

Inibição dos canais funny por Ivabradina como tratamento de Insuficiência Cardíaca Crônica

Aila Cordeiro de Oliveira Thuler¹; 0009-0000-3494-6230

Natália Rivoli Rossi¹; 0000-0003-1707-9651

Rafaela Dünkel Duarte¹; 0000-0003-2690-0202

Natália Aparecida Alves¹; 0009-0009-2088-5508

Kauan de Matos Cardoso¹; 0009-0006-5546-1498

Alice Maria Araújo Dantas de Souza¹; 0009-0006-8460-2608

Lucas Vallim Fonseca Caldeira¹; 0009-0006-7067-3114

Rodrigo Cesar Carvalho Freitas¹; 0000-0002-8882-6960

1 – UniFOA, Centro Universitário de Volta Redonda, Volta Redonda, RJ.

aila.thuler@gmail.com (contato principal)

Resumo: A Insuficiência Cardíaca Crônica (ICC) é uma condição causada por disfunções funcionais ou estruturais dos ventrículos, com duração maior que 3 meses, que reduzem a fração de ejeção e degradam gradativamente a função cardíaca. Em um coração normal, o nó sinoatrial controla o ritmo cardíaco por meio da ativação dos canais funny, no entanto, durante uma ICC, a frequência dos batimentos é elevada, acelerando esse ciclo de forma patológica. Devido à alta incidência e piora rápida do prognóstico, utilizam-se métodos farmacológicos para retardar a progressão da doença. Um deles é a Ivabradina, um inibidor altamente específico dos canais HCN (funny), o qual diminui a frequência cardíaca (FC) sem alterar a contratilidade do coração; característica que reduz o remodelamento e a piora do funcionamento cardíaco. Essa revisão narrativa descritiva visa, portanto, avaliar os efeitos clínicos e funcionais do uso da Ivabradina no manejo da ICC, enfatizando seus benefícios e limitações. Para a realização desse artigo foram utilizados 5 artigos e 3 livros. Durante as buscas, feitas na base de dados do Pubmed, foram selecionados artigos em inglês de 2010 a 2024, sendo incluídas revisões de literatura, livros e publicações em revistas e excluídos casos clínicos e cartas ao leitor. As palavras-chave utilizadas foram “Heart Failure” e “Ivabradine”. Em diferentes estudos, encontraram-se efeitos benéficos do uso da Ivabradina como aumento do tempo de enchimento ventricular, prevenção de arritmias, melhora da tolerância a exercícios físicos e do fluxo regional do coração. No entanto, o remédio não possui influência em mortes súbitas (como influenciam os betabloqueadores) e pode não funcionar em algumas disfunções elétricas. Conclui-se, então, que a Ivabradina apresenta pontos altamente positivos para o tratamento da Insuficiência Cardíaca Crônica, entretanto, também, possui pontos negativos que necessitam ser considerados ao tratar um coração insuficiente. Assim, necessita-se realizar mais estudos a fim de confirmar a eficácia e o uso correto desse fármaco.

Palavras-chave: ivabradina. insuficiência cardíaca. canais disparados por nucleotídeos cíclicos ativados por hiperpolarização.

INTRODUÇÃO

A Insuficiência Cardíaca (IC) é uma condição complexa derivada de qualquer comprometimento estrutural ou funcional do enchimento ou da ejeção ventriculares, sendo comumente a via final de doenças cardiovasculares crônicas como hipertensão, doença arterial coronariana (DAC) e valvulopatias. Esses defeitos no coração prejudicam seu funcionamento e reduzem o débito cardíaco (volume de sangue ejetado por minuto), o que dificulta a saída do sangue para as artérias, exigindo um esforço maior para o bombeamento sanguíneo efetivo. Isso acarreta hipertrofia cardíaca (remodelamento), a qual, em um primeiro momento, compensa essa deficiência na ejeção pela maior concentração de músculos, mas que a longo prazo promove a perda gradativa da função cardíaca pela isquemia da massa muscular formada e consequente perda de força contrátil (Loscalzo et al., 2022).

