



**Ministério da Saúde**  
**Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União**

**Nota Técnica N° 67/2012 (atualizada em 26/11/2015)**

Princípio Ativo: **indapamida**.

Nomes Comerciais<sup>1</sup>: **Natrilix ®, Natrilix SR®, VASOTRILIX®, Flux ®, Indapen SR®, INDATRAT®, Indafix®, indapamida.**

**Medicamento de Referência:** Natrilix ®, Natrilix SR® (liberação prolongada).

**Medicamentos Genéricos:** indapamida.

### **Sumário**

1. O que é a indapamida?.....	2
2. O medicamento possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA? Para qual finalidade?.....	3

---

<sup>1 1</sup> 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; RESOLUÇÃO-RDC N° 16, DE 05/03/2007; Resolução RDC N° 134/2003 e Resolução RDC N° 17, de 05/03/2007; 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**

3. O medicamento possui preço registrado na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED? ..... 3
4. Há estudo de Revisão Sistemática para o medicamento desta Nota Técnica? .... 4
5. Quais foram os alertas sanitários emitidos para a indapamida? ..... 7
6. Quais são os efeitos colaterais e os riscos associados ao medicamento? ..... 8
7. O que o SUS oferece para as doenças tratadas pelo medicamento? ..... 9

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 indapamida?**

A indapamida é a substância ativa dos medicamentos com os nomes comerciais acima expostos.

A indapamida é uma sulfonamida com um anel indólico, farmacologicamente relacionada aos diuréticos tiazídicos, que age inibindo a reabsorção do sódio ao nível do segmento de diluição cortical. A indapamida aumenta a excreção urinária de sódio e cloretos e, em menor escala, a excreção de potássio e magnésio, aumentando assim a diurese. Sua ação anti-hipertensiva ocorre em doses onde suas propriedades diuréticas são mínimas. Além disso, esse efeito anti-hipertensivo tem sido demonstrado em pacientes hipertensos sem função renal. Esta atividade anti-hipertensiva é demonstrada por uma melhoria do tônus arterial e uma diminuição das resistências periféricas totais e arteriolares. A indapamida reduz a hipertrofia do ventrículo esquerdo. Por outro lado, foi demonstrado a curto, médio e longo prazo no paciente hipertenso, que a indapamina não altera o metabolismo lipídico:



**Ministério da Saúde**  
**Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União**

triglicerídeos, colesterol LDL e colesterol HDL; - não altera o metabolismo glicídico, mesmo no paciente diabético hipertenso. Os diuréticos tiazídicos possuem um efeito terapêutico em platô acima de uma determinada dose, enquanto que os efeitos adversos continuam a aumentar. Assim sendo, se o tratamento não apresentar os resultados esperados, não se deve aumentar a dose.<sup>2</sup>

Sua forma de apresentação é comprimido revestido (liberação prolongada) contendo 1,5 mg e drágea contendo 2,5 mg.

**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- Hipertensão arterial essencial.

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 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.

---

<sup>2</sup> Informações retiradas da bula do fabricante do medicamento de referência da ANVISA – Bulário eletrônico ANVISA – disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=3527762013&pldAnexo=1599434](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=3527762013&pldAnexo=1599434) [Acesso: 26/11/2015]



**Ministério da Saúde**  
**Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União**

Consoante sítio eletrônico da ANVISA, o medicamento **possui** preço registrado na CMED<sup>3</sup>.

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

Revisão Sistemática realizada por Zhang et. al., 2011<sup>4</sup>, a partir de um estudo multicêntrico, multinacional, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado com 4 braços de tratamento paralelos (placebo, **candesartana**, **indapamida** de liberação sustentada e **anlodipino\***) investigou o efeito anti-hipertensivo desses medicamentos. Foi relatado que **os 3 medicamentos anti-hipertensivos tiveram um efeito redutor da pressão arterial semelhante** ( $P < 0,001$  para todos), mas o **anlodipino\*** ( $P < 0,007$ ) e **indapamida** de liberação sustentada ( $P < 0,04$ ) **foram os únicos agentes associados com uma variação na pressão arterial que diminuiu significativamente após 3 meses de tratamento**. A redução na variação da pressão arterial por anlodipino foi significativamente associada com a redução da pressão arterial ( $P < 0,006$ ) e na redução da frequência cardíaca ( $P < 0,02$ ), enquanto a redução correspondente por indapamida liberação sustentada só foi associada com a redução da variabilidade da frequência cardíaca à noite ( $P = 0,004$ ). Em resumo, 3 meses de tratamento com **anlodipino\*** ou com indapamida de liberação sustentada foi associado com uma redução significativa na variação na pressão arterial.

