



## **PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO**

### **Paciente:**

**Diagnósticos:** CID 10: I10 - Hipertensão essencial (primária), E03.9 - Hipotireoidismo não especificado, F25 - Transtornos esquizoafetivos, E88.9 - Distúrbio metabólico não especificado.

### **Prescrição:**

1. Divalproato de sódio
2. Bisoprolol
3. Diosmina e Hesperidina
4. Rosuvastatina
5. Indapamida

## **1. DIVALPROATO DE SÓDIO**

### **1.1 Indicação em bula**

Mania: divalproato de sódio é indicado para o tratamento de episódios de mania agudos ou mistos associados com transtornos afetivos bipolares.

Um episódio de mania é um período distinto de humor anormalmente e persistentemente elevado, expansivo ou irritável.

Os sintomas típicos de mania incluem taquilalia, hiperatividade motora, redução da necessidade de dormir, fuga de ideias, grandiosidade, prejuízo da crítica, agressividade e possível hostilidade.

A eficácia do divalproato de sódio foi estabelecida em estudos de três semanas com pacientes que se enquadravam nos critérios da DSM-III para transtorno afetivo bipolar que foram hospitalizados com diagnóstico de mania.

A segurança e eficácia de divalproato de sódio durante uso prolongado em mania, isto é, mais do que três semanas, não foram sistematicamente avaliadas nos estudos clínicos controlados. Portanto, os médicos que optam pelo uso de divalproato de sódio por períodos extensos deverão reavaliar continuamente a utilidade a longo prazo do medicamento para cada paciente.

Epilepsia: divalproato de sódio é indicado como monoterápico ou como terapia adjuvante ao tratamento de pacientes adultos e crianças acima de 10 anos com crises



parciais complexas, que ocorrem tanto de forma isolada ou em associação com outros tipos de crises.

Divalproato de sódio também é destinado como monoterápico ou como terapia adjuvante no tratamento de quadros de ausência simples e complexa em pacientes adultos e crianças acima de 10 anos, e como terapia adjuvante em pacientes adultos e crianças acima de 10 anos com crises de múltiplos tipos, que inclui crises de ausência.

Ausência simples é definida como breve obscurecimento sensorial ou perda de consciência, acompanhada de um certonúmero de descargas epiléticas generalizadas, sem outros sinais clínicos detectáveis. A ausência complexa é a expressão utilizada quando outros sinais também estão presentes.

Profilaxia da Migrânea (Enxaqueca): Divalproato de sódio é indicado na profilaxia de enxaquecas. Não existe evidência de que o divalproato de sódio seja útil no tratamento agudo da enxaqueca. Uma vez que o ácido valproico pode ser perigoso para o feto, divalproato de sódio não deve ser considerado para mulheres em idade fértil a não ser que o medicamento seja essencial para o gerenciamento da sua condição médica.

Divalproato de sódio é contraindicado para o uso na profilaxia de enxaquecas por mulheres grávidas (ZYDUS NIKKHO FARMACÊUTICA LTDA., 2024).

### **1.1.1 Uso Off-Label**

No caso em análise, a paciente apresenta diagnóstico de F25 – Transtornos esquizoafetivos, condição que não se encontra entre as indicações aprovadas em bula. A bula não contempla o uso do divalproato de sódio para o tratamento de transtornos esquizoafetivos, razão pela qual o enquadramento do uso é off-label.

O uso off-label de um medicamento significa que ele ainda não foi autorizado por uma agência reguladora, para o tratamento de determinada patologia. Entretanto, isso não implica que seja incorreto. Pode, ainda, estar sendo estudado, ou em fase de aprovação pela agência reguladora. Em geral, esse tipo de prescrição é motivado por uma analogia da patologia do indivíduo com outra semelhante, ou por base fisiopatológica, que o médico acredite que possa vir a beneficiar o paciente. Em grande parte das vezes, trata-se de uso essencialmente correto, apenas ainda não aprovado. Excepcionalmente a ANVISA pode autorizar o uso de um medicamento para uma indicação que não conste em bula, conforme previsto no Artigo 21 do Decreto 8.077, de 14 de agosto de 20134.



Contudo, atualmente, não há autorização excepcional pela ANVISA para o uso off-label do medicamento topiramato no tratamento do transtorno do déficit de atenção com hiperatividade. Informa-se que, a Lei nº 14.313, de 21 de março de 2022, autoriza o uso off-label de medicamento em que a indicação de uso seja distinta daquela aprovada no registro na Anvisa, desde que seu uso tenha sido recomendado pela Conitec, demonstradas as evidências científicas sobre a eficácia, a acurácia, a efetividade e a segurança, e esteja padronizado em protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde (BASTOS; BADARÓ, 2023).

