



**GOVERNO DO ESTADO DE MINAS GERAIS**

**Secretaria de Estado de Saúde**

**Coordenação de Farmácia e Terapêutica**

**Parecer nº 5/SES/SUBPAS-SAF-CFT/2019**

**PROCESSO Nº 1320.01.0023129/2018-10**

**Parecer Técnico CFT Nº 01/2019**

**Parecer Técnico de Recomendação de Incorporação/Alteração/Exclusão de Medicamentos**

### **1 Objetivo**

Este Parecer Técnico tem como objetivo avaliar as solicitações de incorporação de medicamentos para tratamento de doença pulmonar obstrutiva crônica a partir da análise preliminar da Nota Técnica CFT/SES Nº 02/2018, em complemento à Portaria SAS/MS Nº 609, de 06 de junho de 2013, retificada em 14 de junho de 2013; e atualizar a Resolução SES/MG Nº 3.203, de 03 de abril de 2012.

### **2 Tecnologias e Demandantes**

<b>Grupo Terapêutico</b>	<b>Fármaco</b>	<b>Concentração/ Apresentação</b>	<b>Dose média (mcg)</b>	<b>Demandante</b>
<b>Anticolinérgicos de Longa Ação (ACLA)</b>	Glicopirrônio [Brometo]	50 Cápsula inalante	50 Cada 24 h	Novartis
	Umeclidínio [Brometo]	62,5 Pó inalante	62,5 Cada 24 h	GSK
<b>Associação BALA + ACLA</b>	Indacaterol + Glicopirrônio	110 + 50 Cápsula inalante	110+50 Cada 24 h	Novartis
	Vilanterol + Umeclidínio	25 mcg + 62,5 Pó inalante	25 + 62,5 Cada 24 h	GSK

### 3 Indicação

Doença pulmonar obstrutiva crônica

### 4 Doença

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) é um dos principais problemas de saúde em todo o mundo, atingindo proporções epidêmicas, sendo indicada como uma importante causa de morte prematura e incapacidade (MASCARENHAS, BETTENCOURT, AZEVEDO, 2011).

A DPOC caracteriza-se como uma limitação crônica e persistente do fluxo aéreo, que não é totalmente reversível, mas é prevenível e tratável (GOLD, 2018). Embora a sintomatologia mais comum seja dispneia, tosse, expectoração e exacerbações, a doença apresenta-se heterogênea, podendo apresentar manifestações extrapulmonares e comorbidades (MONTES DE OCA 2014).

Geralmente, a DPOC é progressiva e associada à resposta inflamatória anormal do pulmão e alterações nas vias aéreas e alvéolos causadas por exposição a partículas ou gases nocivos (GOLD, 2018). O tabagismo é o fator de risco quantitativamente mais importante, mas a exposição à queima de biomassa, poeiras ocupacionais, gases e poluição do ar, a exposição passiva ao tabaco, e ainda a susceptibilidade genética também figuram entre os fatores que podem aumentar a possibilidade de desenvolvimento da DPOC (MASCARENHAS BETTENCOURT, AZEVEDO, 2011).

Os mecanismos patogênicos envolvidos na inflamação crônica da DPOC não estão completamente elucidados, mas estão associados a uma resposta exacerbada do trato respiratório às substâncias inaladas. Fatores genéticos parecem ser determinantes nesta resposta. Além disso, *stress* oxidativo e excesso de proteinases no pulmão constituem importantes mecanismos amplificadores dos danos pulmonares na DPOC (GOLD, 2018).

As alterações patológicas características da DPOC são observadas na circulação, parênquima e vasculatura pulmonar, sendo os brônquios de diâmetro inferior a 2mm e o componente elástico do pulmão os locais mais comprometidos (GOLD, 2018). O processo inflamatório crônico pode produzir alterações nos brônquios (bronquite crônica), bronquíolos (bronquiolite obstrutiva) e parênquima pulmonar (enfisema pulmonar), que são variáveis em cada indivíduo (AZAMBUJA *et al.*, 2013).

A resposta inflamatória é caracterizada pelo aumento de células como macrófagos, neutrófilos e linfócitos que, juntamente com células epiteliais, liberam vários mediadores inflamatórios, dentre eles fatores quimiotáticos, citocinas e fatores de crescimento (GOLD, 2018). Há evidências que pacientes com DPOC apresentam sinais imunológicos de inflamação sistêmica, entretanto não estão estabelecidas as relações entre estas alterações e os efeitos extrapulmonares da doença.

