CAROLINA CASADEI DOS SANTOS

**O efeito da Ivabradina na frequência cardíaca nos
pacientes transplantados cardíacos**

Tese apresentada ao Instituto Dante
Pazzanese de Cardiologia – Entidade
Associada da Universidade de São Paulo,
para obtenção do título de Doutor em
Ciências

Programa de Medicina, Tecnologia e
Intervenção em Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Ari Timerman

**São Paulo
2019**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Preparada pela Biblioteca do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

©reprodução autorizada pelo autor

Santos, Carolina Casadei dos

O efeito da Ivabradina na frequência cardíaca nos pacientes transplantados cardíacos / Carolina Casadei dos Santos. – São Paulo, 2019.

Tese (doutorado)-Instituto Dante Pazzanese de
Cardiologia Universidade de São Paulo
Área de Concentração: Medicina, Tecnologia e Intervenção
em Cardiologia

Orientador: Prof. Ari Timerman

Descritores: 1. Ivabradina. 2. Frequência Cardíaca. 3. Transplantados. 4. Transplante de Coração/ efeitos adversos.

USP/IDPC/Biblioteca/099/19

Aos meus pais, Celso e Vera, que, muitas vezes, se doaram e renunciaram a seus sonhos para que eu pudesse realizar os meus. Quero dizer que esta conquista não é só minha, mas nossa.

Tudo que consegui só foi possível graças ao amor, ao apoio e à dedicação que vocês sempre tiveram por mim. Sempre me ensinaram a agir com respeito, simplicidade, dignidade, honestidade e amor ao próximo. E, graças à união de todos, os obstáculos foram ultrapassados, vitórias foram conquistadas e alegrias divididas.

Ao meu marido Junior, pelo carinho e companheirismo de sempre; por estar sempre torcendo pelas minhas conquistas; e pelo apoio e incentivo incondicional.

E a minha filha Beatriz, por ter que, tão pequenina, lidar, muitas vezes, com minha ausência e entender ou, simplesmente, aceitar quando eu falava que precisava estudar. E que eu possa servir de incentivo a ela no futuro.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Professor Doutor Ari Timerman, a oportunidade de tê-lo como orientador do meu Doutorado. Agradeço pela confiança, pelos conselhos, pela compreensão, pela competência, pelo apoio e pelas palavras de sabedoria.

Muitíssimo obrigada!!!

Agradeço ao meu Chefe e amigo Dr. João Manoel Rossi Neto, tenho muito orgulho de citá-lo como um dos responsáveis pela minha formação profissional. Agradeço pela confiança, pela amizade, pelos conselhos e pela paciência. O senhor é um exemplo de simplicidade, compreensão e competência. Preocupado não só com a realização do trabalho, mas, principalmente, com o ser humano. Muitíssimo obrigada!!! E que eu possa sempre contar com o privilégio da sua amizade.

Agradeço ao meu amigo de trabalho Dr. Marco Aurélio Finger, por ter participado ativamente da minha formação e sempre dividir seus conhecimentos comigo. Um exemplo de profissional e ser humano.

Muito obrigada!

Aos funcionários do departamento de transplante cardíaco do IDPC, a enfermeira Nadja, e ao secretário pela colaboração e disponibilidade constantes.

Aos cirurgiões da equipe de transplante cardíaco Dr. Paulo Chacour, Dr. Carlos Contreras, Dr. Antonio Flavio, Dra. Raiane, Dr. Caio e Dr. Daniel pelo trabalho em equipe sempre.

Ao Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, pela oportunidade de crescimento intelectual e pela realização do curso de doutorado.

A minha família, avós e tios, e aos meus amigos que sempre me apoiaram e confiaram em mim.

A minha prima e “tia” Marisa, por sempre me ajudar e me apoiar, e por acreditar em mim.

Meus respeitosos agradecimentos pela contribuição da banca no exame de qualificação e pela participação dos membros da banca examinadora da defesa.

A todos que direta ou indiretamente contribuíram para realização deste trabalho, meus sinceros agradecimentos.

*“Aprender é a única coisa de que a mente nunca se cansa,
nunca tem medo e nunca se arrepende”.*
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. Divisão 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: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

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

SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

RESUMO

ABSTRACT

1	INTRODUÇÃO	2
1.1	Fisiopatologia do coração denervado após o transplante	2
1.2	Reinervação	3
1.3	Papel da FC basal em repouso elevada	4
1.4	Estudos clínicos sobre a FC basal no após transplante de coração.....	4
1.5	Ivabradina	5
2	HIPOTESE	7
3	OBJETIVOS.....	9
3.1	Objetivo primário.....	9
3.2	Objetivo secundário.....	9
4	MÉTODOS	11
5	ANÁLISE ESTATÍSTICA	14
6	RESULTADOS.....	17
7	DISCUSSÃO	34
8	CONCLUSÃO.....	40
9	REFERÊNCIAS.....	42

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

BPM	Batimento por minuto
ECG	Eletrocardiograma
FC	Frequência cardíaca
FE	Fração de ejeção
GC	Grupo-controle
GI	Grupo Ivabradina
PA	Pressão arterial
QTc	Intervalo QT corrigido
Txc	Transplante cardíaco
VE	Ventrículo Esquerdo

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** *Box plot* entre as médias da frequência cardíaca entre os grupos-controle e Ivabradina 31
- Figura 2** Curva de sobrevida entre os grupos-controle e Ivabradina 32

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Análise estatística e cálculo amostral	14
Tabela 2	Distribuição das variáveis demográficas, óbito e desfechos de acordo com a randomização; 35 pacientes	17
Tabela 3	Distribuição do tempo de acordo com a randomização da medicação	19
Tabela 4	Distribuição das idades (anos) de acordo com a randomização; com a inclusão pacientes e medicamentos	19
Tabela 5	Distribuição das medidas de dose(mg)/dia de acordo com a inclusão de pacientes e medicamentos	20
Tabela 6	Distribuição das medidas de fração de ejeção (FE) de acordo com a inclusão pacientes e medicamentos	21
Tabela 7	Distribuição das medidas de massa ventricular (g) de acordo com a inclusão de pacientes e medicamentos	22
Tabela 8	Distribuição das medidas de frequência cardíaca (FC) de acordo com a inclusão pacientes e medicamentos	23
Tabela 9	Comparação das medidas de frequência cardíaca (FC) de acordo com TEMPO	24
Tabela 10	Distribuição da casuística de acordo com a inclusão de pacientes e medicamentos	25
Tabela 11	Distribuição das medidas de DOSE (mg)/dia de Ivabradina ou outros	26
Tabela 12	Distribuição das medidas de fração de ejeção (FE) de acordo com a inclusão de pacientes e medicamentos	27
Tabela 13	Distribuição das medidas de massa ventricular (g) de acordo com a inclusão de pacientes e medicamentos	28

Tabela 14	Distribuição das medidas de frequência cardíaca (FC) de acordo com a inclusão de pacientes e medicamentos	29
------------------	---	----

Tabela 15	Segurança da Ivabradina.....	32
------------------	------------------------------	----

RESUMO

Santos CC. *O efeito da Ivabradina na frequência cardíaca nos pacientes transplantados cardíacos* [tese]. São Paulo: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Entidade Associada da Universidade de São Paulo, 2019.

O número de transplantes no mundo vem se mantendo estável e, no Brasil, após aumento, de 2012 a 2017, mostrou queda em 2018. As complicações após o transplante cardíaco (Txc) incluem rejeição, infecção, malignização e doença vascular do enxerto. A sobrevida média do Txc está em torno de 9 anos no Brasil e 11 anos no mundo. Qualquer intervenção que possa aumentar esta sobrevida média e diminuir a disfunção do enxerto seria de grande utilidade, e poderia evitar situações de retransplante de coração, como na doença vascular do enxerto. Durante o Txc, ocorre ruptura das fibras simpáticas pós-ganglionares causando denervação completa do enxerto. A ausência de nervos aferentes para regulação da frequência cardíaca (FC) deixa o coração sob a influência de seu controle interno e hormonal. A FC de um paciente transplantado varia de 90-110 bpm, demonstrando a falta de tônus parassimpático vagal, causando predomínio do simpático por ação direta das catecolaminas sobre a fibra cardíaca. Recentemente, a FC elevada em repouso vem sendo estudada nos pacientes que foram submetidos a Txc. Estudos não randomizados vêm mostrando que o uso da Ivabradina para diminuição da FC pode diminuir a incidência de mortalidade, disfunção de enxerto e doença vascular do enxerto. Com a hipótese de que a redução da FC com o antagonista do canal I_f (Ivabradina) poderia ser eficaz, segura e potencialmente melhor que outros medicamentos em receptores de Txc, teve-se como objetivo primário avaliar se a Ivabradina reduz a FC com 3,6,12,18,24,30 e 36 meses quando comparada ao grupo-controle e, como objetivo secundário, diminuição de mortalidade, disfunção do enxerto e redução de massa ventricular. Randomizaram-se 35 pacientes, sendo 54,28% no grupo-controle (GC) e 45,72% no grupo Ivabradina (GI). Partiu-se de uma FC basal no GC de $105,0 \pm 6,0$ e no GI de $107,7 \pm 7,8$, sem diferença estatística significativa ($p < 0,475$). Avaliou-se que, já com 3 meses, houve redução significativa no GI para $82,5 \pm 10,9$ ($p < 0,001$) e que se manteve essa redução até os 36 meses com FC de $74,6 \pm 6,6$ ($p < 0,001$), o mesmo não ocorrendo no GC. Portanto, concluiu-se que a Ivabradina foi eficaz para reduzir a FC basal nos pacientes pós-Txc, com significância estatística. Quanto à redução de mortalidade, de falência de enxerto ou redução de massa ventricular, a Ivabradina não pode evidenciar benefício.

