

Medicamentos

# Guia para Registro de Associações em Dose Fixa para o Tratamento da Hipertensão Arterial



Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa

# Guia para Registro de Associações em Dose Fixa para o Tratamento da Hipertensão Arterial

1ª Edição

Brasília - DF  
2010

Copyright © 2010. Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte. Depósito Legal na Biblioteca Nacional, conforme Decreto n.º 1.825, de 20 de dezembro de 1907.

1ª edição

#### **Diretor-Presidente**

Dirceu Raposo de Mello

#### **Adjunto de Diretor-Presidente**

Pedro Ivo Sebba Ramalho

#### **Diretores**

Dirceu Brás Aparecido Barbano

Maria Cecília Martins

José Agenor Álvares da Silva

#### **Adjuntos de Diretores**

Luiz Roberto da Silva Klassmann

Brito Neilton Araujo de Oliveira

Luiz Armando Erthal

#### **Chefe de Gabinete**

Iliana Alves Canoff

#### **Gerência Geral de Medicamentos**

Tatiana Cambraia Sá Lowande

#### **Gerência de Avaliação de Segurança e Eficácia**

Laura Gomes Castanheira

#### **Elaboração e edição**

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA

SIA Trecho 5, Área Especial 57, Lote 200

71205-050, Brasília – DF

Tel.: (61) 3462-6000

Home page: [www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br)

#### **Participação direta:**

Coordenação de Pesquisas, Ensaios Clínicos e Medicamentos Novos

Carlos Alberto Machado - Sociedade Brasileira de Cardiologia

Cibele Isaac Saad Rodrigues - Sociedade Brasileira de Nefrologia

Frida Liane Plavnik - Sociedade Brasileira de Hipertensão

Luiz Aparecido Bortolotto - Sociedade Brasileira de Hipertensão

Marcus Vinícius Bolivar Malachias - Sociedade Brasileira de Cardiologia

Oswaldo Passarelli Jr. - Sociedade Brasileira de Cardiologia

Weimar Kuns Sebba Barroso de Souza - Sociedade Brasileira de Cardiologia

#### **Colaboração**

Sociedade Brasileira de Cardiologia

Sociedade Brasileira de Nefrologia

Sociedade Brasileira de Hipertensão

---

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília

Guia para Registro de Associações em Dose Fixa para o Tratamento da Hipertensão Arterial

Brasil/ Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 2010

18 p.

1. Vigilância Sanitária. 2. Saúde Pública. I. Título

---

# Guia para Registro de Associações em Dose Fixa para o Tratamento da Hipertensão Arterial

# Sumário

<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>7</b>
<b>1. ASSOCIAÇÕES FIXAS DE ANTIHIPERTENSIVOS</b> .....	<b>10</b>
1.1 Perfil ideal das associações em dose fixa de antihipertensivos.....	10
1.2 Quando indicar terapêutica combinada?.....	10
1.3 Sinergismos nas associações .....	10
1.4 Associações reconhecidas como eficazes.....	11
1.5 Associações reconhecidas com menos eficazes .....	11
1.6 Lista Positiva.....	11
1.7 Lista Negativa.....	14
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>15</b>

# Lista de Abreviaturas

<b>DRC</b>	Doença Renal Crônica
<b>ECA</b>	Enzima Conversora da Angiotensina
<b>HA</b>	Hipertensão Arterial
<b>PA</b>	Pressão Arterial
<b>PSF</b>	Programa Saúde da Família
<b>SUS</b>	Sistema Único de Saúde

# INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial - HA é o principal fator de risco para doenças cardiovasculares e doenças renais, sendo responsável pelas principais causas de morte no Brasil e no mundo.

O tratamento da HA foi uma das áreas da medicina que mais progrediu na segunda metade do século passado. No entanto, apesar dos extraordinários avanços que proporcionaram novos fármacos com maior capacidade de redução da pressão arterial, a HA continua a ser o maior problema de saúde pública, com aumento de sua prevalência no mundo, além do maior número de pessoas com pressão arterial não controlada<sup>1</sup>.

