



Parecer nº 6/SES/SUBPAS-SAF-CFT/2020

PROCESSO Nº 1320.01.0023129/2018-10

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 nº 16/SES/SUBPAS-SAF/2018 (2309670), 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

Quadro 1 – Medicamentos para DPOC e demandantes de solicitação de incorporação

Grupo Terapêutico	Fármaco	Concentração (mcg)/ Apresentação	Dose média (mcg)	Demandante
Anticolinérgicos de Longa Ação (ACLA)	Glicopirrônio [Brometo]	50 Cápsula inalante	50 Cada 24 h	Novartis
	Umeclidínio [Brometo]	62,5 Pó inalante	62,5 Cada 24 h	GSK
Associação β2-agonistas de longa ação (BALA) + Anticolinérgicos de Longa Ação (ACLA)	Indacaterol + Glicopirrônio	110 + 50 Cápsula inalante	110 + 50 Cada 24 h	Novartis
	Vilanterol + Umeclidínio	25 + 62,5 Pó inalante	25 + 62,5 Cada 24 h	GSK
	Tiotrópio + Olodaterol	2,5 + 2,5 Solução inalante	5 + 5 Cada 24 h	Boehringer Ingelheim

<b>β2-agonistas de longa ação (BALA) + Anticolinérgicos de Longa Ação (ACLA) + Corticosteroides inalatórios (CI)</b>	Furoato de fluticasona + Brometo de umeclidínio + Trifenatato de vilanterol	100 + 62,5 + 25  Pó inalante	100 + 62,5 + 25  Cada 24 horas	GSK
	Dipropionato de beclometasona + Fumarato de formoterol di-hidratado + Brometo de glicopirrônio	100 + 6 + 12,5  Solução aerossol	400 + 24 + 50  Cada 12 horas	Chiesi

### 3 INDICAÇÃO

Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC)

### 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 <sup>13</sup>.

A DPOC caracteriza-se como uma limitação crônica e persistente do fluxo aéreo, que não é totalmente reversível, mas é prevenível e tratável <sup>35</sup>. Embora a sintomatologia mais comum seja dispneia, tosse, expectoração e exacerbações, a doença apresenta-se heterogênea, podendo apresentar manifestações extrapulmonares e comorbidades <sup>16</sup>.

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 <sup>35</sup>.

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 <sup>13</sup>.

Os tabagistas estão mais susceptíveis às infecções respiratórias, com evolução mais grave e prolongada delas, assim como os tabagistas passivos, que são pessoas que não fumam mais convivem com pessoas fumantes em ambientes fechados. A cessação do tabagismo reduz significativamente a tendência de declínio da função pulmonar, independentemente do estágio da doença, quando comparada aos que continuam fumando <sup>4</sup>. A DPOC, na mulher, desenvolve-se com menor carga tabágica, de forma mais precoce e mais grave <sup>4</sup>.

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 <sup>35</sup>.

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 <sup>35</sup>. 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 <sup>1</sup>.

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 <sup>35</sup>. 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<sup>35</sup>. 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 (5,10).

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<sup>8</sup>.

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<sup>8</sup>.

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<sup>31</sup>.

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 disso, a DPOC ainda é responsável por mais óbitos que todas as formas de câncer relacionados ao tabaco juntas<sup>11</sup>.

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<sup>14</sup>.

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 2. Em 2016, a taxa de mortalidade por DPOC em Minas Gerais foi de 8,5 óbitos a cada 1.000 pessoas<sup>8</sup>.

**Quadro 2 - 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<sup>24</sup>. 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<sup>24</sup>.

## 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<sup>35</sup>.

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) <sup>9</sup>.

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 4). A DPOC deve ser classificada em leve, moderada, grave ou muito grave e o tratamento está recomendado para cada classe de gravidade.

**Quadro 3 - 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 4 - Classificação da gravidade da DPOC (VEF<sub>1</sub>/CVF pós BD < 70%)**

Gravidade	Leve	Moderada	Grave	Muito Grave
Dispneia (Escala mMRC)	0 - 1	2	3	4
Sintomas (CAT)*	< 10	≥ 10		
Obstrução (VEF <sub>1</sub> % Pós-BD)	≥ 80	< 80 ≥ 50	< 50 ≥ 30	< 30
Exacerbações frequentes (último ano)	não se aplica		≥ 2 exacerbações ou ≥ 1 hospitalização	

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

## Como está a sua DPOC (Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica)? Faça o Teste de Avaliação da DPOC (COPD Assessment Test™-CAT)

Este questionário irá ajudá-lo e ao seu profissional da saúde a medir o impacto que a DPOC (Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica) causa no seu bem estar e o no seu dia a dia. As suas respostas e a pontuação do teste podem ser utilizadas por você e pelo seu profissional da saúde para ajudar a melhorar o controle da sua DPOC e a obter o máximo benefício do tratamento.