### **1.2 Padronização no Sistema Único de Saúde (SUS)**

O medicamento divalproato de sódio não pertence ao elenco da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), que contempla os medicamentos e insumos disponíveis no SUS (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2024).

Alternativas terapêuticas (mesmo princípio ativo e mecanismo de ação do divalproato de sódio) disponíveis no âmbito do SUS pelo Componente Básico da Assistência Farmacêutica (CBAF) e fazem parte da REMUME de Campos de Goytacazes:

- Ácido valproico cápsula ou comprimido 250 mg
- Ácido valproico cápsula ou comprimido 500 mg
- Ácido valproico xarope 50 mg/mL, 100 mL

Sobre o divalproato de sódio - Precursores do íon valproato (ácido valproico, valproato de sódio): O valproato é o íon circulante no sangue responsável pelo efeito antiepiléptico das diferentes formulações farmacêuticas. Foi inicialmente comercializado sob a forma ácida e depois na de sal (de sódio ou de magnésio) e de amido. Todas essas formulações são equivalentes com relação à eficácia e segurança. Mais recentemente, foi desenvolvida a molécula de divalproato de sódio.

### **1.3 Evidência Científica**

A literatura científica de alto nível (ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas e meta-análises) não demonstra evidências robustas que sustentem o uso do divalproato de sódio especificamente para o tratamento do transtorno esquizoafetivo (CID-10 F25). Revisões sistemáticas, incluindo a Cochrane Review “Valproate for schizophrenia” (2016) e a meta-análise de Tseng et al. (2016), avaliaram o valproato ou



divalproato como terapia adjuvante em pacientes com esquizofrenia ou esquizoafetivo, mostrando apenas benefícios modestos e transitórios na redução de agitação e agressividade, sem diferença significativa nos estudos controlados duplo-cegos isolados. A qualidade global das evidências é considerada baixa, devido à heterogeneidade metodológica e à ausência de ensaios clínicos com amostras exclusivamente de pacientes esquizoafetivos. Assim, o uso do divalproato de sódio nessa condição deve ser classificado como off label e sem comprovação de eficácia clínica robusta de acordo com os critérios da medicina baseada em evidências.

## **2. BISOPROLOL**

### **2.1 Indicação em bula**

Hemifumarato de bisoprolol 1,25 mg, hemifumarato de bisoprolol 2,5 mg: Tratamento de insuficiência cardíaca crônica estável com função ventricular sistólica esquerda reduzida, em adição a inibidores da ECA, diuréticos e, opcionalmente, glicosídeos cardíacos. Hemifumarato de bisoprolol 5 mg, hemifumarato de bisoprolol 10 mg: Tratamento da hipertensão. Tratamento da doença cardíaca coronariana (angina pectoris). Tratamento de insuficiência cardíaca crônica estável com função ventricular sistólica esquerda reduzida, em adição a inibidores da ECA, diuréticos e, opcionalmente, glicosídeos cardíacos (GERMED FARMACÊUTICA LTDA, 2024).

### **2.2 Padronização no SUS**

O medicamento bisoprolol não pertence ao elenco da RENAME. Sem demanda ou avaliação pela CONITEC.

Alternativas terapêuticas (betabloqueadores) disponíveis no SUS e padronizadas na REMUME de Campos dos Goytacazes:

- Atenolol comprimido 50 mg
- Carvedilol comprimido 3,125 mg
- Carvedilol comprimido 12,5 mg
- Propranolol, cloridrato comprimido 40 mg

### **2.3 Evidência Científica**

De acordo com dados de mundo real publicados por Sabidó et al. (2018), o bisoprolol demonstrou benefício sustentado de sobrevida em pacientes com hipertensão, com redução significativa da mortalidade a partir do segundo ano de tratamento em



comparação a outros betabloqueadores, e a partir do quinto ano em relação a outros anti-hipertensivos. Embora não tenha havido diferença significativa em eventos como infarto, AVC ou embolia, os autores atribuem a maior incidência de angina e arritmias no grupo do bisoprolol ao fato de o medicamento ser mais frequentemente prescrito a pacientes com maior gravidade clínica, como aqueles com insuficiência cardíaca ou histórico de infarto. O perfil de segurança foi considerado aceitável dentro desse contexto clínico (SABIDÓ; HOHENBERGER; GRASSI, 2018).

