

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

Paciente:

Idade: 63 anos

Diagnóstico: Hipertensão Arterial Sistêmica (CID I10) resistente e refratária em tratamento regular e em uso de anti-hipertensivos; Doença cardíaca hipertensiva (CID I11) e Diabetes Mellitus tipo 2 (CID E10).

Prescrição (09/12/2025):

- Valsartana 160 mg (1 cp 2 x ao dia)
- Besilato de anlodipino 10 mg (1 cp à noite)
- Nebivolol 5 mg (1 cp 2 x ao dia)
- Indapen SR® 1,5 mg (Indapamida) (1 cp Manhã)

Obs.: Embora o laudo médico atual (09/12/2025) descreva o quadro clínico apenas como Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), a análise técnico-científica do processo exige a consideração do Diabetes Mellitus Tipo 2 (CID E10) e Doença cardíaca hipertensiva (CID I11), devidamente diagnosticados em declaração médica de 04/03/2022 constante nos autos.

1. VALSARTANA

1.1 Indicação em bula

- Tratamento da hipertensão arterial.
- Tratamento de insuficiência cardíaca (classes II a IV da NYHA) em pacientes recebendo tratamento padrão tais como diuréticos, digitálicos e inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA) ou betabloqueadores, mas não ambos; a presença de todas estas terapêuticas padronizadas não é obrigatória. A valsartana melhora a morbidade nesses pacientes, principalmente através da redução da hospitalização por insuficiência cardíaca. A valsartana retarda também a progressão da insuficiência cardíaca, melhora a classe funcional da NYHA, a fração de ejeção, os sinais e sintomas da insuficiência cardíaca e melhora a qualidade de vida versus o placebo (vide “Características farmacológicas”).
- A valsartana é indicada para melhorar a sobrevida após infarto do miocárdio em pacientes clinicamente estáveis com sinais, sintomas ou evidência radiológica de insuficiência ventricular esquerda e/ou com disfunção sistólica ventricular esquerda (vide “Características farmacológicas”) (1).

1.2 Padronização no Sistema Único de Saúde (SUS)

O medicamento valsartana não pertence ao elenco da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), que contempla os medicamentos e insumos disponíveis no SUS (2). Sem avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec) até a presente data desse parecer.

1.3 Evidência Científica

A opção pela classe dos Bloqueadores dos Receptores de Angiotensina (BRA), em detrimento dos Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina (Captopril e Enalapril) padronizados, encontra respaldo nas Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2025. O documento destaca que, embora ambas as classes compartilhem recomendações terapêuticas semelhantes, os BRAs distinguem-se pela ausência de tosse, um efeito adverso frequente nos usuários de IECA e causa comum de má adesão ao tratamento. A escolha pela Valsartana visa, portanto, prevenir a descontinuidade terapêutica por intolerância (3).

Em ensaio clínico randomizado, duplo cego, com 9306 participantes com intolerância à glicose e alto risco cardiovascular, a valsartana (até 160 mg ao dia) reduziu a progressão para diabetes em comparação ao placebo, incidência cumulativa de 33,1% versus 36,8%, razão de risco 0,86, IC 95% de 0,80 a 0,92, e promoveu redução adicional modesta de pressão arterial, com diferença média aproximada de 2,8 mmHg na sistólica e 1,4 mmHg na diastólica. No mesmo estudo, não houve redução significativa de desfechos cardiovasculares compostos. Esses achados sustentam a escolha de um bloqueador do receptor de angiotensina II, como a valsartana, em paciente com HAS e risco metabólico, quando o objetivo é controlar a pressão arterial evitando piora glicêmica e com potencial redução do risco de diabetes (4).

Em uma meta análise de ensaios clínicos randomizados, duplo cego, de grupos paralelos e de curto prazo, com busca sistemática e inclusão de 31 ECRs (n = 13.110) em adultos com hipertensão essencial e seguimento de 6 a 12 semanas, observou-se que valsartana e losartana, ambas da classe dos bloqueadores do receptor de angiotensina II, apresentaram diferenças de eficácia dependentes de dose, com valsartana 160 mg e 320 mg promovendo reduções estatisticamente maiores da pressão arterial sistólica e diastólica do que losartana 100 mg (5).

A diretriz clínica baseada em evidências da OMS, construída com “evidence to decision frameworks”, indica terapia combinada como tratamento inicial, escolhendo fármacos entre três classes, diurético tiazídico ou tiazídico-like, inibidor do sistema renina angiotensina, incluindo inibidor da ECA ou bloqueador do receptor de angiotensina, e bloqueador dos canais de cálcio. A prescrição da paciente em questão inclui valsartana

(bloqueador do receptor de angiotensina) e anlodipino (bloqueador dos canais de cálcio),

combinação justificada por maior redução da pressão arterial do que a titulação de monoterapia em dose plena e pela possibilidade de usar menores doses de cada agente, com potencial redução e mitigação de efeitos adversos (6).