Por isso, considera-se a IC como uma patologia grave e de alta incidência mundial, afetando aproximadamente 26 milhões de pessoas (Chen e Aronowitz, 2022). Além disso, a sobrevida global após 5 anos do diagnóstico de IC é cerca de 50%, indicando uma baixa expectativa de vida caso a doença não seja descoberta e tratada em seus primeiros estágios (Loscalzo et al., 2022).

Já a insuficiência cardíaca crônica (ICC) descreve pacientes com sintomas e sinais de IC, no entanto, de longa duração. Os principais sintomas dessa condição incluem dispneia, edema periférico, ortopneia e dispneia paroxística noturna. Ainda, essa deficiência cardíaca pode ser classificada de acordo com a fração de ejeção (FE) do ventrículo esquerdo, sendo dividida em dois tipos: IC com fração de ejeção preservada (ICFEP), FE maior ou igual a 50%, e IC com fração de ejeção reduzida (ICFER), FE menor ou igual a 40%, quando há o aparecimento dos sintomas e relevante piora da condição clínica dos pacientes (Chen e Aronowitz, 2022; Loscalzo et al., 2022).

Em um coração saudável, o nó sinusal, composto por células marcapasso, controla o ritmo cardíaco ao gerar potenciais de ação espontâneos mais rápidos que os das outras células cardíacas. Eles surgem a partir de uma despolarização desencadeada por uma hiperpolarização. Na membrana dessas células

cardíacas, há a presença de canais de potássio vazantes e bombas de sódio e potássio, os quais mantêm a membrana hiperpolarizada. Os canais funny, canais de sódio controlados por nucleotídeos cíclicos ativados por hiperpolarização (HCN), permitem a entrada de sódio na célula, gerando a corrente funny/ if (influxo de sódio) e promovendo a despolarização lenta da membrana. Entre os subtipos, o HCN4 é o mais abundante no nó sinusal humano. À medida que o potencial de membrana aumenta, a diferença de potencial (DDP) se torna, cada vez mais, positiva. Ao atingir o Potencial Limiar (-40mV), canais de cálcio dependentes de voltagem são ativados, promovendo o influxo de cálcio e a despolarização mais rápida da membrana. No pico do potencial de ação, os canais de cálcio se inativam e os canais de potássio dependentes de voltagem se abrem, repolarizando a célula e permitindo o retorno ao potencial de repouso, o que reativa os canais HCN e reinicia o ciclo (Katsi et al., 2019; Hall, 2011).

No caso de um coração insuficiente, há uma maior ativação desse processo no nó sinoatrial, uma vez que se necessita de mais contrações cardíacas para compensar o baixo volume de sangue ejetado por minuto (débito cardíaco), ou seja, há um aumento da FC, o qual é inicialmente benéfico. No entanto, a excessiva recorrência propicia o remodelamento cardíaco e isquemia miocárdica. A partir desse contexto, percebe-se a importância da prevenção e tratamento da ICC pelos possíveis danos causados ao bem-estar cardiovascular (Loscalzo et al., 2022; Chaudhary et al., 2016).

Os medicamentos têm se mostrado eficazes na redução da progressão da Insuficiência Cardíaca Crônica. Dentre eles, a Ivabradina destaca-se por retardar o avanço da doença, sem afetar a força de contração cardíaca (diferentemente do que ocorre com os betabloqueadores, fármacos de primeira escolha no tratamento da ICC). A Ivabradina atua bloqueando os canais iônicos HCN presentes no nó sinoatrial de um coração normal, interferindo diretamente na formação da corrente If. Como resultado desse bloqueio, há uma diminuição das despolarizações de membrana, reduzindo os disparos dos potenciais contráteis. Ou seja, esse fármaco opera reduzindo a FC sem afetar o inotropismo (contração) do coração, pois age de maneira altamente seletiva, atuando apenas

nos canais do tecido do marcapasso (Loscalzo et al., 2022; Katsi et al., 2019; Hall, 2011).

