

GLICOPIRRÔNIO

Indicação: Doença pulmonar obstrutiva crônica

Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde
do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Porto Alegre, agosto de 2019

ELABORAÇÃO

Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde.

Hospital de Clínicas de Porto Alegre-RS.

Conflitos de interesse:

Os autores não têm vínculo de qualquer natureza com fabricantes ou distribuidores de medicamentos, nem obtêm nenhum tipo de benefício com a comercialização ou uso de quaisquer das tecnologias de saúde citadas nesse parecer técnico.

Sumário

ÍNDICE DE ILUSTRAÇÕES	4
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	5
RESUMO EXECUTIVO	6
CONTEXTO	8
INTRODUÇÃO	9
PERGUNTA estruturada (“QUESTÃO PICO”)	11
POPULAÇÃO.....	11
TECNOLOGIA.....	12
TECNOLOGIAS COMPARADORAS DISPONÍVEIS NO SUS	13
DESFECHOS	13
METODOLOGIA PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS	13
CRITÉRIOS DE INCLUSÃO DE ESTUDOS	13
CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO DE ESTUDOS.....	13
TERMOS DE BUSCA E BASES DE DADOS PESQUISADAS	14
SELEÇÃO.....	14
AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS ESTUDOS INCLUÍDOS	14
RESULTADOS.....	15
RESULTADOS DA BUSCA	15
CARACTERIZAÇÃO E RESULTADOS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS.....	16
CONSIDERAÇÕES GERAIS RELACIONADAS À EFICÁCIA E EFETIVIDADE.....	27
SITUAÇÃO DA TECNOLOGIA NO BRASIL E NO MUNDO	28
RECOMENDAÇÃO.....	29
CONCLUSÕES	29
CONSIDERAÇÕES FINAIS	30
REFERÊNCIAS	31

ANEXO 1.....	33
--------------	----

Índice de ilustrações

QUADRO 1 – CLASSIFICAÇÃO DA GRAVIDADE DA DPOC.....	11
--	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

LAMA – *antagonistas muscarínicos de longa duração*

ANVISA – *Agência Nacional de Vigilância Sanitária*

B2CA – *broncodilatadores beta-2 agonistas de curta duração*

LABA – *broncodilatadores beta-2 agonistas de longa duração*

LABA/CI – *broncodilatadores beta-2 agonistas de longa duração + beclometasona ou budesonida*

CI – *Corticosteroide inalatório*

CMED – *Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos*

CONITEC – *Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde*

DECIT- *Departamento de Ciência e Tecnologia*

DPOC – *Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica*

ECR – *Ensaio Clínico Randomizado*

EMA- *European Medicines Agency*

FDA – *Food and Drug Administration*

GOLD - *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*

IC - *Intervalo de confiança*

NICE – *The National Institute for Health and Care Excellence*

OMS – *Organização Mundial de Saúde*

PCDT – *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas*

PTC – *Parecer Técnico Científico*

RENAME – *Relação Nacional de Medicamentos Essenciais*

RS – *Revisão Sistemática*

SUS – *Sistema Único de Saúde*

VEF₁ – *Volume expiratório forçado em um segundo*

RESUMO EXECUTIVO

Título/Pergunta: “Em pacientes com DPOC moderada ou grave/muito grave, o brometo de glicopirrônio inalatório na dose de 50 mcg uma vez ao dia, em monoterapia ou como terapia adjuvante, é superior às alternativas de tratamento disponíveis no SUS?”

População-alvo: pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (moderado, grave ou muito grave).

Tecnologia: brometo de glicopirrônio inalatório em monoterapia ou associado a LABA (formoterol ou salmeterol, terapia broncodilatadora dupla) ou associado a LABA + corticoide inalatório (terapia tripla).

Comparador: salmeterol, formoterol em monoterapia (doença moderada) ou associados a corticoide inalatório (grave, muito grave)

Local de utilização da tecnologia: domicílio (ambulatorial).