2. BESILATO DE ANLODIPINO

2.1 Indicação em bula

O besilato de anlodipino é indicado como fármaco de primeira linha no tratamento da hipertensão, podendo ser utilizado na maioria dos pacientes como agente único de controle da pressão sanguínea. Pacientes que não são adequadamente controlados com um único agente anti-hipertensivo (diferente do anlodipino) podem ser beneficiados com a adição de anlodipino, que tem sido utilizado em combinação com diuréticos tiazídicos, alfa-bloqueadores, agentes betabloqueadores adrenérgicos ou inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA) (7).

2.2 Padronização no SUS

O medicamento besilato de anlodipino está padronizado pelo Ministério da Saúde, por meio do CBAF, nas apresentações de 5 mg e 10 mg (comprimido). Além de fazer parte do Anexo I do elenco de medicamentos da RENAME, também compõe a REMUME de Campos dos Goytacazes (8). O medicamento besilato de anlodipino, na concentração de 5 mg, também integra o elenco de medicamentos disponibilizados gratuitamente no programa Farmácia Popular do Brasil.

3. NEBIVOLOL

3.1 Indicação em bula

Hipertensão: Tratamento da hipertensão arterial (hipertensão em todos os estágios). Insuficiência cardíaca (IC): Tratamento da insuficiência cardíaca, em associação com as terapêuticas padronizadas em pacientes idosos com idade ≥ 70 anos e com fração de ejeção $\leq 35\%$ (9).

3.2 Padronização no SUS

O medicamento nebivolol não pertence ao elenco da RENAME. Sem avaliação pela Conitec até a presente data desse parecer.

3.3 Evidência Científica

Revisão sistemática identificou que o nebivolol, betabloqueador beta-1 cardiosseletivo de terceira geração, apresenta efeito vasodilatador mediado por óxido nítrico, o que o diferencia de outros fármacos da classe e o torna opção eficaz no controle da hipertensão (10). O estudo SENIORS, um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, multicêntrico, conduzido com 2128 pacientes com idade igual ou superior a 70 anos e diagnóstico de insuficiência cardíaca, independentemente da fração de ejeção.



O nebivolol, iniciado com 1,25 mg e titulado até 10 mg diários, reduziu significativamente o desfecho composto de mortalidade por todas as causas ou hospitalização cardiovascular em comparação ao placebo. A mortalidade isolada foi menor no grupo nebivolol, embora sem significância estatística. O medicamento foi bem tolerado, com baixa taxa de descontinuação e perfil de segurança semelhante ao placebo, exceto pela maior incidência esperada de bradicardia. O estudo demonstra que o nebivolol é eficaz e seguro para pacientes idosos com insuficiência cardíaca, independentemente da fração de ejeção (11).

No estudo EFFORT, um ensaio clínico randomizado de grupos paralelos com desfechos cegados no formato PROBE, em adultos com hipertensão e diabetes tipo 2 já em bloqueio máximo do sistema renina angiotensina, nebivolol e metoprolol succinato foram titulados por 6 meses para atingir meta pressórica e ambos reduziram de forma significativa a pressão arterial braquial; não houve diferença entre grupos para pressão aórtica central, índice de aumento ou velocidade de onda de pulso, porém a hemoglobina glicada aumentou apenas no grupo metoprolol, enquanto permaneceu estável com nebivolol, sustentando como benefício, nesse contexto de HAS com DM2, eficácia anti hipertensiva semelhante com perfil metabólico mais estável (12).

Em revisão sistemática atualizada, em hipertensos com alterações metabólicas, o nebivolol, betabloqueador de terceira geração, com alta seletividade para receptor beta 1 e vasodilatação endotelial mediada por óxido nítrico, é descrito como opção que controla pressão arterial e tende a apresentar efeito neutro ou benéfico sobre sensibilidade à insulina e metabolismo lipídico; nessa síntese, há relato de redução de 26% no HOMA IR após 1 mês em 233 pacientes com hipertensão grau I a II, e, em ensaio randomizado duplo cego cruzado em síndrome metabólica, o metoprolol reduziu o índice de sensibilidade à insulina, enquanto o nebivolol não o alterou, além de dados de vigilância pós comercialização com melhora de glicemia de jejum e HbA1c em hipertensos com diabetes (13).

