



APRIMORAMENTO
DA GESTÃO DE
TECNOLOGIAS NO SUS

PLATAFORMA DE
TRADUÇÃO,
INTERCÂMBIO E
APROPRIAÇÃO SOCIAL
DO CONHECIMENTO

REVISÃO RÁPIDA



**Ivabradina para
angina estável**

Sumário

Resumo Executivo -----	3
Contexto -----	3
Registro da tecnologia na Anvisa -----	3
Estágio de incorporação ao SUS -----	4
Inserção da tecnologia em protocolos clínicos nacionais --	4
Pergunta -----	5
Métodos -----	5
Critérios de inclusão e de seleção -----	5
Definição das estratégias e realização das buscas -----	5
Seleção das evidências -----	6
Avaliação da qualidade das evidências -----	6
Evidências -----	7
Síntese dos resultados -----	9
Conclusão -----	9
Referências -----	10
Identificação dos responsáveis pela elaboração -----	11
Declaração de potenciais conflitos de interesse dos responsáveis pela elaboração -----	11
Link de acesso ao protocolo de Revisão Rápida utilizado -----	11

Resumo Executivo

Tecnologia

A ivabradina é um novo agente redutor da frequência cardíaca que atua especificamente sobre o nodo sinoatrial cardíaco, sendo seu efeito principal reduzir a frequência cardíaca, agindo através da inibição seletiva e específica da corrente marcapasso de entrada de células marcapasso cardíacas, sem afetar outras correntes iônicas cardíacas, dessa forma preservando a contratilidade e relaxamento cardíacos, a condução do impulso elétrico, e a pressão sanguínea.

Indicação

Tratamento sintomático da angina estável na doença arterial coronariana e no tratamento da insuficiência cardíaca sistólica de classe NYHA II a IV em uso isolado ou em combinação com betabloqueadores em pacientes com intolerância ou inadequadamente controlados com a dose ótima de betabloqueadores.

Pergunta

Quais os efeitos do uso da ivabradina em pacientes com angina estável?

Métodos

Busca nas bases de dados eletrônicas Pubmed e NICE Evidence Search em 7 de abril de 2018. Os critérios de inclusão para esta revisão rápida foram revisões sistemáticas com ou sem metanálises ou, na falta delas, ensaios clínicos randomizados avaliando os efeitos da ivabradina em pacientes com angina estável, comparados aos de outros medicamentos disponíveis pelo Sistema Único de Saúde (SUS) ou nenhum medicamento no caso de pacientes intolerantes ou com contraindicações.

Resultados

As estratégias de busca na literatura recuperaram 42 registros e três revisões sistemáticas foram selecionadas para compor a revisão rápida. Os estudos sugerem que a ivabradina aumenta a duração do exercício em pacientes tratados por pelo menos três meses, e aumenta o tempo até início da angina ao esforço em comparação ao placebo ou betabloqueadores. Por outro lado, não houve redução de desfechos cardiovasculares clinicamente relevantes, como necessidade de revascularização coronária ou mortalidade, e houve aumento do risco de bradicardia sintomática e fibrilação atrial.

Conclusão

A ivabradina pode ser considerada uma opção terapêutica em pacientes com angina estável que almejam melhora da tolerância aos esforços. Os dados dos efeitos da ivabradina sobre desfechos clinicamente relevantes apresentados nas metanálises são provenientes de estudos envolvendo populações mistas de pacientes com angina estável e insuficiência cardíaca e, portanto, devem ser interpretados com cautela. Salienta-se que foram avaliadas exclusivamente evidências dos efeitos sobre desfechos em saúde e a incorporação desta tecnologia no âmbito do SUS requer avaliação de evidências econômicas na perspectiva do sistema público de saúde brasileiro.

Contexto

Registro da tecnologia na Anvisa

AA ivabradina é um novo agente redutor da frequência cardíaca que atua especificamente sobre o nodo sinoatrial cardíaco¹. É indicada para o tratamento sintomático da angina estável na doença arterial

coronariana (caracterizada tipicamente por desconforto torácico provocado por exercício ou estresse emocional e aliviado por repouso ou nitroglicerina) em adultos com ritmo sinusal normal e frequência cardíaca ≥ 70 batimentos por minuto (bpm)²:

- a. Isoladamente em pacientes que sejam intolerantes ou com contraindicação a betabloqueadores;
- b. Em combinação com betabloqueadores em pacientes inadequadamente controlados com a dose ótima de betabloqueadores.

