

CARDIOLOGIA
INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CRÔNICA

SES-MT/CPFT
PARECER N° 13
JUNHO 2015

RESUMO

A Secretaria de Saúde do Estado de Mato Grosso têm sido impelida a fornecer medicamentos que não fazem parte do elenco do Sistema Único de Saúde (SUS), por intermédio da via judicial e Portaria nº 172/2010/GBSES.

O presente parecer técnico teve como objetivo analisar os medicamentos inclusos na demanda da portaria supracitada, especificamente os destinados a intervir na insuficiência cardíaca crônica, no que diz respeito à disponibilidade no SUS, bem como verificar se esse sistema oferta alternativas que possibilitem a execução dos algoritmos de tratamento recomendados pela diretriz brasileira de insuficiência cardíaca da Sociedade Brasileira de Cardiologia.

O estudo registrou que há medicamentos, nas listas oficiais do SUS que, possibilitam o tratamento do agravo aqui abordado.

Palavras chaves: Tratamento farmacológico; insuficiência cardíaca crônica.

Capítulo I

Terapia medicamentosa para insuficiência cardíaca

1-Introdução

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica complexa e multifatorial caracterizada principalmente por prejuízo da ejeção ou enchimento do ventrículo esquerdo.¹

A doença arterial crônica, hipertensão arterial sistêmica, doença de Chagas e as miocardiopatias são as principais doenças causadoras dessa síndrome que apresenta como manifestações clínicas mais comuns a intolerância a exercícios físicos, retenção de líquidos e fenômenos congestivos.¹

O crescimento da população idosa tem se apresentado como um dos fatores potenciais de aumento na prevalência de IC que se tornou um importante problema de saúde pública sendo a causa mais prevalente de internações por doença cardiovascular.² A previsão é que em 2025 haja 5 milhões de casos desta doença no Brasil³ que registra mortalidade anual de 10% em pacientes não selecionados e de 30 – 40% para pacientes na classe funcional (CF)-IV adequadamente tratados.²

O tratamento desta doença e suas complicações tem levado o sistema único de saúde brasileiro a gastar cerca de 232 milhões de reais por ano² e pode ser farmacológico ou não farmacológico, inclusive cirúrgico, estando na dependência do grau de acometimento.

2-Metodologia

Da demanda

A via judicial e a Portaria nº 172/2010/GBSES têm obrigado a Secretaria de Saúde do Estado de Mato Grosso a fornecer medicamentos que não fazem parte do elenco do Sistema Único de Saúde (SUS).

A demanda da portaria citada foi examinada. Sua análise preliminar constatou que os medicamentos solicitados na área de insuficiência cardíaca crônica (ICC) não constam nas listas oficiais do SUS. No entanto esse sistema oferta drogas do mesmo grupo farmacológico funcionando como alternativas terapêuticas, com exceção da ivabradina.

A referida análise revelou ainda que metade dos medicamentos solicitados referem-se a uso *off label*. Veja o resumo da análise no quadro abaixo:

Quadro 1- Análise preliminar da demanda referente a ICC			
Medicamento	Classe terapêutica	Disponibilidade no SUS	Observações
Bisoprolol 5mg comprimido	Beta-bloqueador	Não	Há alternativas terapêuticas no SUS: carvedilol, metoprolol
Valsartana+hdz	Bloqueador do receptor de angiotensina II + diurético	Não	Há alternativas terapêuticas no SUS: losartan
Nebivolol 5mg	Beta-bloqueador	Não	Há alternativas terapêuticas no SUS: carvedilol, metoprolol
Ivabradina	Inibidor específico da corrente If do nó sinoatrial e redutor puro da frequência cardíaca.	Não	Único representante de sua classe farmacológica
Rivaroxabana 20mg	Inibidores diretos do fator Xa	Não	Uso <i>off label</i>
Ezetimiba 10mg	Hipolipemiantes	Não	Uso <i>off label</i>
Rosuvastatina	Redutor do colesterol	Não	Uso <i>off label</i>
Dabigatran 110mg	Inibidor direto da trombina	Não	Uso <i>off label</i>

Comparação com outros protocolos e diretrizes

Para localizar protocolos e diretrizes do agravo aqui discutido foram feitas buscas na web utilizando-se dos seguintes termos: “diretriz” e “insuficiência cardíaca crônica”.

