

NOTA TÉCNICA 2412**IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO****SOLICITANTE:** MM. Juiz de Direito Dr.GUSTAVO OBATA TREVISAN**PROCESSO Nº.:**50010942020218130778**CÂMARA/VARA:** VARA UNICA**COMARCA:** ARINOS**I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:****REQUERENTE:** CAS**IDADE:** 65 anos**PEDIDO DA AÇÃO:** Medicamento Entresto, Vastarel MR 35, Procoralan e Eliquis.**DOENÇA(S) INFORMADA(S):** I50**FINALIDADE / INDICAÇÃO:** Como opção terapêutica substituta à alternativa terapêutica disponível na rede pública - SUS**REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL:** CRMMG- 10340**NÚMERO DA SOLICITAÇÃO:** 2021.0002412**II – PERGUNTAS DO JUÍZO:**

Os medicamentos pleiteados são eficazes para o tratamento da requerente? Nos SUS há alternativas eficientes para o tratamento?

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Dados do caso conforme relatório médico de 30/04/2021, trata-se CAS 65 anos, com diagnóstico de miocardiopatia dilatada, insuficiência cardíaca dilatada, usuária de marcapasso sendo necessário tratamento com Entresto, Carvedilol, Ancoron, Procoralan, Eliquis A insuficiência cardíaca (IC) é uma doença frequente, secundária a deteriorização da função da musculatura cardíaca determinando dilatação e alteração na função contrátil do ventrículo esquerdo (VE) ou de ambos os ventrículos. Resulta em alterações hemodinâmicas como redução do débito cardíaco e

elevação da pressão pulmonar e venosa sistêmica. Geralmente há predomínio de disfunção sistólica, com hipertrofia miocárdica reacional, que frequentemente evolui para a insuficiência cardíaca (IC) esquerda com fração de ejeção < 40%. Também pode cursar com arritmias atrial e/ou ventricular e resultar em óbito em qualquer estágio da doença, sendo seu prognóstico ruim nos casos que desenvolvem IC, com taxa de mortalidade de 50% em 5 anos. Sua etiologia é variada e comumente classificada como idiopática, familiar/genética, viral e/ou imune(SIDA e doença de Chagas), alcoólica/tóxica, doenças como amiloidose, sarcoidose ou associada com doença cardiovascular reconhecida, cujo grau de disfunção do miocárdio não é explicado pelas condições de anormal sobrecarga ou dano isquêmico. Seu diagnóstico deve sempre ser ventilado, após afastadas outras doenças que acarretam dilatação cardíaca, como a doença arterial coronária, a hipertensão arterial sistêmica, as lesões orovalvares, as doenças congênitas e outras formas de acometimento do miocárdio, como a cardiopatia chagásica. Clinicamente apresenta com uma ampla variação de quadro, com pacientes assintomáticos apresentando dilatação cardíaca sem disfunção ventricular em repouso e outros com sintomas mais avançados de IC grave. A dispnéia é o sintoma mais freqüente, devido à hipertensão venocapilar pulmonar, podendo ser de grande ou pequeno esforços, ortopnéia, paroxística noturna e dispneia de repouso, acompanhada de tosse e hemoptóicos. A diminuição do débito cardíaco é responsável pela fadiga, extremidades frias, sudorese, tonteiras, terceira bulha e síncope. São freqüentes os distúrbios da condução e do ritmo, daí surgindo palpitações, tonteiras e síncope; assim como os quadros de tromboembolismo, devido à formação de trombos intracavitários. A dor torácica pode ser decorrente da embolização pulmonar ou coronária. Pode ocorrer insuficiência mitral e/ou tricúspide resultante da dilatação do anel atrioventricular, secundário à mudança geométrica do ventrículo, que distorce o aparelho subvalvar e altera o fechamento valvar levando a regurgitação. Finalmente, nos casos mais avançados e graves, encontramos sintomas devido à congestão direita,