Assim, destacam-se os malefícios da permanência de IC e a relevância da adoção de medidas para retardar o avanço da condição, como a utilização de Ivabradina. Esse artigo visa, portanto, realizar uma análise crítica sobre o uso, benefícios terapêuticos e consequências clínicas da Ivabradina na ICC, enfatizando os pontos positivos e negativos.

MÉTODOS

Esse trabalho é uma revisão narrativa descritiva e as buscas para realizá-lo foram feitas na base de dados do site “Pubmed”, sendo selecionados artigos em inglês publicados de 2010 a 2024. As palavras-chave, utilizadas em língua inglesa, foram: “Heart Failure” e “Ivabradine”. Como critérios de inclusão para a pesquisa, foram escolhidas revisões de literatura, livros e publicações em revistas, e excluídos casos clínicos e cartas ao leitor. Os artigos utilizados descreveram sobre o uso da Ivabradina em pacientes com Insuficiência Cardíaca Crônica, apresentando o funcionamento e os efeitos do uso dessa medicação. Além disso, foram utilizados livros que discorriam sobre a fisiologia cardíaca, farmacologia e fisiopatologia da ICC, a fim de compreender de forma mais clara a relevância e ação da Ivabradina no organismo. Por fim, o trabalho não envolveu qualquer pesquisa em seres humanos ou em animais.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

De acordo com os resultados obtidos no presente estudo, foi possível realizar a revisão narrativa descritiva tendo em base cinco artigos científicos e três livros. Na busca, foram encontrados cerca de 271 artigos, sendo selecionados os cinco mais relevantes e mais atuais para abordar a descrição da ação da Ivabradina na Insuficiência Cardíaca Crônica, incluindo os efeitos clínicos do medicamento nessa deficiência cardiológica.

Conforme descrito anteriormente, a Ivabradina é um inibidor dos canais HCN e atua na diminuição da frequência cardíaca. Tal característica é crucial, pois a FC

elevada está associada ao aumento das taxas de morbidade e de mortalidade. Ainda, uma FC alta é um importante preditor do comprometimento funcional cardíaco, independentemente da presença de disfunção sistólica ventricular esquerda ou de Insuficiência Cardíaca. No caso da Ivabradina, ao reduzir a frequência das sístoles, aumenta-se o tempo de enchimento ventricular, o que diminui a demanda de oxigênio nos cardiomiócitos e, consequentemente, reduz o estresse causador do remodelamento cardíaco (Loscalzo et al., 2022; Chaudhary et al., 2016). Ademais, o estudo SHIFT associou o tratamento com esse medicamento a uma diminuição significativa frequência cardíaca; sendo registrada uma queda média de 15 bpm a partir de um valor inicial de 80 bpm, efeito amplamente mantido durante a pesquisa (Swedberg et al., 2010). Além desses benefícios, o fármaco também se relaciona com a diminuição da variabilidade da FC. Assim, evidenciam-se os prejuízos de uma FC elevada e a importância da Ivabradina nesse contexto para retardar a progressão da doença, ao diminuir o remodelamento cardíaco e a oscilação da FC (Loscalzo et al., 2022; Chaudhary et al., 2016).

Como enfatizado anteriormente, a IC está relacionada à taquicardia (FC aumentada), derivada de uma resposta simpática exacerbada. Essa excitação elevada, pode piorar a Insuficiência Cardíaca ao se tornar parte de um ciclo vicioso, em que o trabalho cardíaco excessivo causa o remodelamento, o qual danifica o coração de forma mais intensa, ou seja, a deficiência cardíaca causa ainda mais deficiência cardíaca. Esse processo causa alterações no acoplamento excitação-contração cardíacos (EC). No entanto, a Ivabradina consegue melhorar esse acoplamento EC, rompendo o mecanismo cíclico. Compreende-se, então, que o fármaco diminui possíveis danos gerados pelo ciclo danoso da IC (Loscalzo et al., 2022; Chaudhary et al., 2016).