Descritores: transplante cardíaco; frequência cardíaca; ivabradina; mortalidade; falência de enxerto; massa de ventrículo esquerdo.

ABSTRACT

Santos CC. *The effect of ivabradine on heart rate in cardiac transplant patients* [thesis]. São Paulo: Dante Pazzanese Institute of Cardiology, Associated Entity with the University of São Paulo, 2019.

The number of transplants in the world has been stable and in Brazil after an increase from 2012 to 2017, in 2018 showed fall. Complications following heart transplant (HTx) include rejection, infection, malignancy, and graft vascular disease. The average survival of HTx is around 9 years in Brazil and 11 years in the world. Any intervention that could increase this average survival, decrease graft dysfunction, would be very useful, and could avoid situations of re-transplantation of the heart, such as in graft vascular disease. During the HTx the post-ganglion sympathetic fibers rupture causing complete denervation of the graft. The absence of afferent nerves for heart rate (HR) regulation leaves the heart under the influence of its internal and hormonal control. The HR of a transplanted patient varies from 90 to 110, demonstrating the lack of vagal parasympathetic tone, causing a predominance of the sympathetic by direct action of the catecholamines on the cardiac fiber. Recently, elevated HR at rest has been studied in patients who underwent HTx. Non-randomized studies have shown that the use of ivabradine to decrease heart rate may decrease the incidence of mortality, graft dysfunction, and graft vascular disease. With the hypothesis that the reduction of HR with the use of If channel antagonist (Ivabradine) could be effective, safe and potentially better than other drugs, in HTx receptors, the primary objective was to evaluate whether ivabradine reduces HR with 3, 6, 12, 18, 24, 30 and 36 months when compared to the control group and as a secondary objective decreased mortality, graft dysfunction and reduction of ventricular mass. Thirty-five patients were randomized, with 54.28% in the control group (CG) and 45.72% in the ivabradine group (IG). Starting from baseline HR at CG 105.7 ± 6.0 and in IG 107.7 ± 7.8 without significant statistical difference ($p < 0.475$). The HR was evaluated at 3 months, there was a significant reduction in the IG, HR 82.5 ± 10.9 ($p < 0.001$); at 36 months we observed the same reduction 74.6 ± 6.6 ($p < 0.001$), but not with the CG. In conclusion, the ivabradine was effective in reducing baseline HR in post-HTx patients, with statistical significance. Regarding the reduction of mortality, graft failure or reduction of ventricular mass, ivabradine could not demonstrate the same benefit.

Descriptors: heart transplantation; heart rate; ivabradine; mortality; graft failure; left ventricular mass.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

O transplante cardíaco (Txc) é considerado o único tratamento viável e efetivo para pacientes selecionados com insuficiência cardíaca avançada no Brasil, cuja mortalidade daqueles tratados clinicamente em 6 meses pode chegar até 50%. O número de transplantes no mundo vem se mantendo estável¹ e, no Brasil, após aumento de 2012 a 2017, mostrou queda em 2018². As complicações após o Txc incluem rejeição, infecção, malignização e doença vascular do enxerto. A sobrevida em 9 anos no Brasil está em torno de 60%², enquanto a sobrevida média é de 11 anos no mundo¹. Qualquer intervenção que possa aumentar esta sobrevida média e diminuir a disfunção do enxerto seria de grande utilidade, e poderia evitar situações de retransplante de coração, como na doença vascular do enxerto³.

1.1 Fisiopatologia do coração denervado após o transplante

Durante o Txc, ocorre ruptura das fibras simpáticas pós-ganglionares causando denervação completa do enxerto. A ausência de nervos aferentes para regulação da frequência cardíaca (FC) deixa o coração sob a influência de seu controle interno e hormonal. A FC de um paciente transplantado varia de 90-110 bpm, demonstrando a falta de tônus parassimpático vagal, causando predomínio do simpático por ação direta das catecolaminas sobre a fibra cardíaca. Além disso, a falta de estímulo para o nó sinusal é demonstrada pela reduzida variabilidade da FC e resposta diminuída aos estímulos internos e externos, como exercícios e alteração de postura^{4,5}.

1.2 Reinervação

A evolução para o controle do sistema nervoso cardiovascular após o Txc tem sido atribuída ao aumento da sensibilidade à norepinefrina logo após a cirurgia, seguida de reinervação simpática e, então, de reinervação vagal; porém, a ocorrência da reinervação continua controversa. Estudos animais mostraram a indicação de crescimento do nervo, enquanto estudos histológicos em humanos forneceram resultados conflitantes. A reinervação simpática foi demonstrada de forma adequada usando imagens de agentes simpaticomiméticos, resposta à tiramina e outros métodos. Também é muito aceito que a reinervação simpática é apenas parcial e heterogênea, e que o nó sinusal não é frequentemente reinervado, mesmo muitos anos após o Txc. Diversos estudos sugerem a hipótese da reinervação vagal para interpretar estes achados. Interessante notar que a reinervação parece acontecer somente após muitos anos do Txc e a demonstração é, de forma indireta, como resposta à atropina, sendo talvez mais frequente nos casos de anastomose bicaval⁶. Recentes estudos clínicos experimentais têm fornecido evidências de reinervação simpática progressiva e parcial após o Txc. O crescimento de um terminal nervoso simpático foi demonstrado, pela primeira vez, nas partes anterior e septal do ventrículo esquerdo; os segmentos inferiores mostraram não ter reinervação substancial⁶. Estudos sobre a localização e a extensão da reinervação simpática mostraram que o processo é distribuído heterogeneamente^{7,8}.

A percentagem de pacientes transplantados cardíacos que apresentam o processo de reinervação após o transplante cardíaco permanece desconhecida e pode variar de acordo com o tipo de procedimento realizado para sua detecção⁹.

1.3 Papel da FC basal em repouso elevada

Está bem estabelecido que a redução da frequência cardíaca (FC) em pacientes com doença arterial coronariana, com insuficiência cardíaca e hipertensão arterial sistêmica, tem uma melhora significativa no desfecho cardiovascular como mortalidade e melhora na capacidade de exercício. Porém, o benefício da redução da FC para os pacientes transplantados cardíacos ainda não está bem esclarecido, pois estes pacientes têm o coração denervado e, geralmente, cursam com taquicardia sinusal.

1.4 Estudos clínicos sobre a FC basal no após transplante de coração

Recentemente, a FC elevada em repouso vem sendo estudada nos pacientes que foram submetidos a Txc. Nas últimas décadas, a mortalidade aguda pós-transplante tem diminuído^{10,11}. Entretanto, as complicações crônicas não diminuem e essa sobrevida parece estar limitada pela presença da doença vascular do enxerto e pelo aparecimento de neoplasias^{12,13}.

Zang e colaboradores¹⁴, em um recente estudo, sugeriu que a redução da FC com uso de Ivabradina poderia melhorar a capacidade cardiopulmonar e reduzir a massa do ventrículo esquerdo. O estudo de Doesch¹⁵ sugeriu que a redução da FC usando a mesma medição usada no estudo da Zhang¹⁴ também reduziu massa ventricular esquerda.

Outro recente estudo sugeriu que a FC >90 após 3 meses de TXc tem um aumento de mortalidade¹⁶. Outro estudo relaciona o aumento da FC com o aparecimento de doença vascular do enxerto¹⁷.

O estudo de Melero e colaboradores¹⁸ mostrou que a FC de 1 ano pós-transplante cardíaco pode ajudar a identificar o paciente que apresentará pior desfecho clínico, sugerindo que o controle da FC com uso de medicamentos é um campo a ser estudado.

Cabe salientar que não existem estudos randomizados que avaliaram a FC basal e a mortalidade até o momento.

1.5 Ivabradina

A Ivabradina é um agente redutor da FC, agindo por meio da inibição seletiva e específica da corrente marca-passo I_f que controla a despolarização diastólica espontânea no nó sinusal e regula a FC. Os efeitos cardíacos são diretos e específicos do nó sinusal sem efeito nos tempos de condução intra-atrial, atrioventricular ou intraventricular, nem sobre a contratilidade miocárdica ou sobre a repolarização ventricular. Não necessita da presença de inervação cardíaca para agir na redução da FC¹⁹.