Adesão ou fidelidade ao tratamento, que é o grau de coincidência entre a prescrição médica e o comportamento do paciente, é atualmente um dos grandes desafios no tratamento da HA<sup>2</sup>, junto às baixas taxas de controle.

Conforme abordado acima, conseguir que os pacientes hipertensos mantenham-se com adesão ao tratamento e colocá-los dentro das metas preconizadas pelas diversas diretrizes são grandes desafios e, para isso ocorra, a escolha inicial do esquema terapêutico é fundamental.

No Brasil, 75% da população é atendida pelo Sistema Único de Saúde - SUS, sendo que a maior parte dos municípios menores, é totalmente atendida pelo SUS. Segundo as VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão, em nosso país, 14 estudos populacionais realizados nos últimos quinze anos com 14.783 indivíduos (PA < 140/90 mmHg), revelaram baixos níveis de controle da PA resultando em uma média de 19,6%. Calcula-se que essas taxas devam estar superestimadas, graças, principalmente, à heterogeneidade dos estudos realizados. A comparação das freqüências de conhecimento, tratamento e controle da HA nos estudos brasileiros com as obtidas em 44 estudos de 35 países, revelou taxas semelhantes em relação ao conhecimento (52,3% vs. 59,1%), mas taxas significativamente superiores no Brasil em relação ao tratamento (67,3% vs 34,9%) e controle (26,1% vs. 13,7%). Este resultado foi mais evidente em municípios do interior com ampla cobertura do Programa de Saúde da Família - PSF, mostrando que os esforços concentrados dos profissionais de saúde envolvidos no atendimento dos hipertensos, das sociedades científicas e das agências governamentais são fundamentais para se atingir metas aceitáveis de tratamento e controle da HA<sup>3</sup>.

Estudos mostram que à medida que aumentamos o número de comprimidos e/ou o número de tomadas diárias, diminuímos a adesão, assim como aqueles que aderem ao tratamento atingem frequentemente a meta<sup>4,5</sup>. Cerca de 2/3 dos pacientes portadores de hipertensão arterial necessitam de terapia antihipertensiva combinada para se atingir as metas pressóricas (American Society of Hypertension Position Statement). Em diferentes estudos clínicos internacionais ficou demonstrada a ineficácia da monoterapia e a média de pacientes que necessitaram de associação medicamentosa foi de 58%, com a maioria necessitando de três

agentes antihipertensivos.

Classicamente, as recomendações para o tratamento da hipertensão arterial orientam “começar devagar, ir devagar”. Infere-se que o tratamento deva ser iniciado com baixas doses e com aumentos graduais para se evitar efeitos colaterais indesejáveis, mas assumindo incorretamente que na maioria dos pacientes com hipertensão há somente um mecanismo basal. Entretanto, evidências atuais mostram que a hipertensão é causada por mecanismos multifatoriais interagindo entre si, e isto é mais significativo no paciente de maior risco. Como resultado, para melhor tratar estes pacientes, é necessário o uso de medicamentos com diferentes mecanismos de ação. Vários ensaios clínicos têm mostrado que, quando a titulação da medicação é muito gradual, os pacientes têm risco de apresentar eventos cardiovasculares antes da meta da pressão arterial ser atingida, principalmente nos portadores de diabetes melito ou doença cardiovascular prévia.

Sendo assim, a combinação medicamentosa é aconselhável, sobretudo aquelas que são de doses fixas, em um mesmo comprimido. As principais vantagens da associação medicamentosa já estão bem documentadas e estão descritas na Tabela 1.