Para cada um dos itens a seguir, assinale com um (X) o quadrado que melhor o descrever presentemente. Certifique-se de seleccionar apenas uma resposta para cada pergunta.

Por exemplo: Estou muito feliz        Estou muito triste

	PONTUAÇÃO							
Nunca tenho tosse	0	1	2	3	4	5	Terho tosse o tempo todo	
Não tenho nenhum catarro (secreção) no peito	0	1	2	3	4	5	O meu peito está cheio de catarro (secreção)	
Não sinto nenhuma pressão no peito	0	1	2	3	4	5	Sinto uma grande pressão no peito	
Não sinto falta de ar quando subo uma ladeira ou um andar de escada	0	1	2	3	4	5	Sinto bastante falta de ar quando subo uma ladeira ou um andar de escada	
Não sinto nenhuma limitação nas minhas atividades em casa	0	1	2	3	4	5	Sinto-me muito limitado nas minhas atividades em casa	
Sinto-me confiante para sair de casa, apesar da minha doença pulmonar	0	1	2	3	4	5	Não me sinto nada confiante para sair de casa, por causa da minha doença pulmonar	
Durmo profundamente	0	1	2	3	4	5	Não durmo profundamente devido à minha doença pulmonar	
Tenho muita energia (disposição)	0	1	2	3	4	5	Não tenho nenhuma energia (disposição)	
	<b>PONTUAÇÃO TOTAL</b>							

O teste de Avaliação da DPOC (COPD Assessment Test) e o logótipo CAT é uma marca comercial de grupo de empresas GlaxoSmithKline. ©2009 GlaxoSmithKline. Todos os direitos reservados.

### 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 (9,10).

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 <sup>35</sup>.

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 <sup>35</sup>.

O tratamento do tabagismo em pessoas com doenças do sistema respiratório segue as mesmas diretrizes e recomendações para a população geral <sup>36</sup>.

Além disso todo profissional de saúde deve ofertar a abordagem breve dos fumantes em seus atendimentos de rotina nas unidades de saúde, aconselhando a parar de fumar através de orientações de estratégias para a cessação do tabagismo, informando sobre os malefícios do tabagismo e os benefícios de se parar de fumar.

O tratamento do tabagismo é ofertado nas Unidades de Atenção Primária à Saúde, através do aconselhamento intensivo estruturado e caso necessário tratamento medicamentoso de forma complementar, com equipe multiprofissional devidamente qualificada para o cuidado à pessoa tabagista conforme modelo preconizado pelo Instituto Nacional de Câncer (INCA).

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 auto manejo das exacerbações; o uso apropriado dos dispositivos inalatórios; a importância da boa adesão ao tratamento, dentre outras <sup>35</sup>.

### 5.2 Tratamento Medicamentoso

O guideline GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) sugere que a escolha do tratamento individualizado deve incluir a avaliação da gravidade dos sintomas e exacerbações, limitação do fluxo de ar, custo do tratamento e resposta clínica balanceada aos eventos adversos. A habilidade e facilidade no domínio da técnica do dispositivo inalatório também interferem na adesão e efetividade do tratamento <sup>35</sup>.

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 (7, 10, 15).

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 (7, 10, 15).

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 (7, 10, 15).

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 (10,15).

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 (7, 27). Muitos estudos mostram que a monoterapia com corticoides inalatórios (CI) não altera o VEF1 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<sup>10</sup>.

**Quadro 5 – Tratamento farmacológico da DPOC de acordo com a gravidade da doença**

	<b>Gravidade</b>			
	Leve	Moderada	Grave	Muito Grave
<b>Orientação terapêutica</b>	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 BACA 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 <b>(caso persistir exacerbandando após o tratamento de primeira linha – BALA+ACLA)</b>		

<b>Medidas não farmacológicas</b>	*Cessação do tabagismo	*Cessação do tabagismo
	*Exercício físico	*Exercício físico
	*Vacinação	*Vacinação

Anticolinérgico de curta ação (ACCA), Anticolinérgico de longa ação (ACLA),  $\beta$ 2-agonistas de curta ação (BACA),  $\beta$ 2-agonistas de longa ação (BALA), Corticoide inalatório (CI)

## 6 PERGUNTAS

1. Os medicamentos glicopirrônio 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 duração (antagonistas muscarínicos: tiotrópio, glicopirrônio e umeclidínio) apresentam maior relação benefício-risco 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 broncodilatação dupla (BALA+ACLA) apresenta benefício superior a broncodilatação simples com ACLA (antagonista muscarínico)?
4. A broncodilatação dupla (BALA+ACLA) associada a CI apresenta benefício superior a broncodilatação simples com ACLA (antagonista muscarínico) e broncodilatação dupla (BALA+ACLA), para pacientes graves e muito graves?

