

## **PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO**

### **Paciente:**

**Diagnóstico:** CID10 F41.3 Outros transtornos ansiosos mistos, I10 Hipertensão essencial (primária).

### **Prescrição:**

1. Imipramina 25mg
2. Ácido Valproico 250 mg
3. Ramipril 10mg + Besilato de Anlodipino 5mg
4. Clonazepam 2mg

## **1. IMIPRAMINA**

### **1.1 Indicação em bula (1)**

Adultos - Todas as formas de depressão, incluindo-se as formas endógenas, as orgânicas e as psicogênicas e a depressão associada com distúrbios de personalidade ou com alcoolismo crônico. Transtorno do Pânico. Condições dolorosas crônicas.

Crianças e adolescentes - Enurese noturna (apenas em pacientes acima de 5 anos de idade, para os quais terapias alternativas não são consideradas apropriadas, e somente se as causas orgânicas tiverem sido excluídas). Não existem dados clínicos disponíveis para o uso de imipramina em enurese noturna em crianças com menos de 5 anos de idade. Em crianças e adolescentes, não há evidências clínicas suficientes de segurança e eficácia de imipramina no tratamento de todas as formas de depressão, incluindo formas endógenas, orgânicas e psicogênicas, e depressão associada com distúrbio de personalidade ou com alcoolismo crônico, pânico e condições dolorosas crônicas. Portanto, o uso de imipramina em crianças e adolescentes (0 – 17 anos de idade) não é recomendado para essas indicações.

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

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



### **1.3 Evidências Científicas**

Ensaio clínico randomizado, duplo cego e multicêntrico avaliou imipramina em pacientes com depressão crônica e ansiedade concomitante. O estudo mostrou que a imipramina reduziu de forma significativa os sintomas de ansiedade, com cerca de 58% dos pacientes alcançando redução igual ou superior a 50% no fator ansiedade da HAM D e baixa taxa de piora sintomática (2).

## **2. ÁCIDO VALPROICO**

### **2.1 Indicação em bula (3)**

Epilepsia: ácido valproico é indicado como monoterápico ou como terapia adjuvante ao tratamento de pacientes com crises parciais complexas, que ocorrem tanto de forma isolada ou em associação com outros tipos de crises.

O ácido valproico também é indicado 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 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 certo número de descargas epiléticas generalizadas, sem outros sinais clínicos detectáveis. A ausência complexa é a expressão utilizada quando outros sinais também estão presentes.

No caso em análise, a prescrição é considerada fora das indicações previstas em bula (off-label), uma vez que o diagnóstico da paciente não corresponde às indicações aprovadas para este medicamento.

### **2.2 Padronização no SUS**

Faz parte do Anexo I do elenco de medicamentos da RENAME, nas apresentações de 250 mg (cápsula e comprimido), 500 mg (comprimido), 50 mg/mL (solução oral). Está padronizado no SUS por meio do Componente Básico da Assistência Farmacêutica (CBAF).

### **2.3 Evidência Científica**

O ácido valproico é um fármaco amplamente utilizado, com aprovação pela *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento de epilepsia (crises de ausência simples e complexa, crises parciais complexas e crises de múltiplos tipos), para o manejo de episódios maníacos ou mistos do transtorno bipolar e para a profilaxia da enxaqueca desde 1996. Na formulação como divalproato de sódio, que combina valproato de sódio e ácido valproico, oferece amplo espectro anticonvulsivante e eficácia consistente no controle de crises epiléticas e estabilização do humor.

O uso do ácido valproico tem crescido como estabilizador de humor, inclusive

como alternativa ao lítio. Contudo, estudos observacionais sugerem menor proteção contra tentativas de suicídio em comparação ao lítio. Diretrizes da *American Psychiatric Association* (APA) recomendam o divalproato como terapia de primeira linha, isolado ou em combinação com antipsicótico atípico, para episódios maníacos graves ou mistos. Na pediatria, o ácido valproico demonstra eficácia promissora em transtorno bipolar e transtorno de conduta, especialmente para irritabilidade e agressividade.