A Ivabradina, ainda, apresenta outras funcionalidades positivas, como aumento da tolerância ao exercício e melhoria na classificação da IC da New York Heart Association (NYHA) (Chaudhary et al., 2016). Um grande diferencial da Ivabradina é que ela reduz a FC, sem afetar o inotropismo cardíaco, isto é, esse

fármaco, por sua grande especificidade em inibir os canais HCN, diminui a frequência sistólica, mas não decresce a força de contração do coração (efeito recorrente em medicamentos que inibem receptores do sistema simpático). Essa característica é relevante, pois evita que coração precise realizar mais sístoles para “compensar” uma baixa fração de ejeção (FE). Assim, não há necessidade de aumentar o trabalho do coração, o que contribui para a redução do ciclo vicioso da IC e dos danos ao miocárdio. Além disso, testes em animais, constataram que a Ivabradina melhora o fluxo do coração, a função endotelial das artérias renais/ cerebrais e diminui o tamanho do infarto, independentemente da frequência cardíaca. Dessa forma, compreende-se que esse inibidor de canais HCN beneficia o coração mediante a diminuição da FC, mas também de outras maneiras (Katsi et al., 2019; Brunton; Hilal-dandan; Knowlmann, 2018).

A relação com a Ivabradina com as alterações elétricas cardíacas se mostra bem diversa. Estudos apontam que ela não auxilia a progressão da IC em casos de fibrilação atrial ou flutter, pois, nessas condições, há a presença de focos equitópicos e os batimentos não são mais controlados pelo nó sinoatrial (Swedberg et al., 2010). No entanto, a Ivabradina pode prevenir arritmias ao bloquear os canais HCN4, os quais, normalmente, estão suprexpressos na IC. Ainda que contraditório, o inibidor dos canais HCN pode causar fibrilação atrial, pela presença de polimorfismos genéticos nos receptores HCN4 que ampliam o efeito da Ivabradina, inibindo excessivamente o disparo dos potenciais e propiciando a formação de focos não sinusais. Assim, nota-se as diversas relações de arritmias com a Ivabradina, sendo necessários mais estudos para confirmar o seu uso propicia mais danos ou vantagens no tratamento da ICC (Loscalzo et al., 2022; Chaudhary et al., 2016).

Apesar de todos os benefícios apresentados pela Ivabradina, ela não auxilia na morte súbita cardíaca (característica presente em outros fármacos usados na ICC). Os betabloqueadores (BB), medicamentos padrão ouro no tratamento da IC, possuem essa característica e, assim como a Ivabradina, são eficazes na diminuição da FC, na prevenção do remodelamento ventricular e na melhora da

função endotelial. Entretanto, por agir inibindo receptores beta adrenérgicos, eles reduzem a força contrátil do coração (lusitropia negativa) e o tempo de perfusão diastólico, podendo favorecer os distúrbios do ritmo cardíaco e a progressão da IC (Katsi et al., 2019; Swedberg et al., 2010). Mesmo com esses malefícios, os BB seguem sendo amplamente utilizados e são priorizados mediante a Ivabradina. Percebe-se isso nas recomendações terapêuticas, em que o uso da Ivabradina é indicado para pacientes com ICFER que já estão na dose máxima de betabloqueadores ou são incapazes de tolerá-los, ou seja, os inibidores dos canais HCN são comumente utilizados combinados com os betabloqueadores. Além desses, fármacos como inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), diuréticos (Espironolactona), inibidores do cotransportador sódio-glicose (SGLT2) e digitálicos (Digoxina) são utilizados no tratamento da ICC e seu uso deve ser avaliado conforme a condição clínica do paciente. Assim, apesar de haver uma variedade medicamentosa e de não ser a mais utilizada, a Ivabradina demonstra-se como uma opção viável para o tratamento da ICC, visto os seus efeitos no organismo, e é comumente utilizada em combinação com os BB (Loscalzo et al., 2022; Dodd e Lampert, 2018).