Também pode ser utilizada no tratamento da insuficiência cardíaca sistólica de classe NYHA II a IV (Classificação Funcional da Associação de Cardiologia de Nova York) nos pacientes com ritmo sinusal e frequência cardíaca ≥ 70 bpm, em combinação com terapia padrão incluindo betabloqueadores ou quando os betabloqueadores são contraindicados ou não tolerados².

Considerado agente da classe terapêutica de antianginosos e vasodilatadores³, seu efeito principal é reduzir a frequência cardíaca, agindo através da inibição seletiva e específica da corrente marcapasso de entrada (If) de células marcapasso cardíacas, sem afetar outras correntes iônicas cardíacas, dessa forma preservando a contratilidade e relaxamento cardíacos, a condução do impulso elétrico, e a pressão sanguínea¹.

Atualmente, há apenas um registro referente à ivabradina na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa)³:

Nome da Empresa: Les Laboratoires Servier Industrie (Gidy)

Nome comercial: Procoralan[®]

Princípio ativo: cloridrato de ivabradina

Registro: 112780071

Forma farmacêutica: comprimidos revestidos de 5 mg ou 7,5 mg²

Estágio de incorporação ao SUS

Este medicamento foi avaliado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec) para tratamento da angina estável em pacientes com contraindicação ou intolerância a betabloqueadores, resultando na decisão de não incorporação⁴.

Inserção da tecnologia em protocolos clínicos nacionais

Não foram identificados Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde para tratamento da angina estável. A Diretriz para manejo da doença coronária estável da Sociedade Brasileira de Cardiologia recomenda o uso deste medicamento em 1) pacientes com angina estável sintomática em uso de betabloqueadores, isoladamente ou associado a outros agentes antianginosos e frequência cardíaca > 60 bpm (Grau de recomendação IIa, Nível de evidência B^a); 2) pacientes com angina estável sintomática intolerantes ao uso de betabloqueadores, isoladamente ou associado a outros agentes antianginosos (Grau de recomendação IIb, Nível de evidência B^b); e 3) pacientes com angina estável, disfunção de ventrículo esquerdo (fração de ejeção $< 40\%$) e frequência cardíaca ≥ 70 bpm em terapia clínica otimizada (Grau de recomendação IIa, Nível de evidência B*)⁵.

^a Grau de recomendação IIa: peso ou evidência/opinião a favor do procedimento. Aprovado pela maioria dos profissionais.

^b Grau de recomendação IIb: segurança e utilidade/eficácia menos bem estabelecidas, não havendo predomínio de opiniões a favor do procedimento;

Nível B: dados obtidos a partir de meta-análise menos robusta, a partir de um único estudo randomizado ou de estudos não randomizados (observacionais).

Pergunta

Quais os efeitos do uso da ivabradina em pacientes com angina estável?

P: Pacientes com angina estável

I: Ivabradina como tratamento isolado ou adicional ao tratamento padrão

C: Tratamento padrão com betabloqueadores ou bloqueadores do canal de cálcio ou nenhum tratamento em pacientes com intolerância ou contraindicação ao tratamento padrão

O: Desconforto torácico associado ao esforço ou estresse emocional, angina instável, infarto do miocárdio, necessidade de revascularização do miocárdio, necessidade de hospitalização, mortalidade cardiovascular, mortalidade total, eventos adversos

S: Revisões sistemáticas ou ensaios clínicos randomizados

Métodos

Critérios de inclusão e de seleção

Foram incluídas revisões sistemáticas com ou sem metanálises ou, na falta delas, ensaios clínicos randomizados avaliando os efeitos da ivabradina em pacientes com angina estável, comparados aos de outros medicamentos disponíveis pelo SUS ou nenhum medicamento no caso de pacientes intolerantes ou com contraindicações.

Definição da estratégia e realização das buscas

Foram realizadas buscas nas bases de dados eletrônicas: Pubmed e NICE Evidence Search em 7 de abril de 2018. A pesquisa restringiu o idioma ao inglês, português e espanhol. As estratégias de busca utilizadas foram desenvolvidas com base na combinação de palavras-chave estruturada a partir do acrônimo PICOS usando os termos Mesh no Pubmed e adaptando-os ao NICE (Tabela 1).