As diretrizes da Sociedade Europeia de Hipertensão de 2023 passaram a reconhecer os betabloqueadores como uma das classes principais de medicamentos anti-hipertensivos, ao lado dos diuréticos, bloqueadores dos canais de cálcio e agentes do sistema renina-angiotensina. Esse reposicionamento amplia as possibilidades terapêuticas, sobretudo em pacientes que apresentam contraindicação ou intolerância ao uso de inibidores da ECA ou bloqueadores dos receptores de angiotensina. A introdução de betabloqueadores mais seletivos para receptores  $\beta_1$  e com ação vasodilatadora adicional representa um avanço, ao oferecer melhor tolerabilidade e ampliar a segurança do tratamento em subgrupos de pacientes com restrições a outras classes (MANCIA et al., 2024).

O bisoprolol é um betabloqueador cardiosseletivo com alta afinidade pelos receptores  $\beta_1$ , demonstrando eficácia na redução da frequência cardíaca e do débito cardíaco, o que contribui para o controle da hipertensão, da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (HFrEF) e da fibrilação atrial. Apresenta perfil farmacocinético balanceado, com meia-vida prolongada, elevada biodisponibilidade e mínima metabolização hepática de primeira passagem, além de não ser metabolizado pelo sistema CYP2D6, o que reduz o risco de efeitos adversos e interações medicamentosas em pacientes polimedicadas. Sua neutralidade metabólica e os benefícios clínicos sustentados descritos no consenso publicado na *Journal of the Association of Physicians of India* (CHOPRA et al., 2025) reforçam sua adequação no tratamento de mulheres com múltiplas comorbidades, como é o caso da paciente em questão.

### **3. DIOSMINA E HESPERIDINA**

**3.1 Indicação em bula:** Tratamento das manifestações da insuficiência venosa crônica, funcional e orgânica, dos membros inferiores. Tratamento dos sintomas funcionais



relacionados à insuficiência venosa do plexo hemorroidário. Alívio dos sinais e sintomas pré e pós-operatórios de safenectomia. Alívio dos sinais e sintomas pós-operatórios de hemorroidectomia. Alívio da dor pélvica crônica associada à Síndrome da Congestão Pélvica.

### **3.2 Padronização no SUS**

Não pertence ao elenco da RENAME. Não foi avaliado pela CONITEC.

### **3.3 Evidências Científicas**

A associação entre diosmina e hesperidina tem sido investigada como intervenção farmacológica na insuficiência venosa crônica (IVC). Uma revisão sistemática da Cochrane avaliou a eficácia e segurança desses flavonoides, incluídos no grupo dos flebotônicos, na abordagem dos sinais e sintomas da IVC em membros inferiores. Os resultados indicam potencial benefício na redução de sintomas clínicos e edema, embora a qualidade da evidência seja classificada entre moderada e baixa (MARTINEZ-ZAPATA et al., 2020). No contexto nacional, uma revisão recente também apontou efeitos clínicos favoráveis dessa combinação na melhora dos sintomas venosos (RODRIGUES et al., 2024). Estudos prévios demonstram que a associação de diosmina e hesperidina, contribui para a melhora do tônus venoso e redução de sintomas mesmo em pacientes com risco de desenvolver varizes, ainda na ausência de manifestações visíveis. Os efeitos incluem proteção microcirculatória e redução do edema, favorecendo o alívio sintomático (IBEGBUNA et al., 1997). Outras análises destacam que a combinação (MPFF – Micronized Purified Flavonoid Fraction) é eficaz e bem tolerada, promovendo alívio dos sintomas, melhora dos sinais clínicos e impacto positivo na qualidade de vida dos pacientes com IVC (JANTET, 2002), Adicionalmente, a literatura nacional também relata benefícios clínicos significativos quanto à qualidade de vida e sintomas físicos, ainda que não se observe alteração relevante em parâmetros objetivos, como volume dos membros ou mobilidade articular. A combinação apresenta perfil de segurança favorável e efeito clínico importante no controle sintomático da doença venosa crônica (BELCZAK et al., 2014).