A principal propriedade farmacodinâmica da Ivabradina no homem é uma redução dose-dependente específica na frequência cardíaca. Nas doses usualmente recomendadas, a redução da frequência cardíaca é de, aproximadamente, 10 bpm em repouso e durante o exercício. Isso leva a uma redução do trabalho cardíaco e do consumo de oxigênio pelo miocárdio. A Ivabradina não influencia a condução intracárdica, a contratilidade (sem efeito inotrópico negativo) ou a repolarização ventricular¹⁹.

Nos estudos clínicos de eletrofisiologia, a Ivabradina não teve efeito nos tempos de condução atrioventricular ou intraventricular ou sobre os intervalos QT corrigidos. Em pacientes com disfunção ventricular esquerda, com fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) entre 30% e 45%, a Ivabradina não apresentou qualquer influência deletéria sobre a FEVE¹⁹.

Em condições fisiológicas, a Ivabradina é rapidamente liberada dos comprimidos e é altamente solúvel em água (> 10 mg/ml)¹⁹.

2 HIPÓTESE

2 HIPÓTESE

A denervação do coração que se segue após o Txc pode ter efeitos variáveis na FC e as consequências deste aumento ainda não estão totalmente esclarecidas. A redução da FC com o antagonista do canal I_f (Ivabradina) poderia ser eficaz, segura e potencialmente melhor que outros medicamentos em receptores de Txc.

3 OBJETIVOS

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo primário

Avaliar se a utilização da Ivabradina reduz a FC com 3, 6, 12, 18, 24, 30 e 36 meses, quando comparada ao grupo-controle.

3.2 Objetivo secundário

Avaliar a segurança da Ivabradina em pacientes após Txc.

Avaliar se redução da frequência cardíaca basal está associada à menor taxa de mortalidade, perda de enxerto e menor massa ventricular nos pacientes submetidos a Txc.

4 MÉTODOS

Previamente ao início do estudo, este foi enviado para a Comissão de Ética e Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, juntamente com o Termo de Consentimento Livre Esclarecido que seria aplicado aos pacientes, sendo o estudo aprovado com o número 24385913.3.0000.5462.

Estudo prospectivo, randomizado, aberto, de centro único que utilizou pacientes transplantados de coração no período de 07/2015 a 07/2018. Os pacientes serão seguidos por um mínimo de 1 ano.

Os critérios de inclusão para o estudo são:

- 1- Pacientes submetidos consecutivamente a Txc;
- 2- Pacientes com FC > 90 bpm no exame clínico e ECG de 3, 6 ou 12 meses.

Os critérios de exclusão para o estudo são:

- 1- Necessidade de marca-passo artificial;
- 2- Transplantes duplos;
- 3- Transplantes pediátricos;
- 4- Morte com menos de um mês após Txc.

Os pacientes foram acompanhados de acordo com o protocolo do Ambulatório de Transplante de Coração da Instituição.

A imunossupressão realizada incluiu o uso de corticoide, inibidor de calcineurina (ciclosporina ou tacrolimus), antiproliferativo (micofenolato sódico ou mofetil) e, em alguns casos, inibidor do sinal de proliferação (sirolimus ou everolimus). Estatinas também faziam parte da prescrição na maioria dos pacientes.

Bloqueadores de canais de cálcio faziam parte do protocolo de prevenção da doença vascular do enxerto e foram utilizados quando indicados e nos pacientes sem contraindicação.

Em ambos os grupos, os pacientes foram mantidos com a medicação que estava em uso no momento da randomização.

A frequência cardíaca basal foi avaliada na consulta de 3, 6, 12, 18, 24, 30 e 36 meses após a randomização, com dados do exame físico da consulta médica e/ou ECG da visita.

Foram avaliados ecocardiogramas para verificação da massa ventricular com 3, 6, 12, 18, 24, 30 e 36 meses.

Perda de enxerto:

Foi considerada perda do enxerto redução da FEVE, que se tornou inferior a 50% ou queda de 10% em relação ao ecocardiograma anterior, na ausência de rejeição ou por causa infecciosa.

Mortalidade:

Foram contabilizadas as mortes por todas as causas.

Randomização:

Estudo aberto, randomizado, no qual os pacientes com FC > 90 bpm foram divididos em dois grupos – grupo GC, controle (sem utilização da Ivabradina), e grupo GI, com Ivabradina.

5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Cálculo do tamanho de amostra

Foram utilizados os dados do estudo de Doesh, no qual 25 pacientes após Txc foram avaliados e a FC média foi reduzida do início ($96,5 \pm 7,0$ bpm) para $84,4 \pm 8,8$ bpm com betabloqueador ($P = 0,0004$ vs. *baseline*) e para $76,2 \pm 8,9$ bpm com Ivabradina ($P = 0,0001$ vs. início e $P = 0,003$ vs. betabloqueador) em 2 meses de seguimento. Estes dados foram utilizados para o cálculo de amostra do atual estudo e determinou-se que seriam necessários pelo menos 16 pacientes em cada grupo para evitar perda de pacientes²³ (Tabela 1).

Tabela 1 - Análise estatística e cálculo amostral

Desvio padrão: 10.0000
Diferença a ser detectada: 12.0000
Nível de significância: 5%
Poder do teste: 80%
Teste de hipótese: bicaudal
Tamanho da amostra calculado para cada grupo: 11

A distribuição de frequências foi utilizada para descrever as variáveis categóricas (número de casos e percentual relativo), e as medidas de tendência central (média e mediana) e de variabilidade (mínimo, máximo e desvio padrão) para as numéricas.

Para comparar as variáveis numéricas (Idade, FC, FE, massa ventricular) com relação ao grupo de medicações com três categorias: (nenhum, Ivabradina, outros), a análise de Variância foi adotada e, quando a normalidade dos dados não foi observada, o teste de Kruskal-Wallis foi aplicado.

Para verificar a associação entre as variáveis numéricas (FC, FE, massa ventricular) com relação ao grupo de medicações com duas

categorias: (controle + outro) *versus* (lvabrabina + outros) o teste t de *Student* foi aplicado e, no caso em que não se observou distribuição normal dos dados, o teste não paramétrico U de Mann-Whitney foi utilizado.

O modelo de regressão linear misto (*mixed model*) foi aplicado para dados longitudinais, para verificar diferenças nas médias da FC em relação ao tempo (início, 3 meses, 6 meses e 12 meses, 18 meses, 24 meses, 30 meses e 36 meses) para cada medicamento.

O teste de frequências do qui-quadrado foi adotado para verificar as associações das variáveis categóricas (sexo, óbito, falência de enxerto) com relação aos medicamentos (nenhum e lvabradina) em tabelas 2x2 e, quando uma frequência esperada foi menor do que 5, aplicou-se o teste exato de Fisher.

Para verificar a normalidade dos dados, o teste de Shapiro-Wilk foi aplicado. A técnica de Kaplan Meier foi utilizada na análise de sobrevida e, para estimar as probabilidades de sobrevida, em que consideramos como tempo de seguimento a data da randomização até a data da última informação para os casos sob censura (não óbitos) e data do óbito para os casos que vieram a falecer durante o tratamento.

O teste de log rank foi aplicado para verificar as diferenças entre as curvas de sobrevida.

O nível de significância de 5% foi adotado para todos os testes estatísticos.

O programa STATA versão 10.0 foi utilizado para a realização das análises estatísticas. (STATA Corp. 2007. *Stata Statistical Software: Release 10.0*. College Station, Texas: Stata Corporation).

6 RESULTADOS

6 RESULTADOS

Foram incluídos 35 pacientes, sendo 54,28% no grupo-controle (GC) e 45,72% no grupo Ivabradina (GI). A média de idade foi de $47,2 \pm 14,9$ anos, sendo 73,7% masculino. As características basais dos grupos estão na Tabela 2.

Tabela 2 - Distribuição das variáveis demográficas, óbito e desfechos de acordo com a randomização; 35 pacientes

Variável	Categoria	GC	GI	p-valor
Idade (anos)	N	19	16	0,389 [£]
	(mín-máx)	(14-65)	(15-67)	
	Média (DP)	45,0 (15,4)	49,7 (14,4)	
Sexo	Masculino (N, %)	14 (73,7)	11 (68,8)	0,748*
Falência de enxerto	Sim (N,%)	5 (26,3)	3 (18,8)	0,699**
Óbitos	Sim (N,%)	01 (5,3)	04 (25,0)	0,120**
FC inicial	N	19	16	0,475***
	mín-máx	96-115	93-120	
	Média $\pm$ DP	105,0 $\pm$ 6,0	107,7 $\pm$ 7,8	
FE (%)	N	18	14	0,381 [£]
	Média $\pm$ DP	63,2 (4,9)	64,5 (2,7)	
Massa (g)	N	18	14	0,625***
	Média $\pm$ DP	167,4 (36,4)	173,9 (38,0)	
Inibidor de Calcineurina	N (%)	18 (94,7)	15 (93,8)	0,713*
Antiproliferativo	N (%)	19 (100)	15 (93,8)	0,457*
Corticoide	N (%)	18 (94,7)	14 (87,5)	0,434*
Inibidor de Sinal	N (%)	2 (10,5)	3 (18,8)	0,415*

[£]p-valor obtido pelo teste U de Mann-Whitney; *p-valor obtido pelo teste de frequência do qui-quadrado; **p-valor obtido pelo teste exato de Fisher, ***p-valor obtido pelo teste t de Student

A Tabela 2 mostra a distribuição da casuística de acordo com idade, sexo e desfechos. A idade dos pacientes variou de 14 a 67 anos com média (desvio padrão) de $47,2 (14,9)$ anos e mediana de 50 anos. Observa-se que as idades são semelhantes entre os grupos ($p < 0,389$). Com relação ao

sexo, 71,4% dos pacientes eram do sexo masculino, enquanto 28,6% eram do sexo feminino; o sexo também se mostra com distribuição semelhante ($p = 0,748$).

