

# Angina Estável: Abordagem por um novo fármaco – Ivabradina

Ponto de  
Vista

Stable Angina: A new drug approach - Ivabradine

Cesar Cardoso de Oliveira, Luís Machado César, Jorge Pinto Ribeiro, Antônio Carlos Chagas,  
Otávio Rizzi Coelho, Dikran Armaganijan, Maurício Wajngarten

Instituto Nacional de Cardiologia Laranjeiras, InCor (SP), Universidade Federal do Rio Grande do Sul,  
UNICAMP, Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (SP)

O tratamento atual da doença coronariana crônica – angina estável, envolve o uso de medicamentos com ação hemodinâmica, como os nitratos, os betabloqueadores (BB) e os bloqueadores dos canais de cálcio (BCC). O presente artigo apresenta a Ivabradina, um novo medicamento para a abordagem da angina estável, revisa o seu modo de ação e os resultados da literatura médica recente.

**Palavras-chave:** Angina, Angina estável, Ivabradina, Atenolol, Canal  $I_f$ , Canal “funny”

The current treatment of chronic coronary disease – stable angina, involves the use of hemodynamic drug therapy, such as nitrates, betablockers (BB), and calcium channel blockers. This article presents Ivabradine, a novel drug for the treatment of stable angina, examines its action and the findings from recent medical literature.

**Key words:** Angina, Stable angina, Ivabradine, Atenolol,  $I_f$  channel, “Funny” channel

O largo espectro da doença arterial coronariana (DAC) abrange da isquemia silenciosa até a morte súbita, passando pela angina estável, pela angina instável e pelo infarto do miocárdio. Todas estas figuras do espectro têm, habitualmente, como substrato causador dos sintomas, a obstrução coronariana total ou parcial.

Em relação à angina estável, observa-se uma lesão que reduz, parcialmente, a luz do vaso, levando a um fluxo fixo do sangue arterial, independente da necessidade miocárdica; por exemplo, ao correr para pegar uma condução ou durante a atividade sexual, não há aumento da oxigenação para a região do miocárdio irrigada pela artéria parcialmente obstruída, acarretando angina de peito ou uma de suas variáveis.

A ocorrência de isquemia miocárdica e, conseqüentemente, do aparecimento de angina de peito, é o resultado do aumento do gasto de energia pelo músculo cardíaco, sem a necessária suplementação de oxigênio ( $O_2$ ), ou seja, houve um

aumento do consumo de energia, mas a oferta de  $O_2$  é fixa devido à lesão coronariana.

A terapia “hemodinâmica”, baseada em nitratos, betabloqueadores (BB) e bloqueadores dos canais de cálcio (BCC), tem sido utilizada há vários anos com bons resultados, entretanto, alguns pacientes não toleram os nitratos e/ou têm contra-indicações para a utilização dos BB, como: fadiga, disfunção sexual, depressão, extremidades frias, distúrbios gastrintestinais, broncoespasmo e bloqueios atrioventriculares.

Em dezembro de 2005, foi publicado no *European Heart Journal*<sup>1</sup> um estudo comparativo de eficácia entre o atenolol e uma nova substância, a ivabradina, conduzido pelo Dr. Jean Claude Tardif. Esta nova substância foi capaz de reduzir a frequência cardíaca e, portanto, o gasto energético do miocárdio, sem provocar depressão do miocárdio, levando à diminuição da isquemia. Visando medir a equivalência entre estes agentes, 939 pacientes, com angina estável há mais de 3 meses

Endereço para correspondência: cesarc@rio.com.br

Cesar Cardoso de Oliveira | Av. Nossa Senhora de Copacabana, 680 / Loja G | Copacabana, Rio de Janeiro - RJ | 22050-000

Recebido em: 21/05/2006 | Aceito em: 21/06/2006

do início do estudo, foram randomizados para receber ivabradina 5mg duas vezes por dia ou atenolol 50mg uma vez ao dia por 4 semanas; depois, mais 12 semanas de ivabradina 7,5mg ou 10mg duas vezes por dia versus 100mg de atenolol uma vez por dia.