O dano no epitélio pulmonar provocado pela inflamação desencadeia uma série de eventos que culmina em alterações nos estímulos vagais, levando a broncoconstrição e aumento da secreção de muco. Por fim, o processo inflamatório crônico causa o espessamento da parede brônquica com conseqüente diminuição do calibre, destruição dos alvéolos e perda da arquitetura pulmonar.

Alguns fatores podem modificar a gravidade individual do paciente, tais como obesidade e sobrepeso, idade, inatividade física, dentre outros. Além disso, a DPOC pode estar associada a comorbidades que podem agravar o seu prognóstico. Algumas destas doenças surgem independentemente da DPOC, enquanto outras

possuem relação causal com esta, seja por compartilhar os mesmos fatores de risco ou por uma aumentar o risco ou agravar a severidade da outra. As comorbidades na DPOC são frequentes e os pacientes, em regra, apresentam uma ou mais destas condições, como doenças cardiovasculares, osteoporose, ansiedade e depressão, câncer de pulmão, síndrome metabólica e diabetes, refluxo gastroesofágico, bronquiectasia, apneia do sono, dentre outras (GOLD, 2018). Câncer de pulmão, esôfago, pâncreas ou mama, ansiedade, cirrose hepática, fibrilação atrial, diabetes, fibrose pulmonar, insuficiência cardíaca, úlcera gastroduodenal e doença coronariana estão associadas à maior mortalidade na DPOC.

As exacerbações na DPOC são eventos importantes no manejo da doença devido a seus efeitos negativos na qualidade de vida, piora do quadro clínico e aumento das hospitalizações e mortalidade. São manifestações agudas caracterizadas por piora dos sintomas e necessidade de se alterar a farmacoterapia adotada para o tratamento regular. As exacerbações podem ser leves, moderadas ou graves, e desencadeadas por infecções respiratórias virais, embora infecções bacterianas e fatores ambientais como a poluição e temperatura ambiental possam também iniciar ou amplificar estes eventos. Além disso, quanto mais avançada a doença, maior a chance de ocorrer exacerbações (CARDOSO, 2013; GOLD, 2018).

DPOC é uma doença prevalente na população geral, sendo uma das principais causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo, e que causa grande impacto social e econômico, interferindo substancialmente na qualidade de vida, no número de internações e consultas ambulatoriais, e com elevados custos para o paciente, a família, a sociedade e o Sistema de Saúde (GOLD, 2018).

Em 2016, mais de 115.000 pessoas foram hospitalizadas no Brasil devido à DPOC, gerando um custo de aproximadamente R\$ 101 milhões. Em Minas Gerais, o número de internações foi de 15.527, com custo superior a R\$ 16 milhões (DATASUS, 2017)

A OMS considera que 65 milhões de pessoas no mundo tem DPOC de moderada a grave intensidade; e que mais de 3 milhões de pacientes com DPOC morreram no ano de 2005, correspondendo a 5% de todas as mortes no mundo (WHO, 2017).

Recente estudo mostrou que no Brasil houve queda de 3,3% na mortalidade por DPOC nos últimos 25 anos, passando de 5,8% de todas as mortes em 1990, para 5,5% em 2015. Apesar disto, a DPOC ainda é responsável por mais óbitos que todas as formas de câncer relacionados ao tabaco juntas (JOSE *et al.*, 2017).

O Projeto Latino-americano de Pesquisa em Obstrução Pulmonar (PLATINO) estimou a prevalência de DPOC em indivíduos com idade superior a 40 anos em cinco grandes cidades da América Latina. Em São Paulo, a prevalência foi de 15,8%, o que representa uma estimativa entre 5 e 6 milhões de brasileiros com DPOC (MENEZES *et al.*, 2005).

Em 2015, as doenças do aparelho respiratório representaram a quarta causa de morte no país e, em Minas Gerais, a terceira, conforme dados do Quadro 1. Em 2016, a taxa de mortalidade por DPOC em Minas Gerais foi de 8,5 óbitos a cada 1.000 pessoas (DATASUS, 2017).

