

Tratamento Personalizado para Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida: Ivabradina, Nitrato/Hidralazina e Digoxina - Revisão Sistemática e Metanálise

Personalized Treatment of Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: Ivabradine, Nitrate/Hydralazine, and Digoxin – A Systematic Review and Meta-Analysis

Ivna Girard Cunha Vieira Lima¹  e Edimar Alcides Bocchi¹ 

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP),¹ São Paulo, SP – Brasil

Introdução

Nos últimos 30 anos, o tratamento da insuficiência cardíaca crônica com fração de ejeção reduzida (ICFER) evoluiu consideravelmente. Devido a esses avanços, houve uma redução significativa na mortalidade ao longo do tempo e na taxa de hospitalização por insuficiência cardíaca crônica (ICC).¹

O bloqueio neuro-hormonal se tornou uma peça-chave no tratamento da ICC; no entanto, com o surgimento de novas terapias, como os inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (iSGLT2), inibidores da neprilisina, ressinchronizadores e novos procedimentos, o número de opções disponíveis de tratamentos adicionais à terapia padrão aumentou consideravelmente. Porém, sabe-se que, historicamente, a iniciação de medicamentos que reduzem os desfechos na ICC é recomendada conforme a publicação dos estudos clínicos de eficácia. Atualmente, diante de várias opções, surgiu a seguinte pergunta clínica: é possível personalizar o tratamento adicional a partir das características clínicas do paciente? Esta metanálise visa a identificar populações de interesse nas quais os medicamentos poderiam ter um efeito benéfico incremental com a introdução dos remédios ivabradina, hidralazina e nitrato e digoxina.

Métodos

Este estudo teve como objetivo identificar, avaliar e resumir sistematicamente as evidências disponíveis de estudos clínicos randomizados (ECRs) dos medicamentos ivabradina, hidralazina/dinitrato de isossorbida e digoxina em pacientes adultos com ICFER quando comparados ao placebo ou à terapia medicamentosa otimizada em relação aos desfechos de mortalidade total, mortalidade cardiovascular e hospitalização por insuficiência cardíaca

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca; Hidralazina; Nitratos; Digoxina.

Correspondência: Ivna Girard Cunha Vieira Lima •

Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 44. CEP 05403-900, Cerqueira César, São Paulo, SP - Brasil

E-mail: ivna_cunha@hotmail.com

Artigo recebido em 21/01/2022, revisado em 01/02/2022, aceito em 16/02/2022.

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20220008>

(IC), conforme determinado pela *Core Outcomes Measures in Effectiveness Trials*. Foram buscadas populações de interesse nas quais essas drogas parecem ser mais efetivas.

Critérios de inclusão

- Adultos com mais de 18 anos.
- Paciente com ICFER de qualquer etiologia.
- ECRs.
- Subanálises de ECRs.
- Data da publicação a partir de 2012, devido à publicação dos estudos de efetividade da droga de interesse ivabradina.
- Os estudos originais não obedecem ao critério de ano de realização do estudo.

Critérios de exclusão

- Pacientes com IC com fração de ejeção preservada aguda ou crônica descompensada.
- População pediátrica com menos de 18 anos.
- Estudos clínicos observacionais, relatos de casos ou protocolos pré-publicados.
- Data de publicação antes de 2012, para os trabalhos *post-hoc*.

Busca e fontes de informação

Foram realizadas buscas nas bases de dados PubMed (MEDLINE) e Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) através de termos do Medical Subject Headings (MeSH) e Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) para cada droga de interesse. A escolha dos trabalhos incluídos nesta revisão foi analisada por pares. A preferência de escolha foi por domínios de pesquisas. Os termos buscados foram:

• Ivabradina – Onde foram usados (“Heart Failure”[Mesh]) AND “Ivabradine”[Mesh]; em português: “insuficiência cardíaca” AND ivabradina.

• Hidralazina e Nitrato – Onde foram usados (“isosorbide-hydralazine combination”[Mesh]) AND “Heart Failure”[Mesh]; em português: “insuficiência cardíaca” AND hidralazina AND isossorbida.

• Digoxina – Onde foram usados (“Digoxin”[Mesh]) AND “Heart Failure”[Mesh]; em português: “insuficiência cardíaca” AND digoxina.

Apenas trabalhos em inglês e português foram incluídos na pesquisa. A busca por duplicatas foi realizada

inicialmente para remover trabalhos presentes nas duas bases de dados. Os dados serão reportados separadamente para cada droga de interesse. O estudo original de cada droga foi adicionado na revisão para comparação dos riscos relativos; a busca foi realizada através dos operadores booleanos “OR” e “AND”.

Processo de coleta de dados

A coleta de dados foi realizada através da seleção de estudos que contemplassem subgrupos de interesse para a identificação de populações nas quais o tratamento pudesse ter um desempenho diferente daquele do trabalho inicial. As informações de interesse retiradas de cada trabalho foram reportadas e armazenadas através de tabelas.

Risco de viés em cada estudo

Uma limitação das revisões sistemáticas está relacionada ao risco de viés dos estudos selecionados. Nesta metanálise, todos os estudos foram analisados através do instrumento de risco de viés da Cochrane (*risk of bias tool*). Os critérios utilizados foram: análise de viés de seleção, análise quanto ao cegamento, análise de desempenho, viés de detecção, avaliação de dados incompletos e viés de relato.