## 7 METODOLOGIA

Foram recebidas 12 solicitações de incorporação de produtos para tratamento de DPOC no âmbito do SUS/MG. A avaliação preliminar foi publicizada por meio da Nota Técnica CFT/SES N° 02/2018, que expôs a necessidade de complementar o PCDT/MS, de se revisar a atual Resolução Estadual e avaliar os itens constantes na ação civil pública N° 0024.04.45496-6 para atendimento a portadores de DPOC em MG.

A partir da nota em epígrafe foi identificada a necessidade de avaliarmos a incorporação de produtos ACLA, BALA+ACLA e BALA+ACLA+CI com intuito de fornecer um tratamento medicamentoso mais eficaz no controle da DPOC em Minas Gerais, considerando que esta patologia é a terceira causa de morte em idosos no estado.

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

Para análise das solicitações de incorporação dos medicamentos foi realizada busca por revisões sistemáticas com o intuito de avaliar as evidências científicas. As evidências apresentadas são provenientes das revisões sistemáticas nas bases: *PubMed*, *Cochrane Library* e *Micromedex (drugdex)*.

Ademais, também procedeu-se a busca 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*, Setembro/2020.
2. Resolução SS n° 35/2019, 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, 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 Atenção à 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 Recomendações 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 (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8) aqui recuperadas sugerem que os ACLA possuem efeitos clínicos semelhantes e

não há inferioridade entre os medicamentos. Apresentam efeito sobre a mortalidade, as exacerbações, a hospitalização e efeitos colaterais semelhantes.

## **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 identificada 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 dos estudos aqui selecionados indicarem vantagens a favor do 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)?**

Na teoria, a associação de BALA e ACLA tem um efeito sinérgico na broncodilatação que advém do relaxamento do músculo liso, de forma direta através da estimulação dos receptores  $\beta$ -2 adrenérgicos e, indiretamente, por inibição da ação da acetilcolina nos receptores muscarínicos M3. Vários autores têm analisado a fundamentação científica para a aplicabilidade clínica desta dupla broncodilatação na DPOC<sup>(37, 38)</sup>.

A associação de glicopirrônio e indacaterol, comparativamente ao glicopirrônio ou indacaterol em monoterapia, bem como na comparação com o tiotrópio, demonstrou melhoria ligeira, mas estatisticamente significativa da função pulmonar (aumento do FEV1), da dispneia, do uso dos medicamentos de alívio sintomático e da qualidade de vida. Contudo, a importância clínica destes benefícios ainda permanece incerta. Esta associação, comparada com o glicopirrônio isoladamente, também demonstrou uma redução estatisticamente significativa da taxa de exacerbações moderadas a graves em doentes com DPOC severa<sup>39</sup>.

Quanto à associação de umeclidínio e vilanterol, quando comparada com o vilanterol em monoterapia, bem como na comparação com o tiotrópio, verificou-se um aumento estatisticamente significativo do FEV1; porém, o mesmo não se verificou na comparação com o umeclidínio em monoterapia. Não obstante, a relevância clínica deste benefício não é clara, sendo a evidência limitada para desfechos orientados para o doente, especificamente a melhoria da dispneia, da qualidade de vida e a redução da taxa de exacerbações. Os estudos não demonstraram diferença estatisticamente significativa na redução da taxa de exacerbações e da dispneia (avaliada segundo o TDI – *Transition Dyspnoea Index*) entre esta associação e o tiotrópio, o umeclidínio ou o vilanterol isoladamente. Na avaliação da qualidade de vida verificou-se uma melhoria, segundo o questionário SGRQ (*St. George's Respiratory Questionnaire*); porém, a diferença encontrada foi inferior à necessária para ser considerada clinicamente relevante<sup>40</sup>.

Um ensaio clínico<sup>41</sup> comparou a dupla broncodilatação com olodaterol (OLO) e tiotrópio (TIO) (Grupo 1) com o tiotrópio com placebo (Grupo 2) em 2.267 doentes com DPOC moderada a severa. Este estudo avaliou a função pulmonar (endpoint primário), bem como o impacto na qualidade de vida, através do questionário SGRQ (endpoint secundário). No Grupo 1 verificou-se um aumento significativo do FEV1 ( $p < 0,001$ ) e uma melhoria estatisticamente significativa da qualidade de vida, com uma diferença de -1,85 no SGRQ relativamente ao Grupo 2 (-2,757, -0,951; IC 95%;  $p < 0,0001$ ). Outro estudo também avaliou a associação do olodaterol e tiotrópio e obteve como desfecho primário melhores escores de qualidade de vida e VEF em 12 semanas estatisticamente superiores quando comparado ao placebo e tiotrópio em monoterapia<sup>42</sup>. A capacidade inspiratória e hiperinsuflação dos pulmões em pacientes com DPOC moderada ou grave também foi avaliada e demonstrou que o tempo de resistência ao exercício e dispneia foram superiores ao OLO/TIO comparado ao placebo<sup>43</sup>. Já a exposição ao OLO/TIO com pacientes com e sem treinamento físico, demonstrou que com 8 semanas havia uma diferença significativa do OLO/TIO com ou sem treinamento físico comparado ao placebo na melhora o tempo de resistência ao exercício. Porém o resultado não foi mantido na 12ª semana<sup>44</sup>. Outro estudo de 2018 acompanhou os pacientes com DPOC por 52 semanas para avaliar a taxa de redução das exacerbações. No total 7.880 pacientes foram recrutados em 51 países diferentes com idade média de 66,4 anos e 71% eram homens. Os resultados mostraram que não havia diferença na redução da taxa de exacerbação severa ou moderada do OLO/TIO comparado ao tiotrópio (RR=0,93 IC99%0,85-1,02)<sup>45</sup>.