#### Quadro 1 - Óbitos por ocorrência, segundo causa CID-BR-10 (Período 2015)

	Brasil		Minas Gerais	
	Nº óbitos	Ordem	Nº óbitos	Ordem
Doenças do aparelho circulatório	349.642	1	33.488	1
Neoplasias	209.780	2	21.474	2
Causas externas	152.136	3	14.080	4
Doenças do aparelho respiratório	149.541	4	16.141	3

(Fonte: DATASUS, 2017)

É importante destacar que a DPOC, entre as doenças crônicas não transmissíveis, tem sido apontada como a única que mantém aumento constante em sua prevalência, constituindo um alvo de inúmeros esforços na saúde pública (RABAHI, 2013). Além disso, o aumento da expectativa de vida e o quadro cada vez mais frequente de multimorbidade dos pacientes, faz com que seja esperado um aumento progressivo na

prevalência da DPOC e na complexidade de seu manejo devido às comorbidades (RABAHI, 2013).

## 5 Tratamento

O tratamento da DPOC tem como objetivos a redução dos sintomas, a melhora da tolerância ao exercício e melhora da qualidade de vida, além da prevenção da progressão da doença, redução do número e frequência das exacerbações e, conseqüentemente, redução da mortalidade (GOLD, 2017).

A individualização do tratamento é fundamental e deve ser baseada, dentre outros fatores, na gravidade da doença, interações medicamentosas e comorbidades.

O estadiamento da gravidade da DPOC considera a intensidade da dispneia ou os sintomas, o grau de obstrução, e a frequência de exacerbações ou hospitalizações associadas às exacerbações. Recomenda-se a Escala mMRC (*Medical Research Council* modificada) para a avaliação da dispneia (Quadro 2) e o Questionário CAT (*COPD Assessment Test*) para a avaliação do estado de saúde do paciente (Figura 1) (FERNANDES *et al.*, 2017).

A classificação da gravidade deve utilizar os valores de VEF<sub>1</sub> Pós-BD expresso em porcentagem do predito, associado à escala de dispneia do mMRC ou o escore CAT, devendo ser aplicado o critério de pior resultado (Quadro 3). A DPOC deve ser classificada em leve, moderada, grave ou muito grave e o tratamento está recomendado para cada classe de gravidade.

### Quadro 2 - Escala de dispneia do *Medical Research Council* modificada

Escore	Sintomas
0	Tenho falta de ar ao realizar exercício intenso.
1	Tenho falta de ar quando apresso o meu passo, ou subo escadas ou ladeira.
2	Preciso parar algumas vezes quando ando no meu passo, ou ando mais devagar que outras pessoas de minha idade.
3	Preciso parar muitas vezes devido à falta de ar quando ando perto de 100 metros, ou poucos minutos de caminhada no plano.
4	Sinto tanta falta de ar que não saio de casa, ou preciso de ajuda para me vestir ou tomar banho sozinho.

(Fonte: Fernandes *et al.*, 2017)

### Quadro 3 - Classificação da gravidade da DPOC (VEF<sub>1</sub>/CVF pós BD < 70%)

Gravidade	Leve	Moderada	Grave	Muito Grave

<b>Dispneia (Escala mMRC)</b>	0 -1	2	3	4
<b>Sintomas (CAT)*</b>	< 10	≥ 10		
<b>Obstrução (VEF<sub>1</sub> % Pós-BD)</b>	≥ 80	< 80 ≥ 50	< 50 ≥ 30	< 30
<b>Exacerbações frequentes (último ano)</b>			≥ 2 exacerbações ou ≥ 1 hospitalização	

**Figura 1- Versão em português do Teste de Avaliação da DPOC (SILVA *et al*, 2013)**

(anexo) (Fonte: adaptado de Fernandes *et al.*, 2017) \*Figura 1

### 5.1 Tratamento não medicamentoso

O tratamento farmacológico da DPOC pode reduzir os sintomas e a frequência e gravidade das exacerbações, e melhorar a qualidade de vida do paciente, entretanto medidas complementares como a cessação do tabagismo, incentivo à atividade física, reabilitação pulmonar, suporte nutricional e vacinação para prevenção de infecções virais e pneumonia, devem ser colocadas em prática conforme o caso. Em casos de doença avançada, também poderão ser consideradas a oxigenoterapia, o tratamento cirúrgico e o transplante pulmonar (FERNANDES *et al.*, 2017; GOLD, 2018).

Entre as principais medidas não farmacológicas de tratamento da DPOC destacam-se a educação sobre a doença e seu manejo, a cessação do tabagismo, a vacinação contra o vírus influenza, a vacinação contra o pneumococo, o incentivo de atividades físicas, o suporte nutricional e a reabilitação pulmonar. Na doença avançada, os pacientes também poderão se beneficiar de uso prolongado de oxigênio domiciliar, de suporte ventilatório não invasivo, de tratamentos broncoscópico-cirúrgicos e de cuidados paliativos (GOLD 2018).