A diretriz brasileira insuficiência cardíaca crônica foi selecionada e consultada no sentido de se verificar os grupos farmacológicos de drogas, bem como os representantes de eleição recomendados no tratamento medicamentoso da ICC.⁴

Disponibilidade de tratamento no SUS

Os tratamentos a base de medicamentos eleitos pela diretriz selecionada foram confrontados com as listas do Sistema Único de Saúde (SUS) a fim de verificar se os algoritmos de tratamento recomendados poderiam ser operacionalizados com os medicamentos já incorporados no SUS.

A Relação Nacional de Medicamentos (RENAME) foi a ferramenta principal utilizada nesta fase. Lançou-se mão ainda da tabela de situações clínicas que corresponde a lista de medicamentos disponíveis para tratamento das doenças tratadas pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.^{5,6}

A ivabradina foi estudada separadamente utilizando-se de outra metodologia uma vez que é o único representante de sua classe terapêutica no mercado farmacêutico brasileiro (vide capítulo II).

3-Discussão ⁴

A atualização da diretriz brasileira de insuficiência cardíaca crônica (2012) recomenda para tratamento tanto da insuficiência cardíaca (IC) sintomática (classe funcional da New York Heart Association(NYHA) - CF II, III e IV) com disfunção ventricular estágios C e D, bem como na IC assintomática com disfunção ventricular estágio B um inibidor da enzima de conversão da angiotensina (IECA) associado a um beta bloqueador (BB) ou iniciar com um IECA e se necessário trocar por um BB ou ainda, o inverso, iniciar o tratamento com um BB e se necessário trocar por um IECA. Tal documento sugere ainda o uso de um bloqueador do receptor de angiotensina II (BRA) para os casos de intolerância a IECA; antagonistas da aldosterona se CF II-IV; diuréticos quando há sinais e sintomas de congestão; hidralazina para pacientes afro-brasileiros ou nos casos de contra-indicação formal para IECA/BRA e digitálicos para ritmo de fibrilação atrial (FA) com freqüência cardíaca (FC) não controlada.⁴ A referida diretriz faz pontuações por classe terapêutica:

Betabloqueadores (BB): o bisoprolol, carvedilol e metoprolol são os representantes de eleição desta classe terapêutica no tratamento de IC com disfunção sistólica. Os BB são ainda recomendados nos seguintes casos: em associação com IECA ou BRA ou em monoterapia em pacientes com classe funcional II-IV da NYHA apresentando disfunção sistólica; em indivíduos assintomáticos que apresentam disfunção sistólica após infarto agudo do miocárdio, com cardiomiopatia dilatada (CMPD), cardiomiopatia isquêmica (CMPI), miocardite, em terapia combinada com IECA ou BRA.

Esta classe terapêutica em associação à IECA ou BRA tem potencial para minimizar os sintomas e diminuir a freqüência das internações por IC. Ademais promovem benefícios clínicos na mortalidade global, na morte por IC e na morte súbita.

Inibidor da enzima de conversão da angiotensina (IECA): a orientação é que os IECA sejam utilizados nos casos de disfunção assintomática e sintomática de ventrículo esquerdo (VE).

Bloqueador do receptor de angiotensina II (BRA): a sugestão é que esta classe seja utilizada na disfunção sistólica em pacientes que apresentam intolerância a IECA.

Antagonista de Aldosterona: recomenda-se a utilização da espironolactona em pacientes sintomáticos com disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (VE), classes funcionais III e IV da NYHA, associado ao tratamento padrão.

Diuréticos: recomenda-se o uso de um medicamento desta classe quando houver sinais e sintomas de congestão.

Hidralazina: indicado principalmente para pacientes afro descendentes em CF III – IV (NYHA) em uso de terapêutica otimizada e em pacientes de qualquer etnia quando é contraindicado a IECA ou BRA (insuficiência renal progressiva e/ou hipercalemia) com CF II –IV (NYHA).

Digoxina: orienta-se a utilização desta droga em pacientes com fração de ejeção de ventrículo esquerdo (FE) < 45%, ritmo sinusal, sintomáticos, terapêutica otimizada com BB e IECA, para tratar os sintomas.