É importante destacar que o dispositivo utilizado para o medicamento olodaterol e tiotrópio é um inalador em névoa úmida, o que confere a vantagem de menor esforço inspiratório para a ativação.

Além dos dados apresentados, outros estudos<sup>1, 7, 8</sup> evidenciam que a broncodilatação dupla não possui superioridade significativa quando comparado à monoterapia, quando avaliado a redução das exacerbações no período dos estudos. Cabe destacar que os estudos não tinham a exacerbação como desfecho primário.

Em pacientes com dispneia mais intensa, mas baixo risco de exacerbações da DPOC, a dupla broncodilatação com BALA+ACLA é indicada, sempre levando em consideração a disponibilidade, os efeitos colaterais e a resposta individual<sup>27</sup>. 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.

#### 4. A broncodilatação dupla (BALA+ACLA) associada a CI apresenta benefício superior a broncodilatação simples com ACLA (antagonista muscarínico) e broncodilatação dupla (BALA+ACLA), para pacientes graves e muito graves?

A tripla terapia consiste na associação em um único dispositivo de três substâncias, a saber: ACLA (antagonista muscarínico), BALA ( $\beta_2$ -agonistas de longa ação) e CI (corticoide inalatório).

Uma proposta de tratamento para DPOC refere-se à combinação tripla de Dipropionato de Beclometasona 100 $\mu$ g (BDP), Fumarato de Formoterol 6 $\mu$ g (FF) e Glicopirrônio 12,5 $\mu$ g (G), em inalador único, sendo a posologia duas inalações duas vezes ao dia. O estudo TRINITY<sup>34</sup> realizado com 2.691 pacientes (224 centros de 15 países) comparou o tratamento com BDP/FF/G em formulação única (terapia tripla em dose fixa) com tiotrópio 18  $\mu$ g (ACLA), e uma combinação de BDP 100 $\mu$ g /FF 6 $\mu$ g (em um inalador) e tiotrópio 18  $\mu$ g em um segundo inalador (terapia tripla livre), como controles. Os pacientes foram randomizados nos três grupos descritos: um tratado com a combinação de terapia tripla em dose fixa de CI+ACLA+BALA, outro com uma terapia tripla livre (terapia de combinação em dose fixa de CI+BALA mais um ACLA, administrados em dois inaladores diferentes) e um terceiro com o ACLA. Verifica-se neste estudo que os resultados (taxa de exacerbações moderadas a graves da DPOC e alteração no VEF1 pré-dose) com tripla terapia fixa com inalador único são melhores que o tratamento isolado com tiotrópio e não superior ao tratamento de tripla terapia utilizando dois inaladores. Assim, pode-se concluir que a tripla terapia em inalador único não traz prejuízo ao tratamento da mesma tripla terapia com dois inaladores. Entretanto, ainda deve-se considerar os custos entre as duas opções e os eventos adversos.

Já o estudo TRIBUTE<sup>32</sup> comparou a tripla terapia de BDP/FF/GB com a terapia dupla com inalador único (Indacaterol 85 $\mu$ g + Glicopirrônio 43 $\mu$ g) uma aplicação uma vez ao dia (BALA+ACLA) em que avaliou-se a taxa de exacerbações, pelo período de um ano, em pacientes com DPOC. Verifica-se que as taxas ajustadas de exacerbações da DPOC em 52 semanas para as situações “moderada a grave”, “moderada” e “grave”, demonstraram ser menores no tratamento com a tripla terapia em relação à dupla terapia. Apesar disso, verifica-se uma sobreposição dos valores das taxas nos intervalos dos resultados encontrados entre o tratamento de intervenção e o comparador em todas as três situações, o que penaliza a clareza estatística do entendimento de que o tratamento com a intervenção teria, de fato, menores taxas de exacerbações. Ademais, a verificação de alguns eventos adversos (nasofaringite, cefaleia, angina pectoris e candidíase oral) mais presentes com a tripla terapia (com corticoide) em relação a terapia dupla evidencia que, mesmo utilizando a via inalatória, o perfil imunossupressor do corticoide parece contribuir para o aumento desses eventos.