Todas as medidas não farmacológicas são importantes, mas é preciso destacar a cessação do tabagismo e a educação sobre a doença.

A cessação do tabagismo auxilia no controle dos sintomas, reduz a frequência e a gravidade das exacerbações, aumenta a expectativa de vida e persiste como o único tratamento que altera a história natural da doença, ao reduzir a queda progressiva da capacidade pulmonar (GOLD, 2018).

A educação sobre a DPOC, seu manejo e seu prognóstico é fundamental, e deve ser personalizada, de acordo com as disponibilidades de cada serviço, a gravidade da doença e a capacidade de compreensão dos pacientes. De uma maneira geral a mesma deve incluir noções e orientações sobre: a natureza da doença; as metas do tratamento; a identificação e controle de fatores de risco e/ou desencadeantes; a importância e o incentivo da cessação do tabagismo; as estratégias para ajudar a minimizar a dispneia; o reconhecimento e automanejo das exacerbações; o uso apropriado dos dispositivos inalatórios; a importância da boa adesão ao tratamento, dentre outras (GOLD 2018).

### 5.2 Tratamento Medicamentoso

A escolha da farmacoterapia na DPOC deverá considerar a disponibilidade de medicamentos, a gravidade da doença e a resposta clínica.

Os broncodilatadores são fundamentais no tratamento sintomático da DPOC e devem ser utilizados por todo paciente com DPOC que tenha sintomas respiratórios. São classificados de acordo com a duração de seu efeito e incluem os anticolinérgicos (ou antimuscarínicos) e os agonistas do receptor  $\beta_2$ -adrenérgico ( $\beta_2$ -agonistas). Estes fármacos aumentam o VEF<sub>1</sub> devido ao relaxamento da musculatura lisa (COSTA & RUFINO, 2013; GOLD, 2017; MOSENIFAR, 2017).

Fármacos  $\beta_2$ -agonistas ativam receptores específicos  $\beta_2$ -adrenérgicos presentes na superfície das células musculares lisas, aumentando a concentração de cAMP (monofosfato cíclico de adenosina) e produzindo antagonismo funcional à broncoconstrição. Existem os  $\beta_2$ -agonistas de curta ação (BACA) e os  $\beta_2$ -agonistas de longa ação (BALA). Os efeitos dos BACA usualmente duram de 4 a 6 horas, enquanto os BALA mantêm sua atividade por 12 horas ou mais. A via inalatória é preferencial, pois produz menos efeitos adversos sistêmicos. Taquicardia e tremores são efeitos indesejáveis destes medicamentos, porém são passageiros e de pouca relevância clínica. Embora raro, os  $\beta_2$ -agonistas podem precipitar episódios de arritmia cardíaca em pacientes susceptíveis (COSTA & RUFINO, 2013; GOLD, 2017; MOSENIFAR, 2017).

Medicamentos da classe dos anticolinérgicos competem com a acetilcolina pelos receptores M3 muscarínicos dos músculos lisos do pulmão, bloqueando seu efeito broncoconstritor. Os anticolinérgicos de curta ação (ACCA) também bloqueiam o receptor neuronal inibitório M2, o que potencialmente pode causar broncoconstrição. Já os anticolinérgicos de longa ação (ACLA) possuem ligação prolongada aos receptores M3 e dissociação mais rápida dos receptores M2, o que prolonga o efeito broncodilatador do fármaco. Atualmente, o emprego de ACCA está restrito como medicamento de resgate. Os fármacos de longa ação são utilizados de 1 ou 2 vezes ao dia, e estudos têm demonstrado sua efetividade na melhora da reabilitação pulmonar, na redução das exacerbações e hospitalizações. São fármacos pouco absorvidos e relativamente seguros, sendo efeitos gastrointestinais leves, como secura na boca e gosto metálico seus efeitos adversos mais frequentes (COSTA & RUFINO, 2013; GOLD, 2017; MOSENIFAR, 2017).

A combinação de broncodilatadores com diferentes mecanismos e tempos de ação pode aumentar o grau de broncodilatação obtido com a farmacoterapia e com menor risco de ocorrência de efeitos adversos comparado ao aumento na dose da monoterapia (GOLD, 2017; MOSENIFAR, 2017).