Busca e análise de evidências científicas de eficácia comparativa: buscaram-se as evidências oriundas de revisões sistemáticas e de ensaios clínicos randomizados (ECRs). Iniciou-se pela busca de estudos de síntese de evidências (revisões sistemáticas com ou sem metanálise), definindo-se que, na sua ausência, seriam buscados estudos clínicos primários. Foram excluídas revisões sistemáticas que não relataram medidas de efeito especificamente para brometo de glicopirrônio, bem como aquelas consideradas desatualizadas. Também foram excluídos ensaios clínicos e revisões sistemáticas/metanálise que não contemplassem glicopirrônio em monoterapia.

Resumo dos resultados dos estudos selecionados: Foram incluídas duas revisões sistemáticas com metanálise em rede, e dois ECRs. Em comparações indiretas, glicopirrônio vs. budesonida/formoterol 320/9 mcg mostrou aumento do VEF₁ a favor de glicopirrônio 50mcg (-39,78 mL; IC 95% -76,79 a -2,78; P<0,05) ao final de 24 semanas, assim como *versus* salmeterol 50 mcg 2xd e *versus* formoterol 12 mcg 2xd, após 6 meses de tratamento. Porém, a magnitude do benefício não atingiu limiar de relevância clínica (variação inferior a 100 mL). A diferença estatisticamente significativa a favor do comparador fluticasona/salmeterol 500/50mcg no índice de dispneia foi irrelevante do ponto de vista clínico (0,13 pontos; IC 95% -0,28 a 0,54; P > 0,05). Um ECR mostrou menor VEF₁ com GLI 36mcg comparativamente a formoterol e à associação fixa GLI 36mcg/Formoterol 9,6 mcg, com diferenças inferiores ao limiar de relevância clínica. Outro ECR mostrou benefício com a adição de glicopirrônio a salbutamol/fluticasona, com diferença de 101 mL no VEF₁ na 12^a. semana (p<0,001), diferença essa considerada

cl clinicamente importante. O benefício em qualidade de vida foi leve.

Qualidade da evidência por desfecho clínico*: considerando glicopirrônio *versus* salmeterol ou formoterol em monoterapia ou associados a corticoide inalatório para pacientes com DPOC moderada/grave e os desfechos elencados na pergunta PICO:

Mortalidade geral – evidência oriunda de ECR não disponível

Mortalidade por doença respiratória – evidência oriunda de ECR não disponível

Hospitalização relacionada à exacerbação da DPOC – evidência de ECR não disponível

Episódios de exacerbação – evidência de ECR não disponível

Qualidade de vida – evidência de qualidade baixa

Função pulmonar – evidência de qualidade baixa

Efeitos adversos – evidência de qualidade baixa.

Recomendação quanto ao uso da tecnologia: O uso em monoterapia: Desfavorável ao uso de glicopirrônio em monoterapia como alternativa mais eficaz ao formoterol ou ao salmeterol para tratamento de DPOC moderada. **Terapia adjuvante:** A adição de glicopirrônio ao tratamento com associação de LABA + CI mostrou benefício limítrofe sobre a função pulmonar e pode ser recomendada para pacientes com doença grave/muito grave que não estejam obtendo melhora com a associação.

CONTEXTO

O Parecer Técnico-Científico (PTC) é o documento inicial do processo de avaliação da incorporação de tecnologias em um sistema de saúde. Este documento responde, de modo preliminar, às questões clínicas sobre os potenciais efeitos de uma intervenção. Pode assim resultar em (a) conclusões suficientes para indicar e embasar cientificamente a tomada de decisão ou, de modo contrário, (b) apenas identificar que as evidências disponíveis são insuficientes (em termos de quantidade e/ou qualidade) e sugerir que estudos apropriados sejam planejados e desenvolvidos.

Os efeitos de uma tecnologia podem ser avaliados em relação aos aspectos de eficácia, efetividade, eficiência e segurança. Eficácia refere-se aos benefícios de uma tecnologia, quando aplicada em condições ideais. Efetividade refere-se aos benefícios de uma tecnologia, quando aplicada em condições próximas ou similares ao mundo real (1). Eficiência refere-se à melhor forma de alocação dos recursos disponíveis (financeiros, equipamentos, humanos) para a maximização dos resultados em saúde (2). Na avaliação da segurança, possíveis malefícios causados por uma tecnologia, tais como eventos adversos de medicamentos e complicações pós-operatórias, são mensurados.