Anticoagulantes e Antiagregantes Plaquetários: recomenda-se o uso de cumarínicos para FE < 35% em FA paroxística, persistente ou permanente com pelo menos um fator de risco adicional, assim como para trombos intracavitários ou embolia prévia. Já nos casos de cardiomiopatia de etiologia isquêmica com risco de evento coronariano indica-se o uso de aspirina; Aspirina na contraindicação ao uso de anticoagulante oral por risco de sangramento.

Antiarrítmicos: BB na insuficiência cardíaca com disfunção sistólica na prevenção de morte súbita; BB na insuficiência cardíaca com disfunção sistólica em portadores de cardiodesfibrilador implantável (CDI) na prevenção de morte súbita; BB associado à amiodarona na insuficiência cardíaca com disfunção sistólica em portadores de CDI na prevenção de choques.

O Sistema único saúde (SUS) possui representantes das principais classes terapêuticas de drogas sugeridas para o tratamento de IC como pode ser visto no quadro 2:

Quadro 2 – Panorama das principais classes de drogas recomendadas para o tratamento de IC ^{4,5,6}				
Grupo farmacológico	Exemplos disponíveis no mercado farmacêutico	Disponibilidade no SUS	Vias de acesso dos medicamentos inclusos nas listas do SUS	Medicamento recomendado pela diretriz
Inibidor da enzima de conversão da angiotensina (IECA)	Captopril	Sim	CBAF	Não prioriza um princípio ativo em detrimento de outro.
	Cilazapril	Não	x	
	Enalapril	Sim	CBAF	
	Lisinopril	Não	x	
	Perindopril	Não	x	
	Ramipril	Não	x	
	Trandolapril	Não	x	
Bloqueador do receptor de angiotensina II (BRA)	Candesartana	Não	x	Não prioriza um princípio ativo em detrimento de outro.
	Irbesartana	Não	x	
	Losartana	Sim	CBAF	
	Olmesartana	Não	x	
	Telmisartana	Não	x	
	Valsartana	Não	x	
Betabloqueadores (BB)	Atenolol	Sim	CBAF	Bisoprolol, Carvedilol e Metoprolol
	Carvedilol	Sim	CBAF	
	Labetalol	Não	x	
	Metoprolol	Sim	CBAF	
	Nadolol	Não	x	
	Bisiprolol	Não	x	
	Propranolol	Sim	CBAF	
Antagonista de Aldosterona	Espironolactona	Sim	CBAF	Espironolactona
	Eplerenona	Não	x	
Diuréticos	Hidroclorotiazida	Sim	CBAF	Não prioriza um princípio ativo em detrimento de outro.
	Clortaldiona	Não	x	
	Indapamida	Não	x	
	Espironolactona	Sim	CBAF	

	Amilorida	Não	x	
	Triantereno	Não	x	
	Furosemida	Sim	CBAF	
	Acetazolamida	Não	x	

Legenda: CBAF: componente básico de assistência farmacêutica.

De uma forma geral a diretriz brasileira de insuficiência cardíaca faz suas recomendações por grupo farmacológico sem priorizar medicamentos de um mesmo grupo, com exceção aos antagonistas da aldosterona e betabloqueadores. No primeiro caso há uma predileção pela espironolactona; já no segundo caso: bisoprolol, carvedilol, metoprolol. Destes apenas o bisoprolol não consta nas listas oficiais do SUS.

Conforme apresentado no quadro 2, o SUS oferta através do componente básico de assistência farmacêutica medicamentos de todas as classes terapêuticas recomendadas pela diretriz aqui utilizada.

Esta diretriz ainda trata de alguns casos especiais aonde pode ser necessário o uso de hidralazina, digoxina, anticoagulante e antiagregante plaquetário. Para esses casos o SUS oferta a hidralazina, a digoxina, varfarina(anticoagulante), ácido acetilsalicílico e clopidogrel(agregante plaquetário). Todos alocados no CBAF, com exceção do clopidogrel encontrado no componente especializado de assistência farmacêutica.

4-Conclusão

Segundo a diretriz brasileira de IC a maioria dos casos de IC pode ser tratada com IECA e BB em monoterapia ou associando medicamentos dos dois grupos. Casos mais específicos podem exigir um BRA; antagonista de aldosterona; diurético; anticoagulante; antiagregante plaquetário; hidralazina ou digoxina.