Corticoides possuem ação limitada na inflamação pulmonar e sistêmica na DPOC e o seu uso no controle da doença ainda é controverso. Deve-se avaliar a relação risco x benefício do uso destes fármacos, uma vez que podem ocorrer efeitos adversos como candidíase orofaríngea, disfonia e aumento do risco de pneumonia (COSTA & RUFINO, 2013; SBPT, 2016). Muitos estudos mostram que a monoterapia com corticoides inalatórios (CI) não altera o VEF<sub>1</sub> a longo prazo, tampouco a mortalidade em pacientes com DPOC, e sua efetividade é menor que a monoterapia com BALA. Entretanto, em pacientes com DPOC moderada a grave e com exacerbações, a combinação BALA/CI é mais efetiva que os fármacos isolados na melhora da função pulmonar, qualidade de vida e na redução das exacerbações (GOLD, 2017).

### Tratamento farmacológico da DPOC de acordo com a gravidade da doença

Orientação terapêutica	Gravidade			
	Leve	Moderada	Grave	Muito Grave
<b>1ª linha</b>	ACCA ou BACA	BALA ou ACLA	ACLA ou BALA+ACLA ou BALA+CI	ACLA ou BALA+ACLA ou BALA+CI
<b>Alternativas</b>	BALA ou ACLA	BACA ou ACCA ou BACA+ACCA	BACA ou ACCA ou BACA+ACCA	(BALA+ACLA)+CI ou (BALA+CI)+ACLA ou BACA+ACCA ou BALA ou ACCA
<b>&lt; 2 exacerbações, sem hospitalização no último ano</b>	BALA+ACLA (1ª linha) ou BALA+CI ou ACLA			

<b>≥ 2 exacerbações ou ≥ 1 hospitalização no último ano</b>	não se aplica	(BALA+ACLA)+CI ou (BALA+CI)+ACLA (caso persistir exacerbando após o tratamento de primeira linha – BALA+ACLA)
<b>Medidas não farmacológicas</b>	*Cessação do tabagismo *Exercício físico *Vacina�o	*Cessa�o do tabagismo *Exercício físico *Reabilita�o Pulmonar *Vacina�o

Anticolin rgico de curta a o (ACCA), Anticolin rgico de longa a o (ACLA),  $\beta$ 2-agonistas de curta a o (BACA),  $\beta$ 2-agonistas de longa a o (BALA)

## 6 Perguntas

1. Os medicamentos glicopir nio e umeclidínio apresentam o mesmo benefício que o tiotrópio no controle de DPOC avaliado por meio do CAT e VEF?
2. Os anticolinérgicos de longa dura o (antagonistas muscarínicos: tiotrópio, glicopir nio e umeclidínio) apresentam maior benefício do que o tratamento com beta-agonista+corticoide (formoterol+budesonida, fluticasona+salmeterol) no controle de DPOC avaliado por meio do CAT e VEF?
3. A broncodilata o dupla (BALA+ACLA) apresenta benefício superior a broncodilata o simples com ACLA (antagonista muscarínico)?

## 7 Metodologia

Foram recebidas 9 solicita es de incorpora o de produtos para tratamento de DPOC no âmbito do SUS/MG. A avalia o preliminar foi publicada por meio da Nota Técnica CFT/SES N  02/2018, que exp  a necessidade de complementar o PCDT/MS, de se revisar a atual Resolu o Estadual e avaliar os itens constantes na a o civil pública N  0024.04.45496-6 para atendimento a portadores de DPOC em MG.

A partir da citada avalia o foi identificado a necessidade de incorpora o de produtos ACLA e BALA+ACLA com intuito de controlar a DPOC em MG que   a terceira causa de morte em idosos no estado.

Atualmente,   dispensado para os pacientes DPOC o medicamento Tiotrópio da classe ACLA. As perguntas norteadoras para produ o deste parecer técnico consideraram este item como o comparador.

Foram realizadas buscas em base de dados com foco em protocolos clínicos, diretrizes terapêuticas e revisões sistemáticas que respondessem a pelo menos uma das perguntas:

1. NICE – Guideline Chronic obstructive pulmonary disease: diagnosis and management, December/2018.
2. Resolu o SS n  35/2018, aprova o Protocolo para Tratamento dos portadores de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica – DPOC, atendidos pelo Sistema  nico de Saúde – SUS, do Estado de São Paulo e da providências correlatas, 18/Abril/2019.
3. Protocolo de Diagnóstico e Tratamento de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica da Sociedade do Estado do Rio De Janeiro, Fevereiro/2018.
4. Portaria n  27/2019, Protocolo de Aten o   Saúde Tratamento Medicamentoso da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica Estável publicada no DODF n  17 de 24/01/2019.
5. Portaria n  217/2018-GAB/SES-GO, aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Complementares para o Tratamento da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica Grave a Muito Grave no Estado de Goiás, Diário Oficial 21/Maio/2018.
6. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia Recomenda es para o tratamento farmacológico da DPOC: perguntas e respostas. J Bras Pneumol. 2017;43(4):290-301.

7. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Antagonistas muscarínicos de longa duração vs.  $\beta$ 2-agonistas de longa duração em exacerbações da DPOC: revisão sistemática e meta-análise. J Bras Pneumol. 2017;43(4):302-312.
8. Comissão Permanente de Farmácia e Terapêutica de Mato Grosso. Eficácia comparativa de antagonistas muscarínicos de longa duração no tratamento de doença pulmonar obstrutiva crônica – DPOC moderada a grave. 2018.

## 8. Discussão

1. Os medicamentos glicopirrônio e umeclidínio apresentam o mesmo benefício que o tiotrópio no controle de DPOC avaliado por meio do CAT e VEF?

As evidências científicas<sup>(1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8)</sup> aqui recuperadas sugerem que os ACLA não possuem grandes vantagens em relação à terapia convencional do SUS no que tange a mortalidade, hospitalização e efeitos colaterais. Entretanto apresentam um efeito clínico com relação a exacerbações. Quanto à comparação entre ACLA's, os poucos estudos disponíveis apontam para um efeito clínico semelhante entre eles, portanto não há inferioridade entre os produtos.

2. Os anticolinérgicos de longa duração (antagonistas muscarínicos: tiotrópio, glicopirrônio e umeclidínio) apresentam maior benefício do que o tratamento com beta-agonista+corticoide (formoterol+budesonida, fluticasona+salmeterol) no controle de DPOC avaliado por meio do CAT e VEF?

Nos estudos identificados<sup>(1, 6, 7, 8)</sup> que atenderam aos critérios estabelecidos, as taxas de exacerbações com o uso de ACLA foram menores que as observadas com o uso de BALA, e também apresentaram menor risco de exacerbação, e menor risco de hospitalização. Nos estudos não foi identificado diferença significativa entre os grupos de tratamento quanto ao número de óbitos

Os riscos de efeitos adversos graves foram significativamente menores nos pacientes que usaram ACLA do que nos que usaram BALA.

O número de exacerbações e hospitalizações foi menor em pacientes utilizando ACLA em comparação aos que usaram BALA. Exacerbações e hospitalizações são desfechos importantes que são cruciais para a tomada de decisões.

Apesar os estudos aqui selecionados indicarem vantagens em relação ao tratamento com ACLA, cabe destacar que há vieses como: a falta de uma definição uniforme de exacerbação em DPOC, a falta de classificação da gravidade das exacerbações e a subnotificação das exacerbações, ausência de estudos custo-eficácia, o que torna difícil estabelecer uma diferença clinicamente importante mínima válida.

3. A broncodilatação dupla (BALA+ACLA) apresenta benefício superior a broncodilatação simples com ACLA (antagonista muscarínico)?

Em relação as exacerbações de DPOC, os estudos aqui identificados<sup>(1, 7, 8)</sup> revelaram que a broncodilatação dupla não é superior a monoterapia, e não demonstrou redução das exacerbações no período dos estudos. Cabe destacar que os estudos não tinham a exacerbação como desfecho primário.

A dispneia é a queixa mais frequente dos pacientes com DPOC, porém a maioria dos estudos a avalia como um desfecho secundário. Os pacientes que fizeram uso da combinação BALA+ACLA alcançaram uma melhora da dispneia, comparados com aqueles que fizeram uso da monoterapia com BALA, não há estudos robustos comparativos com ACLA.

## 9 Informações econômicas

<b>Princípio Ativo</b>	<b>Nome Comercial</b>	<b>Valor Unitário (informado pelo solicitante)</b>	<b>Valor tratamento mensal (informado pelo solicitante)</b>	<b>Comparador padronizado</b>	<b>Valor tratamento mensal comparador (site portal de compras MG)</b>
Brometo de Umeclidínio 62,50 mcg	Vanisto®	R\$ 99,00	R\$ 99,00	Tiotrópio	R\$ 247,80
Brometo de Umeclidínio 62,50mcg + Trifenatato de Vilanterol 25mcg	Anoro®	R\$ 104,00	R\$ 104,00	Não se aplica (sem comparador padronizado)	Não se aplica
Brometo de Glicopirrônio 50mcg	Seebri®	R\$ 116,56	R\$ 116,56	Tiotrópio	R\$ 247,80
Maleato Indacanterol 110mcg + Brometo Glicopirrônio 50mcg	Ultibro®	R\$ 135,00	R\$ 135,00	Não se aplica (sem comparador padronizado)	Não se aplica