Em meta análise de 12 ensaios clínicos randomizados em hipertensão, o nebivolol 5 mg uma vez ao dia apresentou taxas de resposta anti-hipertensiva maiores do que IECA, e maiores taxas de normalização pressórica do que losartan e do que bloqueadores de canal de cálcio, além de desempenho global favorável versus o conjunto de comparadores. A tolerabilidade foi semelhante ao placebo e superior a vários comparadores, com menores taxas de eventos adversos do que losartan, outros betabloqueadores e nifedipina, e menor probabilidade de interrupção do tratamento por eventos adversos na análise combinada. O artigo ressalta que o nebivolol, diferentemente de betabloqueadores clássicos, está associado à melhora de sensibilidade à insulina, e cita estudo prospectivo e randomizado em hipertensos virgens de tratamento em que nebivolol melhorou sensibilidade à insulina e outros marcadores de risco cardiovascular,

sem efeito sobre parâmetros lipídicos, aspecto pertinente quando há risco metabólico, como no Diabetes Mellitus tipo 2 (14).

Na revisão sistemática de Marketou et al. sobre nebivolol, é destacado que a taxa de descontinuação por eventos adversos entre pacientes tratados com nebivolol, considerando todas as doses, foi baixa e comparável à observada com placebo. No mesmo artigo, os autores reportam um ensaio clínico randomizado, duplo cego, no qual o nebivolol apresentou melhor perfil de tolerabilidade em comparação ao atenolol, com menor incidência de efeitos adversos, 12,82% com nebivolol versus 36,84% com atenolol

e ressaltam que essa diferença pode ter implicações para a adesão ao tratamento anti hipertensivo em longo (15).

4. INDAPAMIDA SR 1,5 mg

4.1 Indicação em bula

A indapamida é indicada no tratamento da hipertensão arterial essencial (16). **4.2 Padronização no Sistema Único de Saúde (SUS)**

O medicamento indapamida não pertence ao elenco da RENAME 2024. Sem avaliação pela CONITEC até a presente data desse parecer.

4.3 Evidências Científicas

Roush et al. 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 (17).

Musini et al. 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 (18).

Em revisão sistemática e meta análise de ensaios clínicos randomizados com comparações diretas, a indapamida demonstrou maior potência anti-hipertensiva do que a hidroclorotiazida, com redução adicional de 5,1 mmHg na pressão arterial sistólica (IC



95% 8,7 a 1,6; $p = 0,004$). No mesmo estudo, não foram detectadas diferenças entre indapamida e hidroclorotiazida quanto a efeitos adversos metabólicos, incluindo potássio sérico, e os autores descrevem maior duração de ação, 24 horas ou mais na formulação de liberação imediata e 32 horas ou mais na liberação sustentada, além de mecanismo adicional de vasodilatação direta. O artigo destaca que essas características, somadas à flexibilidade de titulação e formulações, sustentam a indapamida como opção particularmente útil no controle da hipertensão, inclusive em hipertensão resistente e sensível ao sal (19).

5. CONCLUSÃO

Considerando paciente de 63 anos com hipertensão arterial sistêmica descrita como resistente e refratária, associada a doença cardíaca hipertensiva e diabetes mellitus, a prescrição composta por valsartana, anlodipino, nebivolol e indapamida SR está alinhada a uma estratégia de combinação de classes anti-hipertensivas com mecanismos complementares e adequada à complexidade clínica informada, com potencial relevância adicional para o contexto de risco metabólico. A escolha por bloqueador do receptor de angiotensina, em substituição a inibidor da ECA, encontra suporte em diretriz nacional pela melhor tolerabilidade relacionada à ausência de tosse e consequente favorecimento de adesão, e a evidência apresentada inclui redução modesta de pressão arterial e menor progressão para diabetes em população de alto risco, além de maior redução pressórica com valsartana quando comparada à losartana. Para o nebivolol, as evidências sintetizadas indicam eficácia anti-hipertensiva, perfil de tolerabilidade favorável e, em pacientes com diabetes, estabilidade de hemoglobina glicada em comparação a metoprolol, além de benefício em insuficiência cardíaca em idosos, elementos que sustentam sua seleção quando há necessidade clínica de betabloqueador e preocupação com impacto metabólico e adesão. Para a indapamida SR, a evidência apresentada sustenta maior potência anti-hipertensiva em comparação à hidroclorotiazida, sem aumento de efeitos adversos metabólicos detectáveis, além de duração de ação prolongada e mecanismos adicionais de vasodilatação, características pertinentes em hipertensão de difícil controle.