**Tabela 1:** Vantagens da combinação medicamentosa no tratamento da hipertensão arterial

- Aumento da eficácia antihipertensiva como resultado da combinação de medicamentos com diferentes mecanismos de ação.
- Menor incidência de efeitos adversos devido ao uso de doses menores e possíveis respostas compensatórias.
- Otimização da adesão ao tratamento pela simplificação do tratamento e conveniência do uso dos medicamentos nas combinações com doses fixas baixas dos fármacos.
- Iniciar o tratamento com a combinação de duas medicações pode propiciar a obtenção das metas de pressão arterial mais precocemente do que com monoterapia.
- Aumentar o efeito antihipertensivo em populações específicas.

O principal resultado do uso da associação de antihipertensivos é a maior eficácia em se atingir as metas pressóricas e assim, diminuir os riscos cardiovasculares<sup>6</sup>. Como observado na Tabela 2, o resultado de uma metaanálise envolvendo 354 estudos de tratamento antihipertensivo, mostra que a associação de 2 ou 3 agentes antihipertensivos aumenta o grau de redução da pressão e consequentemente proporciona a maior redução de risco cardiovascular.

**Tabela 2:** Efeitos do controle da pressão arterial na redução de eventos cardiovasculares  
Metanálise de 354 estudos<sup>6</sup>

Redução atingida	1 Agente	2 Agentes	3 Agentes
PAS (mmHg)	6,7 (6,1 – 7,2)	13,3 (12,4 – 14,1)	19,9 (18,5 – 21,3)
PAD (mmHg)	3,7 (3,1 – 4,3)	7,3 (6,2 – 8,3)	10,7 (9,1 – 12,4)
Redução de AVC	29% (26 – 31)	49% (42 – 55)	63% (55 – 70)
Redução de DAC	19% (17 – 21)	34% (29 – 40)	46% (39 – 53)

Portanto, para melhorar as taxas de adesão e de controle da HA em nosso país, pode-se utilizar combinações de fármacos antihipertensivos sinérgicos, em associação fixa, em uma única forma farmacêutica.

# ASSOCIAÇÕES FIXAS DE ANTIHIPERTENSIVOS

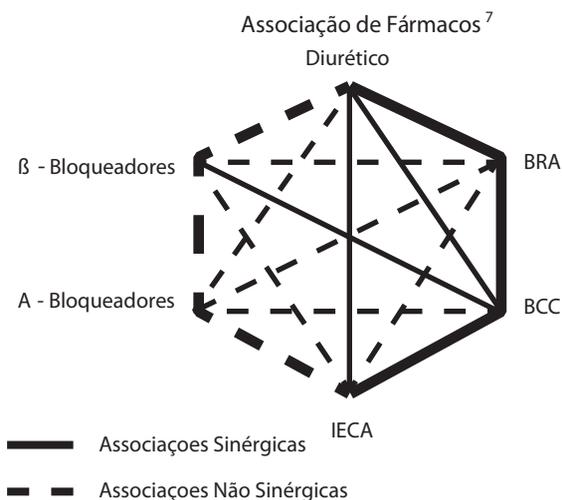
## 1.1 Perfil ideal das associações em dose fixa de antihipertensivos

- Associação com doses baixas de cada componente.
- Combinação de agentes que tenham diferentes mecanismos de ação ou que bloqueiem efetivamente as respostas contra-regulatórias.
- Não combinação de medicamentos de mesma classe terapêutica, exceto em raras exceções.
- Combinações com compatibilidade farmacocinética e nunca com propriedades desproporcionais.

## 1.2 Quando indicar terapêutica combinada?

- Pacientes de alto e muito alto risco cardiovascular (A)
- Diabéticos (A).
- Portadores de doença renal crônica (DRC), mesmo que em estágios precoces (A).
- Na prevenção primária (B) e secundária (A) de acidente vascular encefálico.
- Pacientes com hipertensão em estágios 2 e 3 e para aqueles com hipertensão estágio 1, mas com risco cardiovascular alto ou muito alto