como: dor no hipocôndrio direito, edema de membros inferiores, aumento de peso e ascite. A suspeita clínica deve ser confirmada, de acordo com cada caso, com a avaliação da função cardíaca e realização de exames gerais: eletrocardiograma (ECG), raio X de torác, revisão laboratorial sumária, holter, ecocardiograma, ressonância nuclear magnética, cateterismo cardíaco, cintilografia miocárdica, e avaliação funcional e da qualidade de vida. A avaliação funcional e da qualidade de vida são importantes não só para o diagnóstico, mas como preditor de prognóstico, avaliação da resposta terapêutica e direcionamento da prescrição de exercícios. Na presença de alterações clínicas, hemodinâmicas e de ECG como persistência da 3ª bulha cardíaca; hipotensão arterial; extra-sístoles ventriculares freqüentes e multifocais; fibrilação atrial e BCRE; fração de ejeção (FE) <25%; aumento acentuado dos volumes diastólico e sistólico do VE; hipocinesia difusa; aumento das pressões capilar pulmonar, arterial sistêmica, atrial direita, e resistência vascular sistêmica; e sinais de classe funcional IV da New York Heart Association (NYHA), o prognóstico da doença é pior. O tratamento envolve complexo arranjo de medidas não farmacológicas e farmacológicas. O manejo dos pacientes com IC é desafio pelo caráter progressivo da doença, limitação da qualidade de vida e a importante mortalidade. Em cerca de metade dos casos há uma redução da contração IC com FE reduzida se sabe que vários tratamentos são efetivos para melhorar a sobrevida e reduzir a hospitalização. Nos casos restantes há deteriorização do relaxamento IC com FE conservada, não está claro se os mesmos tratamentos farmacológicos também são efetivos para melhorar os resultados. Dentre as medidas não farmacológicas têm destaque: vida saudável com dieta pobre em sal, gorduras e açúcar, rica em fibras; mudanças no estilo de vida, vacinação como forma de prevenir infecções principalmente em idosos, reabilitação e treinamento físico; abordagem das causas e atenuação dos fatores de risco como stress, uso de antidepressivos, etilismo, tabagismo. O repouso deve ser instituído na fase de descompensação, estando indicada a mobilização precoce após a

compensação da disfunção cardíaca. A terapêutica deve ser baseada nas alterações funcionais, que quando perduram, obrigam à procura exaustiva de uma etiologia. O tratamento farmacológico é orientado pela clínica do paciente e processos envolvidos na progressão e manutenção da IC que constituem-se, alvos potenciais de intervenção terapêutica de forma complementar e aditiva no alívio dos sintomas, na melhoria da qualidade de vida e na redução da morbimortalidade associada.

Nos pacientes com fração de ejeção reduzida, o uso de drogas baseia-se na interação entre a função cardíaca e os sistemas neuro-humorais e inflamatórios, com drogas capazes de bloquear o sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) e o sistema nervoso simpático (SNS). As drogas mais usadas são os inibidores da renina-angiotensina-aldosterona como inibidores da enzima de conversão de angiotensina (IECA) (enalapril e captopril) ou os antagonistas do receptor de angiotensina (BRA). Na ausência de tolerância as estas drogas e nos pacientes com infarto do miocárdio ou síndrome coronária aguda, estão indicados os bloqueadores adrenérgicos (BB) como o carvedilol bisoprolol e metoprolol e antagonistas dos recetores mineralocorticoides (MRA). Os IECA e BRA representam o grupo de maior importância em favorecer a evolução dos pacientes com IC em todos os estágios, tendo em vista sua ação hemodinâmica, neuro-hormonal, trófica e anti-trombolítica. No tratamento da miocardiopatia dilatada, os BB associados aos IECA e BRA determinam benefícios clínicos na mortalidade global, na morte por IC e na morte súbita, além de melhoria dos sintomas e redução das reinternação, apresentando níveis de evidências A e B neste tratamento e por isto são as drogas mais utilizadas. Os BB muito usados no tratamento da IC por disfunção sistólica melhoram os sintomas, a função ventricular e a capacidade funcional, reduzindo o risco de agravamento e a necessidade de internação. Embora haja redução da mortalidade com alguns agentes, o efeito de classe ainda não foi comprovado. Estudos demonstram não haver preferência de um BB em relação ao outro, porém o carvedilol é capaz de conferir maior benefício nos afro-americanos. Os antagonistas