Portanto, a Ivabradina é um medicamento específico inibidor os canais HCN que, apesar de não apresentar auxílio na morte súbita, possui diversos benefícios para a função cardíaca, como redução da FC, de arritmias e do remodelamento cardíaco sem causar efeito inotrópico negativo.

CONCLUSÕES

A Ivabradina, importante bloqueador dos canais HCN, é um dos fármacos utilizados para tratar a Insuficiência Cardíaca Crônica com fração de ejeção reduzida, geralmente associada a betabloqueadores. A característica de bloqueio dos canais HCN, torna seu efeito altamente específico e propicia a redução da frequência cardíaca sem alterações na contratilidade cardíaca. Ainda, essa queda da FC reduz o remodelamento cardíaco, o que retarda a progressão da IC. Além disso, a Ivabradina melhora a tolerância ao exercício, o fluxo regional do coração e aumenta o tempo de enchimento ventricular. No

entanto, não influencia a morte súbita e possui relações tanto positivas quando negativas em relação a arritmias. Conclui-se, portanto, que a Ivabradina possui indicação apropriada, oferecendo benefícios terapêuticos que podem complementar o tratamento da ICC. Entretanto, são necessárias mais pesquisas para comprovar sua efetividade e identificar possíveis efeitos colaterais que possam comprometer seu papel no manejo da Insuficiência Cardíaca.

REFERÊNCIAS

BRUNTON, L. L.; HILAL-DANDAN, R.; KNOLLMANN, B. C. **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman e Gilman**. 13 ed. Porto Alegre: Artmed, 2018. 1756 p., (v. 1). Bibliografia: 617-667. ISBN: 978-85-8055-615-5.

CHAUDHARY, R. et al. Ivabradine: Heart failure and beyond. **Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics**, v. 21, n. 4, p. 335-343, nov. 2016. DOI: <https://doi.org/10.1177/1074248415624157>. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/epub/10.1177/1074248415624157>. Acesso em: 17 agosto 2024.

CHEN, J.; ARONOWITZ, P. Congestive Heart Failure. **Medical Clinics of North America**, v. 103, n. 3, p. 447-458, mai. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2021.12.002>. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0025712521001760?fr=RR-2&ref=pdf_download&rr=8c6b5f9a4bc3ca8f. Acesso em: 10 setembro 2024.

DODD, K; LAMPERT, B. C. The Use and Indication of Ivabradine in Heart Failure. **Heart Failure Clinics**, v. 14, n. 4, p. 493-500, out. 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2018.06.001>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1551713618300515?via%3Dihub>. Acesso em: 17 agosto 2024.

HALL, J. E. **Guyton & Hall Tratado de Fisiologia Médica**. 12 ed. São Paulo: Elsevier, 2011. 1151 p., (v. 1). Bibliografia: p. 121-277. ISBN: 978-85-352-4980-4.

KATSI, V. et al. Ivabradine and metoprolol in fixed dose combination: When, why and how to use it. **Pharmacological Research**. n. 146, p. 1-7, ago. 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104279>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1043661818313756?via%3Dihub>. Acesso em: 18 agosto 2024.

LOSCALZO, J. et al. **Medicina Interna de Harrison**. 21 ed. Porto Alegre: Artmed, 2022. 4262 p., (v. 1 e 2), Bibliografia: p. 1930-1940. ISBN: 978-65-5804-023-1.

SWEDBERG, K. et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. **The Lancet**, v. 376, n. 9744, p. 875-885, set. 2010. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(10\)61198-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(10)61198-1). Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(10\)61198-1/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(10)61198-1/abstract). Acesso em: 17 agosto 2024.