## 1.3 Sinergismos nas associações



## 1.4 Associações reconhecidas como eficazes

### Preferenciais

- Diuréticos com inibidores da ECA
- Diuréticos com bloqueadores do receptor AT1 da angiotensina II
- Bloqueadores dos canais de cálcio com inibidores da ECA
- Bloqueadores dos canais de cálcio com bloqueadores do receptor AT1
- Diuréticos com outros diuréticos de diferentes mecanismos de ação

### Aceitáveis

- Diuréticos com betabloqueadores específicos
- Diuréticos com inibidores direto da renina
- Diuréticos com bloqueadores dos canais de cálcio
- Bloqueadores dos canais de cálcio com betabloqueadores
- Inibidores diretos de renina com bloqueadores dos receptores AT1 da angiotensina II
- Simpatolíticos de ação central e diuréticos tiazídicos

## 1.5 Associações Reconhecidas com menos eficazes

- Inibidores da ECA com bloqueadores dos receptores AT1 da angiotensina II
- Inibidores da ECA com betabloqueadores
- Bloqueadores dos receptores AT1 da angiotensina II com betabloqueadores
- Bloqueadores dos canais de cálcio não dihidropiridínicos com betabloqueadores
- Simpatolíticos de ação central com betabloqueadores

## 1.6 Lista Positiva:

Tratam-se das associações com maior potencial de enquadramento na Situação 01, descrita no Guia para o Registro de Associações em Dose Fixa, devendo, para o registro, cumprir os requisitos descritos no referido Guia.

### **Associação dupla de fármacos antihipertensivos**

#### **tiazídico (símile) + diurético poupador de potássio (antagonista da aldosterona)**

- tiazídico (símile) + diurético poupador de potássio (antagonista da aldosterona)

#### Principais sugestões:

- clortalidona 12,5 mg + espironolactona 25 mg
- clortalidona 25 mg + espironolactona 25 mg

- indapamida 1,5 mg + espironolactona 25 mg

#### Outras possibilidades

- clortalidona 12,5 mg + espironolactona 50 mg
- clortalidona 25 mg + espironolactona 50 mg
- indapamida 1,5 mg + espironolactona 50 mg

#### **tiazídico (símile) + diuréticos poupadores de potássio**

##### Principais sugestões:

- clortalidona 12,5 mg + amilorida 2,5 mg

#### **diurético poupador de potássio (antagonista da aldosterona) + diurético de alça**

##### Principais sugestões:

- espironolactona 25 mg + furosemida 40 mg
- espironolactona 50 mg + furosemida 40 mg

#### Outras possibilidades

- espironolactona 100 mg + furosemida 40 mg

#### **betabloqueadores + antagonistas de canais de cálcio dihidropiridínicos**

##### Principais sugestões:

- succinato de metoprolol 25 + anlodipino 2,5 mg
- succinato de metoprolol 25 + anlodipino 5 mg
- succinato de metoprolol 50 + anlodipino 5 mg

na impossibilidade de se utilizar o succinato, pode-se substituir pelo tartarato de metoprolol nas mesmas dosagens.

#### Outras possibilidades

- succinato de metoprolol 100 + anlodipino 5 mg
- succinato de metoprolol 100 + anlodipino 10 mg
- são possíveis associações de todos os outros betabloqueadores com todos os antagonistas de canais de cálcio dihidropiridínicos disponíveis, em diferentes doses.
- betabloqueadores : bisoprolol, carvedilol, metoprolol, nadolol, nebivolol, propranolol e pindolol

- antagonistas canais de cálcio: anlodipino, felodipino, lacidipina, isradipina, lecanidipina, manidipina, nisoldipina, nitrendipina e nifedipino

### **diuréticos tiazídico (símile) com betabloqueadores**

#### Principais sugestões:

- clortalidona 12,5 mg + succinato de metoprolol 25 mg
- clortalidona 12,5 mg + succinato de metoprolol 50 mg