O objetivo do presente PTC foi identificar, avaliar e sumarizar as melhores evidências científicas disponíveis sobre a efetividade e a segurança de brometo de glicopirrônio (GLI) para tratamento de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC). Para tal, buscas sistematizadas da literatura foram realizadas para localizar evidências científicas sobre os efeitos (benefícios e riscos) em termos de desfechos clínicos relevantes para o paciente, quando comparado a alternativas de tratamento disponíveis no SUS, quais sejam, salmeterol, formoterol, corticoide inalatório. Neste PTC, são apresentadas informações relacionadas à eficácia, efetividade e segurança do GLI especificamente para o tratamento de DPOC moderada e grave, devendo-se considerar-se que a avaliação desse medicamento para outras doenças extrapola o escopo (delimitado na pergunta PICO) deste parecer. A associação GLI/indacaterol (Ultibro®) também extrapola o escopo deste parecer.

Este PTC foi desenvolvido de acordo com as recomendações contidas nas Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-científicos, do Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT) do Ministério da Saúde(3).

INTRODUÇÃO

Aspectos clínicos e epidemiológicos da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

A prevalência global de DPOC em indivíduos ≥ 30 anos foi estimada em 11,4%, sendo mais elevada entre homens (14,3%) do que entre mulheres (7,6%), bem como na população urbana (13,2%) em relação à população rural (10,2%) (4). No Brasil, estudo de base populacional que incluiu indivíduos com mais de 40 anos estimou prevalência total de distúrbio ventilatório obstrutivo de 15,8% na região metropolitana de São Paulo, sendo 18% entre os homens e 14% entre as mulheres (5).

O principal fator de risco para DPOC é o tabagismo. Outros fatores como exposição inalatória prolongada a material particulado ou gases irritantes também aumentam o risco, além de fatores genéticos. A DPOC manifesta-se por sinais e sintomas respiratórios persistentes tais como tosse, dispneia e expectoração, decorrentes principalmente de restrição ao fluxo aéreo associada às anormalidades das vias aéreas inferiores e dos alvéolos. (6) Bronquite crônica e enfisema pulmonar apresentam-se com graus variáveis de comprometimento relativo num mesmo indivíduo. O estado inflamatório sistêmico associado a DPOC leva à perda de peso e redução da massa muscular nas fases mais avançadas.

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a DPOC é a quarta principal causa de morte, depois de infarto do miocárdio, câncer e doença cerebrovascular. Porém, com o aumento do tabagismo nos países em desenvolvimento e o envelhecimento da população, a prevalência da doença está aumentando, prevendo-se que se torne a terceira causa de morte em 2020(7).

De acordo com o DATASUS (8), no ano de 2018, ocorreram 92.854 internações por bronquite, enfisema e outras doenças obstrutivas pulmonares pelo SUS, no Brasil.

Tratamentos disponíveis no SUS

O tratamento medicamentoso da DPOC baseia-se no uso de broncodilatadores por via inalatória, associados ou não a medicamentos com ação anti-inflamatória (corticosteroides inalatórios). Os objetivos são alívio dos sintomas, estabilização ou melhora da função pulmonar e redução de exacerbações, com consequente melhora da capacidade funcional e da qualidade de vida. Não há tratamento que interrompa a progressão da doença, exceto o combate ao tabagismo.

Os broncodilatadores disponíveis no SUS são os definidos no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para DPOC publicado em 2013, sendo eles o salbutamol para alívio imediato da dispneia e os broncodilatadores beta-2 agonistas de longa ação (LABA), com

efeito broncodilatador prolongado (cerca de 12 horas). (9) Os LABA listados no PCDT são formoterol e salmeterol, e as opções de corticosteroides inalatórios são budesonida e beclometasona. A seleção do esquema terapêutico baseia-se na gravidade da doença e no perfil de sintomas, incluindo o histórico de exacerbações. Na presença de sintomas leves e intermitentes (estágio I), recomendam-se broncodilatadores beta-2 agonistas de curta ação (B2CA) em esquema de administração conforme a percepção de necessidade do paciente. Na doença moderada ou grave (estágios II e III), é recomendado tratamento de manutenção regular em esquema fixo a cada 12-24 horas com LABA (formoterol ou salmeterol), podendo ser associado a corticoide inalatório (beclometasona ou budesonida), se não houver melhora sintomática. Na doença muito grave, recomenda-se usar a associação LABA + CI em todos os casos. (9)

A classificação da gravidade da doença empregada no PCDT encontra-se no quadro 1.