A FC inicial do GC variou de 96-116 com média e desvio padrão (DP) de $105,0 \pm 6,0$, e do GI variou de $93-120 \pm 7,8$, não havendo diferença estatística entre os grupos ($p = 0,475$).

Com relação à FE avaliada inicialmente, a média e DP encontrada no GC foi de $63,2 \pm 4,9$ e, no GI, $64,5 \pm 2,7$, também não havendo diferença com significância estatística entre os grupos ($p = 0,381$).

Foi avaliada pelo ecocardiograma a massa ventricular esquerda, aferida em gramas em ambos os grupos, no GC, encontrou-se uma média e DP de $167,4 \pm 36,4$ e, no GI, $173,9 \pm 38,0$. Esses valores não tiveram diferença estatística entre eles ($p = 0,625$).

Para os oito casos com falência de enxerto, cinco casos eram do GC e três casos do GI.

Com base na Tabela 2, mostra-se que os grupos são homogêneos entre si. A Tabela 3 mostra a distribuição dos medicamentos de acordo com o tempo.

No início, havia 16 pacientes com “nenhum” medicamento e passando para 10 aos 3 meses e, aos 36 meses, com um paciente.

Entretanto, nota-se que para os “outros” medicamentos houve um aumento com três no início, passando para nove em 3 meses; oito pacientes no tempo de 6 meses e oito pacientes em 12 meses, e, finalizando, com cinco pacientes em 36 meses. Havia somente um paciente que desde o início recebeu medicação combinada de Ivabradina com outro e Ivabradina sozinha iniciou-se em 15 pacientes e, aos 36 meses, restaram cinco pacientes. Essa variabilidade se deve ao tempo observado, uma vez que havia pacientes variando de 12-36 meses de seguimento.

Tabela 3 - Distribuição do tempo de acordo com a randomização da medicação

Medicamentos					
Tempo	Nenhum	Ivabradina	Outros	Ivabradina+ outros	Total Medicamento
		Frequência (%)			
Início	16 (45,7)	15 (42,9)	3 (8,6)	1 (2,9)	35
3 meses	10 (28,6)	15 (42,9)	9 (25,7)	1 (2,9)	35
6 meses	11 (31,4)	15 (42,9)	8 (22,9)	1 (2,9)	35
12 meses	10 (31,2)	13 (40,6)	8 (25,0)	1 (3,1)	32
18 meses	7 (24,1)	12 (41,4)	9 (31,0)	1 (3,5)	29
24 meses	5 (23,8)	8 (38,1)	7 (33,3)	1 (4,8)	21
30 meses	2 (15,4)	6 (46,2)	5 (38,5)	0 (0,0)	13
36 meses	1 (9,1)	5 (45,5)	5 (45,5)	0 (0,0)	11

A Tabela 4 mostra as associações entre as idades com relação à droga e notamos que não há diferença estatisticamente significativa ($p = 0,476$), excluindo grupo Ivabradina + outro da análise. Como a casuística é pequena, este resultado deve ser considerado com cuidado.

Tabela 4 - Distribuição das idades (anos) de acordo com a randomização; com a inclusão pacientes e medicamentos

Idade	Medicamentos				p-valor
	Nenhum	Ivabradina	Outros	Ivabradina + outro	
N	16	15	3	1	
Variação	20-65	15-67	14-53	53	
Mediana	47,0	54,0	45,0	53	0,476
Média (Desvio-Padrão)	46,5 (14,6)	49,5 (14,9)	37,3 (20,6)	-	

p-valor obtido pelo teste de Kruskal-Wallis e exclui caso com medicamento Ivabradina + outro

A Tabela 5 mostra a distribuição entre dose e medicamento utilizado. A dose inicial dos 16 pacientes de Ivabradina foi de 10 mg/dia para todos os casos e finalizando com 15 mg/dia, e os casos com outros medicamentos foi de 80 mg/dia a 120 mg/dia.

Tabela 5 - Distribuição das medidas de dose(mg)/dia de acordo com a inclusão de pacientes e medicamentos

Medicamentos				
Variável	Medidas	Ivabradina	Outros	Ivabradina + outro
DOSE (mg)/dia Inicial	N	15	2	1
	Variação	10	80 – 120	10
	Mediana	10	100	-
	Média (DP)	10	100 (28,3)	-
DOSE (mg)/dia 3 meses	N	15	9	1
	Variação	10 – 15	5 – 120	15
	Mediana	10	60	-
	Média (DP)	12,3 (2,6)	76,1 (38,5)	-
DOSE (mg)/dia 6 meses	N	15	8	1
	Variação	10 – 15	5 – 120	15
	Mediana	15	85	-
	Média (DP)	13,7 (2,3)	81,9 (40,2)	-
DOSE (mg)/dia 12 meses	N	13	8	1
	Variação	10 – 15	5 – 180	15
	Mediana	15	90	-
	Média (DP)	14,2 (1,9)	89,4 (55,3)	-
DOSE (mg)/dia 18 meses	N	12	9	1
	Variação	15 – 15	5 – 180	15
	Mediana	15	120	-
	Média (DP)	15	92,8 (52,7)	-
DOSE (mg)/dia 18 meses	N	12	9	1
	Variação	15 – 15	5 – 180	15
	Mediana	15	120	-
	Média (DP)	15	92,8 (52,7)	-
DOSE (mg)/dia 24 meses	N	8	7	1
	Variação	15 – 15	50 – 120	15
	Mediana	15	60,0	-
	Média (DP)	15	82,8 (35,0)	-
DOSE (mg)/dia 30 meses	N	6	5	0
	Variação	15 – 15	50 – 120	
	Mediana	15	120,0	0
	Média (DP)	15	94,0 (35,8)	
DOSE (mg)/dia 36 meses	N	4	5	0
	Variação	15 – 15	50 – 270	
	Mediana	15	120,0	0
	Média (DP)	15	124,0 (87,9)	

DP = Desvio Padrão

Outros = betabloqueador ou bloqueador do canal de cálcio

A Tabela 6 mostra associação entre FE e tipo de medicamento utilizado; não se observa diferença estatisticamente significativa entre as variáveis, indicando que não há mudanças significativas de FE em relação aos medicamentos utilizados.

Tabela 6 - Distribuição das medidas de fração de ejeção (FE) de acordo com a inclusão pacientes e medicamentos

Variável	Medidas	Medicamentos				p-valor
		Nenhum	Ivabradina	Outros	Ivabradina + outro	
FE (%) 3 meses	N	9	13	9	1	0,688
	Varição	63 – 66	60 – 69	45 – 68	66	
	Mediana	64	66	63	66	
	Média (DP)	64,3 (1,1)	64,4 (2,7)	62,0 (6,8)	-	
FE (%) 6 meses	N	10	13	8	1	0,107
	Varição	61 – 72	61 – 69	46 – 69	65	
	Mediana	65,5	64,0	59,5	65	
	Média (DP)	65,7 (3,0)	64,8 (2,7)	59,7 (7,2)	-	
FE (%) 12 meses	N	9	13	8	1	0,772
	Varição	60 – 70	62 – 69	54 – 69	66	
	Mediana	66,0	66,0	65,0	66	
	Média (DP)	65,4 (3,3)	65,6 (2,0)	63,7 (5,2)	-	
FE (%) 18 meses	N	7	12	9	1	0,758
	Varição	62 – 69	60 – 68	55 – 67	63	
	Mediana	65,0	64,5	65,0	63	
	Média (DP)	65,3 (2,4)	64,4 (2,7)	63,2 (4,3)	-	
FE (%) 24 meses	N	5	8	7	1	0,299
	Varição	63 – 69	43 – 68	47 – 66	62	
	Mediana	66,0	65,0	64,0	62	
	Média (DP)	66,0 (2,5)	62,7 (8,3)	61,0 (6,8)	-	
FE (%) 30 meses	N	2	6	5	0	0,586
	Varição	63 – 64	63 – 72	57 – 69	0	
	Mediana	63,5	65,0	64,0	-	
	Média (DP)	63,5 (0,7)	66,0 (3,5)	63,2 (4,5)	-	
FE (%) 36 meses	N	1	5	5	0	0,917*
	Varição	64	53 – 72	58 – 67	0	
	Mediana	64	62,0	61,0	-	
	Média (DP)	-	62,4 (6,9)	62,2 (3,4)	-	

DP = Desvio Padrão, p-valor obtido pelo teste de Kruskal-Wallis e exclui caso com medicamento Ivabradina + outro, * p-valor obtido pelo teste U de Mann-Whitney e exclui casos com nenhum medicamento e caso com Ivabradina + outro

A Tabela 7 mostra a associação entre as médias de massa com relação aos grupos, e observa-se que não existe associação estatisticamente significativa entre massa e tipo de medicamento utilizado.