Medidas de resumo e síntese dos dados

Para esta metanálise, usamos como diretriz o manual da Cochrane para revisões sistemáticas das intervenções. Para os desfechos dicotômicos, os resultados foram expressos como *odds ratio* (OR) e os respectivos intervalos de confiança de 95% (IC95%). Para os desfechos contínuos, foram descritos dados agrupados com a diferença média ponderada e IC95%. A heterogeneidade dos resultados entre os estudos foi avaliada através do teste do qui-quadrado padrão, com significância definida em $p < 0,10$, e da estatística I^2 , com significância fixada em $I^2 > 50\%$. Utilizou-se o modelo de efeitos aleatórios de Mantel-Haenszel para a análise estatística devido à ampla variabilidade clínica e populacional dos estudos. O viés de publicação foi avaliado pelo gráfico do funil. Todas as análises foram realizadas no *software* Revman versão 5.0 (Cochrane Collaboration, Oxford, Reino Unido). Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. Para avaliar o efeito do caráter metodológico dos estudos sobre os resultados desta metanálise, o peso (*weight*) dos componentes dessas características em nossa metanálise foi avaliado pela análise de sensibilidade.

Resultados

Análise qualitativa

Os estudos selecionados para a avaliação das populações de interesse foram, em sua maioria, identificados durante a busca por tratamentos com ivabradina. Para esse medicamento, todos os estudos selecionados eram análises *post-hoc* do estudo original SHIFT.

A busca resultou em 207 estudos, aos quais foram adicionados outros 37 estudos retirados da BVS. Um total de 131 duplicatas foram removidas. Após a leitura dos títulos, 99 artigos foram selecionados para *screening*, dos quais 70 foram excluídos após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão. Em seguida, foi realizada a leitura completa dos 29 artigos restantes, resultando na classificação e inclusão de nove artigos para análise quantitativa e qualitativa, conforme demonstrado na Figura 1.

A busca por estudos com digoxina resultou em 31 artigos. Após a leitura dos resumos, 16 artigos foram selecionados para *screening*, dos quais seis foram excluídos após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão. Após a leitura completa dos 10 artigos restantes, três foram classificados e incluídos para análise quantitativa.

Foram encontrados 16 estudos que abordavam a combinação hidralazina/nitrato. Após a leitura do título, 12 artigos foram selecionados para *screening*, dos quais nove foram excluídos após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão. Dos três artigos restantes, dois foram classificados e incluídos para análise quantitativa após a leitura completa.

Características dos estudos

Nas Tabelas 1 e 2, estão apresentadas as características resumidas dos estudos incluídos. Os critérios avaliados foram os seguintes: tamanho amostral, porcentagem de pacientes do gênero masculino, critérios de inclusão de cada estudo, porcentagem de uso de betabloqueador, porcentagem de uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECA), porcentagem de uso de diuréticos e porcentagem de uso de antagonistas dos receptores mineralocorticoides (ARM).

Risco de viés

Todos os estudos incluídos nesta metanálise foram análises *post-hoc* dos estudos originais SHIFT, DIG e A-HEFT. Tanto o risco de viés de seleção, devido aos estudos incluírem populações de interesse, quanto o viés de cegamento foram considerados alto em todos os estudos.

Síntese dos resultados

Resultados ivabradina

Para o desfecho combinado de morte ou hospitalização por IC, foram identificados nove ECRs. As subpopulações de interesse encontradas foram: população chagásica, com bloqueio de ramo esquerdo (BRE) e ICC avançada; população com doença pulmonar obstrutiva crônica, com frequência cardíaca (FC) acima de 77 batimentos por minuto (bpm) e em uso de menos de 50% da dose máxima de betabloqueador; diabéticos; e aqueles que estavam ou não em uso de carvedilol.

No total, o número de eventos para o desfecho combinado de morte ou hospitalização por IC foi de 2.423