Ensaio clínico comparativo, controlado, aleatorizado realizado por Spence et. al., 2000<sup>5</sup>, foi realizado para testar a alegação de que a indapamida causa menos efeitos adversos metabólicos do que a **hidroclorotiazida\*** (HCTZ). Seis meses de tratamento com HCTZ 25 mg / dia foi comparado com seis meses de tratamento com 2,5 mg de indapamida em um estudo duplo-cego randomizado com 44 pacientes com hipertensão leve a moderada. Ambas as drogas reduziram significativamente a pressão arterial, sem diferenças

---

\* Medicamento disponível no SUS

<sup>3</sup> Disponível em:

[http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/anvisa/home/lut/p/c5/hY\\_bUoMwGISfxQfo5BclTC\\_ThBlx5aBtOdwwpCnIkBKUjmZ4enG8tu5efrOzu6hEi4f6s2vra2eGWqMclbiiAeGPngAAvKHwFLgRdtMYIL5felEr-EME\\_kmHqGy1kUtPpk69ZYa0zGcv07wbZaUTxibo\\_JDKdFckwt0ID32j1nbveYaSAqxMyqmdWWpXxzHdfuiBNnshiz2t-\\_KyZ3164ErdbRfEKk9XFdi8qNnorkQJ5tgWb3xwx3Kfj7fWOn88hsf124uZzRe8vncN-QbsV67IA!!/?1dmy&urile=wcm%3apath%3a/anvisa+portal/anvisa/pos++comercializacao++pos++uso/regulacao+de+marcado/assunto+de+interesse/mercado+de+medicamentos/listas+de+precos+de+medicamentos+03](http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/anvisa/home/lut/p/c5/hY_bUoMwGISfxQfo5BclTC_ThBlx5aBtOdwwpCnIkBKUjmZ4enG8tu5efrOzu6hEi4f6s2vra2eGWqMclbiiAeGPngAAvKHwFLgRdtMYIL5felEr-EME_kmHqGy1kUtPpk69ZYa0zGcv07wbZaUTxibo_JDKdFckwt0ID32j1nbveYaSAqxMyqmdWWpXxzHdfuiBNnshiz2t-_KyZ3164ErdbRfEKk9XFdi8qNnorkQJ5tgWb3xwx3Kfj7fWOn88hsf124uZzRe8vncN-QbsV67IA!!/?1dmy&urile=wcm%3apath%3a/anvisa+portal/anvisa/pos++comercializacao++pos++uso/regulacao+de+marcado/assunto+de+interesse/mercado+de+medicamentos/listas+de+precos+de+medicamentos+03). Acesso em: 26/11/2015.

<sup>4</sup> Zhang Y, Agnoletti D, Safar ME, Blacher J. Effect of antihypertensive agents on blood pressure variability: the Natrilix SR versus candesartan and amlodipine in the reduction of systolic blood pressure in hypertensive patients (X-CELLENT) study. *Hypertension*. 2011 Aug;58(2):155-60. Epub 2011 Jul 11.

<sup>5</sup> Spence JD, Huff M, Barnett PA. Effects of indapamide versus hydrochlorothiazide on plasma lipids and lipoproteins in hypertensive patients: a direct comparison. *Can J Clin Pharmacol*. 2000 Spring;7(1):32-7.



**Ministério da Saúde**  
**Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União**

significativas na redução de potássio e cloreto, e nenhum fármaco foi associado a uma alteração significativa no colesterol total do plasma e lipoproteína de alta densidade (HDL), apolipoproteína A1, apolipoproteína B ou a proporção de colesterol total com os níveis de HDL. **Os níveis de triglicerídeos aumentaram significativamente mais com indapamida do que com HCTZ (P = 0,02). As duas drogas tiveram efeitos semelhantes sobre a pressão arterial e potássio sérico, nenhum fármaco afetou glicose plasmática. Alegações de que a indapamida é superior a HCTZ parece injustificada. Em vista da diferença de custo substancial, esta descoberta, se confirmada em estudos maiores, tem implicações políticas importantes.**