Tabela 1. Estratégias de busca e bases utilizadas

Base de dados	Estratégias de busca	Identificados
Pubmed - ensaio clínico randomizado	("Angina, Stable" [Mesh] OR Stable Angina [All Fields] OR Stable Angina Pectoris [All Fields]) AND ("ivabradine" [Supplementary Concept]) AND (Randomized Controlled Trial [Publication Type] OR Randomized Controlled Trial [All Fields] OR Randomised Controlled Trial [All Fields])	33
Pubmed – revisão sistemática	("Angina, Stable" [Mesh] OR Stable Angina [All Fields] OR Stable Angina Pectoris [All Fields]) AND ("ivabradine" [Supplementary Concept] OR ivabradine [All Fields]) AND ((Meta-Analysis [Publication Type] OR meta-analysis [Title/Abstract] OR meta-analyses [Title/Abstract] OR meta-analyses [MeSH Major Topic] OR (systematic [Title/Abstract] AND review [Title/Abstract])) NOT ((case [Title] AND report [Title]) OR editorial [Publication Type] OR comment [Publication Type] OR letter [Publication Type] OR newspaper article [Publication Type]))	6
NICE Evidence Search	"stable angina" AND ivabradine*	3

* Filtro para *Systematic Reviews*

Seleção das evidências

As estratégias de busca na literatura recuperaram 42 registros. Após a remoção de dois registros duplicados, foi realizada a leitura dos títulos e resumos e sete publicações foram selecionadas para leitura do texto completo⁶⁻¹². Duas publicações se caracterizam como revisões narrativas^{7,8} e uma publicação realizou metanálise sem revisão sistemática da literatura⁹, tendo sido, portanto, excluídas. Uma revisão sistemática avaliando medicações antianginosas também foi excluída porque, entre os estudos selecionados, apenas um avaliou ivabradina⁶, o qual foi incluído em outra revisão sistemática mais abrangente e considerada para esta revisão rápida¹⁰. Por fim, foram selecionadas três revisões sistemáticas avaliando os efeitos da ivabradina em pacientes com angina estável para compor a revisão rápida¹⁰⁻¹².

Avaliação da qualidade das evidências

A qualidade metodológica das revisões sistemáticas incluídas foi avaliada utilizando o escore proposto pela ferramenta *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews* (AMSTAR).¹³

Evidências

As características dos estudos e sumário das evidências selecionadas estão apresentados na Tabela 2. Avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas encontra-se na Tabela 3.

Tabela 2. Características do estudo incluído

Estudos	Objetivo	Métodos	Conclusões	Limitações
Ye <i>et al.</i> , 2016 ¹⁰	Avaliar os efeitos da ivabradina na tolerância ao exercício em pacientes com AE	Revisão sistemática com metanálise de 7 ECRs (n=3.747 pacientes) considerando o tempo de tratamento (<3 vs ≥3meses) e tipo e comparador utilizado (placebo ou betabloqueador) como subgrupos	<p>Duração do exercício (em minutos): Pacientes em tratamento por <3meses: DM 7,99 (IC95% -2,46; 18,43); p=0,13 Pacientes em tratamento por ≥3meses: DM 15,34 (IC95% 9,83; 20,85); p<0,01 Comparador placebo: DM 8,70 (IC95% 0,98; 16,42); p=0,03 Comparador betabloqueador: DM 14,93 (IC95% 7,81; 22,05); p<0,01</p> <p>Tempo até início da angina (durante esforço, em minutos): Pacientes em tratamento por <3meses: DM 9,41 (IC95% 5,35; 32,87); p<0,01 Pacientes em tratamento por ≥3meses: DM 22,98 (IC95% 16,01; 29,94); p<0,01 Comparador placebo: DM 24,81 (IC95% 12,94; 36,69); p<0,01 Comparador betabloqueador: DM 20,16 (IC95% 10,40; 29,91); p<0,01</p>	Incluiu apenas estudos publicados em inglês e indexados nas bases Pubmed e EMBASE. Nos estudos em que mais de um grupo intervenção foi considerado, os pacientes do grupo controle foram contados em duplicidade, o que não é adequado em metanálises pareadas.