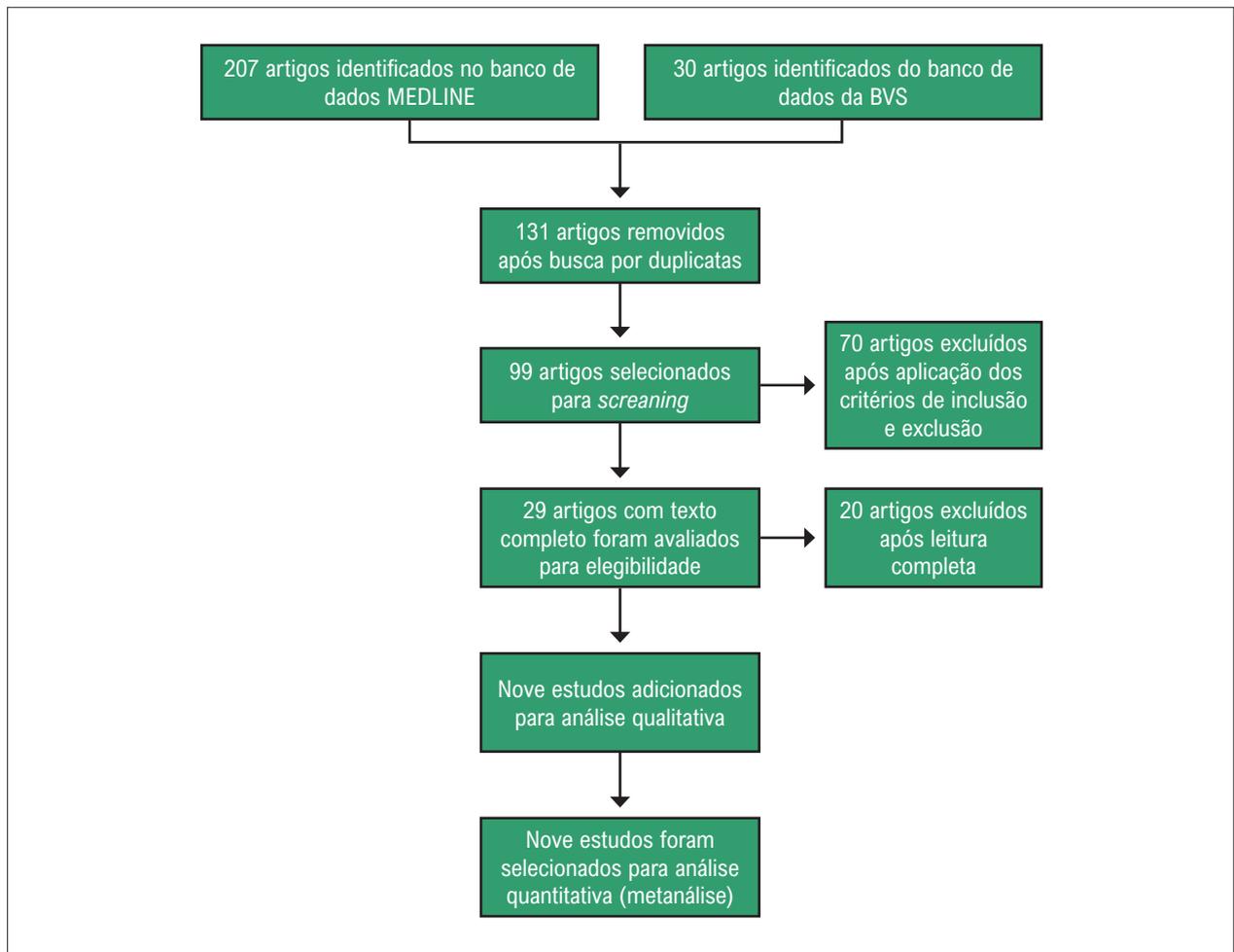


Figura 1 – Diagrama PRISMA para seleção dos estudos da droga ivabradina.

para o grupo ivabradina e 3.346 para o grupo controle. A ivabradina reduziu significativamente o desfecho composto, com $OR = 0,77$ ($Z = 8,32$, $p < 0,0001$ e $IC95\% 0,72-0,82$). A heterogeneidade calculada foi de $I^2 = 0\%$ (Figura 2).

No total, o número de eventos para o desfecho de morte por causa cardiovascular foi de 1.288 para o grupo ivabradina e 1.727 para o grupo controle. A ivabradina reduziu significativamente o desfecho, com $OR = 0,83$ ($Z = 2,91$, $p = 0,004$ e $IC95\% 0,73-0,94$). A heterogeneidade calculada foi de $I^2 = 53\%$ (Figura 3).

Para o desfecho de hospitalização por ICC, o total de eventos identificados para o grupo ivabradina foi de 1.621 em comparação a 2.380 no grupo controle, com diferença significativa entre os grupos ($OR = 0,72$; $Z = 8,99$, $p = < 0,00001$ e $IC95\% 0,67-0,78$). A heterogeneidade calculada foi de $I^2 = 0\%$ (Figura 4).

Resultados digoxina

Para o desfecho combinado de morte ou hospitalização por IC, foram encontrados três ECRs, sendo adicionado o

trabalho de IC avançada duas vezes devido a informações relacionadas a pacientes com classe funcional da New York Heart Association (NYHA) III e IV e fração de ejeção $< 25\%$.

No total, o número de eventos para o desfecho combinado de morte ou hospitalização por IC foi de 1.495 para o grupo digoxina e 1.748 para o grupo controle. A digoxina reduziu significativamente o desfecho composto, com $OR = 0,76$ ($Z = 2,41$, $p = 0,02$ e $IC95\% 0,61-0,95$). A heterogeneidade calculada foi de $I^2 = 81\%$ (Figura 5)

Para o desfecho de morte cardiovascular, o total de eventos foi de 2.029 para o grupo digoxina e 1.998 para o grupo controle, sem diferença significativa entre os grupos ($OR = 1,02$; $Z = 0,57$, $p = 0,57$ e $IC95\% 0,95-1,10$). A heterogeneidade calculada foi de $I^2 = 0\%$. Nessa análise, o trabalho original (DIG Trial) foi incluído (Figura 6).

Para o desfecho de hospitalização por ICC, o total de eventos para o grupo digoxina foi de 1.936 em comparação a 2.547 no grupo controle, com diferença significativa entre os grupos ($OR = 0,67$; $Z = 7,47$, $p = < 0,00001$ e $IC95\% 0,60-0,74$). A heterogeneidade calculada foi de $I^2 = 47\%$. Nessa análise, o estudo original (DIG Trial) foi incluído (Figura 7).