Ensaio clínico controlado, aleatorizado realizado por Jiang et. al., 2007<sup>6</sup>, comparou o efeito redutor da pressão arterial de **enalapril\*** e indapamida. Embora não houve diferença na pressão braquial com enalapril e indapamida, **enalapril causou uma maior queda na pressão arterial sistólica aórtica estimada, e as pressões de pulso.** Os resultados mostram que um diurético (**indapamida**), tal como um agente bloqueador beta, **não é tão eficaz como uma terapia de um inibidor da enzima conversora de angiotensina (enalapril\*) em reduzir a pressão sistólica da aorta e a de pulso.**

Ensaio clínico controlado, duplo-cego, prospectivo, aleatorizado realizado por Rakić et. al., 2002<sup>7</sup>, comparou os efeitos de quatro fármacos anti-hipertensivos, que têm eficácia alegadamente diferente na redução da massa do miocárdio. Incluiu 80 pacientes hipertensos com hipertrofia de ventrículo esquerdo (VE) confirmados tanto em eletrocardiografia como em ecocardiografia. Foram investigados os efeitos de **indapamida**, nicardipina, **propranolol\*** e clortalidona sobre a pressão arterial e massa do VE e função. **Todos as quatro monoterapias anti-hipertensivas alcançaram um controle comparável da hipertensão e redução da hipertrofia ventricular esquerda.**

---

<sup>6</sup> Jiang XJ, O'Rourke MF, Zhang YQ, He XY, Liu LS. Superior effect of an angiotensin-converting enzyme inhibitor over a diuretic for reducing aortic systolic pressure. J Hypertens. 2007 May;25(5):1095-9.

<sup>7</sup> Rakić D, Rumboldt Z, Bagatin J, Polić S. Effects of four antihypertensive monotherapies on cardiac mass and function in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: randomized prospective study. Croat Med J. 2002 Dec;43(6):672-9.



**Ministério da Saúde**  
**Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União**

Ensaio clínico controlado, duplo-cego, multicêntrico, aleatorizado realizado por Emeriau et al., 2001<sup>8</sup>, avaliou a eficácia de indapamida 1,5 mg de liberação prolongada (SR) na redução da pressão arterial versus **anlodipino\* 5 mg e hidroclorotiazida\* 25 mg**, em idosos hipertensos. **A indapamida SR 1,5 mg mostrou eficácia anti-hipertensiva semelhante à anlodipino\* 5 mg e hidroclorotiazida\* 25 mg em idosos hipertensos**, enquanto que nos pacientes com hipertensão sistólica isolada, a indapamida SR 1,5 mg mostrou uma eficácia semelhante a **anlodipino\* 5 mg**, mas uma maior eficácia que hidroclorotiazida 25 mg.

De acordo com revisão sistemática realizada por Chapman et al., hiponatremia e hipocalemia têm sido descritas em 20,9% e 21,7%, respectivamente, dos relatórios enviados ao Comitê Consultivo Australiano de Reações Adversas a Medicamentos (ADRAC) em que **indapamida foi o único medicamento suspeito. Os distúrbios eletrolíticos podem ser graves<sup>9</sup>.**

Em um relato de caso realizado por Guzzini et al., dois pacientes, tratados com indapamida para hipertensão leve, **desenvolveram arritmias ventriculares fatais**. O primeiro mostrou **hipocalemia severa, prolongamento do intervalo QT e torsade de pointes**. O último, que sofria de doença cardíaca isquêmica, teve uma ligeira diminuição do potássio sérico e fibrilação ventricular. Em ambos os casos nenhuma outra causa para a hipocalemia e arritmia ventricular foi encontrada. Foi ressaltado que **o potássio sérico e ECG devem ser cuidadosamente monitorados** durante a terapia com indapamida, principalmente em pacientes com doença cardíaca<sup>10</sup>.