Quadro 1 . Classificação da gravidade da DPOC

ESTÁGIO	CARACTERÍSTICAS
Estágio I leve	Leve limitação ao fluxo aéreo (VEF ₁ /CVF inferior a 70%, com VEF ₁ igual ou superior a 80% do previsto) e sintomas compatíveis, principalmente produção crônica de expectoração e tosse.
Estágio II moderada	Limitação média ao fluxo aéreo (VEF ₁ inferior a 80% do previsto e igual ou superior a 50%).
Estágio III grave	Grave limitação ao fluxo aéreo (VEF ₁ inferior a 50% do previsto e igual ou superior a 30%) ou hipoxemia (PaO ₂ inferior a 60 mmHg, com PaCO ₂ igual ou inferior a 45mmHg) ou dispneia grau 2 ou 3 na fase estável (mesmo com VEF ₁ superior a 30% do previsto), na presença de VEF ₁ reduzido.
Estágio IV muito grave	VEF ₁ inferior a 30% do previsto ou hipercapnia, ou sinais clínicos de cor pulmonale (insuficiência cardíaca direita).

Fonte: adaptado do PCDT de DPOC/MS; 2016; VEF₁: volume expiratório forçado em um segundo; PaO₂: pressão parcial de oxigênio.

A iniciativa global para DPOC (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease GOLD*) de 2019 recomenda que a gravidade da doença seja classificada utilizando-se, além do grau de obstrução, o perfil de sintomas e a frequência das exacerbações. (6)

PERGUNTA estruturada (“QUESTÃO PICO”)

Foi utilizada a metodologia PICO de elaboração de pergunta de pesquisa, a fim de nortear a busca por evidências que respondam à questão clínica. Desta forma, estabeleceu-se a seguinte questão (estrutura no Quadro 2):

“Em pacientes com DPOC moderada ou grave/muito grave (estágios II a IV do PCDT de DPOC), o brometo de glicopirrônio inalatório na dose de 50 mcg uma vez ao dia, em monoterapia ou em adição a LABA disponível no SUS (formoterol, salmeterol) ou a LABA /CI (LABA + beclometasona ou budesonida), é superior às alternativas de tratamento disponíveis no SUS, em termos de efeitos sobre desfechos clínicos relevantes para o paciente ?”

Quadro 2- Eixos norteadores para elaboração da pergunta (PICO)

População (Características de grupo de indivíduos que se espera beneficiar com a tecnologia demandada)	Pacientes com DPOC moderada e grave/muito grave (GOLD II a IV, grupos B, C e D)
Intervenção (tecnologia) (Medicamento que está sendo demandado)	Brometo de glicopirrônio EM APRESENTAÇÃO ISOLADA em monoterapia broncodilatadora ou em tratamento de adição: adicionado a LABA ou a LABA +CI disponíveis no SUS
Comparações (Tratamento previamente disponível no Sistema Único de Saúde para cada situação clínica/estado de doença; na ausência de alternativas de tratamento eficazes, comparar com placebo)	- DPOC MODERADA: Monoterapia com LABA (formoterol ou salmeterol) ou - DPOC GRAVE/MUITO GRAVE LABA+CI (formoterol ou salmeterol + beclometasona, budesonida ou outro CI aprovado para DPOC)
Desfechos (Outcomes) Eventos de saúde experimentados pelos pacientes tratados a ser melhorados/reduzidos com a intervenção demandada	Desfechos de eficácia:*

* Avaliados por instrumentos validados. CI: corticoide inalatório, LABA: broncodilatador beta-2 agonista de longa ação;

POPULAÇÃO

Pacientes com DPOC moderada, grave ou muito grave (classificação PCDT de DPOC), ou graus II a IV, grupos B, C e D da classificação GOLD/2019, virgens de tratamento ou não.