O rol de medicamentos do SUS inclui representantes dos grupos terapêuticos sugeridos na diretriz em questão, permitindo, assim, intervir na IC de uma forma geral, bem como nos casos especiais.

5-Recomendação

Diante do exposto essa equipe técnica NÃO recomenda qualquer incorporação de drogas na RESME, além das já disponíveis no SUS.

6-Referências

1. M,MA; C,FA; A,V; T,LR; R, MB; R,ML, et al. **Heart failure with preserved ejection fraction and systolic dysfunction in the community.** Arq Bras Cardiol. 2008;90(2):132-7.
2. G,L; C,N; B,A; B-da-S, L; R,LE. **Preditores clínicos de fração de ejeção de ventrículo esquerdo preservada na insuficiência cardíaca descompensada.** Arq Bras Cardiol. 2010;94(3):364-71.

3. M,S; S,FS; S,CP; G,OS; S,LF; F,SM, et al. **Decompensated heart failure in the emergency department of a cardiology hospital.** Arq Bras Cardiol. 2008;90(6):400-6.

4-B, EA; M-B,FG; B,F; F,AS; A,D; R,D, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Atualização da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica - 2012. Arq Bras Cardiol 2012; 98(1 suppl. 1): 1-33

5-Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2014. [versão eletrônica]. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2015/maio/06/Rename2014-9ed-data-arquivo-05.05.2015.pdf>.

6-Brasil. Ministério da Saúde. Situações clínicas e seus respectivos medicamentos. (Atualizada em fevereiro de 2015). Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2015/fevereiro/20/tabela-de-situa---es-cl-nicas-fevereiro2015.pdf>.

Capítulo II

Terapia medicamentosa para insuficiência cardíaca

Ivabradina

1-Pergunta de avaliação

A ivabradina é mais eficaz e seguro para o tratamento da ICC segundo a literatura médica especializada, do que a terapia farmacológica atualmente disponível no SUS?

2- Da tecnologia analisada

2.1-Descrição¹

A ivabradina é o primeiro agente de redução do ritmo cardíaco introduzido na prática clínica. É um inibidor direto e seletivo da I_f diminuindo a taxa de despolarização diastólica e a frequência cardíaca.

Pelo fato de impedir o fluxo de iões através do canal-f, a ivabradina reduz a fase de despolarização diastólica lenta do potencial de células de nódulo sino-atrial o que culmina com a redução da frequência cardíaca.

2.2-Indicação prevista em bula²

A ivabradina tem indicação formal para as seguintes situações:

- a) Tratamento sintomático da angina pectoris crônica estável em pacientes adultos intolerantes ou que possuem contraindicação ao uso de betabloqueadores ou ainda em combinação com betabloqueadores em pacientes inadequadamente controlados com monoterapia com betabloqueadores.
- b) Tratamento da insuficiência cardíaca sistólica de classe NYHA classe II à 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 tolerados, reduzindo sintomas, mortalidade cardiovascular, mortalidade por insuficiência cardíaca e hospitalização devido à piora da insuficiência cardíaca.

2.3-Contra-indicações:²

A ivabradina está contra-indicada nos seguintes casos:

- Hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um dos componentes da fórmula;
- Frequência cardíaca (repouso) inferior a 70 batimentos por minuto antes do tratamento;
- Choque cardiológico;

- Infarto agudo do miocárdio;
- Hipotensão grave (<90/50 mmHg);
- Insuficiência hepática severa;
- Síndrome do nódulo sinusal;
- Bloqueio sino-atrial;
- Insuficiência cardíaca aguda ou instável;
- Pacientes dependentes de marca-passo;
- Angina instável;
- Bloqueio átrio-ventricular de 3º grau.

3-Evidência

Procurou-se evidências da eficácia e segurança do uso ivabradina no tratamento da insuficiência cardíaca crônica por meio de buscas por revisões sistemáticas, meta-análise nas bases: PubMed, Cochrane Library.

A metodologia de busca e demais critérios e filtros utilizados nesta etapa encontram-se nos anexos A e B deste parecer.

No entanto, não foram localizados estudos com metodologia robusta que respondesse a pergunta de avaliação.