dos Receptores da Angiotensina II (ARAI), que incluem losartana e valsartana não apresentam o mesmo risco dos IECA em relação à hipotensão de primeira dose já que sua ação é lenta. Também não induzem tosse pois não causam acúmulo de bradicinina. Podem ser combinados com os IECA, melhorando os sintomas e reduzindo a hospitalização, particularmente naqueles que não toleram os BB. Não é conhecido se seu efeito sobre a mortalidade equipara-se ao dos IECA. Os vasodilatadores diretos, são representados pela hidralazina e os nitratos. Estão indicados para pacientes com piora da função renal, ou que não evoluem bem mesmo em uso de tratamento medicamentoso otimizado e persistem com sinais de resistência periférica elevada. Os nitratos, como a isosorbida, reduzem a pré carga, aliviam a congestão sistêmica e aumentam a tolerância ao exercício. São uma opção para casos com dispneia persistente a despeito do uso de IECA. Na intolerância aos IECA e ARAII a associação nitrato com hidralazina é uma boa opção. A hidralazina, reduz a pós carga e aumenta o débito cardíaco sendo particularmente útil em pacientes com cardiomegalia e aumento da resistência vascular sistêmica.

Os digitálicos como a digoxina, são recomendados como segunda linha, em pacientes com sinais de IC e fração de ejeção menor que 45% e em pacientes assintomáticos com fibrilação atrial (FA) com resposta alta, sendo útil associá-la a hidralazina. Os diuréticos principalmente os tiazídicos, os de alça como furosemida (Lasix) e bumetanida ou os poupadores de potássio (espironolactona, amilorida, triantereno) são capazes de reduzir a pré e pós carga aliviando os sintomas congestivos. Assim sua recomendação se restringe aos estágios sintomáticos da IC, com congestão, sempre associados aos IECA ou ARAII. A espironolactona (Aldactone) é a única droga disponível no Brasil da classe dos diuréticos poupadores de potássio e tem seu uso indicado nos casos de IC CF III ou IV associada aos BRA, IECA e BB. Os antagonistas de cálcio, dihidropiridínicos, nifedipina e anlodipina e não dihidropiridínicos, verapamil, diltiazem de primeira geração devem ser usados com grande

cautela. Os antiarrítmicos são muito utilizados naqueles pacientes que apresentam arritmias, porém seu papel ainda não está bem definido. Sabe-se da sua capacidade de reduzir a morte súbita de modo significativo. Destaca-se o efeito dos BB neste grupo, sempre associado a IECA e a atenuação dos fatores arritmogênicos. A amiodarona (Ancoron) está recomendada nas taquicardias sintomáticas, arritmias ventriculares complexas e FA com necessidade de cardioversão química. O digital é útil para o controle da FC.

Anticoagulantes estão indicados em paciente com: FA, trombos intraventriculares, grande área acinética e tromboembolismo pulmonar prévio sendo a varfarina o anticoagulante de referência utilizado há décadas; em doses ajustadas, a primeira escolha para a maioria das situações clínicas com indicação de anticoagulação contínua. Outros novos anticoagulantes orais podem ser utilizados.

A varfarina é uma droga altamente eficaz na profilaxia de fenômenos tromboembólicos e não menos segura que novos anticoagulantes orais.