TECNOLOGIA

O brometo de glicopirrônio é um antagonista dos receptores muscarínicos, que age bloqueando a ação broncodilatadora da acetilcolina nas células do músculo liso das vias aéreas, promovendo a dilatação das mesmas. É administrado via inalatória, na dose de 50 mcg/dia em dose única diária. Após inalação, é rapidamente absorvido e alcança o pico de concentração plasmática em cinco minutos. A ação de longa duração pode ser atribuída à concentração do medicamento retido nos pulmões, refletindo na meia vida após inalação quando comparada à meia vida após administração intravenosa. Até 20% da dose foi encontrada na urina como fármaco inalterado. Acredita-se que a maior parte da depuração não renal é devida ao metabolismo, que resulta em compostos derivados do ácido carboxílico.

O glicopirrônio apresenta maior seletividade pelos receptores M3, atuando com menor intensidade em M2, o qual está associado aos efeitos adversos cardíacos dos LAMA.

Aspectos regulatórios

O brometo de glicopirrônio está registrado na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) com o nome comercial Seebri™ (Norvatis Biociências SA), registro publicado em 19/12/2014. Cada cápsula de Seebri® contém 63 mcg de brometo de glicopirrônio (equivalente a 50 mcg de glicopirrônio). Excipientes: lactose monoidratada e estearato de magnésio. Conforme a bula brasileira, é indicado para tratamento broncodilatador de manutenção, para aliviar os sintomas dos pacientes com DPOC.

Foi aprovado para comercialização pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA) em 2012, com indicação para tratamento broncodilatador de manutenção em pacientes adultos com DPOC. Não foi encontrado registro do brometo de glicopirrônio no sítio eletrônico do *Food and Drug Administration* (FDA).

Informações econômicas

Considerando as compras cujos preços constam no Banco de Preços em Saúde a partir de maio de 2019, o valor de cada cápsula de glicopirrônio de 50 mcg é, em média, de R\$ 3,985. Sendo dose única diária, o custo mensal é de R\$ 119,55. A média de custo unitário das alternativas disponíveis no SUS é de R\$ 21,511 para formoterol em cápsulas de 12 mcg, com custo mensal de R\$ 645,33. Não foram identificadas compras de salmeterol no mesmo período.

Disponibilidade no SUS

A Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) 2019 não contempla o brometo de glicopirrônio, portanto não está disponível no SUS.

TECNOLOGIAS COMPARADORAS DISPONÍVEIS NO SUS

LABA: salmeterol ou formoterol por via inalatória. Conforme o PCDT do MS, os LABA são recomendados em pacientes como DPOC moderada, grave e muito grave; são usados como monoterapia na DPOC moderada, e em associação com corticoterapia inalatória em DPOC grave e muito grave. (9)

Corticóide inalatório: dada a evidência de equivalência terapêutica e efeito de classe, apontada no PCDT de DPOC, foram considerados como potenciais comparadores ambos os representantes aprovados para uso em DPOC (budesonida e fluticasona).

DESFECHOS

Conforme estabelecido pelo demandante, foram definidos como desfechos críticos e importantes os seguintes: mortalidade geral, mortalidade por doenças respiratórias, hospitalizações relacionadas às exacerbações da DPOC, episódios de exacerbação da DPOC, qualidade de vida, eventos adversos graves, eventos adversos não graves, função pulmonar.

METODOLOGIA PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO DE ESTUDOS

Buscaram-se as evidências oriundas de ECRs. Iniciou-se pela busca de estudos de síntese de evidências (revisões sistemáticas com ou sem metanálise), definindo-se que, na sua ausência, seriam buscados estudos clínicos primários.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO DE ESTUDOS

Foram excluídas revisões sistemáticas que não relataram medidas de efeito especificamente para brometo de glicopirrônio (apenas por grupo terapêutico, como antagonistas muscarínicos), bem como aquelas consideradas desatualizadas (publicadas há mais

de 5 anos e/ou com atualização disponível). Também foram excluídos ensaios clínicos e revisões sistemáticas/metanálises que não contemplassem glicopirrônio em apresentação isolada.