Atualmente 8.000 usuários são atendidos mensalmente com o medicamento Tiotrópio, representando um custo mensal de R\$ 1.982.400,00. O custo mensal será reduzido para menos da metade com a incorporação dos itens Umeclidínio (R\$ 792.000,00) e Glicopirrônio (R\$932.480,00). Isto ocorrerá devido a migração dos pacientes para um desses novos itens e as definições de acesso por custo-minimização aos produtos restringindo o acesso ao Tiotrópio.

A avaliação econômica não leva em consideração o custo social da DPOC e tem o objetivo de auxiliar o gestor na tomada de decisão, informando qual seria o impacto previsto no orçamento.

## 10 Considerações finais

Os objetivos do tratamento da DPOC são redução de sintomas, que inclui alívio da dispneia e tosse; melhora do estado de saúde e da tolerância ao exercício; redução de riscos, que engloba mitigar a progressão da doença; prevenção e tratamento das exacerbações em DPOC; e redução da mortalidade.

A escolha do tratamento deve levar em consideração a intensidade dos sintomas, a presença de exacerbações, os efeitos adversos do medicamento, as comorbidades, as alterações cognitivas, a adaptação com o dispositivo, a disponibilidade das medicações e seu custo. Assim, o tratamento farmacológico deve ser individualizado, existindo opções de medicações que se ajustam a cada perfil de paciente. E uma avaliação criteriosa deve ser feita no intuito de se evitar o uso inadequado ou excessivo de medicações.

Os broncodilatadores de longa duração são mais eficazes do que os de curta duração e devem ser priorizados no tratamento dos pacientes com sintomas persistentes.

## 11 Recomendação

Considerando os dados e as informações apresentadas a Secretaria Executiva da Comissão de Farmácia e Terapêutica **RECOMENDA** a incorporação dos medicamentos glicopirrônio, umeclidínio, brometo de umeclidínio 62,50mcg + trifenatato de vilanterol 25mcg, e maleato indacanterol 110mcg + brometo glicopirrônio 50mcg na Relação Estadual de Medicamentos do Estado de Minas Gerais no âmbito do SUS.

## 12 Declaração de potenciais conflitos de interesse

A equipe de elaboração do parecer declara não ter nenhum conflito de interesse em relação aos medicamentos aqui recomendados.

## Referências

AZAMBUJA, R. *et al.* Panorama da doença pulmonar obstrutiva crônica. *Revista HUPE*, Rio de Janeiro, 2013, vol. 12, n. 2, pp. 13-18.

BOURBEAU, J; BHUTANI, M; HERNADEZ, P et al. CTS position statement: pharmacotherapy in patients with COPD- An update. *Can J Respir Crit Care Sleep Med* 2017; 1(4): 222- 41.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria n. 609, de 6 de junho de 2013. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. *Diário Oficial da União: Brasília*, n. 108, 07 jun. 2013, seção 1, p. 36.

CARDOSO, A.P. Exacerbação da DPOC. *Pulmão*, Rio de Janeiro, 2013, v. 22, n. 2, pp. 60-64.

Comissão Permanente de Farmácia e Terapêutica de Mato Grosso. Eficácia comparativa de antagonistas muscarínicos de longa duração no tratamento de doença pulmonar obstrutiva crônica – DPOC moderada a grave. 2018

COSTA, C.H., RUFINO, R. Tratamento da doença pulmonar obstrutiva crônica. *Revista HUPE*, Rio de Janeiro, 2013, v. 12, n. 2, pp. 71-77.

DEPARTAMENTO DE INFORMATICA DO SUS (DATASUS). Informações de Saúde TABNET. Disponível em: <<http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=02>>. Acesso em 10 nov. 2017.

FERNANDES, F.L.A. *et al.* Recomendações para o tratamento farmacológico da DPOC: perguntas e respostas. *J Bras Pneumol*, 2017, v. 43, n. 4, pp. 290-301.

GLOBAL INITIATIVE FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2018. Disponível em <<http://goldcopd.org/gold-reports/>>.

JOSE, B.P.S. et al. Mortalidade e incapacidade por doenças relacionadas à exposição ao tabaco no Brasil,

1990 a 2015. Rev Bras Epidemiol, 2017 v. 20, suppl. 1, pp. 75-89.