O Entresto® é um complexo supramolecular de sal de sódio do pró-fármaco sacubitril, inibidor da neprilisina, e do valsartan, um antagonista dos receptores da angiotensina (ARB) específico, administrado por via oral, recentemente aprovado no tratamento da insuficiência crônica (classes II-IV NYHA) com fração de ejeção reduzida. Atua promovendo o relaxamento dos vasos sanguíneos e diminuição da retenção de água pelo corpo. As evidências iniciais, obtidas no ensaio clínico fase 3 do PARADIGM-HF demonstram sua eficácia na IC, quanto a redução da mortalidade. **Entretanto a despeito do entusiasmo inicial, não existe consenso quanto ao seu lugar futuro na terapia da IC, bem como seu custo-efetividade, de acordo com as últimas diretrizes e pesquisas.** Assim, se faz necessário mais pesquisas visando definir seu papel na terapêutica da IC, já existindo em andamento o estudo Entresto™ (LCZ696) In Advanced Heart Failure (LIFE Study) (HFN-LIFE), com previsão de término em 2020. Em 2018 a Conitec avaliou as evidências do

uso de sacubitril/valsartana concluindo que esta droga, menores de 76 anos, com IC class rios de elegibilidade para seu uso. Assim concluiu que esta droga pacientes adultos com -IV com FE reduzida.

Eliquis (Apixabana)

A Apixabana representa um dos novos anticoagulantes orais (NACO), os quais são inibidores diretos do fator Xa (fator dez ativado), como a Rivaroxabana, a Apixabana e a Edoxabana, e o inibidor do fator IIa, Dabigatrana. Apresentam como principal vantagem **a comodidade de não necessitar de testagem rotineira da coagulação (RNI) e a ausência de interações com alimentos.** Dentre as desvantagens, além de seus maiores custos, destacam-se a impossibilidade de uso em pacientes com insuficiência renal grave, o uso em duas doses diárias, a impossibilidade de controlar seu efeito por testes laboratoriais, e a ausência de antídoto, é fato que exige maior cautela em seu uso. A aparente vantagem da não necessidade de monitoramento dos NACO, na verdade é um fator de risco adicional, já que sem qualquer monitoramento, esses pacientes ficam mais expostos a possibilidade de atraso no diagnóstico das complicações hemorrágicas, previstas com o uso de anticoagulantes, para as quais como o uso do NACO, não há antídoto. Dessa forma os estudos disponíveis não podem ser interpretados como suficientes para imputar eficácia superior e maior segurança aos novos anticoagulantes orais. Seu uso é recente, e seus impactos futuros ainda são desconhecidos. Esses medicamentos carecem de estudos de maior evidência científica, já que os atuais, tem seus resultados limitados. Vale ressaltar que ao se estudar os escores de risco /benefício do uso de anticoagulantes na prevenção de fenômenos embólicos, o benefício líquido com o uso dos NACO não foi maior que o do uso da varfarina. Apesar da ampla variedade de anticoagulantes para a profilaxia e tratamento de diversas situações trombóticas, não se dispõe, no momento, de um anticoagulante ideal, completamente seguro, com farmacocinética, farmacodinâmica previsível, posologia simplificada, reduzida interação medicamentosa, antídoto específico e sem necessidade de monitorização laboratorial. Entretanto o

Nota Técnica nº 2412 / 2021 NATJUS – TJMG Processo nº:50010942020218130778

uso da Varfarina, precede em muito ao da Apixabana, e é sustentado pelo longo uso na prática clínica e por diversos estudos de evidências científicas de qualidade quanto à sua eficácia e riscos. O sucesso do tratamento anticoagulante está muito mais influenciado pela educação do paciente e/ou familiares e cuidadores, do que pela escolha do anticoagulante oral per se.

Procoralan® (Ivabradina)