TERMOS DE BUSCA E BASES DE DADOS PESQUISADAS

Foi realizada busca nas bases MEDLINE (via Pubmed), *The Cochrane Library*, *Centre for Review and dissemination* (CRD) e EMBASE objetivando-se encontrar revisões sistemáticas/metanálises de ensaios clínicos randomizados, consideradas as evidências científicas de melhor qualidade. Foi efetuada busca por diretrizes no portal da agência inglesa *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) e realizada busca adicional no PubMed por ensaios clínicos potencialmente não incluídos nas revisões sistemáticas. Os termos utilizados foram *glycopyrronium; glycopyrrolato; seebri; pulmonary disease, chronic obstructive; e chronic obstructive lung disease*, incluídos nas estratégias apresentadas no quadro 2, ANEXO 1 .

SELEÇÃO

A seleção dos estudos foi feita mediante leitura dos resumos e títulos, paralelamente por dois membros do núcleo; discrepâncias foram resolvidas por meio de reunião de consenso, aplicando-se os critérios de inclusão e exclusão pré-definidos.

AValiação CRÍTICA DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

A avaliação da qualidade dos estudos primários selecionados seguiu os domínios de qualidade da Cochrane (RoB 2) específicos para ECR em paralelo e cruzado: processo de randomização, desvios do tratamento planejado, perdas na avaliação do desfecho; aferição dos desfechos e relato seletivo de desfechos. Quando cinco itens de qualidade estão presentes, considera-se o estudo com baixo risco de viés; três ou quatro itens presentes, médio risco e menos de três, alto risco. Para avaliação da qualidade das revisões sistemáticas, aplicou-se a ferramenta AMSTAR 2 que avalia 16 itens. Ausência de falhas em qualquer dos 16 itens classifica a RS como de alta qualidade e presença de falha em pelo menos um item crítico torna a RS de qualidade criticamente baixa.

Avaliação da força do corpo da evidência sintetizada em revisão sistemática/metanálise foi feita por meio da ferramenta GRADE, sendo que RS de ECR parte de alta qualidade da evidência. A qualidade pode ser diminuída se os estudos primários apresentarem 1) problemas sérios ou 2) muito sérios pelas seguintes razões:

Risco de viés (não garantia de sigilo da alocação e não cegamento dos participantes)

Inconsistência (heterogeneidade nas estimativas de efeito entre os estudos primários)