Em um relato de caso realizado por Wang e Guo, uma mulher de 60 anos que tinha sido tratada, com sucesso, com estimulação cardíaca e atenolol para hipertensão e síndrome do prolongamento de QT (tempo que decorre desde o princípio da despolarização, que vai desde o início da onda Q no complexo QRS, até o fim da repolarização dos ventrículos que corresponde à onda T), desenvolveu episódios recorrentes de palpitações e síncope. Vários

---

<sup>8</sup> Emeriau JP, Knauf H, Pujadas JO, Calvo-Gomez C, Abate G, Leonetti G, Chastang C; European Study Investigators. A comparison of indapamide SR 1.5 mg with both amlodipine 5 mg and hydrochlorothiazide 25 mg in elderly hypertensive patients: a randomized double-blind controlled study. [J Hypertens](#). 2001 Feb;19(2):343-50.

<sup>9</sup> Chapman MD, Hanrahan R, McEwen J, Marley JE. Hyponatraemia and hypokalaemia due to indapamide. *Med J Aust*. 2002 Mar 4;176(5):219-21.

<sup>10</sup> Guzzini F; Baroffio R; Coppetti D; Gasparini P. Severe ventricular arrhythmia secondary to indapamide-induced hypopotassemia. *Clin Ter*; 135(4): 283-7, 1990 Nov 30.



**Ministério da Saúde**  
**Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União**

dias antes destes episódios, indapamida 2,5 mg / dia foi administrada para um melhor controle da hipertensão. Os episódios foram associados com o prolongamento do intervalo QT e hipocalemia leve (3,1 mEq / L). Indapamida foi imediatamente interrompida, mas o QT prolongado permaneceu dois dias mais tarde, embora o nível de potássio tenha sido normalizado. **Este caso sugere que indapamida pode causar prolongamento do intervalo QT independente do de potássio, resultando em síncope induzida por arritmia<sup>11</sup>.**

Um ensaio clínico controlado aleatorizado realizado por Huang et. al., 2009<sup>12</sup>, avaliou a influência de uma combinação de um inibidor da enzima conversora de angiotensina (IECA) e um diurético tiazídico (indapamida) comparando com os efeitos do IECA sozinho sobre as concentrações plasmáticas de adiponectina em pacientes com hipertensão essencial. A adiponectina tem um papel na supressão de eventos metabólicos que podem causar Diabetes tipo 2, obesidade, aterosclerose, doença hepática gordurosa não alcoólica, e Síndrome Metabólica. A combinação de um IECA e indapamida melhorou o controle da pressão arterial, mas **atenuou os efeitos benéficos da inibição da ECA sobre a adiponectina plasmática em pacientes com hipertensão essencial**. Tal efeito foi também observado em ensaio clínico controlado aleatorizado realizado por Piecha et. al., 2007<sup>13</sup>, concluindo que o tratamento com indapamida foi seguido por uma diminuição significativa da concentração plasmática de adiponectina, e isso pode participar na patogênese dos distúrbios do metabolismo de carboidratos, muitas vezes encontrados em pacientes tratados com diuréticos tiazídicos.

#### **5. Quais foram os alertas sanitários emitidos para a indapamida?**

De acordo com alerta publicado em 2002<sup>14</sup>, desde o lançamento da indapamida em meados de 1980, o Comitê Consultivo Australiano de Reações Adversas a Medicamentos (ADRAC) recebeu **164 relatos de hiponatremia associados ao uso de Indapamida, tornando-se a causa mais comumente relatada de hiponatremia na história de 30 anos de ADRAC**. Dos

<sup>11</sup> Wang CP; Guo GB. Indapamide induced syncope in a patient with long QT syndrome. Pacing Clin Electrophysiol; 25(9): 1397-9, 2002 Sep.

<sup>12</sup> Huang SS, Wu TC, Lin SJ, Chen JW. Combination of an ACE inhibitor and indapamide improves blood pressure control, but attenuates the beneficial effects of ACE inhibition on plasma adiponectin in patients with essential hypertension. Circ J. 2009 Dec;73(12):2282-7. Epub 2009 Sep 29.

<sup>13</sup> Piecha G, Adamczak M, Chudek J, Wiecek A. Indapamide decreases plasma adiponectin concentration in patients with essential hypertension. Kidney Blood Press Res. 2007;30(3):187-94. Epub 2007 May 25.

<sup>14</sup> Australian Adverse Drug Reactions Bulletin 21: 11, Aug 2002. Disponível em: <http://www.health.gov.au>.