A outra proposta de tratamento refere-se ao medicamento, apresentado também em inalador único, composto de combinação tripla de furoato de fluticasona 100mcg + brometo de umeclidínio 62,5mcg + trifenatato de vilanterol 25mcg, com objetivo de tratamento de manutenção de pacientes adultos com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) moderada (e um histórico documentado de  $\geq 2$  exacerbações moderadas ou  $\geq 1$  exacerbação grave nos últimos 12 meses) ou DPOC grave a muito grave, que não estejam adequadamente tratados com monoterapia ou terapia dupla.

Corroborando o exposto acima, o artigo de Gaduzo<sup>48</sup>, relata que a tripla terapia em inalador único não estava disponível na ocasião da publicação do GOLD, e recomenda seu uso no paciente de alto risco (pelo menos duas exacerbações tratadas com corticoides, antibióticos, ou ambos no último ano, ou exacerbação severa que necessitou de internação hospitalar no último ano, ou uma exacerbação por ano, repetida em 2 anos consecutivos), em que a adoção da tripla terapia, após monoterapia ou dupla terapia é apropriada.

De acordo com uma revisão sistemática<sup>46</sup> de ensaios randomizados controlados em pacientes com DPOC fazendo uso de tripla terapia em inalador único, comparados com BALA, ACLA, BALA+ACLA ou BALA+CI e grupo controle, com 3 meses de duração – TRINITY, TRILOGY, TRIBUTE, FULFIL, IMPACT e KRONOS, a tripla terapia resultou em redução da média anual de exacerbações moderadas e severas em 15-52% comparadas com a redução com BALA+ACLA, de 15-35% comparada com BALA+CI e 20% comparada a ACLA. O benefício absoluto parece ser melhor em pacientes com alta contagem eosinofílica ou história frequente de exacerbações e ex-fumantes. Porém, houve uma significativa incidência de pneumonia com a tripla terapia.

Um artigo de metanálise<sup>47</sup> compara os efeitos da tripla terapia em inalador único *versus* dupla terapia em inalador único ou tripla terapia em inaladores separados para o manejo da DPOC. A tripla terapia em inalador único foi associada a um significativo risco mais baixo de exacerbação da DPOC se comparado com a dupla terapia BALA+ACLA, e BALA+CI. Também levou a um aumento significativo da função pulmonar e qualidade de vida quando comparada com a dupla terapia BALA+ACLA, e BALA+CI. Porém, a tripla terapia em inalador único foi associada a um risco aumentado de pneumonia se comparado a dupla terapia BALA+ACLA, e BALA+CI, e não reduziu a mortalidade. Os resultados não foram afetados com a tripla terapia administrada em inalador único ou inaladores separados.

De acordo com o artigo de Gaduzo<sup>48</sup>, a técnica precária de inalação é comum entre os pacientes com DPOC, e pode contribuir para a manutenção dos sintomas e ocorrência de exacerbações. Desta forma, a apresentação da tripla terapia em inalador único (SITT) representa uma oportunidade de simplificar o tratamento para estes pacientes, uma vez que eles utilizam diferentes dispositivos inalatórios para contemplar a tripla terapia. A eficácia e segurança foram similares nas duas apresentações, inalador único e inaladores diferentes. De acordo com a experiência clínica, os pacientes relatam que a tripla terapia em inalador único é mais conveniente do que a utilização de dois ou mais dispositivos inalatórios. Portanto, em pacientes com baixa adesão, a troca de dois ou três diferentes dispositivos inalatórios para o inalador único aumentou o controle da DPOC.

Portanto, pacientes mais graves (sintomáticos e com exacerbações frequentes ou exacerbação grave no último ano), com manutenção dos sintomas fazendo uso da terapia dupla, conforme GOLD, pode ser recomendada a terapia tripla com ACLA+LABA+CI. Estudos recentes indicam eficácia desta estratégia embora os cuidados com efeitos colaterais da corticoterapia, principalmente a ocorrência de pneumonia devam ser considerados. O número de eosinófilos no sangue periférico, com ponto de corte não definido na literatura, mas geralmente acima de 200 cel/ml ou 2% do total, pode auxiliar na identificação dos pacientes que se beneficiariam do CI.

Evidências sugerem que a adoção da tripla terapia (BALA+ACLA+CI) posteriormente a dupla terapia com BALA+CI deve ser considerada para um **grupo seletivo de pacientes** que permanecem apresentando quadros de exacerbações mesmo com o tratamento apropriado, de acordo com GOLD<sup>49</sup>, e/ou que apresentam características sugestivas de resposta diminuída aos esteroides.

Ressalta-se que de acordo com a metanálise<sup>47</sup> os resultados não foram afetados com a tripla terapia administrada em inalador único ou inaladores separados. Porém, é necessário pensar na maior facilidade de adesão por parte do paciente de uma única forma farmacêutica, em uma única aplicação diária, já que a indicação é para o grupo de pacientes portadores da forma moderada ou grave de DPOC, sintomáticos e com risco de exacerbações, o que pressupõe a administração de outros medicamentos, de forma concomitante.