Tabela 7 - Distribuição das medidas de massa ventricular (g) de acordo com a inclusão de pacientes e medicamentos

		Medicamentos				p-valor
Variável	Medidas	Nenhum	Ivabradina	Outros	Ivabradina + outro	
MASSA (g) 3 meses	N	9	13	9	1	0,759
	Variação	117 – 256	111 – 220	117 – 198	194	
	Mediana	179	176	160	194	
	Média (DP)	173,2 (43,8)	172,4 (39,1)	161,5 (28,6)	-	
MASSA (g) 6 meses	N	10	13	8	1	0,786
	Variação	107 – 247	117 – 277	137 – 258	185	
	Mediana	169,0	182,0	175,5	185	
	Média (DP)	167,4 (45,3)	179,1 (42,4)	178,1 (39,1)	-	
MASSA (g) 12 meses	N	9	13	8	1	0,573
	Variação	94 – 213	113 – 228	72 – 219	185	
	Mediana	173,0	166,0	137,0	185	
	Média (DP)	161,5 (37,8)	169,5 (41,4)	149,2 (48,5)	-	
MASSA (g) 18 meses	N	7	12	9	1	0,835
	Variação	86 – 206	110 – 206	127 – 226	197	
	Mediana	166,0	174,5	164,0	197	
	Média (DP)	157,6 (45,0)	166,1 (30,9)	168,0 (35,5)	-	
MASSA (g) 24 meses	N	5	8	7	1	0,565
	Variação	106 – 225	111 – 277	128 – 226	188	
	Mediana	160,0	185,0	166,0	188	
	Média (DP)	159,2 (48,0)	185,4 (49,1)	170,3 (31,2)	-	
MASSA (g) 30 meses	N	2	6	5	0	0,596
	Variação	108 – 179	115 – 316	98 – 274	0	
	Mediana	143,5	169,5	148,0	-	
	Média (DP)	143,5 (50,2)	194,3 (77,2)	158,4 (67,8)	-	
MASSA (g) 36 meses	N	1	5	5	0	0,465*
	Variação	110	120 – 266	116 – 250	0	
	Mediana	110	142,0	132,0	-	
	Média (DP)	-	174,2 (60,8)	155,8 (55,3)	-	

DP = Desvio Padrão, p-valor obtido pela Análise de Variância e exclui caso com medicamento Ivabradina + outro, * p-valor obtido pelo teste t de Student e exclui casos com nenhum medicamento e caso com Ivabradina + outro

Na Tabela 8, observa-se que, para FC inicial, nas médias comparando os três grupos, excluiu-se um caso com Ivabradina + outro; não se observa diferença significativa ($p = 0,762$).

Nas medidas aos 3, 6 até aos 36 meses, nota-se que a FC média com Ivabradina foi menor que “nenhum medicamento” e “outros” ($p < 0,001$).

Tabela 8 - Distribuição das medidas de frequência cardíaca (FC) de acordo com a inclusão pacientes e medicamentos

Variável	Medidas	Medicamentos				p-valor
		Nenhum	Ivabradina	Outros	Ivabradina + outro	
FC Inicial	N	16	15	3	1	0,762
	Variação	96 – 115	93 – 120	96 – 116	110	
	Mediana	105,5	104	108	110	
	Média (DP)	104,7 (5,5)	106,5 (8,1)	106,7 (10,1)	-	
FC 3 meses	N	10	14	9	1	<0,001
	Variação	100 – 120	70 – 105	86 – 125	74	
	Mediana	106	80	100	74	
	Média (DP)	107,7 (6,5)	83,1 (11,1)	102,0 (11,5)	-	
FC 6 meses	N	11	15	8	1	<0,001
	Variação	98 – 115	66 – 89	78 – 118	74	
	Mediana	108	80	99	74	
	Média (DP)	107,0 (6,5)	77,1 (7,4)	98,7 (11,7)	-	
FC 12 meses	N	10	13	8	1	<0,001
	Variação	92 – 107	58 – 84	85 – 104	72	
	Mediana	104	73	95	72	
	Média (DP)	102,0 (4,2)	73,4 (7,3)	95,9 (6,9)	-	
FC 18 meses	N	7	12	9	1	<0,001
	Variação	96 – 108	64 – 89	87 – 118	64	
	Mediana	102	76	100	64	
	Média (DP)	101,9 (4,6)	74,6 (8,1)	99,3 (9,0)	-	
FC 24 meses	N	5	8	7	1	<0,001
	Variação	88 – 110	64 – 91	90 – 102	70	
	Mediana	105	73,5	96	70	
	Média (DP)	100,6 (9,9)	74,7 (8,2)	95,7 (5,1)	-	
FC 30 meses	N	2	6	5	0	0,002
	Variação	96 – 104	60 – 84	84 – 112	-	
	Mediana	100	72	96	-	
	Média (DP)	100,0 (5,6)	72,3 (7,8)	96,4 (10,6)	-	
FC 36 meses	N	1	5	5	0	<0,001*
	Variação	106	68 – 85	88 – 103	-	
	Mediana	106	72	98	-	
	Média (DP)	-	74,6 (6,5)	96,6 (5,8)	-	

DP = Desvio Padrão

p-valor obtido pela Análise de Variância e exclui caso com medicamento Ivabradina+outro.

*p-valor obtido pelo teste t de *Student* e exclui casos com nenhum medicamento e caso com Ivabradina +outro

Na Tabela 9, observa-se a comparação de FC de cada medicamento ao longo do tempo e nota-se que, para o grupo “nenhum” medicamento, não houve diferença entre as medidas de FC ($p = 0,247$), indicando que, ao longo do tempo, não houve alteração de FC; o mesmo se observa para pacientes do grupo “outros” medicamentos ($p = 0,482$).

Para o grupo “Ivabradina”, ocorreu uma nítida redução de FC ao longo do tempo e essa diferença foi estatisticamente significativa ($p < 0,001$), embora que, com somente um caso, observa-se o mesmo comportamento para o grupo “Ivabradina + outro” e, assim, nos permitindo agrupar pacientes com “nenhum + outro” e “Ivabradina+” (“Ivabradina + outro”), cujas análises são observadas nas Tabelas 9 a 14.

Tabela 9 - Comparação das medidas de frequência cardíaca (FC) de acordo com TEMPO

		Medicamentos			
Variável	Medidas	Nenhum	Ivabradina	Outros	Ivabradina + outro
FC Inicial	N	16	15	3	1
	Variação	96 – 115	93 – 120	96 – 116	110
	Mediana	105,5	104	108	110
	Média (DP)	104,7 (5,5)	106,5 (8,1)	106,7 (10,1)	-
FC 3 meses	N	10	14	9	1
	Variação	100 – 120	70 – 105	86 – 125	74
	Mediana	106	80	100	74
	Média (DP)	107,7 (6,5)	83,1 (11,1)	102,0 (11,5)	-
FC 6 meses	N	11	15	8	1
	Variação	98 – 115	66 – 89	78 – 118	74
	Mediana	108	80	99	74
	Média (DP)	107,0 (6,5)	77,1 (7,4)	98,7 (11,7)	-
FC 12 meses	N	10	13	8	1
	Variação	92 – 107	58 – 84	85 – 104	72
	Mediana	104	73	95	72
	Média (DP)	102,0 (4,2)	73,4 (7,3)	95,9 (6,9)	-
FC 18 meses	N	7	12	9	1
	Variação	96 – 108	64 – 89	87 – 118	64
	Mediana	102	76	100	64
	Média (DP)	101,9 (4,6)	74,6 (8,1)	99,3 (9,0)	-

continua

continua

Medicamentos					
Variável	Medidas	Nenhum	Ivabradina	Outros	Ivabradina + outro
FC 24 meses	N	5	8	7	1
	Variação	88 – 110	64 – 91	90 – 102	70
	Mediana	105	73,5	96	70
	Média (DP)	100,6 (9,9)	74,7 (8,2)	95,7 (5,1)	-
FC 30 meses	N	2	6	5	0
	Variação	96 – 104	60 – 84	84 – 112	-
	Mediana	100	72	96	-
	Média (DP)	100,0 (5,6)	72,3 (7,8)	96,4 (10,6)	-
FC 36 meses	N	1	5	5	0
	Variação	106	68 – 85	88 – 103	-
	Mediana	106	72	98	-
	Média (DP)	-	74,6 (6,5)	96,6 (5,8)	-
p-valor**		0,247	<0,001	0,482	NA

DP = Desvio Padrão

** p-valor obtido pelo modelo de regressão linear misto para dados longitudinais

NA = não avaliável estatisticamente

A Tabela 10 mostra distribuição dos medicamentos “ Nenhum + Outros” e que é denominado de grupo-controle (GC) e “Ivabradina+” (“Ivabradina + outro”), que é denominado de grupo Ivabradina (GI) em relação ao tempo.