Em relação à segurança, o ácido valproico é geralmente bem tolerado, mas exige monitorização clínica e laboratorial, principalmente devido ao risco de hepatotoxicidade, teratogenicidade e potenciais efeitos no neurodesenvolvimento fetal, sendo contraindicado para profilaxia de enxaqueca na gestação (4).

Uma *overview* de revisões sistemáticas com metanálises de ECRs avaliou o uso do valproato no transtorno bipolar, abrangendo mais de 4.300 participantes. O valproato foi superior ao placebo na mania aguda (RR = 1,42; IC 95%: 1,19–1,71), na depressão bipolar (OR = 2,80; IC 95%: 1,26–6,18) e na prevenção de recaídas de episódios de humor (RR = 0,63; IC 95%: 0,48–0,83). Apresentou eficácia comparável ao lítio na maioria dos desfechos (5).

Revisão sistemática com metanálise da Cochrane (6 ECRs, n=876) demonstrou que o valproato é mais eficaz que o placebo na prevenção da retirada do tratamento devido a episódios de humor, especialmente episódios depressivos (RR=0,46; IC 95%: 0,24–0,89; NNT=13). Em comparação com o lítio, não houve diferença significativa na prevenção de recaídas, mas o valproato apresentou melhor aceitabilidade, com menos abandonos por intolerância (RR=0,67; IC 95%: 0,49–0,93). A combinação de valproato e lítio foi superior ao valproato isolado para prevenir recaídas (RR=0,78; IC 95%: 0,63–0,96). Os eventos adversos mais comuns foram tremor, ganho de peso e alopecia, enquanto o lítio esteve associado a poliúria e maior incidência de diarreia (6).

Embora a paciente em análise apresente episódio depressivo grave com sintomas psicóticos (CID-10 F32.3; CID-11 6A71.4; 6A70.4), e não transtorno bipolar diagnosticado, o uso adjuvante do valproato é respaldado por evidências de estabilização do humor e prevenção de recaídas em transtorno bipolar, sendo considerado uma opção terapêutica em quadros depressivos graves e refratários, especialmente na presença de risco de suicídio.

### **3. RAMIPRIL + BESILATO DE ANLODIPINO**

#### **3.1 Indicação em bula**

#### **3.2 Padronização no SUS**

O medicamento em associação ramipril + anlodipino, besilato não pertence ao elenco da RENAME, que contempla os medicamentos e insumos disponíveis no SUS.

#### **3.3 Evidências Científicas**



O estudo clínico randomizado, duplo-cego e multicêntrico de Miranda et al. (2008) avaliou a combinação fixa de amlodipina e ramipril em comparação à monoterapia com amlodipina por 18 semanas no tratamento da hipertensão essencial. A combinação demonstrou maior redução da pressão arterial sistólica e diastólica em monitorização ambulatorial de 24 horas, além de menor incidência de edema periférico, com perfis gerais de tolerabilidade semelhantes entre os grupos. Trata-se de evidência de bom nível metodológico para eficácia e segurança da terapia combinada em hipertensão, podendo apoiar sua utilização clínica quando se busca maior controle pressórico e melhor tolerabilidade (7).

#### **4. CLONAZEPAM**

##### **Indicação em bula (8)**

- **Adulto e pediátrico**

**Distúrbio epiléptico.** Este medicamento está indicado isoladamente ou como adjuvante no tratamento das crises epiléticas mioclônicas, acinéticas, ausências típicas (pequeno mal), ausências atípicas (Síndrome de Lennox-Gastaut). Este medicamento está indicado como medicação de segunda linha em espasmos infantis (Síndrome de West). Em crises epiléticas clônicas (grande mal), parciais simples, parciais complexas e tônico-clônico generalizadas secundárias, este medicamento está indicado como tratamento de terceira linha.

- **Adulto**

**Transtornos de ansiedade**

- Como ansiolítico em geral. - Distúrbio do pânico com ou sem agorafobia.
- Fobia social.