Tabela 1 – Característica dos estudos selecionados

Estudo (referência)	Tamanho da amostra (n)	Idade média	Sexo masculino (%)	Crterios de incluso
Bouabdallaoui et al. ²	1.657	59.5 +/- 11	66	ICFER <35%, NYHA II-IV, FC >77 bpm e ritmo sinusal apesar de dose mxima tolerada de betabloqueador.
Bocchi et al. ³	20	62 +/- 11	65	ICFER <35%, NYHA II-IV, FC >70 bpm e ritmo sinusal apesar de dose mxima tolerada de betabloqueador. Chagásicos.
Komajda et al. ⁴	1.979	62 +/- 9.8	75	ICFER <35%, NYHA II-IV, FC >70 bpm e ritmo sinusal apesar de dose mxima tolerada de betabloqueador. Diabéticos.
Bocchi et al. ⁵	1.318	59.3 +/- 11	77	ICFER <35%, NYHA II-IV, FC >70 bpm, ritmo sinusal apesar de dose mxima tolerada de betabloqueador. Em uso de carvedilol.
Borer et al. ⁶	712	60 +/- 12.2	77	ICFER, NYHA IV ou FE <20%, FC >70 bpm e ritmo sinusal apesar de dose mxima tolerada de betabloqueador.
Tavazzi et al. ⁷	730	65.2 +/- 9.5	81	ICFER <35%, NYHA II-IV, FC >70 bpm e ritmo sinusal apesar de dose mxima tolerada de betabloqueador. Com DPOC.
Reil et al. ⁸	912	62 +/- 10.6	69	ICFER <35%, NYHA II-IV, FC >70 bpm e ritmo sinusal apesar de dose mxima tolerada de betabloqueador. BRE.
Swedberg et al. ⁹	1.624	60 +/- 11.5	77.2	ICFER <35%, NYHA II- V, FC >70 bpm e ritmo sinusal dose de betabloqueador.
Gheorghiade et al. ¹⁰	1.118	65 +/- 11	81	Pacientes com FE <25% e diagnóstico de insuficiêcia cardíaca.
Gheorghiade et al. ¹¹	1.127	63 +/- 11	73	Pacientes com FE <45%, diagnóstico de insuficiêcia cardíaca e NYHA III e IV.
Abdul-Rahim et al. ¹²	1.195	64 +/- 10.6	71.1	Pacientes com FE >45% foram inscritos em um estudo auxiliar realizado paralelamente ao estudo principal.
Abdul-Rahim et al. ¹³	1.933	64.2	73.6	Pacientes diabéticos com FE ≤45% e em ritmo sinusal. O diagnóstico de insuficiêcia cardíaca baseou-se em sintomas clínicos atuais ou passados (limitação de atividade, fadiga e dispneia ou ortopedia), sinais (edema, pressão venosa jugular elevada, estertores ou ritmo galope) ou evidência radiológica de congestão pulmonar.
Mitchell et al. ¹⁴	183	61 +/- 12	68	NYHA III ou IV por pelo menos 3 meses – subpopulação com FA. Evidências de disfunção ventricular esquerda nos 6 meses anteriores à randomização e FE <35% ou FE em repouso <45%, com DDfVE >2,9 cm/m ² da área da superfície corporal ou >6,5 cm por ecocardiografia.
Taylor et al. ¹⁵	157	72 +/- 5.7	52	NYHA III ou IV por pelo menos 3 meses – subpopulação com mais de 65 anos. Evidências de disfunção ventricular esquerda nos 6 meses anteriores à randomização e uma fração de ejeção <35% ou uma FE de repouso <45%, com DDfVE >2,9 cm/m ² da área da superfície corporal ou >6,5 cm por ecocardiografia.
Taylor et al. ¹⁶	1.050	56 +/- 12.7	55.8	Afrodescendentes com classe funcional da NYHA III ou IV por pelo menos 3 meses – evidências de disfunção ventricular esquerda nos 6 meses anteriores à randomização e FE <35% ou FE em repouso <45%, DDfVE >2,9 cm/m ² da área da superfície corporal ou >6,5 cm por ecocardiografia.

Bpm: batimentos por minuto; DDfVE: diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo; FA: fibrilação atrial; FC: frequência cardíaca; FE: fração de ejeção; ICFER: insuficiêcia cardíaca com fração de ejeção reduzida; NYHA: New York Heart Association.

Tabela 2 – Características dos estudos selecionados

Estudo (referência)	Uso de betabloqueador (%)	Uso de iECA (%)	Uso de diurético (%)	Uso de espironolactona (%)
Bouabdallaoui et al. ²	86,1	89,7	---	63,1
Bocchi et al. ³	90	56	94	83
Komajda et al. ⁴	90	91	86	---
Bocchi et al. ⁵	100	77	88	70
Borer et al. ⁶	87	78	90	---
Tavazzi et al. ⁷	68	80	91	---
Reil et al. ⁸	89,9	77	90,6	---
Swedberg et al. ⁹	100	78,6	82,1	62,1
Gheorghiaide et al. ¹⁰	---	95	88	---
Gheorghiaide et al. ¹¹	---	95	84	---
Abdul-Rahim et al. ¹²	---	90,5	70,4	7,6
Abdul-Rahim et al. ¹³	---	94,9	84,7	7,8
Mitchell et al. ¹⁴	83	89	94	38
Taylor et al. ¹⁵	76,4	63,7	89,2	37,6
Taylor et al. ¹⁶	74,1	69,4	88	40,2

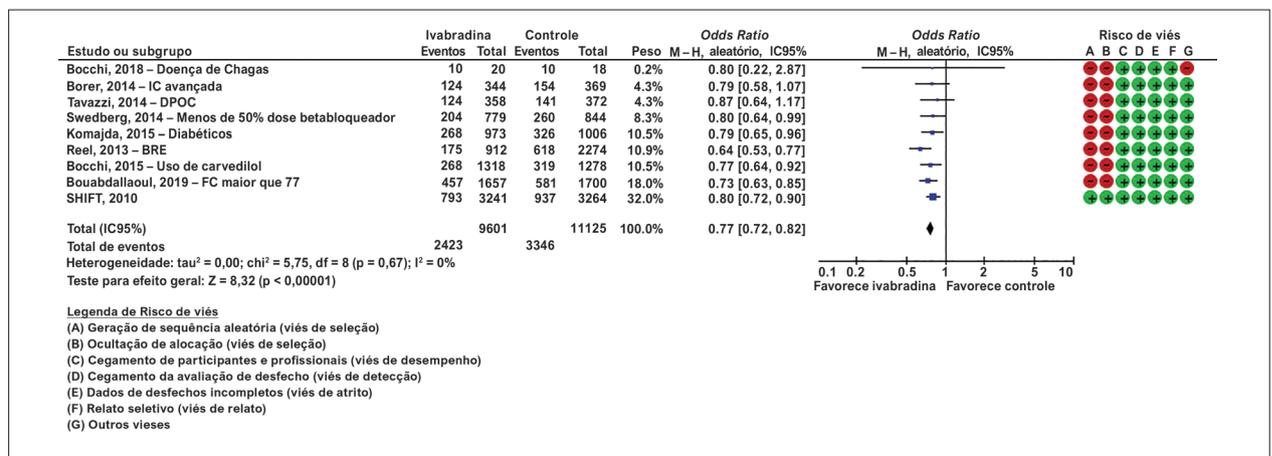


Figura 2 – Forest plot do desfecho combinado de morte e hospitalização para ivabradina e análise de viés dos estudos. IC 95%: 95% intervalo de confiança. M-H: Mantel-Haenszel.