Continua

Conclusão

Estudos	Objetivo	Métodos	Conclusões	Limitações
Mengesha <i>et al.</i> , 2017 ¹¹	Avaliar os efeitos da ivabradina na tolerância ao exercício em pacientes com AE	Revisão sistemática com metanálise de 3 ECRs (n=36.577 pacientes) com seguimento mínimo de 1 ano. Todos os estudos utilizaram comparadores placebo e a maioria dos pacientes estavam em uso de betabloqueador (entre 81%-89%)	<p>Desfechos de eficácia: Mortalidade cardiovascular: OR 1,02 (IC95% 0,91-1,15); p=0,74 Mortalidade por todas as causas: OR 1,0 (IC95% 0,91-1,10); p= 0,98 Hospitalização por nova IC ou piora da IC: OR 0,94 (IC95% 0,71-1,25); p=0,69 Revascularização coronária: OR 0,93 (IC95% 0,77-1,11); p=0,41</p> <p>Eventos adversos: Fosfeno*: OR 7,77 (IC95% 4,4-14,6); p <0,00001 Visão borrada: OR 3,07 (IC95% 2,18-4,32); p<0,00001 Bradycardia sintomática: OR 6,23 (IC95% 4,2-9,26); p<0,00001 FA: OR 1,35 (IC95% 1,19-1,53); p<0,00001 Infecções e infestações: OR 0,93 (IC95% 0,82-1,05); p=0,26 Evento adverso sério: OR 0,97 (IC95% 0,85-1,11); p=0,36</p>	Apenas o estudo SIGNIFY ¹⁴ incluiu pacientes com AE <u>sem</u> IC (n=19.102 pacientes). Apesar de terem realizado a busca em 5 bases de dados eletrônicas, não apresentou as estratégias de busca completas e é possível que estudos de pequeno porte elegíveis não tenham sido identificados. Não foi possível conduzir análise de subgrupo considerando apenas pacientes com AE (sem IC) ou aqueles com FC mais elevada.
Martin <i>et al.</i> , 2014 ¹²	Avaliar o risco de FA em pacientes tratados com ivabradina por ≥4 semanas	Revisão sistemática com metanálise de 7 ECRs (a partir de dados publicados, dados de segurança registrados no EMeA e comunicação pessoal, n=21.571 pacientes)	<p>FA (comparado a qualquer controle): RR 1,15 (IC95% 1,07-1,24); p=0,0027 NNH de 208,3 por ano de tratamento (IC95% 122,0-666,7); p=0,013</p> <p>FA (excluindo dados de segurança do EMeA): RR 1,15 (IC95% 1,06 -1,25); p=0,0065 NNH de 208,3 por ano de tratamento (IC95% 113,6-1250); p=0,028</p> <p>FA (comparador placebo): RR 1,15 (IC95% 1,05-1,26); p=0,015 NNH de 208,3 por ano de tratamento (IC95% 105,3-10000); p=0,048</p>	Incluiu pacientes com qualquer indicação para tratamento com ivabradina, não apresentando resultados apenas para pacientes com AE, sendo provável que a incidência nessa população seja menor. Não foi possível obter dados não publicados sobre a incidência de FA de todos os estudos identificados, a despeito dos esforços dos autores, evidenciado pela ausência de estudos de médio porte no gráfico de funil. Nenhum dos 5 estudos patrocinados incluídos forneceram dados não publicados sobre a incidência de FA.

AE: angina estável; ECR: ensaio clínico randomizado; IC95%: intervalo de confiança de 95%; DM: diferença de médias; IC: insuficiência cardíaca; OR: razão de chances (*odds ratio*); FA: fibrilação atrial; FC: frequência cardíaca; EMeA: Agência Europeia de Medicamentos (*European Medicines Agency*); RR: risco relativo; NNH: número necessário para causar dano.

*Fosfeno: sensação de ver manchas luminosas.

Tabela 3. Avaliação da qualidade da sevidências da revisões sistemáticas incluída

Estudo	AMSTAR item											# Sim
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
<i>Ye et al., 2016</i> ¹⁰	S	N	N	N	N	S	S	S	N	S	N (apenas autores da revisão)	Escore AMSTAR: 5/11
<i>Mengesha et al., 2017</i> ¹¹	S	N	N	S	N	S	S	S	S	S	N (apenas autores da revisão)	Escore AMSTAR: 5/11
<i>Martin et al., 2014</i> ¹²	S	N	S	S	N	S	S	S	S	S	N (apenas autores da revisão)	Escore AMSTAR: 5/11

Legenda: N: não; S: sim. # Sim: número de sim; AMSTAR item: 1. A pergunta da revisão está bem estruturada? 2. A seleção de estudos e a extração de dados foram pareadas? 3. Foi realizada uma pesquisa/busca bibliográfica abrangente? 4. Houve busca na literatura cinzenta? 5. Os estudos incluídos e excluídos estão relatados? 6. Os estudos incluídos estão descritos? 7. A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi avaliada? 8. A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi utilizada de forma adequada na formulação das conclusões? 9. Os métodos usados para agrupar os resultados foram adequados? 10. A probabilidade de viés de publicação foi estimada? 11. Os potenciais conflitos de interesse foram informados (revisão e estudos primários)?