A diretriz brasileira de insuficiência cardíaca não recomenda a ivabradina como primeira linha de tratamento para a insuficiência cardíaca. Neste documento a ivabradina é considerada, com nível de recomendação na classe IIa (evidências favorecem a indicação do procedimento ou a maioria dos especialistas na área indica o procedimento) para paciente em ritmo sinusal com frequência cardíaca (FC) > 70bpm e classe funcional II-IV da New York Heart Association (NYHA) com disfunção sistólica em uso de inibidor de enzima de conversão de angiotensina (IECA) ou bloqueador dos receptores de angiotensina II (BRA) + betabloqueador (BB) em doses máximas toleradas.³

4-Conclusões

Não foram localizadas metanálises ou revisões sistemáticas que respondessem a pergunta aqui proposta.

Os consensos de especialistas, a exemplo da diretriz brasileira de insuficiência cardíaca não recomenda a ivabradina como droga de escolha no tratamento farmacológico da IC.

5-Recomendação

Pelo exposto e,

Essa equipe técnica **NÃO recomenda** a incorporação do na RESME.

6-Referências

1-P,D. **Selective and Specific Inhibition of I_f with Ivabradine for the Treatment of Coronary Artery Disease or Heart Failure.** *Drugs.* 2013; 73(14): 1569–1586. Published online 2013 Sep 25. doi: 10.1007/s40265-013-0117-0.

2-ANVISA. Bulário eletrônico. Bula procorolan. Disponível em http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=2357092015&pIdAnexo=2516880. Acesso em 14/05/2015.

3-B, EA; M-B,FG; B,F; F,AS; A,D; R,D, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Atualização da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica - 2012. *Arq Bras Cardiol* 2012; 98(1 suppl. 1): 1-33

7-Anexos

A-Estratégia de busca

B-Lista de estudos excluídos

Conflito de interesse

A equipe de revisão técnica declara não ter nenhum conflito de interesse com relação ao medicamento aqui estudado.

Coordenação do trabalho: Comissão Permanente de Farmácia e Terapêutica do Estado de Mato Grosso (CPFT-MT).

Equipe de trabalho:

Andrea Roledo Dias; Dorlene Goes Fernandes; Fernando Augusto Leite de Oliveira; Helder Cássio de Oliveira; Kelli Carneiro de Freitas Nakata; Lucí Emilia Grzybowski de Oliveira; Luisa Daige Marques; Neyres Zínia Taveira de Jesus.

Revisão Técnica: Andrea Roledo Dias; Fernando Augusto Leite de Oliveira; Kelli Carneiro de Freitas Nakata.

Consultora técnica: Andrea Roledo Dias.

Anexo A- Estratégia de busca- Ivabradina				
Descritores	Base	Nº de Estudos Encontrados	Nº de Estudos selecionados	Outros critérios usados na seleção
(chronic[All Fields] AND ("heart failure"[MeSH Terms] OR ("heart"[All Fields] AND "failure"[All Fields]) OR "heart failure"[All Fields] OR ("cardiac"[All Fields] AND "insufficiency"[All Fields]) OR "cardiac insufficiency"[All Fields]) AND ("ivabradine"[Supplementary Concept] OR "ivabradine"[All Fields])) AND (Review[ptyp] AND "loattrfree full text"[sb] AND "2010/05/01"[PDat] : "2015/04/29"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms]))	Pubmed	3	0	Últimos 5 anos; Artigo completo disponível gratuitamente; Somente revisões sistemáticas. Data da busca: 29/04/2015
chronic and cardiac and insufficiency and ivabradine	Cochrane	1	0	Só revisões sistemáticas. Artigo completo disponível gratuitamente. Data da busca 29/04/2015.
((("ivabradine"[Supplementary Concept] OR "ivabradine"[All Fields]) AND ("heart failure"[MeSH Terms] OR ("heart"[All Fields] AND "failure"[All Fields]) OR "heart failure"[All Fields])) AND (Review[ptyp] AND "loattrfree full text"[sb] AND "2010/05/16"[PDat] : "2015/05/14"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms]))	Pubmed-pesquisa 2	11	0	Só revisões sistemáticas. Artigo completo disponível gratuitamente. Data da busca 12/04/2015 a 14/04/2015.