## **4. ROSUVASTATINA**

### **4.1 Indicação em bula**

A rosuvastatina cálcica deve ser usada como adjuvante à dieta quando a resposta à dieta e aos exercícios é inadequada. Em pacientes adultos com hipercolesterolemia rosuvastatina cálcica é indicada para:

- Redução do LDL-colesterol, colesterol total e triglicérides elevados; aumento do HDL-colesterol em pacientes com hipercolesterolemia primária (familiar heterozigótica e não familiar) e dislipidemia mista (Fredrickson tipos IIa e IIb). A rosuvastatina cálcica também diminui ApoB, não-HDL-C, VLDL-C, VLDL-TG, e as razões LDL-C/HDL-C, C-total/HDL-C, não-HDL-C/HDL-C, ApoB/ApoA-I e aumenta ApoA-I nestas populações.
- Tratamento da hipertrigliceridemia isolada (hiperlipidemia de Fredrickson tipo IV).
- Redução do colesterol total e LDL-C em pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica, tanto isoladamente quanto como um adjuvante à dieta e a outros tratamentos de redução de lipídios (por ex.: aférese de LDL), se tais tratamentos não forem suficientes.
- Retardamento ou redução da progressão da aterosclerose. Crianças e adolescentes de 6 a 17 anos de idade. A rosuvastatina cálcica é indicada para redução do colesterol total, LDL-C e ApoB em pacientes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica (HeFH) (MULTILAB INDÚSTRIA E COMÉRCIO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA, 2025).

### **4.2 Padronização no SUS**

O medicamento rosuvastatina não pertence ao elenco da RENAME, que contempla os medicamentos e insumos disponíveis no SUS. Sem avaliação pela Conitec até a presente data desse parecer para os diagnósticos da paciente em questão.

### **4.3 Evidências Científicas**

Em ensaio clínico randomizado, multicêntrico e controlado por comparador ativo (JONES et al., 2003), envolvendo 2.431 adultos com hipercolesterolemia, a rosuvastatina (10–80 mg) demonstrou redução do LDL-C 8,2% superior à atorvastatina, 12–18% superior à sinvastatina e 26% superior à pravastatina ( $p < 0,001$ ), além de maior taxa de



alcance das metas lipídicas do NCEP ATP III e das diretrizes europeias, com perfil de segurança semelhante entre os grupos.

Ensaio clínico randomizado avaliou a monoterapia com rosuvastatina 5 mg/dia demonstrando redução significativa do colesterol LDL e dos triglicerídeos após 12 semanas de tratamento. A intervenção também resultou em melhora global do perfil lipídico, sem alteração significativa da resistência à insulina nem de marcadores inflamatórios vasculares, indicando eficácia metabólica com perfil de segurança adequado (HAN et al., 2024).

Ensaio clínico randomizado avaliou a rosuvastatina 10 mg demonstrando redução significativa do colesterol LDL e melhora nos marcadores de estresse oxidativo após 12 semanas de tratamento. Tanto a rosuvastatina quanto a atorvastatina reduziram o estresse oxidativo sem diferenças significativas entre os grupos, indicando eficácia comparável e perfil de segurança favorável. O estudo confirma a ação antioxidante e hipolipemiante da rosuvastatina, reforçando sua utilidade clínica no manejo da dislipidemia em pacientes diabéticos tipo 2 (KOKSAL et al., 2011).

## **5. INDAPAMIDA**

**5.1 Indicação em bula:** A indapamida é indicada no tratamento da hipertensão arterial essencial (LEGRAND PHARMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA, 2025).

### **5.2 Padronização no SUS**

O medicamento indapamida não pertence ao elenco da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME 2024), que contempla os medicamentos e insumos disponíveis no SUS. Sem avaliação pela CONITEC até a presente data desse parecer.

### **5.3 Evidências Científicas**

A indapamida pode ser uma alternativa segura e eficaz, especialmente por sua ação anti-hipertensiva independente do efeito diurético intenso, o que é útil em pacientes com risco de desidratação, hipocalemia ou sensibilidade a tiazídicos clássicos.

A formulação de liberação prolongada (1,5 mg) é preferida por oferecer:

- Menor variabilidade de pressão
- Redução sustentada da PA por 24h
- Melhor perfil de efeitos adversos



Roush et al. (2015) realizaram uma revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados comparando diretamente a indapamida, a clortalidona e a hidroclorotiazida quanto aos efeitos anti-hipertensivos e metabólicos. A indapamida demonstrou superioridade na redução da pressão arterial sistólica, com redução adicional média de 5,1 mmHg em relação à hidroclorotiazida, além de apresentar perfil metabólico neutro e benefícios adicionais como regressão da hipertrofia ventricular esquerda. Esses achados apoiam o uso preferencial da indapamida em pacientes com hipertensão, especialmente naqueles que não podem utilizar os diuréticos padronizados na rede pública.