Síntese dos resultados

A revisão sistemática conduzida por Ye e cols. demonstrou aumento da duração do exercício em pacientes tratados por pelo menos três meses com ivabradina, além do aumento do tempo até início da angina ao esforço em comparação ao placebo ou betabloqueadores.¹⁰ No estudo conduzido por Mengesha e cols., o tratamento com ivabradina não esteve associado à redução de desfechos cardiovasculares clinicamente relevantes e, por outro lado, demonstrou aumento do risco de bradicardia sintomática, fibrilação atrial e eventos adversos no sistema visual¹¹. O estudo publicado por Martin e cols. corrobora o risco aumentado de fibrilação atrial com uso de ivabradina¹².

Conclusão

Os resultados sugerem que a ivabradina aumenta a tolerância ao exercício em pacientes com angina estável, porém, não reduz a incidência de eventos cardiovasculares clinicamente relevantes. Além disso, seu uso pode aumentar o risco de bradicardia sintomática e fibrilação atrial.

Referências

1. Koruth J, Lala A, Pinney S, Reddy V, Dukkipati S. The Clinical Use of Ivabradine. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1777–84.
2. Ivabradina [bula]. Gidy, França: Les Laboratoires Servier Industrie [Internet]. 2015 [cited 2018 Mar 23]; Available from: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=2357092015&pIdAnexo=2516880
3. Brasil. Ministério da Saúde. ANVISA. Consulta de medicamentos [Internet]. 2018 [cited 2018 Mar 23]; Available from: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=2357092015&pIdAnexo=2516880
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Ivabradina no tratamento da angina estável em pacientes com contraindicação ou intolerância a betabloqueadores. R [Internet]. 2013 [cited 2018 Mar 23]; Available from: <http://conitec.gov.br/images/Incorporados/Ivabradina-final.pdf>
5. Cesar L, Ferreira J, Armaganijan D, et al. Guideline For Stable Coronary Artery Disease. *Arq Bras Cardiol* 2014;103(2):Suppl 2.
6. Belsey J, Savelieva I, Mugelli A, Camm AJ. Relative efficacy of antianginal drugs used as add-on therapy in patients with stable angina: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2015;22(7):837–48.
7. Borer JS, Deedwania PC, Kim JB, Böhm M. Benefits of Heart Rate Slowing With Ivabradine in Patients With Systolic Heart Failure and Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol* 2016;118(12):1948–53.
8. Riccioni G, Vitulano N, D’Orazio N. Ivabradine: Beyond heart rate control. *Adv Ther* 2009;26(1):12–24.
9. Tendera M, Borer JS, Tardif JC. Efficacy of If inhibition with ivabradine in different subpopulations with stable angina pectoris. *Cardiology* 2009;114:116–25.
10. Ye L, Ke D, Chen Q, Li G, Deng W, Wu Z. Effectiveness of Ivabradine in Treating Stable Angina Pectoris. *Med (United States)* 2016;95(14):e3245.
11. Mengesha HG, Weldearegawi B, Petrucka P, Bekele T, Otieno MG, Hailu A. Effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in patients with stable angina: Meta-analysis of randomized clinical trials. *BMC Cardiovasc Disord* 2017;17(1):105.
12. Martin RIR, Pogoryelova O, Koref MS, Bourke JP, Teare MD, Keavney BD. Atrial fibrillation associated with ivabradine treatment: meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart* 2014;100(19):1506–10.
13. Shea B, Grimshaw J, Wells G, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2007;7:10.
14. Fox K, Ford I, Steg P, et al. Bradycardia and atrial fibrillation in patients with stable coronary artery disease treated with ivabradine: an analysis from the SIGNIFY study. *Eur Hear J* 2015;36(46):3291–6.



■ Identificação dos responsáveis pela elaboração

Erica Aranha Suzumura

Pesquisadora em ATS, Mestre em Ciências com ênfase em Epidemiologia

E-mail: esuzumura@yahoo.com.br

Telefone: (11) 99962-0025

■ Declaração de potenciais conflitos de interesse dos responsáveis pela elaboração

A autora afirma não haver conflitos de interesse a serem declarados.

▶ [Link de acesso ao protocolo de Revisão Rápida utilizado](#)