**Transtornos do humor**

- Transtorno afetivo bipolar: tratamento da mania.
- Depressão maior: como adjuvante de antidepressivos (depressão ansiosa e na fase inicial de tratamento).

**Emprego em síndromes psicóticas**

- Tratamento da acatisia.

**Tratamento da síndrome das pernas inquietas**

**Tratamento da vertigem e sintomas relacionados à perturbação do equilíbrio:** como náuseas, vômitos, pré-síncope ou síncope, quedas, zumbidos, hipoacusia, hipersensibilidade a sons, hiperacusia, plenitude aural, distúrbio da atenção

auditiva, diplacusia.

### **Tratamento da síndrome da boca ardente.**

#### **4.2 Padronização no SUS**

O medicamento clonazepam está padronizado pelo Ministério da Saúde, por meio do Componente Básico da Assistência Farmacêutica (CBAF), na apresentação de 2,5 mg/mL (suspensão oral).

#### **5. CONCLUSÃO**

A prescrição combina fármacos com finalidades distintas e complementares. A imipramina apresenta evidência de benefício na redução de sintomas ansiosos. O ácido valproico, embora fora das indicações de bula, possui ação estabilizadora do humor amplamente documentada e pode atuar como adjuvante em quadros ansiosos complexos. Para hipertensão essencial, a associação ramipril e anlodipino é terapêutica consolidada. O clonazepam possui indicação aprovada para transtornos de ansiedade e favorece controle sintomático de início mais rápido. À luz das informações disponíveis, o esquema

medicamentoso é compatível com o manejo de transtorno ansioso misto em paciente com comorbidade cardiovascular, devendo ser mantido o acompanhamento clínico contínuo, vigilância de segurança e reavaliações periódicas da resposta terapêutica.

#### **REFERÊNCIAS**

- [1] CRISTÁLIA PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA. **Imipra® (cloridrato de imipramina): bula de medicamento**: Bula aprovada pela Anvisa conforme RDC 60/12. Itapira: Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda., 27 out. 2025. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/>>.
- [2] RUSSELL, J. M. et al. Effect of concurrent anxiety on response to sertraline and imipramine in patients with chronic depression. **Depression and Anxiety**, v. 13, n. 1, p. 18–27, 2001.
- [3] BIOLAB SANUS FARMACÊUTICA LTDA. **Ácido Valproico (cápsula mole 250 mg): bula de medicamento**: Bula aprovada pela Anvisa em novembro de 2025. São Paulo: Biolab Sanus Farmacêutica Ltda., 1 nov. 2025. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/>>.
- [4] RAHMAN, M.; AWOSIKA, A.; NGUYEN, H. **Ácido Valpróico**. Atualizado em 19 de março de 2024 ed. Ilha do Tesouro (FL): StatPearls Publishing, 2025.
- [5] MARI, J. et al. The efficacy of valproate in acute mania, bipolar depression and maintenance therapy for bipolar disorder: an overview of systematic reviews with meta



analyses. **BMJ Open**, v. 14, n. 11, p. e087999, nov. 2024.

- [6] CIPRIANI, A. et al. Valproic acid, valproate and divalproex in the maintenance treatment of bipolar disorder. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2013, n. 10, 17 out. 2013.
- [7] MIRANDA, R. D. et al. An 18-week, prospective, randomized, double-blind, multicenter study of amlodipine/ramipril combination versus amlodipine monotherapy in the treatment of hypertension: The assessment of combination therapy of amlodipine/ramipril (ATAR) study. **Clinical Therapeutics**, v. 30, n. 9, p. 1618–1628, set. 2008.
- [8] PRATI-DONADUZZI & CIA LTDA. Clonazepam – Bula para o Profissional de Saúde. 2017.

Rio de Janeiro, 08/12/2025.

Alessandra de Souza  
CRF-RJ 11335  
Mat. 999812351  
alessandra.souza@defensoria.rj.def.br