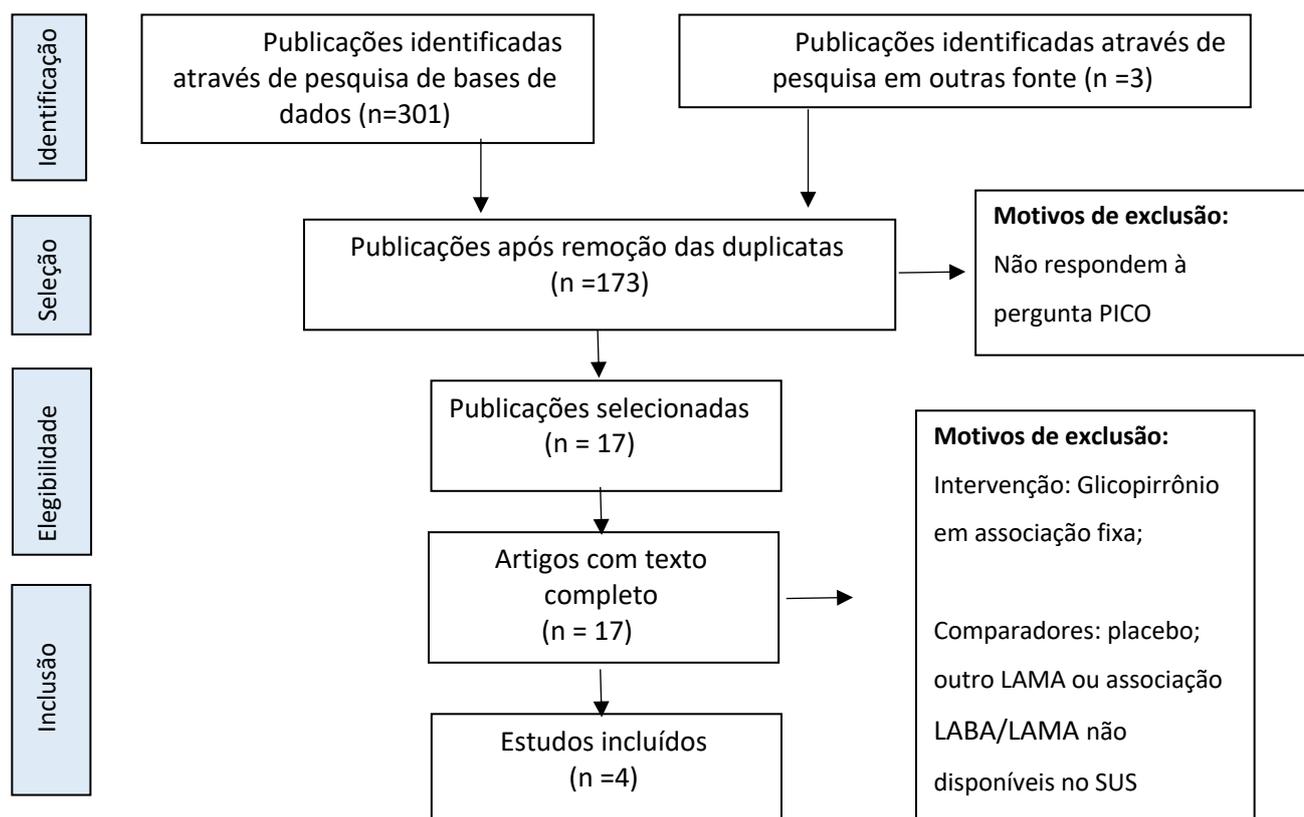
Estimativas indiretas (desfechos substitutos, população do estudo ou intervenção diferente da de interesse ou intransitividade; comparações indiretas em metanálise em rede)
 Imprecisão IC de 5% largo e incluem ou aproximam-se de efeito nulo)
 Viés de publicação.

RESULTADOS

RESULTADOS DA BUSCA

Foram recuperados 304 títulos, restando 173 após exclusão de duplicatas. Das 38 revisões sistemáticas, foram selecionadas para leitura na íntegra 13, das quais 11 foram excluídas por não haver comparação de brometo de glicopirrônio com os broncodilatadores de longa ação disponíveis no SUS (formoterol, salmeterol) em monoterapia, ou em associação com CI. As comparações mais frequentes foram entre glicopirrônio e tiotrópio, ambos LAMA, e entre diferentes associações de LABA/LAMA que não estão disponíveis no SUS, seja em associação fixa, seja em apresentações individuais. Dos 132 ECRs, foram selecionados para leitura na íntegra 4; apenas dois responderam parcialmente à pergunta PICO e foram incluídos. Na maior parte dos ECRs localizados, os comparadores foram placebo e tiotrópio.

Figura 1. FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS



CARACTERIZAÇÃO E RESULTADOS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Características dos estudos incluídos e resultados estão descritos nos quadros 2 (Revisões Sistemáticas) e 3 (Ensaio clínico randomizado). Não foram encontrados estudos avaliando desfechos de mortalidade geral, mortalidade por doença respiratória e hospitalização por exacerbação da DPOC.

As duas revisões sistemáticas (12, 13) incluídas realizaram metanálise em rede. Na RS de Aziz et al (12), foram apresentados resultados de comparação indireta de glicopirrônio 50 mcg 1X/d com fluticasona/salmeterol 250/50 mcg ou 500/50 mcg 2x/d e com budesonida/formoterol 320/9 mcg 2x/d. Foram incluídos na metanálise ECRs de pacientes com DPOC moderada e grave, considerados pelos autores de boa qualidade metodológica na sua maior parte. Glicopirrônio foi mais eficaz que budesonida/formoterol, com aumento de 40 mL no volume expiratório forçado em 1 segundo (VEF_1) após 24 semanas de tratamento. Porém, essa diferença não é clinicamente relevante (<100 mL) e trata-se de desfecho substituto (pouco importante para tomada de decisão clínica). Não foram observadas diferenças em relação a melhora da dispneia, qualidade de vida e efeitos adversos. Na segunda RS (13), incluindo DPOC moderada e grave, foram comparados indiretamente glicopirrônio 50 mcg 1X/d *versus* salmeterol 50 mcg 2xd e *versus* formoterol 12 mcg 2xd, após 6 meses de tratamento. Houve maior eficácia do glicopirrônio sobre VEF_1 , estatisticamente significativa porém com tamanho de efeito inferior à melhora clinicamente significativa. Glicopirrônio foi mais eficaz que salmeterol na melhora da qualidade de vida, mas novamente não atingiu o limiar de relevância clínica (1) .