Tabela 10 - Distribuição da casuística de acordo com a inclusão de pacientes e medicamentos

Tempo	Medicamentos		Total
	GC	GI	Droga
	Freq (%)		
Início	19 (54,3)	16 (45,7)	35
3 meses	19 (54,3)	16 (45,7)	35
6 meses	19 (54,3)	16 (45,7)	35
12 meses	18 (56,2)	14 (43,8)	32
18 meses	16 (55,2)	13 (44,8)	29
24 meses	12 (57,1)	9 (42,9)	21
30 meses	7 (53,8)	6 (46,2)	13
36 meses	6 (54,5)	5 (45,5)	11

GC = grupo “Nenhum + Outros”

GI = grupo “Ivabradina +” (“Ivabradina + Outro”)

A Tabela 11 descreve a dose para cada grupo de medicamentos.

Tabela 11 - Distribuição das medidas de DOSE (mg)/dia de Ivabradina ou outros

Variável	Medidas	Ivabradina	Outros
DOSE (mg)/dia Inicial	N	16	2
	Variação	10	80 – 120
	Mediana	10	100
	Média (DP)	10	100 (28,3)
DOSE (mg)/dia 3 meses	N	16	9
	Variação	10 – 15	5 – 120
	Mediana	15	60
	Média (DP)	12,5 (2,6)	76,1 (38,5)
DOSE (mg)/dia 6 meses	N	16	8
	Variação	10 – 15	5 – 120
	Mediana	15	85
	Média (DP)	13,7 (2,2)	81,9 (40,2)
DOSE (mg)/dia 12 meses	N	14	8
	Variação	10 – 15	5 – 180
	Mediana	15	90
	Média (DP)	14,3 (1,8)	89,4 (55,3)
DOSE (mg)/dia 18 meses	N	13	9
	Variação	15	5 – 180
	Mediana	15	120
	Média (DP)	-	92,8 (52,7)
DOSE (mg)/dia 24 meses	N	9	7
	Variação	15	50 – 120
	Mediana	15	60
	Média (DP)	-	82,8 (35,0)
DOSE (mg)/dia 30 meses	N	6	5
	Variação	15	50 – 120
	Mediana	15	120
	Média (DP)	-	94,0 (35,8)
DOSE (mg)/dia 36 meses	N	5	5
	Variação	15	50 – 270
	Mediana	15	120
	Média (DP)	-	124,0 (87,9)

DP = Desvio Padrão

A Tabela 12 verifica associação do FE em relação aos medicamentos e nota-se que não existe diferença ($p > 0,05$); o mesmo se nota na Tabela 13, com relação à massa ventricular ($p > 0,05$).

Tabela 12 - Distribuição das medidas de fração de ejeção (FE) de acordo com a inclusão de pacientes e medicamentos

Variável	Medidas	Medicamentos		p-valor
		GC	GI	
FE 3 meses	N	18	14	0,381
	Variação	45 – 68	60 – 69	
	Mediana	64	66	
	Média (DP)	63,2 (4,9)	64,5 (2,7)	
FE 6 meses	N	18	14	0,606
	Variação	46 – 72	61 – 69	
	Mediana	65,0	64,5	
	Média (DP)	63,0 (6,0)	64,8 (2,6)	
FE 12 meses	N	17	14	0,733
	Variação	54 – 70	62 – 69	
	Mediana	65,0	66,0	
	Média (DP)	64,6 (4,2)	65,6 (1,9)	
FE 18 meses	N	16	13	0,774
	Variação	55 – 69	60 – 68	
	Mediana	65,0	64,0	
	Média (DP)	64,1 (3,6)	64,3 (2,6)	
FE 24 meses	N	12	9	0,886
	Variação	47 – 69	43 – 68	
	Mediana	64,5	65,0	
	Média (DP)	63,1 (5,9)	62,7 (7,8)	
FE 30 meses	N	7	6	0,312
	Variação	57 – 69	63 – 72	
	Mediana	64,0	65,0	
	Média (DP)	63,3 (3,7)	66,0 (3,5)	
FE 36 meses	N	6	5	0,999
	Variação	58 – 67	53 – 72	
	Mediana	62,5	62,0	
	Média (DP)	62,5 (3,1)	62,4 (6,9)	

DP = Desvio Padrão

p-valor obtido pelo teste U de Mann-Whitney

Tabela 13 - Distribuição das medidas de massa ventricular (g) de acordo com a inclusão de pacientes e medicamentos

Variável	Medidas	Medicamentos		p-valor
		GC	GI	
MASSA (g)	N	18	14	0,625
3 meses	Variação	117 – 256	111 – 220	
	Mediana	166,0	184,0	
	Média (DP)	167,4 (36,4)	173,9 (38,0)	
MASSA (g)	N	18	14	0,619
6 meses	Variação	107 – 258	117 – 277	
	Mediana	172,5	183,5	
	Média (DP)	172,2 (41,8)	179,5 (40,7)	
MASSA (g)	N	17	14	0,326
12 meses	Variação	72 – 219	113 – 228	
	Mediana	159,0	168,0	
	Média (DP)	155,8 (42,2)	170,6 (40,0)	
MASSA (g)	N	16	13	0,708
18 meses	Variação	86 – 226	110 – 206	
	Mediana	165,0	176,0	
	Média (DP)	163,4 (38,9)	168,5 (30,8)	
MASSA (g)	N	12	9	0,285
24 meses	Variação	106 – 226	111 – 277	
	Mediana	165,0	185,0	
	Média (DP)	165,7 (37,4)	185,7 (46,0)	
MASSA (g)	N	7	6	0,312
30 meses	Variação	98 – 274	115 – 316	
	Mediana	148,0	169,5	
	Média (DP)	154,1 (59,5)	194,3 (77,2)	
MASSA (g)	N	6	5	0,467
36 meses	Variação	110 – 250	120 – 266	
	Mediana	126,5	142,0	
	Média (DP)	148,2 (52,9)	174,2 (60,8)	

DP = Desvio Padrão

p-valor obtido pelo teste t de *Student*

A Tabela 14 mostra as associações entre FC e grupo de tratamento, em que se verifica que, para o GC *versus* GI, não houve diferença entre as medidas de FC ($p = 0,475$) no início, mas, ao longo do tempo, mostra diferenças significativas entre esses dois grupos ($p < 0,001$). Para GI, ocorreu uma nítida redução de FC ao longo do tempo, de 106,7 bpm inicial para 74,6 bpm aos 36 meses, e essa diferença foi estatisticamente significativa ($p < 0,001$). Observa-se o mesmo comportamento para o GC, mas a redução foi mais discreta, passando de FC média 105 bpm no início

para 98,2 bpm ao final 36 meses, havendo significância estatística ($p = 0,021$).

Tabela 14 - Distribuição das medidas de frequência cardíaca (FC) de acordo com a inclusão de pacientes e medicamentos

Variável	Medidas	Medicamentos		p-valor
		GC	GI	
FC Inicial	N	19	16	0,475
	Variação	96 – 116	93 – 120	
	Mediana	106	106	
	Média (DP)	105,0 (6,0)	106,7 (7,8)	
FC 3 meses	N	19	15	<0,001
	Variação	86 – 125	70 – 105	
	Mediana	104	80	
	Média (DP)	105,0 (9,4)	82,5 (10,9)	
FC 6 meses	N	19	16	<0,001
	Variação	78 – 118	66 – 89	
	Mediana	104	77,5	
	Média (DP)	103,5 (9,7)	76,9 (7,2)	
FC 12 meses	N	18	14	<0,001
	Variação	85 – 107	58 – 84	
	Mediana	101	72,5	
	Média (DP)	99,3 (6,3)	73,3 (7,0)	
FC 18 meses	N	16	13	<0,001
	Variação	87 – 118	64 – 89	
	Mediana	100	75	
	Média (DP)	100,4 (7,3)	73,8 (8,3)	
FC 24 meses	N	7	6	<0,001
	Variação	88 – 110	64 – 91	
	Mediana	98	72	
	Média (DP)	97,7 (7,5)	74,2 (7,8)	
FC 30 meses	N	7	6	<0,001
	Variação	84 – 112	60 – 84	
	Mediana	96	72	
	Média (DP)	97,4 (9,1)	72,3 (7,8)	
FC 36 meses	N	6	5	<0,001
	Variação	88 – 106	68 – 85	
	Mediana	99	72	
	Média (DP)	98,2 (6,5)	74,6 (6,5)	
p-valor*		0,021	<0,001	

DP = Desvio Padrão

p-valor obtido pelo teste t de Student

*p-valor obtido pelo modelo de regressão linear misto para dados longitudinais

A Tabela 14 revela o objetivo do trabalho. Quando se compara a FC em cada tempo entre os medicamentos, observa-se que as FC iniciais estavam semelhantes em relação às médias; nota-se, ainda, que não existe diferença entre as médias do GC e GI ($p = 0,475$).