No âmbito do SUS, o besilato de anlodipino encontra-se padronizado, enquanto valsartana, nebivolol e indapamida SR não constam na RENAME, e, conforme descrito, não há avaliação pela Conitec até a data deste parecer para esses itens.

REFERÊNCIAS

- [1] MULTILAB INDÚSTRIA E COMÉRCIO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA. **Valsartana: bula de medicamento genérico:** Bula aprovada pela Anvisa conforme RDC 60/12. Hortolândia, SP: Multilab Indústria e Comércio de Produtos Farmacêuticos Ltda., 5 jun. 2025. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/>>.



- [2] MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename)**. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/sectics/renome/renome>>. Acesso em: 14 maio. 2025.
- [3] BRANDÃO, A. A. et al. Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial – 2025. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 122, n. 09, p. e20250624, 18 set. 2025.
- [4] Effect of Valsartan on the Incidence of Diabetes and Cardiovascular Events. **New England Journal of Medicine**, v. 362, n. 16, p. 1477–1490, 22 abr. 2010.
- [5] NIXON, R. M. et al. Valsartan vs. other angiotensin II receptor blockers in the treatment of hypertension: a meta-analytical approach. **International Journal of Clinical Practice**, v. 63, n. 5, p. 766–775, maio 2009.
- [6] **Guideline for the Pharmacological Treatment of Hypertension in Adults**. 1st ed ed. Geneva: World Health Organization, 2021.
- [7] MULTILAB INDÚSTRIA E COMÉRCIO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA. **Besilato de Anlodipino: bula profissional**: Bula de medicamento aprovada pela ANVISA. Hortolândia, SP: Multilab Indústria e Comércio de Produtos Farmacêuticos Ltda., 23 jul. 2024. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=besilato%20de%20anlodipino>>.
- [8] SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DE CAMPOS DOS GOYTACAZES. **Portaria nº 031/2023: Dispõe sobre a atualização das normas técnicas e administrativas relacionadas à prescrição e dispensação de medicamentos e da Relação Municipal de Medicamentos Essenciais (Remume)**. , maio 2023. Disponível em: <<https://www.campos.rj.gov.br>>
- [9] ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. Cloridrato de nebivolol: comprimidos 5 mg. 2025.
- [10] HANIF, N. et al. Clinical pharmacokinetics of nebivolol: a systematic review. **Drug Metabolism Reviews**, v. 55, n. 4, p. 428–440, 2 out. 2023.
- [11] FLATHER, M. D. et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). **European Heart Journal**, v. 26, n. 3, p. 215–225, 1 fev. 2005.
- [12] BRIASOULIS, A. et al. Effects of Nebivolol on Aortic Compliance in Patients With Diabetes and Maximal Renin Angiotensin System Blockade: The EFFORT Study. **The Journal of Clinical Hypertension**, v. 15, n. 7, p. 473–479, jul. 2013.
- [13] MARKETOU, M. et al. Differential Metabolic Effects of Beta-Blockers: an Updated



- Systematic Review of Nebivolol. **Current Hypertension Reports**, v. 19, n. 3, p. 22, mar. 2017.
- [14]VAN BORTEL, L. M.; FICI, F.; MASCAGNI, F. Efficacy and Tolerability of Nebivolol Compared with Other Antihypertensive Drugs: A Meta-Analysis. **American Journal of Cardiovascular Drugs**, v. 8, n. 1, p. 35–44, 2008.
- [15]MARKETOU, M. et al. Differential Metabolic Effects of Beta-Blockers: an Updated Systematic Review of Nebivolol. **Current Hypertension Reports**, v. 19, n. 3, p. 22, mar. 2017.
- [16]LEGRAND PHARMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA. **Indapamida 1,5 mg – Comprimido revestido de liberação prolongada**. Hortolândia, SP: LEGRAND PHARMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA, 2025.
- [17]ROUSH, G. C. et al. Head-to-Head Comparisons of Hydrochlorothiazide With Indapamide and Chlorthalidone: Antihypertensive and Metabolic Effects. **Hypertension**, v. 65, n. 5, p. 1041–1046, maio 2015.
- [18]MUSINI, V. M. et al. Blood pressure-lowering efficacy of monotherapy with thiazide diuretics for primary hypertension. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2014, n. 5, 29 maio 2014.
- [19]ROUSH, G. C. et al. Head-to-Head Comparisons of Hydrochlorothiazide With Indapamide and Chlorthalidone: Antihypertensive and Metabolic Effects. **Hypertension**, v. 65, n. 5, p. 1041–1046, maio 2015.

Rio de Janeiro, 09/01/2026

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