Musini et al. (2014) realizaram uma revisão sistemática com metanálise de ensaios clínicos randomizados para avaliar a eficácia da monoterapia com diuréticos tiazídicos na hipertensão primária. A indapamida, em doses entre 1 e 2 mg/dia, demonstrou redução significativa da pressão arterial sistólica (9 mmHg) e diastólica (4 mmHg) em comparação ao placebo, com efeito máximo alcançado em doses baixas. O perfil de segurança foi considerado aceitável, sem aumento significativo de abandonos por eventos adversos em estudos de curta duração. Embora apresente alterações laboratoriais típicas das tiazidas (redução de potássio e aumento de ácido úrico e lipídios), a evidência geral foi classificada como de alta qualidade para eficácia anti-hipertensiva, sendo este estudo uma fonte sólida para decisões terapêuticas em hipertensão essencial.

## REFERÊNCIAS

BASTOS, Cheila Tobias da Hora; BADARÓ, Flávio Afonso. **Parecer Técnico/SES/SJ/NATJUS-FEDERAL nº 1157/2023**. Rio de Janeiro: Governo do Estado do Rio de Janeiro, Secretaria de Estado de Saúde, NATJUS-Federal, 2023.

BELCZAK, Sergio Q.; SINCOS, Igor R.; CAMPOS, Walter; BESERRA, Julio; NERING, Gilberto; AUN, Ricardo. Veno-active drugs for chronic venous disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled parallel-design trial. **Phlebology: The Journal of Venous Disease**, [S. l.], v. 29, n. 7, p. 454–460, 2014. DOI: 10.1177/0268355513489550. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0268355513489550>. Acesso em: 25 jun. 2025.

CHOPRA, Hriday Kumar et al. National Consensus Statement on Role of Bisoprolol across Cardiovascular Continuum: Special Focus on Women. **Journal of The Association of Physicians of India**, [S. l.], v. 73, n. 5, p. e16–e33, 2025. DOI: 10.59556/japi.73.0957. Disponível em: <https://www.japi.org/article/japi-73-5-e16>. Acesso em: 12 jul. 2025.

GERMED FARMACÊUTICA LTDA. Bula do medicamento: hemifumarato de bisoprolol. **Bula do medicamento**, [S. l.], 2024. Disponível em:



<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=BISOPROLOL>. Acesso em: 11 jul. 2025.

HAN, Ji Hye et al. Comparative Efficacy of Rosuvastatin Monotherapy and Rosuvastatin/Ezetimibe Combination Therapy on Insulin Sensitivity and Vascular Inflammatory Response in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. **Diabetes & Metabolism Journal**, [S. l.], v. 48, n. 1, p. 112–121, 2024. DOI: 10.4093/dmj.2022.0402. Disponível em: <http://e-dmj.org/journal/view.php?doi=10.4093/dmj.2022.0402>. Acesso em: 14 out. 2025.

IBEBUNA, V.; NICOLAIDES, A. N.; SOWADE, O.; LEON, M.; GEROULAKOS, G. Venous Elasticity After Treatment with Daflon 500 mg. **Angiology**, [S. l.], v. 48, n. 1, p. 45–49, 1997. DOI: 10.1177/000331979704800108. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/000331979704800108>. Acesso em: 25 jun. 2025.

JANTET, G. Chronic Venous Insufficiency: Worldwide Results of the RELIEF Study. **Angiology**, [S. l.], v. 53, n. 3, p. 245–256, 2002. DOI: 10.1177/000331970205300301. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/000331970205300301>. Acesso em: 25 jun. 2025.

JONES, Peter H.; DAVIDSON, Michael H.; STEIN, Evan A.; BAYS, Harold E.; MCKENNEY, James M.; MILLER, Elinor; CAIN, Valerie A.; BLASETTO, James W. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR\*\*STELLAR = Statin Therapies for Elevated Lipid Levels compared Across doses to Rosuvastatin. Trial). **The American Journal of Cardiology**, [S. l.], v. 92, n. 2, p. 152–160, 2003. DOI: 10.1016/S0002-9149(03)00530-7. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002914903005307>. Acesso em: 15 out. 2025.