## 9 INFORMAÇÕES ECONÔMICAS

Os itens glicopirrônio e umeclidínio foram comparados ao medicamento padronizado no âmbito do SUS/MG tiotrópio cujo valor do tratamento mensal é de R\$ 216,50. Os demais medicamentos solicitados para incorporação não têm comparador padronizado.

**Quadro 6 – Valor do tratamento para DPOC por medicamento**

Princípio Ativo	Nome Comercial	Valor Unitário (informado pelo solicitante)	Valor tratamento mensal (informado pelo solicitante)	Valor máximo do tratamento mensal do solicitante considerando n° de pacientes com DPOC*
Brometo de Umeclidínio 62,50 mcg	Vanisto®	R\$ 99,00	R\$ 99,00	R\$ 1.188.000,00
Brometo de Umeclidínio 62,50mcg + Trifenatato de Vilanterol 25mcg	Anoro®	R\$ 104,00	R\$ 104,00	R\$ 1.248.000,00
Brometo de Glicopirrônio 50mcg	Seebri®	R\$ 116,56	R\$ 116,56	R\$ 1.398.720,00
Maleato Indacaterol 110mcg + Brometo Glicopirrônio 50mcg	Ultibro®	R\$ 135,00	R\$ 135,00	R\$ 1.620.000,00
Brometo de tiotrópio monoidratado 2,5 mcg + Cloridrato de olodaterol 2,5 mcg	Spiolto®	R\$ 226,71	R\$ 226,71	R\$ 2.720.520,00
Dipropionato de Beclometasona 100mcg + Fumarato de Formoterol 6mcg + Brometo de Glicopirrônio 12,5mcg	Trimbow®	R\$ 213,60	R\$ 213,60	R\$ 2.563.200,00
Furoato de fluticasona 100 mcg + Brometo de umeclidínio 62,5 mcg + Trifenatato de vilanterol 25 mcg	Trelegly®	R\$117,70	R\$117,70	R\$ 1.412.400,00

Considerando que cerca de 12.000 pacientes são atendidos mensalmente com o medicamento Tiotrópio, representando um custo mensal de R\$ 2.598.000,00 (dois milhões, quinhentos e noventa e oito mil reais), podemos constatar que a incorporação de novos produtos com a definição de acesso por custo-minimização, poderá acarretar em redução de custos no âmbito da Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais. Destaca-se que não há uso concomitante entre produtos, portanto o custo mensal com tratamento de DPOC tende a ser menor do os expressos no quadro acima. Além disso, os pacientes em uso de Tiotrópio serão avaliados para mudança no tratamento.

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 principais 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 medicamentos que se ajustam a cada perfil de paciente. É necessário ressaltar que uma avaliação criteriosa deve ser feita no intuito de evitar o uso inadequado ou excessivo de medicamentos.

## 11 RECOMENDAÇÃO

Considerando os dados e as informações apresentadas o Comitê Executivo da Comissão de Farmácia e Terapêutica **RECOMENDA** a incorporação dos medicamentos:

- Brometo de Umeclidínio 62,50 mcg
- Brometo de Umeclidínio 62,50mcg + Trifenatato de Vilanterol 25mcg
- Brometo de Glicopirrônio 50mcg
- Maleato Indacanterol 110mcg + Brometo Glicopirrônio 50mcg
- Furoato de fluticasona 100 mcg + Brometo de umeclidínio 62,5 mcg + Trifenatato de vilanterol 25 mcg

O Comitê Executivo da Comissão de Farmácia e Terapêutica **NÃO RECOMENDA** a incorporação dos medicamentos:

- Brometo de tiotrópio monoidratado 2,5 mcg + Cloridrato de olodaterol 2,5 mcg
- Dipropionato de Beclometasona 100mcg + Fumarato de Formoterol 6mcg + Brometo de Glicopirrônio 12,5mcg

### Comitê Executivo da Comissão de Farmácia e Terapêutica

Nome	Área da SES	MA SP	Membro
Luciana Cássia Oliveira Barbosa	Superintendência de Assistência Farmacêutica	13284880	Titular
Tayanna Aparecida de Oliveira dos Santos	Superintendência de Assistência Farmacêutica	12907754	Titular
Soraya Figueiredo de Sousa Torres	Superintendência de Atenção Primária à Saúde	8033870	Titular
Tâmara Cristina de Souza	Superintendência de Redes de Atenção à Saúde	14635072	Titular
Eleonora Assunção Morad Arantes	Superintendência de Vigilância Epidemiológica	11102936	Titular
Fabício Alencar de Miranda	Superintendência de Vigilância Sanitária	14887616	Titular
Samira do Nascimento Matheus Nunes Lyra	Superintendência de Assistência Farmacêutica	6694640	Convidada
Flávia Abreu Rabelo	Superintendência de Assistência Farmacêutica	13957162	Convidada