Insuficiência cardíaca crônica em pacientes adultos cuja frequência cardíaca acima ou igual a 70 batimentos por minuto. Procoralan® é utilizado em associação com terapia padrão, incluindo betabloqueadores na dose recomendada ou máxima tolerada, ou quando os betabloqueadores não são tolerados. A ivabradina é o protótipo de uma nova classe de medicamentos que agem na frequência cardíaca cuja manutenção em níveis acima dos normais é correlacionada a um maior risco de mortalidade e eventos cardiovasculares em indivíduos com insuficiência cardíaca crônica. . A ivabradina para o tratamento de insuficiência cardíaca, discutindo o estudo pivotal SHIFT e subestudos dele derivados por meio dos quais se demonstrou em população com insuficiência cardíaca crônica moderada a severa que já havia sido internada uma vez por piora do quadro da doença e que mantinha a frequência cardíaca acima de 70 bpm, mesmo com as doses máximas toleradas de betabloqueadores, que a adição de ivabradina ao tratamento padrão com betabloqueadores diminui o risco de internação hospitalar por piora de IC em 26% (HR 0,74; IC 95% 0,66 a 0,83, $p < 0,0001$) em relação a indivíduos tratados (intervalo de confiança 32 a 65 menos internações a cada 1000 tratamentos) (NNT 20, IC 15 a 31). O medicamento não demonstrou efeito na mortalidade por causas cardiovasculares e nem no desfecho secundário mortalidade por todas as causas. Os membros da CONITEC presentes na 43ª reunião do plenário realizada nos dias 02 e 03/03/2016, apreciaram a proposta e com base nas evidências apresentadas mostrou-se que o efeito do medicamento é muito pequeno e conscrito à diminuição de internações com aumento de risco de fibilção

atrial. Dessa forma, o plenário decidiu por unanimidade pela recomendação preliminar não favorável à incorporação.

Vastarel

O Vastarel, cloridrato de trimetazidina, não disponível no SUS é uma substância com efeitos metabólicos e anti-isquêmicos, sem qualquer efeito na hemodinâmica cardiovascular. A ação metabólica da trimetazidina, não interfere com fluxo coronariano e não modifica parâmetros hemodinâmicos, como pressão arterial e frequência cardíaca em repouso ou durante o esforço, apresentando a capacidade de aumentar a tolerância ao exercício em pacientes com angina. Seus benefícios têm sido atribuídos a: (1) preservação dos níveis intracelulares de Trifosfato de Adenosina (ATP) e da fosfocreatina, com o mesmo oxigênio residual; (2) redução da acidose, sobrecarga de cálcio e acúmulo de radicais livres induzidos pela isquemia, e (3) preservação das membranas celulares. Vários estudos mostraram que sua associação com bloqueadores beta-adrenérgicos ou antagonistas dos canais de cálcio reduziu a angina e a isquemia induzida pelo esforço físico, de modo superior ao da monoterapia. A trimetazidina em monoterapia tem efeitos benéficos semelhantes aos da monoterapia com bloqueadores betaadrenérgicos ou antagonistas dos canais de cálcio, no tratamento da angina estável, porém com efeitos colaterais neurológicos. Estudo retrospectivo, observacional, mostrou que o uso de trimetazidina, associado à terapia otimizada, em pacientes com insuficiência cardíaca, promoveu redução do risco de mortalidade cardiovascular e mortalidade global. A redução de hospitalizações por causas cardiovasculares em pacientes com disfunção de ventrículo esquerdo também foi demonstrada em recente meta-análise. Estudo sul-coreano mostrou redução de eventos cardiovasculares (incluindo morte pós evento coronariano agudo) em pacientes em uso de trimetazidina comparativamente ao tratamento convencional. Embora retrospectivos e observacionais, esses estudos sinalizam a possibilidade de redução de eventos cardiovasculares com o uso de trimetazidina associado à terapia medicamentosa otimizada. Também foi descrito que

Nota Técnica nº 2412 / 2021 NATJUS – TJMG Processo nº:50010942020218130778

seu uso como medicação adjuvante aos procedimentos de revascularização miocárdica, mostrou menor liberação de marcadores de necrose miocárdica, redução do estresse oxidativo e melhoria da função ventricular esquerda (VE). A análise de resultados dos estudos disponíveis demonstraram que seu uso em pacientes com angina estável: sintomática em associação à betabloqueadores isoladamente ou associados a outros agentes antianginosos tem grau de recomendação IIa e nível de evidência B; com disfunção de VE associado à terapia clínica otimizada apresenta grau de recomendação Ila e nível de evidência B; durante procedimentos de revascularização miocárdica resulta em grau de recomendação IIa e nível de evidência B. Assim o Comitê de Medicamentos para Uso Humano (Committee for Medicinal Products for Human Use – CHMP), órgão da EMA, concluiu que os benefícios continuam a superar os riscos no tratamento de pacientes com angina estável utilizando trimetazidina, entretanto seu uso deve ser restrito como adjuvante para aqueles que não alcancem controle adequado da doença ou que forem intolerantes aos outros medicamentos utilizados