Anexo B-Listas de excluídos- Ivabradina		
Estudo	Motivo	Base
Deedwania P. Selective and specific inhibition of If with ivabradine for the treatment of coronary artery disease or heart failure. Drugs. 2013 Sep;73(14):1569-86. doi: 10.1007/s40265-013-0117-0. Review.	Trata-se de revisão de literatura	Pubmed
DiFrancesco D. Funny channel gene mutations associated with arrhythmias. J Physiol. 2013 Sep 1;591(Pt 17):4117-24. doi: 10.1113/jphysiol.2013.253765. Epub 2013 Mar 18.	PICO diferente	Pubmed
Hori M, Okamoto H. Heart rate as a target of treatment of chronic heart failure. J Cardiol. 2012 Aug;60(2):86-90. doi: 10.1016/j.jcc.2012.06.013. Review.	Não corresponde a uma revisão sistemática	Pubmed
Hood, Jr. William B, Dans Antonio L, Guyatt Gordon H, Jaeschke Roman, McMurray John JV. Digitalis for treatment of heart failure in patients in sinus rhythm. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: <i>The Cochrane Library</i> , Issue 3, Art. No. CD002901. DOI: 10.1002/14651858.CD002901.pub1	PICO diferente	Cochrane
Pubmed-Pesquisa 2		
Roubille F ¹ , Tournoux F, Roubille C, Merlet N, Davy JM, Rhéaume E, Busseuil D, Tardif JC. Management of pericarditis and myocarditis: could heart-rate-reducing drugs hold a promise? Arch Cardiovasc Dis. 2013 Dec;106(12):672-9. doi: 10.1016/j.acvd.2013.06.047. Epub 2013 Sep 24.	PICO diferente	Pubmed
Musiałek P ¹ . If current inhibition and mortality reduction in heart failure: more than just a 'pure' effect of lowering heart rate. Kardiol Pol. 2013;71(7):764-7. doi: 10.5603/KP.2013.0168.	Não corresponde a uma revisão sistemática	Pubmed
Roubille F ¹ , Tardif JC. New therapeutic targets in cardiology: heart failure and arrhythmia: HCN channels. Circulation. 2013 May 14;127(19):1986-96. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000145.	Não corresponde a uma revisão sistemática	Pubmed
Yutao Guo, ^{1,2} Gregory YH Lip, ² and Amitava Banerjee ^{*,1} Heart Failure in East Asia. Curr Cardiol Rev. 2013 May; 9(2): 112-122. Published online 2013 May. doi: 10.2174/1573403X11309020004.	PICO diferente	Pubmed
DiFrancesco D. Funny channel gene mutations associated with arrhythmias. J Physiol. 2013 Sep 1;591(Pt 17):4117-24. doi: 10.1113/jphysiol.2013.253765. Epub 2013 Mar 18. Review. PMID:23507880	PICO diferente	Pubmed
Hori M, Okamoto H. Heart rate as a target of treatment of chronic heart failure. J Cardiol. 2012 Aug;60(2):86-90. doi: 10.1016/j.jcc.2012.06.013. Review. PMID:22920717	Não corresponde a uma revisão sistemática	Pubmed

Speranza L, Franceschelli S, Riccioni G. The biological effects of ivabradine in cardiovascular disease. <i>Molecules</i> . 2012 Apr 30;17(5):4924-35. doi: 10.3390/molecules17054924. Review.	Não corresponde a uma revisão sistemática	Pubmed
Herrmann S ¹ , Hofmann F, Stieber J, Ludwig A. HCN channels in the heart: lessons from mouse mutants. <i>Br J Pharmacol</i> . 2012 May;166(2):501-9. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01798.x.	PICO diferente	Pubmed
Gayet JL ¹ , Paganelli F, Cohen-Solal A. Update on the medical treatment of stable angina. <i>Arch Cardiovasc Dis</i> . 2011 Oct;104(10):536-44. doi: 10.1016/j.acvd.2011.08.001. Epub 2011 Oct 12.	PICO diferente	Pubmed
Heusch L ¹ . Heart rate and heart failure. Not a simple relationship. <i>Circ J</i> . 2011;75(2):229-36. Epub 2010 Oct 28. Review.	PICO diferente	Pubmed
1-P,D. Selective and Specific Inhibition of I_f with Ivabradine for the Treatment of Coronary Artery Disease or Heart Failure. <i>Drugs</i> . 2013; 73(14): 1569–1586. Published online 2013 Sep 25. doi: 10.1007/s40265-013-0117-0.	Não corresponde a uma revisão sistemática	Pubmed