Submetidos a teste ergométrico na randomização ( $M_0$ ) e após 4 ( $M_1$ ) e 6 ( $M_2$ ) semanas de terapia, observou-se um aumento no tempo de duração do exercício (TED) no grupo que recebeu ivabradina comparado com o que recebeu atenolol. **Os autores concluíram que a ivabradina é tão efetiva quanto o atenolol em pacientes com angina estável.**

Para se conhecer melhor a ação desse medicamento, vale a pena recordar alguns conceitos da fisiologia ligada ao estímulo cardíaco, principalmente, do nó sinusal.

### Corrente $I_f$ e o controle da frequência cardíaca

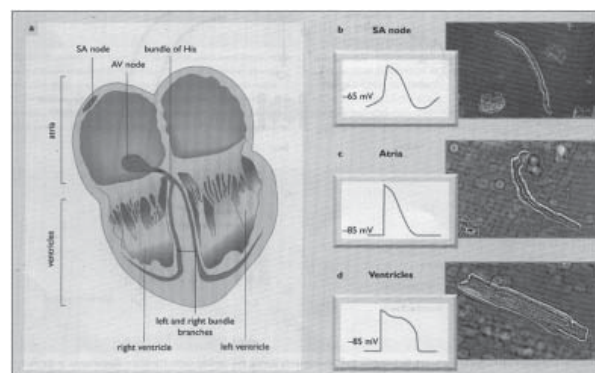
O entendimento dos mecanismos que geram a despolarização espontânea da membrana celular de células cardíacas, seja das células do nó sinusal ou daquelas que podem ter esta capacidade, como as células das fibras de Purkinje no feixe de His, torna-se importante, pois é a despolarização espontânea durante a fase 4 do potencial de ação que permite que essas células tenham a capacidade de determinar um batimento cardíaco, ou seja, funcionando como um marca-passo natural do coração. Além disso, é por essa via que o sistema nervoso autônomo atua na regulação da FC<sup>2</sup>. Já se sabia da existência de uma corrente iônica de despolarização nas células das fibras de Purkinje, mas esta foi erroneamente considerada como uma corrente pura de  $K^+$ ,<sup>3</sup> e que deixava de existir durante todo o tempo do potencial de ação, voltando a estar ativa no momento do menor potencial de membrana, na fase 4. Quando se descobriu a corrente  $I_f$ , no nó sinusal, houve dúvidas sobre a presença de duas diferentes correntes responsáveis pela mesma capacidade de possibilitar a existência de um marca-passo natural no coração. Em 1981 as dúvidas se resolveram e foi demonstrado que ambas as correntes eram iguais<sup>4,5</sup>. Assim, entendeu-se a capacidade da geração espontânea da despolarização da membrana das células cardíacas e, desde então, estuda-se esta corrente com o interesse de se verificar seus componentes iônicos, cinéticos e de modulação<sup>6</sup>.

Com a biologia molecular, foi possível identificar subunidades moleculares que compõem as proteínas, que são os canais por onde passam os

íons desta corrente, permitindo novas avaliações através da clonagem destas subunidades. Foi quando se descreveu uma nova classe de canais iônicos, podendo-se clonar a família dos nucleotídeos cíclicos de entrada (HCN) ativados na hiperpolarização<sup>7,8,9</sup>. Esta nova família é formada por quatro isoformas que estão distribuídas pelas várias células cardíacas e também nas células neurais (incluídas as células da retina), sendo que essas últimas são responsáveis pelo controle da excitabilidade neuronal<sup>10</sup>. Como as correntes de sódio são mais importantes na fase I da despolarização celular, o fato de haver uma corrente deste tipo na fase IV e que é ativada durante a hiperpolarização da membrana celular, fez com que ela fosse chamada de *funny*. E assim passou a ser conhecida como  $I_f$ , I de corrente e *f* de *funny*. Exceto pelo interesse dos eletrofisiologistas, essa corrente não era conhecida da maioria dos cardiologistas, até que se conseguiu um fármaco que podia bloqueá-la, suficientemente seguro e eficaz em humanos, tendo ultrapassado a fase II de estudos clínicos. Assim, é interessante rever os mecanismos eletrofisiológicos da despolarização celular para se entender o funcionamento da corrente  $I_f$ , como se pode bloqueá-la e o que já há de estudos com este bloqueio.