A médias de FC de 3 a 36 meses foram maiores no GC quando comparado a médias do GI e essa diferença foi estatisticamente significativa ($p < 0,001$).

Quando comparamos as médias das FC de cada grupo ao longo do tempo no GC, observamos que há uma redução, com significância estatística ($p = 0,021$), porém menor e significativamente diferente do que GI.

Para o GI, a diferença entre as médias de FC com relação aos tempos foi significativa ($p < 0,001$), mostrando queda da FC ao longo de tempo, mais acentuada (Tabela 14 e Figura 1) iniciando com média 106,7 bpm, aos 3 meses com média de 82,5 bpm, aos 30 meses, com média de 72,3 bpm, e, finalmente, aos 36 meses com média de 74,6 bpm. Portanto, podemos dizer que a resposta da redução da FC entre o GC e GI foi diferente, mostrando redução mais acentuada e rápida, aos 3 meses no GI, enquanto no GC aconteceu de forma mais evidente somente aos 12 meses.

Figura 1 - *Box plot* entre as médias da frequência cardíaca entre os grupos-controle e Ivabradina

Com relação a óbito, foi realizada análise de sobrevida, em que foi considerada como tempo de seguimento a data da randomização até a data da última informação para os casos sob censura (não óbitos) e data do óbito para os casos que vieram a falecer durante o tratamento. Ao serem comparadas as probabilidades de sobrevida em relação aos medicamentos, não foi observada diferença significativa entre os grupos (*logrank* $p = 0,128$),

com a probabilidade de sobrevida em 2 anos de 94,3% para o GC *versus* 87,5% para GI (Figura 2).

Figura 2 - Curva de sobrevida entre os grupos-controle e Ivabradina

Com relação à segurança do uso de Ivabradina, este medicamento mostrou-se seguro, sem diferença significativa com o GC, conforme mostrado na Tabela 15.

Tabela 15 - Segurança da Ivabradina

Efeito avaliado	GC	GI	p valor
Bradicardia	0	0	N/A
Hipotensão	0	0	N/A
Escotomas	0	0	N/A
Tontura	0	1	N/A
Óbito	1	4	0,120*
Perda de enxerto	5	3	0,699*

*p-valor obtido pelo teste exato de Fisher

7 DISCUSSÃO

7 DISCUSSÃO

O Txc ortotópico é um tratamento bem estabelecido para insuficiência cardíaca avançada. Porém, os resultados causados pela denervação autonômica, adquirida após a cirurgia do Txc e seu consequente aumento na FC de repouso, foram analisados em estudos prévios com resultados conflitantes em relação à falência do enxerto, à morbidade e à mortalidade.

A FC dos receptores dos corações transplantados é modulada por mecanismos intracardíacos, na ausência do parassimpático, especificamente da inervação vagal; a FC fica significativamente maior do que nos indivíduos normais^{4,20,21}.

O nosso trabalho é o primeiro estudo randomizado na literatura nacional e internacional que avaliou a redução da FC com o uso de Ivabradina em pacientes submetidos ao Txc. Mostramos que, nos pacientes após Txc com FC > 90 bpm, o tratamento com Ivabradina oral na dose inicial de 5 mg de 12/12h, aumentada posteriormente para 7,5 mg 12/12h, foi capaz de reduzir de forma significativa a FC de repouso em relação ao GC (Tabela 14), que incluía pacientes em uso de betabloqueador ou bloqueador de canal de cálcio.

Alguns estudos têm sugerido que uma FC de repouso > 90 bpm tem pior prognóstico no pós-Txc e pode estar associada com maior mortalidade²².

Baskar Seka fez uma extensa revisão publicada em 2013 e constatou que a FC aumentada é um fator de pior prognóstico; porém, não há um consenso de qual a FC normal e/ou ideal para o paciente após Txc, e que a sua modulação seja uma terapêutica promissora e que requer mais estudos⁵.

Um estudo retrospectivo de Anand analisou 78 pacientes após Txc, 32 pacientes com FC ≤ 90bpm e 46 pacientes com FC > 90bpm, e a análise multivariada mostrou que FC > 90bpm foi um fator prognóstico de

mortalidade precoce (HR 2,8, IC 95% 1.5-5.1 $p < 0,0013$)¹⁶. Scott, em 1993, já mostrava que a FC elevada em repouso devido à taquicardia sinusal ou taquicardia supraventricular em sobreviventes em longo prazo no pós-Txc era um sinal prognóstico adverso²². Castel observou retrospectivamente 321 pacientes transplantados cardíacos, de dois centros, com seguimento de 5 anos e teve 58 mortes (19%). Nos pacientes com FC >90bpm, a mortalidade por todas as causas foi maior (HR=2,4 CI 95% 1,2-4,1 $P = 0,009$), além de ser um fator prognóstico independente de mortalidade na análise multivariada (HR 3,2, IC 95%, 1,4-7,1, $p = 0,004$)¹⁷. Outro trabalho, publicado por Meloro, dividiu pacientes após Txc em dois grupos com FC > 100 e FC < 100 bpm, e observou os desfechos, constatando que a rejeição foi mais frequente no grupo FC > 100 bpm (30.9 vs. 17%, $P = 0.033$). Pacientes com FC < 100bpm tiveram melhor prognóstico ($P < 0.001$). A análise multivariada provou que FC elevada foi um fator prognóstico independente de mortalidade e que deve ser considerada um fator prognóstico no pós-Txc¹⁸.

Apesar de nosso estudo ter sido prospectivo e avaliar mortalidade como objetivo secundário, não demonstrou redução da mortalidade por todas as causas no seguimento realizado. Ocorreram cinco óbitos, quatro casos ocorreram no GI e um no GC, e esse resultado não mostrou significância estatística.

Zhang demonstrou em estudo não randomizado, publicado em 2012, a segurança e a efetividade do uso da Ivabradina em 26 pacientes pós-Txc, que tiveram a FC basal reduzida de 106.8 ± 9.2 para 83.2 ± 5.1 bpm após 3 meses ($p > 0.001$); este efeito da redução da FC permaneceu estável por 4 anos. Mostrou também que a medicação em questão não alterava a pressão arterial, nem o intervalo QT corrigido no ECG. Por fim, evidenciou que não alterou a FE no ecocardiograma no seguimento dos pacientes, e concluiu que é uma terapêutica segura e factível nos receptores de Txc¹⁴.

Nosso estudo randomizou para GC e GI, e observou os mesmos resultados para FC (redução) e FE (manteve-se estável) que o estudo de Zhang R. em 36 meses de seguimento.

Doesh, em 2007, mostrou que houve redução da FC média após o Txc com uso de metoprolol e de Ivabradina; ela foi reduzida de $96,5 \pm 7,0$ bpm para $84,4 \pm 8,8$ bpm com betabloqueador ($P = 0,0004$ vs. basal) e para $76,2 \pm 8,9$ bpm com Ivabradina ($P = 0,0001$ vs. basal e $P = 0,003$ vs. betabloqueador) em 8 semanas de tratamento. Neste estudo, a redução da FC com Ivabradina foi mais eficaz e mais bem tolerada do que o betabloqueador em receptores de Txc, e não mostrou impacto sobre a mortalidade e a morbidade²³.

No nosso estudo, também encontramos redução significativa da FC inicial e que se manteve baixa pelos 36 meses de seguimento com uso de Ivabradina; a FC média inicial era de $106,7 \pm 7,8$ e reduziu para $74,6 \pm 6,5$ em 36 meses.

Barger-Calalero em um estudo observacional do ano de 2015 comparou pacientes após Txc com $FC \geq 105$ ou < 90 bpm; a FC elevada aumentou o risco para óbito ou disfunção do enxerto ($HR = 2,23$; IC de 95% = 1,250-3,989; $P = 0,007$)²⁴.

Nosso estudo, que foi prospectivo e randomizado, também avaliou óbito e disfunção do enxerto em pacientes pós-Txc com $FC > 90$, porém não observou aumento nos óbitos ou na disfunção do enxerto no seguimento realizado. Dos oito casos com falência de enxerto, cinco ocorreram no GC e três no GI.

Em fevereiro de 2018, Rivinius publicou um estudo retrospectivo, observacional com 84 pacientes pós-Txc que receberam Ivabradina ou succinato de metoprolol e foram analisadas FC, massa de ventrículo esquerdo (VE) e mortalidade. Ao final de 2 anos de seguimento, pacientes recebendo Ivabradina tiveram FC significativamente menor, 76,7 bpm comparado a 82,0 bpm do grupo metoprolol ($P < 0,0001$). A massa de VE no grupo recebendo Ivabradina também foi menor ao final de 2 anos ($p = 0,0067$); este trabalho também mostrou melhor sobrevida em 2 anos nos pacientes com Ivabradina ($p = 0,0049$)²⁵.