#### Outras possibilidades

- clortalidona 25 mg + succinato de metoprolol 100 mg

### **diuréticos tiazídicos (HCTZ) ou clortalidona podem ser associados à carvedilol, nebivolol, nadolol e pindolol**

### **bloqueadores dos receptores AT1 da AII e clortalidona**

#### Principais sugestões:

- losartana potássica 50mg + clortalidona 12,5 mg
- losartana potássica 100mg + clortalidona 12,5 mg

#### Outras possibilidades

- Todos os demais bloqueadores dos receptores AT1 da angiotensina II (telmisartam, olmesartana, candersartana, irbersartana, valsartana) com clortalidona 12.5 mg

### **bloqueadores dos receptores AT1 da AII e anlodipino**

#### Principais sugestões:

- losartana potássica 100mg + anlodipino 5 mg
- losartana potássica 100mg + anlodipino 10 mg

#### Outras possibilidades

- Todos os demais bloqueadores dos receptores AT1 da angiotensina II (telmisartam, olmesartana, candersartana, irbersartana, valsartana) e anlodipina 5 ou 10 mg

## **bloqueadores dos receptores AT1 da AII e outros antagonistas de cálcio dihidropiridínicos**

- Todos os bloqueadores dos receptores AT1 da AII (telmisartana, olmesartana, candersartana, irbersartana, valsartana) com outros antagonistas dihidropiridínicos (lercanidipina, manidipina, felodipina)

## **inibidor direto de renina com outros fármacos antihipertensivos**

- alisquireno pode ser associado com clortalidona ou bloqueador de canais de cálcio dihidropiridínicos

## **Associação tripla de fármacos antihipertensivos**

- Única associação tripla disponível - anlodipino + valsartana e hidroclorotiazida

## **Associações triplas possíveis:**

- diurético tiazídico ou clortalidona + IECA + bloqueador de canais de cálcio dihidropiridínico
- diurético tiazídico ou clortalidona + bloqueador do receptor AT1 da angiotensina II + bloqueador de canais de cálcio dihidropiridínico
- diurético tiazídico ou clortalidona + inibidor da renina + bloqueador de canais de cálcio dihidropiridínico

## **Principais sugestões:**

- losartana potássica 100mg + anlodipino 5 mg + clortalidona 12,5 mg
- losartana potássica 100mg + anlodipino 5 mg + clortalidona 25 mg

## **Associações aceitáveis disponíveis em outros países e não disponíveis no Brasil**

- trandolapril 2 mg / verapamil 180 mg
- delapril 30 mg/ indapamida 2.5 mg
- lercanidipina 10 mg / enalapril 10 mg
- delapril 30 mg / manidipina 10 mg
- benazepril 10 mg / amlodipina 5 mg
- enalapril 5 mg / felodipina 5 mg
- enalapril 5 mg / diltiazem 180 mg
- clonidina 0,1 / clortalidona 15 mg

## 1.7 Lista Negativa

Tratam-se de associações para as quais não há racionalidade que justifique o registro.

- Todas as reconhecidas como menos eficazes
- Todas as associações que incluam os simpatolíticos de ação central (inibidores adrenérgicos) e os de ação periférica (alfabloqueadores)
- As associações que incluam os vasodilatadores de ação direta
- Associações que contenham a combinação de fármacos de ação longa e ação curta (ex. atenolol + nifedipina).

# REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.Chobanian AV. The hypertension paradox – More uncontrolled disease despite improved therapy. N Engl J Med 2009.
- 2.Adesão ao tratamento: o grande desafio da hipertensão, Nobre F, Pierin A, Mion Jr D – São Paulo, Lemos Editorial, 2001.
- 3.VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. Rev Bras Hipertens vol.17(1):4, 2010.
- 4.Eisen, AS et al. Arch Intern Med 1990; 150: 1881-84.
- 5.Yiannakopoulou EC, et al. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2005; 12:243-249.
- 6.Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. BMJ 2003,326:1427-34.2003,326:1427-34.
- 7.European Society of Cardiology. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. J Hypert 2007; 25:1105-1187.





**ANVISA**

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Ministério  
da Saúde