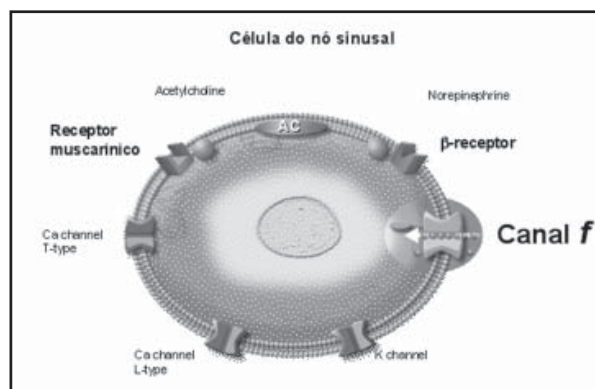
### A corrente $I_f$

A despolarização celular do nó sinusal é voltagem dependente, acontecendo na fase I da despolarização da membrana ao atingir o limiar de despolarização, por volta de -60mV, momento em que se abrem os canais de cálcio (Figura 1). Durante este processo também se abrem os canais de sódio, que são ativados em níveis de potenciais bem mais próximos de zero, diferentemente dos canais de sódio das células de Purkinje, que se ativam em níveis bem baixos (entre -90mV e -70mV) e deflagram a rápida fase I de despolarização dessas



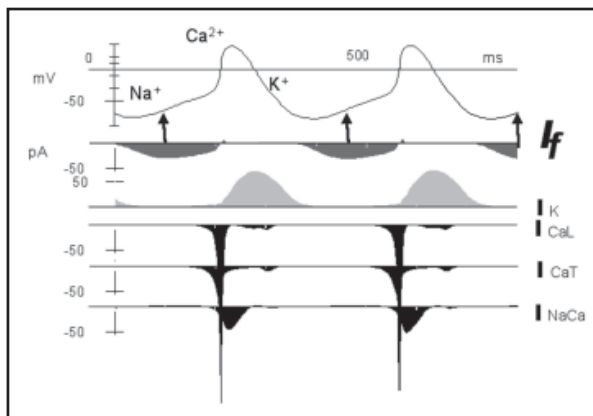
**Figura 1**  
Potencial de ação do nó sinusal

células. As fases II e III da repolarização são de ativação de vários canais, basicamente com a entrada de potássio para o interior da célula e a saída de sódio e cálcio para o exterior da célula, fazendo com que o potencial de membrana celular retorne ao seu gradiente eletroquímico de repouso. Na fase IV, acontece uma progressiva e lenta despolarização da célula até atingir o limiar a partir do qual os canais de cálcio novamente se ativam e a despolarização acontece. É a corrente  $I_f$ , dependente de canais iônicos com correntes de sódio e potássio, a responsável por este evento espontâneo da despolarização da membrana (Figura 2a e b). Claro que essa corrente sofre a ação de vários estímulos que atuam nesses vários canais iônicos, como o sistema simpático e o sistema parassimpático (Figura 3). Assim, a estimulação de receptores beta-<sub>1</sub> aumenta a intensidade da corrente  $I_f$ , enquanto a estimulação vasovagal, através dos terminais colinérgicos muscarínicos, a diminui.<sup>7</sup> Esta corrente, diferentemente das outras conhecidas, ativa-se a partir de -40mV a -50mV e atinge o máximo de ativação entre -100mV e -110mV, sendo uma corrente de entrada de íons para dentro da célula. Sua ativação acontece de forma lenta na hiperpolarização da membrana (fase IV), sendo que