Finalmente, Liebo, 2019, em estudo retrospectivo com 394 pacientes submetidos a Txc, mostrou que a $FC \geq 95$ batimentos/min com 1 ano após a

Txc foi associada a uma redução no tamanho e na função do VE, incidência aumentada de vasculopatia do enxerto cardíaco e redução da sobrevida²⁶.

A hipertrofia de VE, avaliada pela massa do VE, é comum após 1 ano do Txc e é um forte fator prognóstico independente de aumento da mortalidade²⁷. Também avaliamos a massa de VE no nosso estudo, medida no ecocardiograma, porém não encontramos redução na massa, nos pacientes com menor FC

Em relação à segurança, nosso estudo mostrou que a Ivabradina teve que ser descontinuada em dois pacientes, um por tontura sintomática que não melhorou após 15 dias de uso do medicamento e não teve relação com alteração de pressão arterial ou modificação no eletrocardiograma da paciente. O outro paciente evoluiu com fibrilação atrial após 1 ano de uso da medicação e, como a Ivabradina não tem indicação nos pacientes em fibrilação atrial, o medicamento foi interrompido (Tabela 15).

Assim como na maioria dos estudos em Txc, o atual, apesar de ser randomizado, é de centro único e carrega algumas limitações como número pequeno de doentes. Além disso, a avaliação da massa do VE pelo ecocardiograma pode não ser a melhor forma de quantificação, porém foi usado em estudo anterior¹⁷. O seguimento de mínimo 1 ano e máximo de 3 anos pode não ter sido suficiente para mostrar redução de mortalidade ou falência de enxerto com uso da Ivabradina.

Nosso estudo, que foi o primeiro randomizado, foi capaz de demonstrar de forma efetiva a redução da FC já com 3 meses de observação até um seguimento de 36 meses. Porém, diferiu dos outros estudos com relação ao prognóstico, avaliando perda de enxerto e óbitos; aqueles mostram redução destes eventos quando se reduziu a FC, porém não encontramos os mesmos resultados. No que se refere à massa de VE, os estudos avaliados mostraram redução significativa nos pacientes com FC < 90 bpm; porém, nosso estudo não encontrou esse resultado, não mostrando diferença estatística na redução da massa de VE.

Até o momento, não existem estudos randomizados que visam à redução da FC após o Txc. O atual estudo pode servir de base para que

novos estudos randomizados possam avaliar se a redução da FC pode ser uma meta a ser atingida em paciente após o Txc para melhorar a sobrevida destes pacientes.

8 CONCLUSÃO

8 CONCLUSÃO

A Ivabradina foi eficaz na redução da FC com 3, 6 12 e, até, aos 36 meses de seguimento avaliados no estudo, quando comparada ao grupo-controle nos pacientes submetidos a Txc.

09 REFERÊNCIAS

09 REFERÊNCIAS

1. ISHLT: The International Society for Heart & Lung Transplantation [Internet]. 2019 [cited 2019 Feb 7]. Available from: <https://ishltregistries.org/registries/slides.asp>.
2. ABTO. Registro Brasileiro de Transplantes. Dimensionamento dos transplantes no Brasil e em cada estado (2010-2018) [Internet]. Available from: http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2018/Lv_RBT-2018.pdf.
3. Taylor DO, Edwards LB, Boucek MM, Trulock EP, Aurora P, Christie J, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-fourth official adult heart transplant report - 2007. *J Heart Lung Transplant*. 2007 Aug;26(8):769-81.
4. Uretsky BF. Physiology of the transplanted heart. *Cardiovasc Clin*. 1990;20(2):23-56.
5. Sekar B, Critchley WR, Williams SG, Shaw SM. Should we consider heart rate reduction in cardiac transplant recipients? *Clin Cardiol*. 2013 Feb;36(2):68-73.
6. Bengel FM, Ueberfuhr P, Hesse T, Schiepel N, Ziegler SI, Scholz S, et al. Clinical determinants of ventricular sympathetic reinnervation after orthotopic heart transplantation. *Circulation*. 2002 Aug 13;106(7):831-5.
7. De MT, Dae M, Yuen-Green MS, Kumar S, Sudhir K, Keith F, et al. Iodine-123 metaiodobenzylguanidine scintigraphic assessment of the transplanted human heart: evidence for late reinnervation. *J Am Coll Cardiol*. 1995 Mar 15;25(4):927-31.
8. Guertner C, Krause BJ, Klepzig H, Jr., Herrmann G, Lelbach S, Vockert EK, et al. Sympathetic re-innervation after heart transplantation: dual-isotope neurotransmitter scintigraphy, norepinephrine content and histological examination. *Eur J Nucl Med*. 1995 May;22(5):443-52.
9. Yap KS, Gould P, Kalff V, Kaye DM, Esmore D, Kelly MJ. Evaluation of sympathetic re-innervation in heterotopic cardiac transplants by iodine-123-metaiodobenzylguanidine (I-123-MIBG) imaging. *J Heart Lung Transplant*. 2006 Aug;25(8):977-80.

10. Taylor DO, Stehlik J, Edwards LB, Aurora P, Christie JD, Dobbels F, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-sixth Official Adult Heart Transplant Report-2009. *J Heart Lung Transplant*. 2009 Oct;28(10):1007-22.
11. Cimato TR, Jessup M. Recipient selection in cardiac transplantation: contraindications and risk factors for mortality. *J Heart Lung Transplant*. 2002 Nov;21(11):1161-73.
12. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Christie JD, Dipchand AI, et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-first official adult heart transplant report - 2014; focus theme: retransplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2014;33(10):892-901.
13. Engels EA, Pfeiffer RM, Fraumeni JF, Kasiske BL, Israni AK, Snyder JJ, et al. Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients. *JAMA*. 2011;306(17):1891-901.
14. Zhang R, Bobylev D, Stiefel P, Haverich A, Bara C. Lasting reduction of heart transplant tachycardia with ivabradine is effective and well tolerated: results of 48-month study. *Clin Res Cardiol*. 2012 Aug;101(8):631-6.
15. Doesch AO, Ammon K, Konstandin M, Celik S, Kristen A, Frankenstein L, et al. Heart rate reduction for 12 months with ivabradine reduces left ventricular mass in cardiac allograft recipients. *Transplantation*. 2009 Sep 27;88(6):835-41.
16. Anand RG, Reddy MT, Yau CL, Myers L, Amin RR, Stahls PF, et al. Usefulness of heart rate as an independent predictor for survival after heart transplantation. *Am J Cardiol*. 2009 May 1;103(9):1290-4.
17. Castel MA, Roig E, Rios J, Tomas C, Mirabet S, Cardona M, et al. Long-term prognostic value of elevated heart rate one year after heart transplantation. *Int J Cardiol*. 2013 Oct 3;168(3):2003-7.
18. Melero-Ferrer JL, Sanchez-Lazaro IJ, Almenar-Bonet L, Martinez-Dolz L, Buendia-Fuentes F, Portoles-Sanz M, et al. Impact of basal heart rate on long-term prognosis of heart transplant patients. *Transpl Int*. 2013 May;26(5):502-7.
19. Bulário eletrônico - Anvisa. Ministério da Saúde. Disponível em: www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula_pg4.
20. Beckers F, Ramaekers D, Speijer G, Ector H, Vanhaecke J, Verheyden B, et al. Different evolutions in heart rate variability after heart transplantation: 10-year followup. *Transplantation*. 2004;78:1523-1531.

21. Schuler S, Thomas D, Thebken M, Frei U, Wagner T, Warnecke H, et al. Endocrine response to exercise in cardiac transplant patients. *Transplant Proc.* 1987;19(1 PT 3):2506-9.
22. Scott CD, McComb JM, Dark JH. Heart rate and late mortality in cardiac transplant recipients. *Eur Heart J.* 1993 Apr;14(4):530-3.
23. Doesch AO, Celik S, Ehlermann P, Frankenstein L, Zehelein J, Koch A, et al. Heart rate reduction after heart transplantation with beta-blocker versus the selective if channel antagonist ivabradine. *Transplantation.* 2007 Oct 27;84(8):988-96.
24. Barge-Caballero E, Jiménez-López J, Chávez-Leal S, Barge-Caballero G, Paniagua-Martin MJ, Marzoa Rivas R, et al. Prognostic significance of heart rate and its long-term trend in cardiac transplant patients. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2015 Nov;68(11):943-50.
25. Rinivius R, Helmschrott M, Ruhparwar A, Rahm AK, Darche FF, Thomas D, et al. Control of cardiac chronotropic function in patients after heart transplantation: effects of ivabradine and metoprolol succinate on resting heart rate in the denervated heart. *Clin Res Cardiol.* 2018 Feb;107(2):138-47.
26. Liebo M, Newman J, Joshi A, Lowes BD, Peled-Potashnik Y, Basha HI, et al. Elevated heart rate following heart transplantation is associated with increased graft vasculopathy and mortality. *J Card Fail.* 2019 Apr;25(4):249-56.
27. Goodroe R, Bonnema DD, Lunsford S, Anderson P, Ryan-Baille B, Uber W, et al. Severe left ventricular hypertrophy 1 year after transplant predicts mortality in cardiac transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 2007 Feb;26(2):145-51.