001;79(1):31-9.
31. Bullinga JR, Alharethi R, Schram MS, Bristow MR, Gilbert EM. Changes in heart rate variability are correlated to hemodynamic improvement with chronic CARVEDILOL therapy in heart failure. *J Card Fail.* 2005;11(9):693-9.
32. Jansson K, Hagerman I, Ostlund R, Karlberg KE, Nylander E, Nyquist O, et al. The effects of metoprolol and captopril on heart rate variability in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Clin Cardiol.* 1999;22(6):397-402.
33. Tambara K, Fujita M, Sumita Y, Miyamoto S, Sekiguchi H, Eiho S, et al. Beneficial effect of candesartan treatment on cardiac autonomic nervous activity in patients with chronic heart failure: simultaneous recording of ambulatory electrocardiogram and posture. *Clin Cardiol.* 2004;27(5):300-3.
34. De Tommasi E, Iacoviello M, Romito R, Ceconi C, Guida P, Massari F, et al. Comparison of the effect of valsartan and lisinopril on autonomic nervous system activity in chronic heart failure. *Am Heart J.* 2003;146(5):E17.
35. Yee KM, Pringle SD, Struthers AD. Circadian variation in the effects of aldosterone blockade on heart rate variability and QT dispersion in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(7):1800-7.
36. Gislason GH, Rasmussen V, Abildstrom SZ, Gadsboll N, Buch P, Friberg J, et al. Long-term compliance with beta-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and statins after acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2006;27(10):1153-8.
37. Follath F. Challenging the dogma of high target doses in the treatment of heart failure: is more always better? *Arch Cardiovasc Dis.* 2009;102(11):785-9.
38. Busseuil D, Shi Y, Mecteau M, Brand G, Gillis MA, Thorin E, et al. Heart rate reduction by ivabradine reduces diastolic dysfunction and cardiac fibrosis. *Cardiology.* 2010;117(3):234-42.
39. Tardif JC, O'Meara E, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, et al; SHIFT Investigators. 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(20):2507-15.
40. Drouin A, Gendron ME, Thorin E, Gillis MA, Mahlberg-Gaudin F, Tardif JC. Chronic heart rate reduction by ivabradine prevents endothelial dysfunction in dyslipidaemic mice. *Br J Pharmacol.* 2008;154(4):749-57.