**Ministério da Saúde**  
**Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União**

164 relatos de hiponatremia, 68 relatórios também descreveram **hipocalemia**. A maioria dos pacientes eram idosos (88% tinham idade  $\geq 65$  anos) e a maioria era mulheres (82%). Em 75 de 129 casos com um nível de sódio no soro documentado, o nível foi  $\leq 120$  mmol / L.

**O Comitê recomenda que indapamida seja prescrita com cautela**, e que os níveis séricos de sódio devem ser medidos de imediato se o paciente apresenta qualquer alteração no estado de consciência ou mental.

De acordo com recomendações definidas a partir da XIII Conferência Internacional de Autoridades Regulatórias de Medicamentos (ICDRA), realizada em Berne, Suíça, de 16 a 19 de setembro de 2008; Hiponatremia grave, pode causar significativas e permanentes lesões neurológicas ou morte. Os fármacos mais comumente associados com a forma grave de hiponatremia foram hidroclorotiazida, **indapamida**, carbamazepina, paroxetina, venlafaxina e sertralina<sup>15</sup>.

De acordo com alerta do FDA, os **estudos clínicos de indapamida não incluíram número suficiente de indivíduos com 65 anos** ou mais para determinar se eles respondem diferentemente dos indivíduos mais jovens. Em geral, a seleção **da dose para um paciente idoso deve ser cautelosa**, geralmente começando na parte inferior do intervalo de doses, refletindo a maior frequência de insuficiência hepática, renal ou cardíaca e de doença concomitante ou outra terapia medicamentosa. **Casos graves de hiponatremia acompanhada por hipocalemia têm sido relatados com as doses recomendadas de indapamida em mulheres idosas**<sup>16</sup>.

## **6. Quais são os efeitos colaterais e os riscos associados ao medicamento?**

Palpitação, rubor, hipotensão ortostática, mal-estar, nervosismo, cefaléia, tonturas, sonolência, agitação, vertigem, ansiedade, depressão, fadiga, lassidão, letargia, urticária, prurido, erupção cutânea, hiperglicemia, hiperuricemia, dor abdominal, anorexia, distensão

---

<sup>15</sup> WHO Drug Information Vol 22, No. 4, 2008

<sup>16</sup> Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER) -- September 2009





**Ministério da Saúde**  
**Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União**

abdominal, constipação, cólicas, diarreia, boca seca, irritação gástrica, náusea, vômito, perda de peso, glicosúria, impotência, redução da libido, noctúria, poliúria, fraqueza, câibras musculares, espasmos, visão borrada, vasculite cutânea, angéite necrosante, e rinorréia<sup>17</sup>.

## **7. O que o SUS oferece para as doenças tratadas pelo medicamento?**

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

Alternativamente, o SUS oferece: **hidroclorotiazida** (diurético da classe dos tiazídicos, classe a qual indapamida é relacionada) e está disponível em comprimidos de 12,5 e 25 mg. **Furosemida** e **espironolactona** são também diuréticos. O primeiro, da classe dos diuréticos de alça, é disponível em comprimido de 40 mg; e o segundo, diurético bloqueador da aldosterona, é disponível em comprimidos de 25 mg e 100 mg.

Outros anti-hipertensivos, não diuréticos, indicados para o tratamento de Hipertensão Arterial e também disponíveis são: **besilato de anlodipino** 5 e 10 mg, **fenodipino**, **propranolol** 10 e 40 mg, **atenolol** 50 e 100 mg, **captopril** 25 mg, **carvedilol** 3,125, 6,25, 12,5 e 25 mg, **maleato de enalapril**, 5, 10 e 20 mg, **cloridrato de hidralazina** 25 mg, **losartana potássica** 50 mg, **cloridrato de verapamil** 80 e 120 mg.

Esses medicamentos estão disponíveis no âmbito 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**

---

<sup>17</sup> TP Semla, JL Beizer, MD Higbee. Geriatric Dosage Handbook. 16 ed. LEXI-COMP, 2011.



**Ministério da Saúde**  
**Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União**

**desse Componente, constantes dos Anexos I e IV da RENAME vigente, conforme pactuação nas respectivas CIB<sup>18</sup>.**

---

<sup>18</sup> Comissões Intergestores Bipartite (CIB), são instâncias colegiadas integradas por representantes das Secretarias Estaduais de Saúde e das Secretarias Municipais de Saúde, responsáveis pela pactuação do financiamento e resolução de outras questões pertinentes à gestão no âmbito estadual.