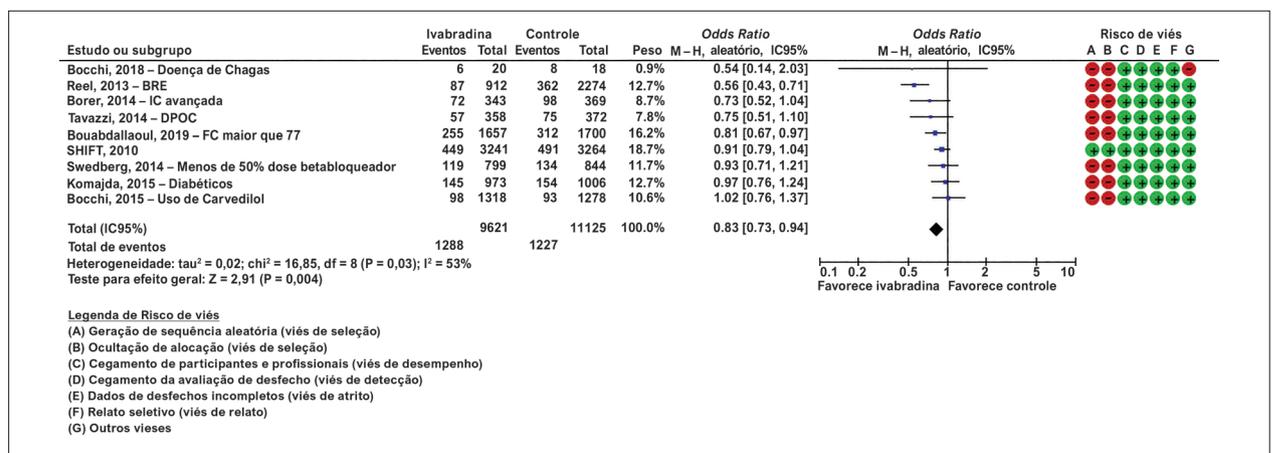


Figura 3 – Forest plot do desfecho de morte por causa cardiovascular para ivabradina e análise de viés dos estudos. IC 95%: 95% intervalo de confiança. M-H: Mantel-Haenszel.

Carta Científica

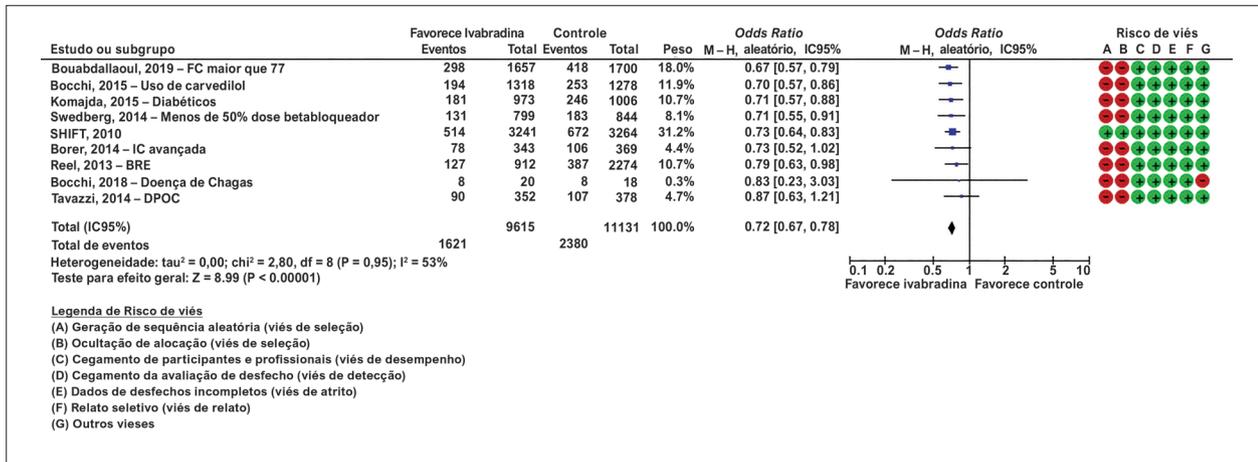


Figura 4 – Forest plot para o desfecho combinado de hospitalização por ICC para ivabradina e análise de viés dos estudos. IC 95%: 95% intervalo de confiança; ICC: insuficiência cardíaca crônica. M-H: Mantel-Haenszel.

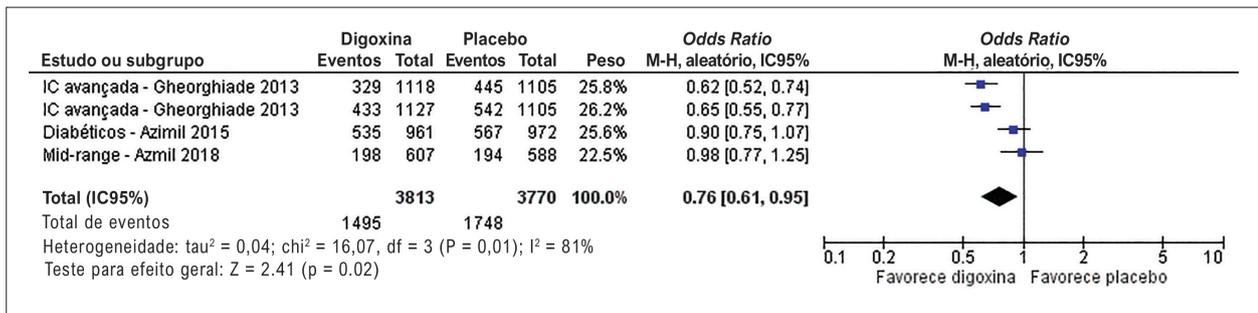


Figura 5 – Forest plot do desfecho combinado para digoxina. IC 95%: 95% intervalo de confiança. M-H: Mantel-Haenszel.