O SUS oferece alternativamente para o tratamento IC drogas das classes: betabloqueadores (caverdilol, propanolol, metoprolol, atenolol), IECA (enalapril e captopril), ARAII (losartana), vasodilatadores diretos (hidralazina, isossorbida), diuréticos (furosemida, hidroclorotiazida, espironolactona), digitálicos (digoxina), antagonistas de cálcio (anlodipina, nifedipina, verapamil, diltiazem), antiarrítmicos (amiodarona, propafenona), anticoagulantes (varfarina), por meio do Componente Básico da Assistência Farmacêutica (CBAF). Esses componentes são regulamentados pela Portaria GM/MS no 1.555 e 1.554, de 30 de julho de 2013 e respondem pela primeira linha de cuidado medicamentoso do sistema, assim como pela garantia às limitações de fragmentação do acesso, financiamento e fragilidades no elenco de medicamentos, através de pactuação entre os entes federados. Portanto a União, Estados e Municípios gestores do SUS, têm a responsabilidade, competência e legitimidade para orientar e organizar as políticas públicas de saúde, pautadas pelos princípios da

universalidade, integralidade e equidade. Consequentemente, a incorporação de tecnologia ou medicamento no SUS é padronizada mediante análises técnico-científicas a partir das melhores evidências disponíveis e associada a estudos de impacto financeiro para o Sistema. Esse processo é fundamental para a disponibilização de medicamentos eficazes, seguros, com relação custo-benefício adequada e que proporcione a formação, proteção e recuperação da saúde da população, estabelecidos pelo artigo 196 da Constituição Brasileira. Assim as Portarias de Consolidação n o 8 '17: políticas nacionais de saúde do SUS e a no 6, de 28 de setembro de 2017: normas sobre o financiamento e a transferência dos recursos federais para as ações e os serviços de saúde do SUS, regulam o CBAF e permitem a inclusão na Relação Nacional de Medicamentos (RENAME) de medicamentos considerados essenciais pela Organização Mundial de Saúde (OMS), a partir de estudos científicos e estatísticos que comprovam sua eficácia no tratamento de grande percentual de pessoas acometidas por uma determinada doença. Portanto, estes os medicamentos devem ser de escolha como alternativa ao se iniciar um tratamento médico podendo ser usados como: Alternativa farmacêutica: medicamentos com mesmo princípio ativo, não necessariamente na mesma dosagem, natureza química (éster, sal, base) ou forma farmacêutica, mas que oferecem a mesma atividade terapêutica. Alternativa terapêutica, medicamentos que contêm diferentes princípios ativos, indicados para o mesmo objetivo terapêutico ou clínico, mesma indicação e, almejando o mesmo efeito terapêutico.

As drogas requeridas Entresto , Apixabana, Procoralan® não estão disponíveis no SUS e a CONITEC não recomendou suas incorporações. O Vastarel não foi avaliado pelo CONITEC.O SUS oferece alternativamente para o tratamento da IC incluindo a prevenção do tromboembolismo drogas das classes: IECA, ARAII, betabloqueadores, vasodilatadores, antagonistas de cálcio, antiarrítmicos, digitálicos, diuréticos, e varfarina. Os elementos apresentados no relatório são insuficientes para a realização de uma avaliação documental individual/particular do caso concreto, que

permita dizer que exista imprescindibilidade do uso do entresto e da eliquis em substituição as disponíveis no SUS.

VI – CONCLUSÕES

✓ Trata-se paciente de 65 anos, portadora de miocardiopatia dilatada por Doença de Chagas fração de ejeção não informada em uso de marcapasso desde de 2004 , com necessidade de tratamento otimizado com Entresto, Vastarel, Procoralan e Eliquis de acordo com médico assistente

✓ Entretanto não foi descrito o quadro de insuficiência cardíaca, nem a classe funcional, é referida, tão pouco existe informações que determine o uso de outras terapias, a indicação restrita para as drogas propostas e/ou contraindicações para o uso do tratamento proposto pelo SUS.