KOKSAL, Murat; EREN, Mehmet Ali; TURAN, Mehmet Nuri; SABUNCU, Tevfik. The effects of atorvastatin and rosuvastatin on oxidative stress in diabetic patients. **European Journal of Internal Medicine**, [S. l.], v. 22, n. 3, p. 249–253, 2011. DOI: 10.1016/j.ejim.2010.12.003. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0953620510002396>. Acesso em: 14 out. 2025.

MANCIA, Giuseppe et al. Rationale for the Inclusion of  $\beta$ -Blockers Among Major Antihypertensive Drugs in the 2023 European Society of Hypertension Guidelines. **Hypertension**, [S. l.], v. 81, n. 5, p. 1021–1030, 2024. DOI: 10.1161/hypertensionaha.124.22821. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYPERTENSIONAHA.124.22821>. Acesso em: 12 jul. 2025.

MARTINEZ-ZAPATA, Maria José; VERNOOIJ, Robin WM; SIMANCAS-RACINES, Daniel; TUMA, Sonia Maria Uriona; STEIN, Airton T.; CARRILES, Rosa Maria M. Moreno; VARGAS, Emilio; COSP, Xavier Bonfill. Phlebotonics for venous insufficiency - Martinez-Zapata, MJ - 2020 | Cochrane Library. [S. l.], 2020. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003229.pub4/full?highlightAbstract=diosmina%7Cdiosmin>. Acesso em: 3 jun. 2025.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename)**. 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/sectics/renome/renome>. Acesso em: 14 maio. 2025.



**DEFENSORIA PÚBLICA**  
DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO



COSAU | DEFENSORIA PÚBLICA  
DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO  
Coordenação  
de Saúde

MULTILAB INDÚSTRIA E COMÉRCIO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA.  
Rosuvastatina cálcica: comprimido revestido 5 mg, 10 mg e 20 mg. **Bula do Profissional**, [S. l.], 2025. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/1.1819.0347>.

RODRIGUES, Wellington Francisco; LAZO-CHICA, Javier Emilio; BARBOSA, Aurélio de Melo; MIGUEL-NETO, Jamil; MIGUEL, Camila Botelho. EFICÁCIA E SEGURANÇA DA DIOSMINA E HESPERIDINA NA INSUFICIÊNCIA VENOSA: REVISÃO RÁPIDA. **REVISTA CIENTÍFICA DA ESCOLA ESTADUAL DE SAÚDE PÚBLICA DE GOIÁS “CÂNDIDO SANTIAGO”**, [S. l.], v. 10, p. 1- 8 10d3, 2024. Disponível em: <https://www.revista.esap.go.gov.br/index.php/resap/article/view/917>. Acesso em: 3 jun. 2025.

SABIDÓ, Meritxell; HOHENBERGER, Thilo; GRASSI, Guido. Pharmacological intervention in hypertension using beta-blockers: Real-world evidence for long-term effectiveness. **Pharmacological Research**, [S. l.], v. 130, p. 191–197, 2018. DOI: 10.1016/j.phrs.2018.01.010. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S104366181731575X>. Acesso em: 12 jul. 2025.

TSENG, Ping-Tao; CHEN, Yen-Wen; CHUNG, Weilun; TU, Kun-Yu; WANG, Hung-Yu; WU, Ching-Kuan; LIN, Pao-Yen. Significant Effect of Valproate Augmentation Therapy in Patients With Schizophrenia: A Meta-analysis Study. **Medicine**, [S. l.], v. 95, n. 4, p. e2475, 2016. DOI: 10.1097/MD.0000000000002475.

WANG, Yijun; XIA, Jun; HELFER, Bartosz; LI, Chunbo; LEUCHT, Stefan. Valproate for schizophrenia. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, [S. l.], v. 2016, n. 11, 2016. DOI: 10.1002/14651858.CD004028.pub4. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD004028.pub4>. Acesso em: 15 out. 2025.

ZYDUS NIKKHO FARMACÊUTICA LTDA. Divalproato de sódio: comprimidos revestidos 250 e 500 mg. **Bula do Profissional**, São Paulo, 2024.

Rio de Janeiro, 15/10/2025

Alessandra de Souza  
CRF-RJ 11335  
Mat. 999812351  
[alessandra.souza@defensoria.rj.def.br](mailto:alessandra.souza@defensoria.rj.def.br)



DEFENSORIA PÚBLICA  
DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO



COSAU  
Coordenação  
de Saúde

10 ANOS  
COSAU