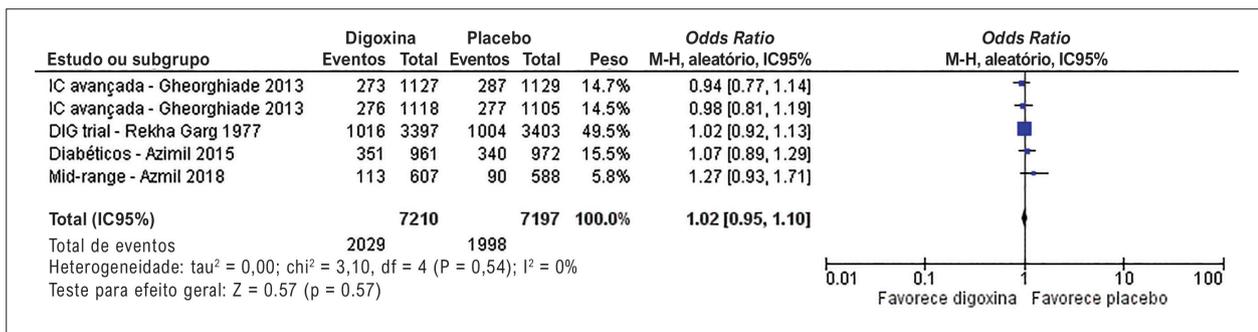


Figura 6 – Forest plot do desfecho de morte por causa cardiovascular para digoxina. IC 95%: 95% intervalo de confiança. M-H: Mantel-Haenszel.

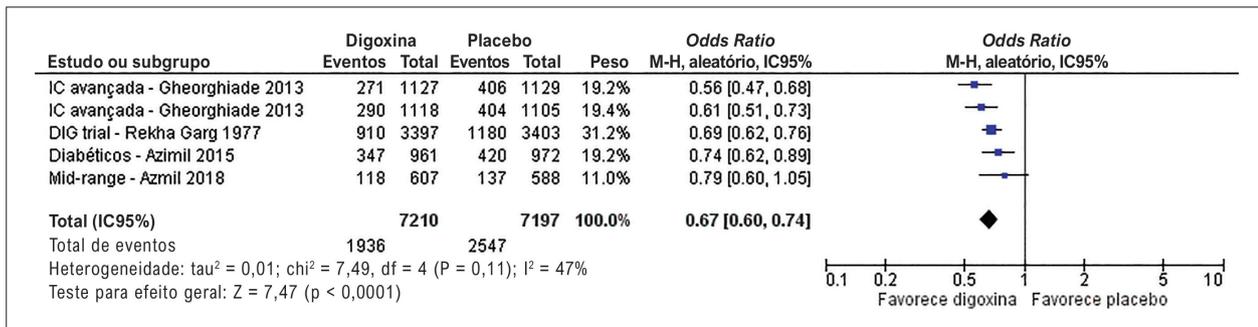


Figura 7 – Forest plot do desfecho de hospitalização por IC para digoxina. IC 95%: 95% intervalo de confiança.; IC: insuficiência cardíaca. M-H: Mantel-Haenszel.

Resultados hidralazina e nitrato

Para as avaliações dos desfechos, foram identificadas duas populações de interesse para a combinação medicamentosa hidralazina e nitrato: pacientes com fibrilação atrial e pacientes com mais de 65 anos. O peso desses estudos foi pequeno em relação ao estudo original A-HEFT, incluído na análise; logo, os resultados encontrados podem ter sido influenciados pelo maior número de pacientes do trabalho original.

No total, o número de eventos para o desfecho combinado de morte ou hospitalização por IC foi de 235 para o grupo hidralazina e nitrato e de 324 para o grupo controle. A combinação hidralazina e nitrato reduziu significativamente o desfecho composto, com OR = 0,62 (Z = 4,49, p < 0,0001 e IC95% 0,50-0,76). A heterogeneidade calculada foi de I² = 0% (Figura 8).

Para o desfecho de morte cardiovascular, o total de eventos foi de 47 para o grupo hidralazina e nitrato e 84 para o grupo controle. A combinação hidralazina e nitrato reduziu significativamente o desfecho composto, com OR = 0,54 (Z = 3,22, p < 0,001 e IC95% 0,37-0,79). A heterogeneidade calculada foi de I² = 0% (Figura 9).

Para o desfecho de hospitalização por ICC, o total de eventos para o grupo hidralazina e nitrato foi de 148 em comparação a 218 no grupo controle, com diferença significativa entre os grupos (OR = 0,62; Z = 4,0, p = < 0,0001 e IC95% 0,49-0,78). A heterogeneidade calculada foi de I² = 47%. Nessa análise, o estudo original (A-HEFT) foi incluído (Figura 10).

Discussão e limitações

Nós realizamos uma metanálise de ensaios *post-hoc* de ECRs, buscando subpopulações de interesse nas quais as drogas ivabradina, hidralazina e nitrato e digoxina pudessem ter um desempenho melhor do que na população geral dos ensaios iniciais SHIFT (ivabradina), A-HEFT (hidralazina e nitrato) e DIG (digoxina), a fim de tentar encontrar uma melhor forma de personalização do tratamento para ICFER atualmente.

Para o desfecho combinado de morte ou hospitalização por ICC, a droga ivabradina teve uma medida de efeito semelhante na maioria dos subgrupos. No entanto, em pacientes diabéticos, que não toleravam mais do que 50% da dose máxima de betabloqueador; pacientes com BRE; pacientes que não usavam carvedilol; e pacientes com FC

acima de 77 bpm, o desempenho do medicamento foi melhor do que na população geral. Isso demonstra um potencial efeito benéfico da ivabradina em relação ao controle da FC, um importante marcador de risco de morte em pacientes com ICFER. É importante ressaltar que, para o desfecho de morte cardiovascular, foi identificada uma heterogeneidade acima de 50% entre os estudos.