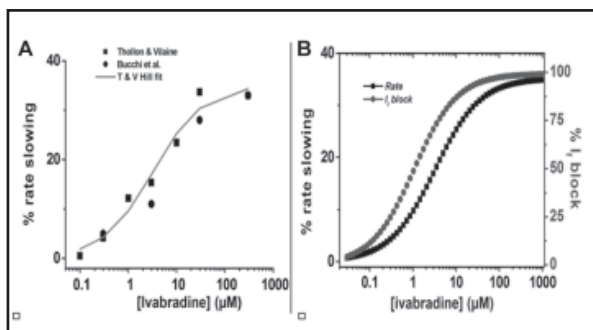


**Figura 3**  
Nó Sinusal: o marca-passo cardíaco. Ação dos sistemas simpático e parassimpático no nó sinusal

sua velocidade de fluxo iônico aumenta quanto mais negativa for a diferença de potencial da membrana. A constante de tempo dessa corrente é de 1,0 segundo aos -55mV, ficando mais curta em 0,5s aos -75mV, desativando-se rapidamente após a despolarização da membrana, entre +15mV e +30mV, no momento do *plateau* do potencial de ação (Figura 2b). Várias interferências no funcionamento dessa corrente já foram descritas, sendo as mais importantes: 1) a modulação que o sistema simpático tem sobre o comportamento dessa corrente, alterando a velocidade do seu fluxo e, portanto, modificando a frequência de despolarização da membrana celular (Figura 3)<sup>8,11</sup>; 2) o bloqueio dos canais responsáveis pela  $I_f$  altera a velocidade de despolarização diastólica espontânea da membrana celular.



**Figura 2a**  
Automatismo sinusal e correntes iônicas  
Fonte: DiFrancesco and Camm. *Drugs*. 2004;64:1757-765.



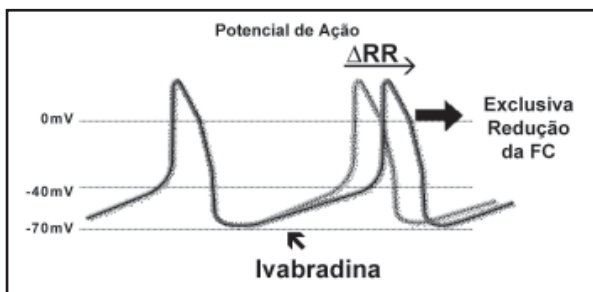
**Figura 2b**  
Papel dos canais  $I_f$  na regulação da frequência cardíaca  
Relação entre a atividade marca-passo e a sensibilidade dos canais  $I_f$  à ivabradina

### Bloqueio da corrente $I_f$

A existência de uma corrente iônica implica na presença de canais de passagem para íons na membrana celular. O bloqueio desses canais responsáveis pela corrente  $I_f$  foi demonstrado em modelos animais com células do nó sinusal de coelhos<sup>12,13,14</sup>. A intensidade deste bloqueio e, portanto, a capacidade de diminuir a frequência de despolarização da membrana, varia com o potencial de membrana. Especificamente com a zetabradina<sup>12</sup>, um bloqueador razoavelmente específico da corrente  $I_f$ , o bloqueio é maior em voltagens mais negativas, exatamente quando é maior a corrente de influxo de íons, fazendo com que a capacidade de redução da frequência seja maior quando esta é maior e vice-versa. Também está demonstrado que este bloqueio acontece somente quando os canais estão abertos. Este agente diminui a frequência de despolarização do nó sinusal e, portanto, é redutor da FC.

## Ivabradina

Esta molécula, um derivado benzocicloalcano, tem uma especificidade muito grande para bloquear a corrente  $I_f$  e exerce intensamente a ação de reduzir a FC isoladamente<sup>15</sup> (Figura 4). É muito mais seletiva do que a zetabradina e outros bloqueadores da corrente  $I_f$ , necessitando de muito menor concentração na solução para exercer o seu efeito<sup>13,14,16</sup>. Tal qual a zetabradina, a ivabradina age na parte interna da membrana<sup>15</sup> e requer que os canais estejam abertos para poder atuar. Em voltagens próximas a zero, quando os canais estão fechados, não se observa nenhuma ação deste fármaco. Também se verificou, experimentalmente, que a ação é muito maior quando há correntes de dentro para fora da célula, sendo discreta a ação quando há correntes de fora para dentro. Com esta demonstração, fica evidente que o bloqueio que a ivabradina promove não é só dependente de voltagem ou do estado de abertura do canal.



**Figura 4**  
Ivabradina: inibição seletiva pela frequência  $I_f$ . Redução da frequência cardíaca pela ivabradina

O efeito da ivabradina despertou interesse para o seu uso em humanos, pois a redução da FC é objetivo maior em algumas situações, especialmente na doença coronariana, por ser ela a determinante principal do consumo de oxigênio pelo miocárdio. Além disso, a possibilidade de proteção cardiovascular pela redução da FC também trouxe perspectivas para a sua utilização, principalmente, por não apresentar nenhum efeito inotrópico nem qualquer outro efeito sistêmico hemodinâmico, diferentemente dos betabloqueadores. Por outro lado, o seu efeito permanece mesmo em situações de estimulação adrenérgica, embora não exerça nenhuma ação em receptores betaadrenérgicos. Em modelos de experimentação, com células isoladas de átrio de ratos, a capacidade de redução da FC foi de até -34%. Em coelhos, essa redução ficou na faixa de -24%. Nestes estudos não se verificou praticamente nenhuma variação nem no tempo de duração e nem na amplitude do potencial de ação da membrana celular. Considerando os achados avaliados em células de Purkinje e no nó sinusal,