✓ Os elementos apresentados no relatório são insuficientes para a realização de uma avaliação documental individual/particular do caso concreto, que permita dizer que exista imprescindibilidade do uso do Entresto, Eliquis , Vastarel e Procorolan em substituição as disponíveis no SUS

V - REFERÊNCIAS:

1) Chapilin S. S / : ' Prescriber, 2016, 27(11), 26-34. Disponível em:<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/psb.1514>.

2) P. Marques da Silva, C. Aguiar. Sacubitril/valsartan: um importante avanço no puzzle terapêutico da insuficiência cardíaca. Rev Port Cardiol. 2017;36(9):655-68. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.repc.2016.11.013>.

3) Sociedade Brasileira de Cardiologia. Atualização da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica - 2012 Arq Bras Cardiol 2012; 98(1supl.1):1-33. Disponível em: <http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2012/Diretriz%20IC%20Cr%C3%B4nica.pdf>.

4) Clinical trial Entresto™ (LCZ696) In Advanced Heart Failure (LIFE Study) (HFNLIFE). US National Library. Of Medicine NIH. Disponível em: [http://clinicalstria](http://clinicalstria.gov/ct2/show/nct02816736)

[gov/ct2/show/nct02816736](http://clinicalstria.gov/ct2/show/nct02816736).

5) Albanesi FMF. Miocardiopatia dilatada: manejo clínico Arq Bras Cardiol 1998; 71(2):95-107. Disponível em:

<http://www.scielo.br/pdf/abc/v71n2/a02v71n2.pdf>. 6) Martin N, Manoharan

K, Thomas J, Davies C, Lumbers R. Beta-blockers and inhibitors of the renin-angiotensin aldosterone system for chronic heart failure with preserved ejection fraction. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2018, Issue

6. Art. No.: CD012721. Disponível em:

[https://www.cochrane.org/CD012721/ VASC_beta-blockers-and-inhibitors-renin-angiotensin-aldosterone-system-chronicheart-failure-preserved](https://www.cochrane.org/CD012721/VASC_beta-blockers-and-inhibitors-renin-angiotensin-aldosterone-system-chronicheart-failure-preserved).

7) Ministério da Saúde S O 18 1 : [http:// conitec.gov.br/images/Protocolos/Diretrizes/Relatorio_diretrizes_brasileiras_ICC.pdf](http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Diretrizes/Relatorio_diretrizes_brasileiras_ICC.pdf).

8) Ministério da Saúde S S / nica N - N 18 71 : [http://conitec.gov.br/images/Consultas/2018/Relatorio_Sacubitril-](http://conitec.gov.br/images/Consultas/2018/Relatorio_Sacubitril-Valsartana_IC_CP_70_2018.pdf)

[Valsartana_IC_CP_70_2018.pdf](http://conitec.gov.br/images/Consultas/2018/Relatorio_Sacubitril-Valsartana_IC_CP_70_2018.pdf).

9) Relatório de Recomendação nº 195. Apixabana, Rivaroxabana e Dabigatran em paciente com fibrilação atrial não valvar. Brasília, Fevereiro de 2016 36p. Disponível em:http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2016/Relatorio_Anticoagulantes_final.pdf.

10) Magalhães LP, Figueiredo MJO, Cintra FD, Saad EB, Kuniyishi RR, Teixeira RA, L F M ' P K M S F Sternick EB, Darrieux FCC, Fenelon G, Lima GG, Atié J, Mateos JCP, Moreira JM, Vasconcelos JTM, Zimmerman LI, Silva LRL, Silva MA, Scanavacca MI, Souza OF. II Diretrizes Brasileiras de Fibrilação Atrial. Arq Bras Cardiol. 2016;106(Supl.2):1-35

VI – DATA: 30/09/2021

NATJUS - TJMG