Para a droga digoxina, houve uma redução consistente no desfecho de hospitalização por IC em pacientes que utilizaram o medicamento, sendo que, na população com IC avançada, que engloba pacientes com NYHA III e IV e FE < 25%, o desempenho da droga foi melhor do que no estudo original. No entanto, para a mortalidade por causa cardiovascular, nosso estudo não conseguiu identificar nenhuma subpopulação na qual o medicamento tenha apresentado benefício ou desempenho superior ao do estudo DIG. O possível benefício em hospitalização encontrado com o uso dos digitálicos em pacientes com IC avançada pode ser decorrente de múltiplos mecanismos; uma possível explicação é o mecanismo inotrópico positivo dos glicosídeos, além do controle da FC. Porém, é importante salientar que o benefício do tratamento pode ter sido atenuado por possíveis efeitos colaterais relacionados à toxicidade da medicação; os desfechos de segurança não foram avaliados no presente estudo.

Para a combinação hidralazina e nitrato, nas duas populações identificadas, os efeitos benéficos apresentaram um grande intervalo de confiança, levando à consideração de um possível efeito do acaso nos achados. No entanto, na população afrodescendente incluída no ensaio A-HEFT, utilizado para comparação, a combinação de drogas conseguiu reduzir o desfecho combinado de morte e hospitalização de maneira consistente em relação ao grupo controle, favorecendo essa recomendação já publicada em diretrizes previamente.

Conclusão

O objetivo desta metanálise não é substituir as indicações clássicas das drogas já publicadas em diretrizes, mas encontrar subpopulações de interesse. Até onde sabemos, essa estratégia de busca é inovadora.

A ivabradina, em relação ao desfecho combinado, apresentou melhor desempenho em pacientes diabéticos, que não toleravam mais do que 50% da dose máxima de betabloqueador; pacientes com BRE; pacientes que

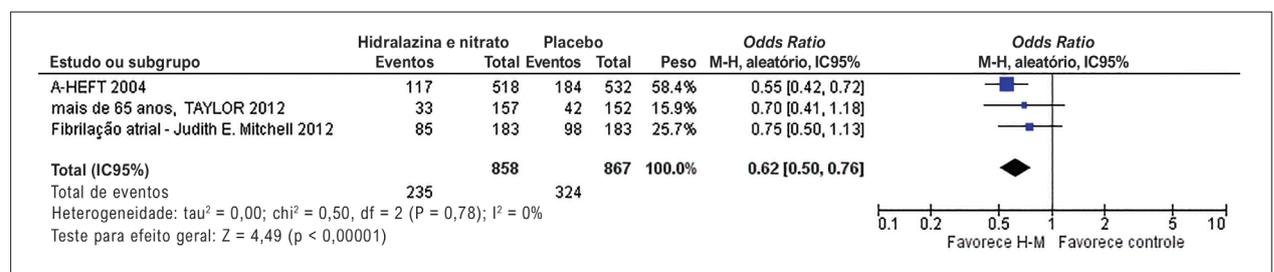


Figura 8 – Forest plot do desfecho combinado para hidralazina e nitrato. IC 95%: 95% intervalo de confiança. M-H: Mantel-Haenszel.

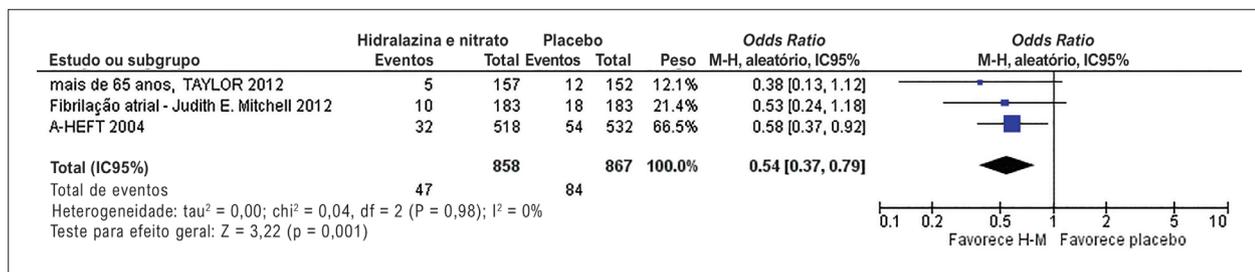


Figura 9 – Forest plot do desfecho de morte cardiovascular para hidralazina e nitrato. IC 95%: 95% intervalo de confiança. M-H: Mantel-Haenszel.

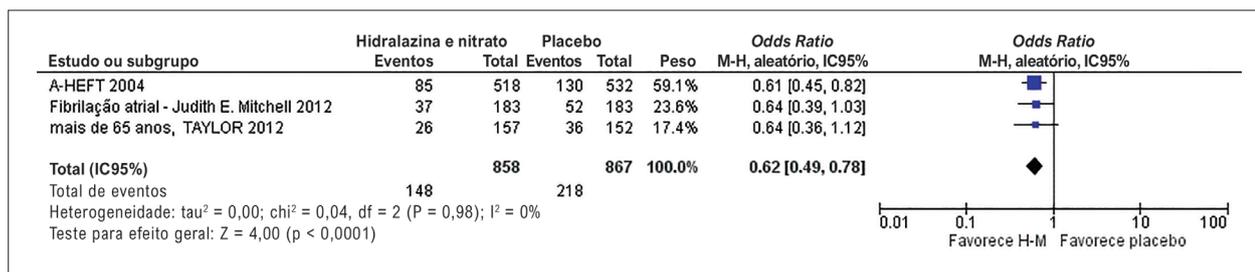


Figura 10 – Forest plot do desfecho de hospitalização por IC para hidralazina e nitrato. IC 95%: 95% intervalo de confiança.; IC: insuficiência cardíaca. M-H: Mantel-Haenszel.

não utilizavam carvedilol; e pacientes com FC acima de 77 bpm do que na população geral. Para a digoxina, em relação ao desfecho de hospitalização, a população com IC avançada, que engloba pacientes com NYHA III e IV e FE < 25%, obteve maior benefício com o medicamento do que a população do estudo original. Finalmente, para a combinação hidralazina e nitrato em relação ao desfecho combinado, as populações estudadas obtiveram efeito benéfico semelhante ao do estudo original.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Lima IGCV, Bocchi EA; Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados e Análise estatística: Lima IGCV.