todos corroboram a inexistência de qualquer efeito do tipo bloqueio dos canais de cálcio, pela ivabradina. Além disso, em modelos experimentais, utilizando-se cachorros caminhando em esteira, não há interferência da ivabradina sobre o aumento natural do débito cardíaco e da contratilidade durante exercício, e nem há alteração da capacidade de vasodilatação coronariana, ao contrário do propranolol utilizado como comparação nesses experimentos<sup>17</sup>. Tendo em vista esses resultados, desenvolveu-se um programa clínico de avaliação deste fármaco em humanos, dentro do rigor necessário em estudos para qualquer novo medicamento, na atualidade.

## Estudos Clínicos na Angina Estável

Após estudos de fase I,<sup>18</sup> um grande estudo de fase II foi desenvolvido e confirmou o efeito da ivabradina na redução da FC, tanto em repouso quanto durante exercício<sup>19</sup>. Nesse estudo, foram avaliados 360 pacientes com angina do peito estável, com comprovação de doença coronariana, randomizados de maneira duplo-cego<sup>20</sup> e comparando ivabradina em várias dosagens (2,5mg, 5mg e 10mg duas vezes ao dia) com o placebo. O objetivo principal do estudo foi avaliar, pelo teste de esforço em esteira, o tempo de início da depressão do segmento ST no eletrocardiograma (ECG) e o tempo para ocorrer angina limitante no momento do "vale", ou seja, o momento de menor ação do fármaco 12 horas após a tomada. Como objetivos secundários, foram feitas avaliações da FC e do duplo produto, ambas em repouso e nos momentos de valores máximos durante o exercício, bem como os dados do ECG 4 horas após a dose da medicação e a frequência de angina e do consumo de nitrato sublingual. O delineamento do estudo foi de 2 semanas de tratamento em um dos quatro grupos referidos e, depois, de forma aberta, por mais dois a três meses de seguimento todos receberam ivabradina na dose de 10mg duas vezes ao dia. A segurança foi avaliada por exames laboratoriais de rotina, pela frequência de ocorrência de eventos adversos e pelos sinais vitais, além da análise do ECG de 24 horas pelo sistema Holter. Houve aumento expressivo no tempo para o aparecimento da depressão do segmento ST com a ivabradina: de 44s e 46s, para a dose de 5mg e 10mg duas vezes ao dia, respectivamente, contra 9s do grupo placebo ( $p < 0,005$ ) nas duas semanas de tratamento. O efeito da dose também foi significativo ( $p = 0,005$ ), e a dose de 2,5mg não foi diferente do grupo-placebo. Na análise da fase estendida de 2 a 3 meses, aqueles que estavam no grupo-placebo inicialmente tiveram também expressiva redução do número de angina e na isquemia e aumento do tempo de angina

limitante com  $p < 0,001$ . Os benefícios observados tiveram relação com o grau de redução na FC proporcionado pela ivabradina. Além disso, o perfil de tolerabilidade foi bom, sendo que o único evento adverso de maior importância foi a alteração visual informada por até 27% dos pacientes em uso de ivabradina somente na dose de 10mg duas vezes ao dia, na maioria das vezes descrita como discreta e passageira e como sendo uma variação na intensidade de percepção da luz.

Atualmente está em desenvolvimento um estudo para avaliar a eficácia e a segurança do uso da ivabradina em pacientes já em uso de terapêutica de base com atenolol, e um outro com o intuito de avaliar o impacto da redução da FC em pacientes com insuficiência cardíaca decorrente de doença isquêmica do coração ou por cardiomiopatia dilatada, para testar se a redução a mais da FC pode levar a benefícios quanto a eventos cardiovasculares e morte.

