



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

Nota Técnica N° 87/2012

Brasília, janeiro de 2012.

Princípio Ativo: valsartana+hidroclorotiazida.

Nomes Comerciais¹: Diovan HCT®, Brator H®, Brav HCT®.

Medicamento de Referência: Diovan HCT®.

Medicamentos Similares: Brator H®, Brav HCT®.

Sumário

1. O que é a valsartana+hidroclorotiazida?	2
2. O medicamento possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA? Para qual finalidade?.....	2
3. O medicamento possui preço registrado na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED?	3

¹ Saliente-se que:

- Receituário com nome de Medicamento de Referência: pode-se dispensar o Medicamento de Referência ou o Medicamento Genérico.
- Receituário com nome de Medicamento Similar: pode-se dispensar apenas o Medicamento Similar.
- Receituário com nome do fármaco (DCB ou DCI): pode-se dispensar qualquer medicamento das três categorias: Referência, Similar e Genérico.

Nesse sentido, a fim de minimizar o custo das ações judiciais envolvendo medicamentos intercambiáveis, é de salutar importância a observância de possível alteração de prescrição médica.

Fontes: Portaria n° 3.916 de 30 de outubro de 1998; RDC N° 84 de 19 de março de 2002; Resolução RDC N° 134/2003 e Resolução RDC N° 133/2003; Resolução RDC N° 51, DE 15 DE AGOSTO DE 2007. Lei 9.787, de 10 de fevereiro de 1999.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

4. Há estudo de Revisão Sistemática para o medicamento desta Nota Técnica? 3
5. Quais são os efeitos colaterais e os riscos associados ao medicamento?..... 6
6. O que o SUS oferece para as doenças tratadas pelo medicamento? 7

A presente Nota Técnica foi elaborada por médicos e farmacêuticos que fazem parte do corpo técnico e consultivo do Ministério da Saúde e possui caráter informativo, não se constituindo em Protocolo Clínico ou Diretriz Terapêutica. A Nota apresenta a política pública oferecida pelo Sistema Único de Saúde - SUS e tem por objetivos subsidiar a defesa da União em juízo e tornar mais acessível, aos operadores jurídicos em geral, informações de cunho técnico e científico, disponibilizadas em documentos oficiais produzidos pelos órgãos competentes do SUS e/ou outras agências internacionais, sem substituí-los.

1. O que é a valsartana+hidroclorotiazida?

A valsartana+hidroclorotiazida é uma associação em dose fixa (uma combinação de dois ou mais princípios ativos em uma mesma forma farmacêutica), com os nomes comerciais acima expostos. Sua forma de apresentação é em comprimido de 80mg+12,5mg, 160mg+12,5mg, 160mg+25mg, 320mg+12,5mg, 320mg+25mg,

2. O medicamento possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA? Para qual finalidade?

Sim, possui registro. O uso aprovado pela ANVISA é:

1. Tratamento da hipertensão arterial sistêmica.

CASO o medicamento seja usado fora de tais indicações, configurar-se-á uso fora da bula, não aprovado pela ANVISA, isto é, uso terapêutico do medicamento que a ANVISA não



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

reconhece como seguro e eficaz. Nesse sentido, o uso e as consequências clínicas de utilização desse medicamento para tratamento não aprovado e não registrado na ANVISA é de responsabilidade do médico.

3. O medicamento possui preço registrado na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED?

A Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED, regulamentada pelo Decreto nº 4.766 de 26 de Junho de 2003, tem por finalidade a adoção, implementação e coordenação de atividades relativas à regulação econômica do mercado de medicamentos, voltados a promover a assistência farmacêutica à população, por meio de mecanismos que estimulem a oferta de medicamentos e a competitividade do setor.

Consoante sítio eletrônico da ANVISA, o medicamento **possui** preço registrado na CMED².

4. Há estudo de Revisão Sistemática para o medicamento desta Nota Técnica?

Metanálise realizada por Nixon et al., 2009, comparou o uso da valsartana com outros bloqueadores da angiotensina II. Este estudo relata que na administração de valsartana 80mg/dia, não houve diferença significativa na variação média de diastólica ou pressão arterial sistólica quando comparado a outros bloqueadores dos receptores da angiotensina II (candesartana, irbesartana, **losartana***, olmesartana, telmisartana).

Um benefício significativo foi encontrado quando 160mg/dia valsartana foi comparado com 100mg/dia losartana, tanto para pressão arterial diastólica (média 1.95mmHg mudança, 95% CI 0,81-3,11) quanto para a pressão arterial sistólica (média 3.31mmHg mudança, 95% CI 0,86-5,79).