Referências

- Abdin A, Bauersachs J, Frey N, Kindermann I, Link A, Marx N, et al. Timely and Individualized Heart Failure Management: Need for Implementation Into the New Guidelines. *Clin Res Cardiol.* 2021;110(8):1150-8. doi: 10.1007/s00392-021-01867-2.
- Bouabdallaoui N, O'Meara E, Bernier V, Komajda M, Swedberg K, Tavazzi L, et al. Beneficial Effects of Ivabradine in Patients with Heart Failure, Low Ejection Fraction, and Heart Rate Above 77 b.p.m. *ESC Heart Fail.* 2019;6(6):1199-207. doi: 10.1002/ehf2.12513.
- Bocchi EA, Rassi S, Guimarães GV. Safety Profile and Efficacy of Ivabradine in Heart Failure Due to Chagas Heart Disease: A Post Hoc Analysis of the SHIFT Trial. *ESC Heart Fail.* 2018;5(3):249-56. doi: 10.1002/ehf2.12240.
- Komajda M, Tavazzi L, Francq BC, Böhm M, Borer JS, Ford I, et al. Efficacy and Safety of Ivabradine in Patients with Chronic Systolic Heart Failure and Diabetes: an Analysis from the SHIFT Trial. *Eur J Heart Fail.* 2015;17(12):1294-301. doi: 10.1002/ehf2.347.
- Bocchi EA, Böhm M, Borer JS, Ford I, Komajda M, Swedberg K, et al. Effect of Combining Ivabradine and β -Blockers: Focus on the Use of Carvedilol in the SHIFT Population. *Cardiology.* 2015;131(4):218-24. doi: 10.1159/000380812.
- Borer JS, Böhm M, Ford I, Robertson M, Komajda M, Tavazzi L, et al. Efficacy and Safety of Ivabradine in Patients with Severe Chronic Systolic Heart Failure (from the SHIFT study). *Am J Cardiol.* 2014;113(3):497-503. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.10.033.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

7. Tavazzi L, Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Lainscak M, et al. Clinical Profiles and Outcomes in Patients with Chronic Heart Failure and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: An Efficacy and Safety Analysis of SHIFT Study. *Int J Cardiol.* 2013;170(2):182-8. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.10.068.
8. Reil JC, Robertson M, Ford I, Borer J, Komajda M, Swedberg K, et al. Impact of Left Bundle Branch Block on Heart Rate and its Relationship to Treatment with Ivabradine in Chronic Heart Failure. *Eur J Heart Fail.* 2013;15(9):1044-52. doi: 10.1093/eurjhf/hft072.
9. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer J, Robertson M, Tavazzi L, et al. Effects on Outcomes of Heart Rate Reduction by Ivabradine in Patients with Congestive Heart Failure: Is there an Influence of Beta-blocker Dose?: Findings from the SHIFT (Systolic Heart Failure Treatment with the I(f) Inhibitor Ivabradine Trial) Study. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(22):1938-45. doi: 10.1016/j.jacc.2012.01.020.
10. Gheorghiade M, Vaduganathan M, Fonarow CC, Greene SJ, Greenberg BH, Liu PP, et al. Anticoagulation in Heart Failure: Current Status and Future Direction. *Heart Fail Rev.* 2013;18(6):797-813. doi: 10.1007/s10741-012-9343-x.
11. Gheorghiade M, Vaduganathan M, Ambrosy A, Böhm M, Campia U, Cleland JG, et al. Current Management and Future Directions for the Treatment of Patients Hospitalized for Heart Failure with Low Blood Pressure. *Heart Fail Rev.* 2013;18(2):107-22. doi: 10.1007/s10741-012-9315-1.
12. Abdul-Rahim AH, Shen L, Rush CJ, Jhund PS, Lees KR, McMurray JJV. Effect of Digoxin in Patients with Heart Failure and Mid-range (borderline) Left Ventricular Ejection Fraction. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(7):1139-45. doi: 10.1002/ejhf.1160.
13. Abdul-Rahim AH, Maclsaac RL, Jhund PS, Petrie MC, Lees KR, McMurray JJ. Efficacy and Safety of Digoxin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction According to Diabetes Status: An Analysis of the Digitalis Investigation Group (DIG) Trial. *Int J Cardiol.* 2016;209:310-6. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.02.074.
14. Mitchell JE, Tam SW, Trivedi K, Taylor AL, O'Neal W, Cohn JN, et al. Atrial Fibrillation and Mortality in African American Patients with Heart Failure: Results from the African American Heart Failure Trial (A-HeFT). *Am Heart J.* 2011;162(1):154-9. doi: 10.1016/j.ahj.2011.04.022.
15. Taylor AL, Sabolinski ML, Tam SW, Ziesche S, Ghali JK, Archambault WT, et al. Effect of Fixed-dose Combined Isosorbide Dinitrate/Hydralazine in Elderly Patients in the African-American Heart Failure Trial. *J Card Fail.* 2012;18(8):600-6. doi: 10.1016/j.cardfail.2012.06.526.
16. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D'Agostino R Jr, Ferdinand K, et al. Combination of Isosorbide Dinitrate and Hydralazine in Blacks with Heart Failure. *N Engl J Med.* 2004;351(20):2049-57. doi: 10.1056/NEJMoa042934.