## 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.

## 12 REFERÊNCIAS

- 1 AZAMBUJA, R. *et al.* Panorama da doença pulmonar obstrutiva crônica. Revista HUPE, Rio de Janeiro, 2013, vol. 12, n. 2, pp. 13-18.
- 2 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.
- 3 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.
- 4 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica: o cuidado da pessoa tabagista / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. – Brasília: Ministério da Saúde, 2015. 154 p.: il. (Cadernos da Atenção Básica, n. 40).
- 5 CARDOSO, A.P. Exacerbação da DPOC. Pulmão, Rio de Janeiro, 2013, v. 22, n. 2, pp. 60-64.
- 6 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
- 7 COSTA, C.H., RUFINO, R. Tratamento da doença pulmonar obstrutiva crônica. Revista HUPE, Rio de Janeiro, 2013, v. 12, n. 2, pp. 71-77.
- 8 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.
- 9 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.
- 10 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/>>. Acesso em 8 set. 2020.
- 11 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.
- 12 KEW, KM; SENIUKOVICH A. *Inhaled steroids and risk of pneumonia for chronic obstructive pulmonary disease*. 2014. Doi: 10.1002/14651858.CD010115.PUB2.
- 13 MARCARENHAS, J., BETTENCOURT, P., AZEVEDO, A. *Clinical epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease*. *Arq Med* [online]. 2011, vol. 25, n. 4, pp. 146-152.
- 14 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.
- 15 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.
- 16 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.
- 17 NICE – *Guideline Chronic obstructive pulmonary disease: diagnosis and management*, Setembro/2020.
- 18 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.
- 19 PEREIRA, LFF. Corticosteroides. In- Pereira CAC, Holanda M. *Medicina respiratória*. Atheneu, São Paulo. 2014a, cap. 42, pág. 389-408.
- 20 PEREIRA, LFF. Tratamento farmacológico. In- Pereira CAC, Holanda M. *Medicina respiratória*. Atheneu, São Paulo. 2014b, cap. 88, pág. 723-42.
- 21 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.
- 22 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.
- 23 PROTOCOLO DE DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DE DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA DA SOCIEDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO, Fevereiro/2018.
- 24 RABAHI, M.F. Epidemiologia da DPOC: Enfrentando Desafios. Pulmão, Rio de Janeiro, 2013, v. 22, n. 2, pp. 4-8.
- 25 RESOLUÇÃO SS Nº 35/2019, 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.
- 26 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).