Com todas essas informações e sabendo do número razoavelmente expressivo de indivíduos que apresentam intolerância ao uso dos betabloqueadores, bem como intolerância ao uso de antagonistas de cálcio que reduzem a FC, tais como obstipação intestinal, edema de membros inferiores e hipotensão entre outros, a ivabradina é uma opção bastante atrativa para ser usada como antianginoso, especialmente por proporcionar uma redução da FC sem efeitos hemodinâmicos e com um perfil de tolerabilidade muito bom.

## Referências

1. Tardif JC, Ford I, Tendera M, et al. for the INITIATIVE Investigators. Efficacy of ivabradine, a new selective  $I_f$  inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J*. 2005;26:2529-536.
2. Brown HF, DiFrancesco D, Noble SJ. How does adrenaline accelerate the heart? *Nature*. 1979;280:235-36.
3. Noble D, Tsie RW. The kinetics and rectifier properties of the slow potassium current in calf Purkinje fibres. *J Physiol*. 1968;195:185-214.
4. DiFrancesco D. A new interpretation of the pacemaker current in calf Purkinje fibres. *J Physiol*. 1981;314:359-76.
5. DiFrancesco D. A study of the ionic nature of pacemaker current in calf Purkinje fibres. *J Physiol*. 1981;314:377-93.
6. DiFrancesco D. The cardiac hyperpolarizing-activated current,  $I_f$ . Origins and developments. *Prog Biophys Mol Biol*. 1985;46:163-83.
7. Biel M, Ludwig A, Zong X, et al. Hyperpolarization-activated cation channels: a multi-gene family. *Rev Physiol Biochem Pharmacol*. 1999;136:165-81.
8. Kaupp UB, Seifert R. Molecular diversity of pacemaker ion channels. *Ann Rev Physiol*. 2001;63:235-57.
9. Accili EA, Proenza C, Baruscotti M, et al. From funny current to HCN channels: 20 years of excitement. *N Physiol Sci*. 2002;17:32-37.
10. Pape HC. Q<sub>er</sub> current and pacemaker. The hyperpolarization-activated cation current in neurons. *Ann Rev Physiol*. 1996;58:299-327.
11. DiFrancesco D, Ferroni A, Mazzanti M, et al. Properties of the hyperpolarizing-activated current ( $I_f$ ) in cells isolated from the rabbit sino-atrial node. *J Physiol*. 1986;377:61-88.
12. DiFrancesco D. Block and activation of the pace-maker channel in calf Purkinje fibres: effects of potassium, caesium and rubidium. *J Physiol*. 1982;329:485-507.
13. DiFrancesco D. Some properties of the UL-FS 49 block of the hyperpolarization-activated current ( $I_f$ ) in sino-atrial node myocytes. *Pflugers Arch*. 1994;427:64-70.
14. Gardiner SM, Kemp PA, March JE, et al. Acute and chronic cardiac and regional haemodynamic effects of the novel bradycardic agent, S6257, in conscious rats. *Br J Pharmacol*. 1995;115:579-86.
15. Monnet X, Chaleh B, Colin P, et al. Effects of heart rate reduction with ivabradine on exercise-induced myocardial ischemia and stunning. *J Pharmacol Exp Ther*. 2001;299:1133-139.
16. Bois P, Bescon J, Renaudon B, et al. Mode of action of bradycardic agent, S 16257, on ions currents of rabbit sino-atrial node cells. *Br J Pharmacol*. 1996;118:1051-1057.
17. Simon L, Gheleh B, Puybasset L, et al. Coronary and hemodynamic effects of S 16257, a new bradycardic agent, in resting and exercising conscious dogs. *J Pharmacol Exp Ther*. 1995;275:659-66.
18. Ragueneau I, Laveille C, Jochemsen R, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the effects of ivabradine, a direct sinus node inhibitor, on heart rate in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther*. 1998;64:192-203.
19. Borer SS, Fox K, Jaillon P, et al. for the Ivabradine Investigators Group. Antianginal and antiischemic effects of ivabradine, an  $I_f$  inhibitor, in stable angina. A randomized, double-blind, multicentered, placebo-controlled trial. *Circulation*. 2003;107:817-23.
20. Ruzyllo W, Ford I, Tendera M, et al. On behalf of the study investigators. Antianginal and antiischemic effects of the  $I_f$  current inhibitor ivabradine compared to amlodipine as monotherapies in patients with chronic stable angina. Randomised, controlled, double-blind trial. *Eur Heart J*. 2004;25(suppl):138.