² Disponível em:

http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/anvisa/home/!ut/p/c5/hY_bUoMwGfSfxQfo5BclTC_ThBlx5aBtOdwWpCnIkBKUjMz4enG8tu5efrOzu6hEi4f6s2vra2eGWqMdbiiAeGPhgAAvKHwFLgRdtMYIL5felEr-

EME_kmHqGy1kUtPpk69ZYa0zGcv07wBzaUTxibo_JDKdFckwt0lD32j1nbveYaSAqxMyqmdWWpXxzHdfuiBNnjshiz2t-

_KyZ3164ErdbRfEKk9XFdi8qNnorkQJ5tgWb3xwx3Kfj7fWOn88hsfl24uZzRe8vncN-QbsV67IA!!/?1dmy&urile=wcm%3apath%3a/anvisa+portal/anvisa/pos++comercializacao+-+pos+-+uso/regulacao+de+mercado/assunto+de+interesse/mercado+de+medicamentos/listas+de+precos+de+medicamentos+03.

Acesso em: 14/05/2012.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

Para 320 mg de valsartana/dia em comparação com outros bloqueadores dos receptores da angiotensina II, as únicas diferenças significativas foram as reduções na pressão arterial diastólica (alteração média da linha de base 2.60mmHg, 95% CI 1,45-3,76) e pressão arterial sistólica (média 3.84mmHg mudança, 95 % CI 1,34-6,31) quando comparado com 100mg/dia losartana.³

Em relação aos antagonistas de receptores da angiotensina II, cabe transcrever as análises técnicas presentes no Formulário Terapêutico Nacional – 2010:

“Losartana* possui menos efeitos não renina-angiotensina associados (tosse e angioedema), melhora a perfusão renal e pode ser usada uma vez ao dia. Foi o antagonistas dos receptores de angiotensina (ARA) selecionado por apresentar maior numero de produtores e menor custo de aquisição.”

Um estudo controlado, multicêntrico, duplo-cego, com grupos paralelos em 373 pacientes portadores de hipertensão essencial, avaliou a eficácia e tolerabilidade da combinação valsartan/hidroclorotiazida comparado com **amlodipina***(bloqueador do canal lento de cálcio ou antagonista do íon cálcio) na população hipertensiva brasileira. O estudo mostrou que, após 8 semanas, a redução da PA (pressão arterial) na MAPA (monitorização ambulatorial da pressão arterial) de 24 h, a combinação valsartana 160 mg/ HCTZ 25mg foi similar à amlodipina 10 mg em uma população de brasileiros portadores de hipertensão arterial leve à moderada.⁴

Metanálise realizada por Sipahi et al., 2010, relata que **bloqueadores dos receptores da angiotensina foram associados com um risco moderadamente aumentado de diagnóstico de câncer**. Dada a informação limitada, não foi possível tirar conclusões sobre o risco exato de câncer associado com cada droga em particular.⁵

*Medicamento disponível no SUS.

³ NixonRM, MullerE, LowyA, FalveyH. Valsartan vs. other angiotensin II receptor blockers in the treatment of hypertension: a meta-analytical approach. International Journal of Clinical Practice 2009;63(5) :766-775.

⁴ Roberto J.S. Franco, Suely Goldflus, Mary Mcquitty and Wille Oigman on behalf of the Valsartan/HCTZ combination therapy in Brazil Study Group. Eficácia e tolerabilidade da combinação valsartan/hidroclorotiazida comparado com amlodipina na população hipertensiva brasileira. Rev Bras Hipertens vol.11(3): 180-183, 2004.

⁵ Sipahi I, Debanne SM, Rowland DY, Simon DI, Fang JC. Angiotensin-receptor blockade and risk of cancer: meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet Oncology 2010; 11(7): 627-636



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

O particular e potencial interesse do uso dos bloqueadores da angiotensina II é o de reduzir o risco de fibrilação atrial (FA), a arritmia mais comum. FA é correlacionada com um risco significativo de acidente vascular cerebral e tromboembolismo. O uso de bloqueadores da angiotensina II tem sido associado com uma menor incidência de FA de início recente ou recorrente. No entanto, um estudo realizado pelo Gruppo Italiano per lo della Sopravvivenza Estúdio nell'Infarto Fibrilação Atrial-Miocardico (GISSI-AF) indicou que a valsartana não reduziu significativamente o tempo até à primeira recorrência da FA, ou a proporção de pacientes que tiveram mais de uma recorrência da FA em mais de um ano em pacientes de alto risco com doença cardiovascular, diabetes, ou o alargamento do átrio esquerdo. As descobertas sugerem que mais pesquisas são necessárias para definir o papel dos bloqueadores da angiotensina II no tratamento de FA.⁶

Chamam-se de **combinações em doses fixas (CDF)** os medicamentos que contêm dois ou mais fármacos em formulação única. Embora atualmente haja estímulo para que sejam desenvolvidas e usadas, muitas vezes são irracionais ou acarretam prejuízos para o usuário.

De acordo com o estudo "Combinações em doses fixas: comentários farmacológicos, clínicos e comerciais"^[1], para isso não ocorrer, alguns preceitos farmacológicos, clínicos e farmacoeconômicos precisam ser cumpridos. A decisão pelo emprego de tais produtos deve ser fruto do equilíbrio entre os diferentes aspectos, como é visto a seguir:

- 1.Todos os fármacos da formulação apresentam eficácia para a indicação proposta?
- 2.Todos os fármacos da formulação estão em dose adequada aos pacientes que dela possam se beneficiar?
- 3.**Há possibilidade de se requerer ajuste de dose para um ou mais dos fármacos da formulação?**
- 4.Os perfis farmacocinéticos dos fármacos presentes na formulação são compatíveis com o esquema posológico proposto?