- 27 SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA (SBPT). Diretrizes brasileiras para o manejo da DPOC. 2016. 144p.
- 28 SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA RECOMENDAÇÕES PARA O TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA DPOC: perguntas e respostas. J Bras Pneumol. 2017;43(4):290-301.
- 29 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.
- 30 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.
- 31 WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). *Chronic respiratory diseases. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD)*. Disponível em <<http://www.who.int/respiratory/copd/en/>>. Acesso em 08 set. 2020.
- 32 PAPI, A., VESTBO, J., FABBRI, L., CORRADI, M., PRUNIER, H., COHUET, G., GUASCONI, A., MONTAGNA, I., VEZZOLI, S., VEZZOLI, PETRUZZELLI, S., SCURI, M., ROCHE, N\*, SINGH, D.\*. Terapia inalatória tripla extrafina versus terapia broncodilatadora dupla na doença pulmonar obstrutiva crônica (estudo TRIBUTE): ensaio clínico randomizado, controlado, duplo-cego, de grupos paralelos. Lancet 2018; 391: 1076–84;
- 33 SINGH, D., PAPI, A., CORRADI, M., PAVLIŠOVÁ, I., MONTAGNA, I., FRANCISCO, F., COHUET, G., VEZZOLI, S., SCURI, M., VESTBO, J. Terapia tripla com inalador único versus terapia com corticosteróide inalatório e  $\beta_2$ -agonista de longa ação na doença pulmonar obstrutiva crônica (estudo TRILOGY): ensaio randomizado, controlado, duplo-cego, de grupos paralelos Dave Singh, Alberto Papi, Massimo Corradi, Ilona Pavlišová, Isabella Montagna, Catherine Francisco, Géraldine Cohuet, Stefano Vezzoli, Mario Scuri, Jørgen Vestbo - Lancet 2016; 388: 963–73;
- 34 VESTBO, J., PAPI, A., CORRADI, M., BLAZHKO, V., MONTAGNA, I., FRANCISCO, C., COHUET, G., VEZZOLI, S., SCURI, M., SINGH, D. Terapia tripla extrafina em inalador único versus antagonista muscarínico de longa ação na doença pulmonar obstrutiva crônica (estudo TRINITY): ensaio clínico randomizado, controlado, duplo-cego, de grupos paralelos - Lancet 2017; 389: 1919–29
- 35 GLOBAL INITIATIVE FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE (GOLD). *Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease*. 2020. Disponível em [https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19\\_WMV.pdf](https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19_WMV.pdf). Acesso em 07 set. 2020.
- 36 FIORE, M. C. *et al. Treating Tobacco Use and Dependence: 2008 Update. Clinical Practice Guideline*. Rockville, MD: U.S Department of Health and Human Services, May 2008.
- 37 CAZZOLA M, MOLIMARD M. *The scientific rationale for combining longacting beta2-agonists and muscarinic antagonists in COPD*. Pulm Pharmacol Ther. 2010;23(4):257-67.
- 38 LAINÉ DI. Long-acting muscarinic antagonists for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Expert Rev Clin Pharmacol. 2010;3(1):43-53.
- 39 NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH AND CARE EXCELLENCE. Chronic obstructive pulmonary disease: indacaterol/glycopyrronium (Ultibro Breezhaler) [Internet]. London: NICE; 2014. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/advice/esnm33/chapter/key-points-from-the-evidence>. Acesso em 14 de set 2020.
- 40 NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. Chronic obstructive pulmonary disease: umeclidinium/vilanterol combination inhaler (Anoro Ellipta) [Internet]. London: NICE; 2014. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/advice/esnm49/chapter/key-points-from-the-evidence> Acesso em 14 de set 2020.
- 41 ZUWALLACK R, ALLEN L, HERNANDEZ G, TING N, ABRAHAMS R. *Efficacy and safety of combining olodaterol Respimat® and tiotropium Handi-Haler® in patients with COPD: results of two randomized, doubleblind, active-controlled studies*. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2014;9:1133-44.
- 42 SINGH, D., FERGUSON, G. T., BOLITSCHKE, J., GRÖNKE, L., HALLMANN, C., BENNETT, N., BJERMER, L. *Tiotropium + olodaterol shows clinically meaningful improvements in quality of life*. Respiratory Medicine. 2015 Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2015.08.002>. Acesso em 14 set. 2020
- 43 O'DONNELL, D. E., CASABURI, R., FRITH, P., KIRSTEN, A., DE SOUSA, D., HAMILTON, A., ... & MALTAIS, F. *Effects of combined tiotropium/olodaterol on inspiratory capacity and exercise endurance in COPD*. European Respiratory Journal, 2017 49(4), 1601348.
- 44 TROOSTERS, T., MALTAIS, F., LEIDY, N., LAVOIE, K. L., SEDENO, M., JANSSENS, W. BOURBEAU, J. *Effect of bronchodilation, exercise training, and behavior modification on symptoms and physical activity in chronic obstructive pulmonary disease*. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2018 Disponível em: <https://doi.org/10.1164/rccm.201706-1288OC> Acesso em 18 set 2020.
- 45 CALVERLEY, P. M., ANZUETO, A. R., CARTER, K., GRÖNKE, L., HALLMANN, C., JENKINS, C & RABE, K. F. *Tiotropium and olodaterol in the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations (DYNAGITO): a double-blind, randomised, parallel-group, active-controlled trial*. The Lancet Respiratory Medicine, 2018 6(5), 337-344.
- 46 LANGHAM S, LEWIS J, POOLEY N, EMBLETON N, LANGHAM J, HAN MK, CHALMERS JD. Single-inhaler triple therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. Respir Res. 2019 Nov 4;20(1):242. doi: 10.1186/s12931-019-1213-9. PMID: 31684965; PMCID: PMC6829989. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6829989/> Acesso em 23 set 2020.

47 LAI, CHING CHEN et al. The effects of single inhaler triple therapy vs single inhaler dual therapy or separate triple therapy for the management of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2019; 14: 1539 – 1548. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6628970/> Acesso em: 25 set 2020.

48 GADUZO, S et al. When to use single-inhaler triple therapy in COPD: a practical approach for primary care health care professionals. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2019; 14: 391 – 401. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6388781/> Acesso em: 25 set 2020.

49 GLOBAL INITIATIVE FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE (GOLD). *Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease*. 2019.



Documento assinado eletronicamente por **Grazielle Dias da Silva, Superintendente**, em 10/11/2020, às 18:16, 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 **Fabício Alencar de Miranda, Servidor (a) Público (a)**, em 11/11/2020, às 06:30, 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 **Luciana Cassia Oliveira Barbosa, Servidor (a) Público (a)**, em 11/11/2020, às 08:02, 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 **Tayanna Aparecida de Oliveira dos Santos, Empregado (a) Público (a)**, em 11/11/2020, às 08:06, 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 **Soraya Figueiredo de Sousa Torres, Servidor (a) Público (a)**, em 11/11/2020, às 08:21, 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 **Tamara Cristina de Souza, Servidor (a) Público (a)**, em 11/11/2020, às 10:17, 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 **Eleonora Assuncao Morad Arantes, Coordenador(a)**, em 12/11/2020, às 09:21, 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 12/11/2020, às 09:35, 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 **Flavia Lucia Abreu Rabelo, Diretor(a)**, em 12/11/2020, às 10:15, 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 16/11/2020, às 09:25, 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 **14883507** e o código CRC **741F3CAD**.