KEW, KM; SENIUKOVICH A. Inhaled steroids and risk of pneumonia for chronic obstructive pulmonary disease. 2014. Doi: 10.1002/14651858.CD010115.PUB2

MARCARENHAS, J., BETTENCOURT, P., AZEVEDO, A. Clinical epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. Arq Med [online]. 2011, vol. 25, n. 4, pp. 146-152.

MENEZES, A.M. et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease and associated factors: the PLATINO Study in São Paulo, Brazil. *Cad Saúde Pública*, 2005, v. 21, n. 5, pp. 1565-73.

MOSENFAR, Z *et al.* Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Treatment & Management. *Medscape*, 25 set. 2017. Disponível em < <https://emedicine.medscape.com/article/297664-treatment>>. Acesso em 13 nov. 2017.

MONTES DE OCA, V M; ACUÑA, A et al. Guía de practica clínica de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) ALAT-2014: preguntas y respuestas. *Arch Bronconeumol* 2015; 51: 403-16.

NICE – Guideline Chronic obstructive pulmonary disease: diagnosis and management, December/2018.

PEREIRA, S.A. Prevalência da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica e de seu subdiagnóstico em pacientes hipertensos do Programa HIPERDIA de uma unidade de atenção primária à saúde na cidade de Goiânia. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal de Goiás. Goiânia, 06 maio 2013. 81p.

PEREIRA, LFF. Corticosteroides. In- Pereira CAC, Holanda M. *Medicina respiratória*. Atheneu, São Paulo. 2014a, cap. 42, pág. 389-408.

PEREIRA, LFF. Tratamento farmacológico. In- Pereira CAC, Holanda M. *Medicina respiratória*. Atheneu, São Paulo. 2014b, cap. 88, pág. 723-42.

Portaria nº 217/2018-GAB/SES-GO, aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Complementares para o Tratamento da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica Grave a Muito Grave no Estado de Goiás, Diário Oficial 21/Maio/2018.

Portaria nº 27/2019, Protocolo de Atenção à Saúde Tratamento Medicamentoso da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica Estável publicada no DODF nº 17 de 24/01/2019.

Protocolo de Diagnóstico e Tratamento de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica da Sociedade do Estado do Rio De Janeiro, Fevereiro/2018.

RABAHI, M.F. Epidemiologia da DPOC: Enfrentando Desafios. *Pulmão*, Rio de Janeiro, 2013, v. 22, n. 2, pp. 4-8.

Resolução SS nº 35/2018, aprova o Protocolo para Tratamento dos portadores de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica – DPOC, atendidos pelo Sistema Único de Saúde – SUS, do Estado de São Paulo e da providências correlatas, abr. 2019.

SILVA, GPF; MORANO, MTAP; VIANA, CMS; MAGALHÃES, CBA; PEREIRA, EDB. Validação do Teste de Avaliação da DPOC em português para uso no Brasil. *J Bras Pneumol*. 2013;39(4).

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA (SBPT). Diretrizes brasileiras para o manejo da DPOC. 2016. 144p.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA RECOMENDAÇÕES PARA O TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA DPOC: perguntas e respostas. *J Bras Pneumol*. 2017;43(4):290-301.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA. ANTAGONISTAS MUSCARÍNICOS DE LONGA DURAÇÃO VS. B2-AGONISTAS DE LONGA DURAÇÃO EM

EXACERBAÇÕES DA DPOC: revisão sistemática e meta-análise. J Bras Pneumol. 2017;43(4):302-312.

TRINDADE, A.M., SOUSA, T.L.F., ALBUQUERQUE, A.L.P. A interpretação da espirometria na prática pneumológica: até onde podemos avançar com o uso dos seus parâmetros? *Pulmão*, Rio de Janeiro, 2015, v. 24, n. 1, pp. 3-7.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Chronic respiratory diseases. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Disponível em <<http://www.who.int/respiratory/copd/en/>>. Acesso em 10 nov. 2017.



Documento assinado eletronicamente por **Grazielle Dias da Silva**, **Superintendente**, em 24/10/2019, às 09:42, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 47.222, de 26 de julho de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Marcílio Dias Magalhães**, **Subsecretário(a)**, em 03/11/2019, às 23:48, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 47.222, de 26 de julho de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Samira do Nascimento Mateus Nunes Lyra**, **Coordenador(a)**, em 04/11/2019, às 12:47, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 47.222, de 26 de julho de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [http://sei.mg.gov.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](http://sei.mg.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **8516188** e o código CRC **5E7BF57F**.