⁶ Mark A. Munger, PharmD Use of Angiotensin Receptor Blockers In Cardiovascular Protection Current Evidence and Future Directions. P T. 2011 January; 36(1): 22-40.

^[1]Wannmacher, L.; Hoefler, R.; Combinações em doses fixas: comentários farmacológicos, clínicos e comerciais. ISSN 1810-0791 Vol. 4, Nº 7. Brasília, junho de 2007



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

5. Há risco de aumento de efeito adverso clinicamente relevante entre os fármacos da formulação?

6. Há risco de interação indesejada entre os fármacos da formulação?

7. Algum dos fármacos pode desenvolver tolerância?

8. A adesão ao tratamento apresenta relevância clínica?

9. O custo da combinação é superior ao custo das formulações com os fármacos isolados?

Ainda de acordo com esse estudo, para que o uso de combinações em doses fixas seja racional e benéfico ao paciente, os parâmetros farmacocinéticos dos fármacos devem ser compatíveis, para que se harmonizem a via de administração, o intervalo entre doses e a latência e, o pico e a duração de efeito.

As conclusões desse estudo foram:

- Não há suficientes e marcadas evidências que sustentem o uso preferencial de CDF.
- Listas oficiais de medicamentos essenciais contemplam poucas CDF, preferencialmente destinadas ao tratamento de doenças infecciosas prevalentes.
- CDF aceitas devem apresentar definidas vantagens farmacodinâmicas e clínicas e harmonização farmacocinética de seus componentes.
- Crescente estímulo ao desenvolvimento e uso de CDF invoca maior adesão ao tratamento, o que é motivo de controvérsia na literatura.
- Muitas das CDF têm aparecimento recente no mercado e, por isso, com um custo de tratamento mais elevado do que o uso dos mesmos componentes em separado.

5. Quais são os efeitos colaterais e os riscos associados ao medicamento?

Reações adversas mais frequentes: Cefaleia, Tontura, Nasofaringite, Fadiga, Infecção do trato respiratório superior, Tosse, Diarreia, Artralgia, Dor nas costas. Outras reações menos frequentes: dor abdominal, dor no abdome superior, ansiedade, artrite, astenia, bronquite, bronquite aguda, dor no peito, tontura postural, dispepsia, dispneia, boca seca, disfunção erétil, gastroenterite, hiperidrose, hipostasia, hipocalemia, hipotensão, resfriado, insônia, espasmos musculares, tensão muscular, náusea, congestão nasal, dor no pescoço, edema, edema periférico, otite média, dor nas extremidades, palpitações, parestesia, dor faringolaríngea, poliúria, pirexia, congestão sinusal, sinusite, sonolência, torção ligamentar,



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

síncope, taquicardia, tinnitus, infecção do trato urinário, vertigem, infecção viral, visão borrada e distúrbios da visão. Não se estabeleceu se essas reações adversas têm relação causal com a terapia. Dados de pós-comercialização revelaram casos muito raros de edema angioneurótico, erupção cutânea, prurido e outras reações de hipersensibilidade alérgicas, incluindo doença do soro e vasculite. Também foram relatados casos muito raros de insuficiência renal e mialgia, e vários casos de edema pulmonar induzido por hidroclorotiazida com infiltração granulocítica e deposição de IgG nas membranas alveolares. Edema pulmonar não cardiogênico pode ser uma reação idiossincrática rara mediada imunologicamente pela hidroclorotiazida.

6. O que o SUS oferece para as doenças tratadas pelo medicamento?

Este medicamento não está incluído na lista de Assistência Farmacêutica do SUS.

Alternativamente, o SUS disponibiliza: **hidroclorotiazida, losartana (mesmo grupo farmacoterapêutico que a valsartana), anlodipino (ou amlodipina), verapamil, nifedipino, propranolol, metoprolol, carvedilol, atenolol, enalapril, captopril, metildopa, amiodarona, propafenona, hidralazina, furosemida, isossorbida e espironolactona** por meio do **Componente Básico da Assistência Farmacêutica**, que é a primeira linha de cuidado medicamentoso do sistema. Esse Componente é regulamentado pela Portaria GM/MS nº 1.555, de 30 de julho de 2013. Segundo tal norma, editada em consenso com todos os Estados e Municípios, cabe à União, aos Estados e aos Municípios o financiamento conjunto dos medicamentos fornecidos pelo referido componente, sendo que os Estados, o Distrito Federal e os Municípios são responsáveis pela seleção, programação, aquisição, armazenamento, controle de estoque e prazos de validade, distribuição e dispensação dos medicamentos e insumos desse Componente, constantes dos Anexos I e IV da RENAME vigente, conforme pactuação nas respectivas CIB.