Dois ensaios clínicos (14, 15) compararam glicopirrônio com um LABA ou com associação LABA/CI disponíveis no SUS. Ambos são estudos com curto período de seguimento e tiveram como desfecho primário a função pulmonar avaliada pelo VEF_1 .

O estudo de Frith et al. (14) mostrou benefício de glicopirrônio adicionado a salmeterol/fluticasona com relevância clínica limítrofe na melhora do VEF_1 após 12 semanas de tratamento em relação a salmeterol/fluticasona em associação fixa. A melhora na qualidade de vida relacionada à saúde avaliada pelo *St George's Respiratory Questionnaire* (escore 0=nenhum desconforto até 100=máximo desconforto), assim como da performance nas atividades de vida diária, foram inexpressivas do ponto de vista clínico (quadro 4).

Apesar de o SUS disponibilizar apenas beclometasona e budesonida em formulações individuais, a intervenção do estudo (salmeterol associado a fluticasona) foi considerada para este PTC já que, de acordo com o PCDT de DPOC, os CI apresentam efeito de classe.

O ensaio clínico de Reisner et al. (15) teve como objetivo principal avaliar não inferioridade de glicopirrônio em relação a tiotrópio - primeiro LAMA disponível no mercado - e comparar a eficácia de diferentes doses da associação fixa de glicopirrônio/formoterol entre si e entre os dois componentes individualmente em relação à melhora da capacidade funcional, avaliada pelo VEF₁. Essa foi a única comparação direta encontrada em estudos primários entre formoterol e glicopirrônio, ambos em monoterapia. Observou-se melhora estatisticamente significativa da função pulmonar (VEF₁) com formoterol 9,6mcg em comparação ao glicopirrônio 36 mcg (limiar de relevância clínica não atingido). O mesmo ocorreu com a associação glicopirrônio/formoterol, que se mostrou levemente superior ao glicopirrônio. Já, na comparação da associação *versus* formoterol isolado, não houve diferença estatisticamente significativa. A apresentação de glicopirrônio disponível no Brasil é de 50mcg; resulta em dose maior, portanto, do que a testada no estudo. (Quadro 4)

Quadro 3: Caracterização de REVISÕES SISTEMÁTICAS

Título(autor, ano)	Comparative efficacy of inhaled medications (ICS/LABA, LAMA, LAMA/LABA and SAMA) for COPD: a systematic review and network meta-analysis; Aziz MIA et al, 2018 (12)
Objetivo	Avaliar a eficácia comparativa de broncodilatadores antagonistas muscarínicos de curta ação (AMCA), antagonistas muscarínicos de longa ação (LAMA), LAMA em combinação com beta-agonistas de longa ação (LABA; LAMA/LABA) e corticosteroides inalatórios (CI) em combinação com LABA (CI/ LABA) para o tratamento de manutenção da DPOC estável.
Busca (bases e data)	PubMed e Embase; Publicações até 15 novembro 2017
Estudos incluídos (delineamento, seguimento, etc)	Estudos randomizados, em paralelo, cegados ou não, com seguimento ≥12 semanas (n= 74 estudos, sendo 39 placebo-controlados (53%) e 35 com controles ativos).
Participantes	Pacientes com DPOC estável moderada e grave (n= 74 832)
Intervenções	LAMA/ LABA em dose fixa, LAMA em monoterapia, CI/LABA em dose fixa e ipratrópio em monoterapia - comparados entre si ou com placebo Comparações de interesse para este PTC: glicopirrônio 50 mcg 1X/d, fluticasona/salmeterol 250/50 mcg ou 500/50 mcg 2x/d, budesonide/formoterol 320/9 mcg 2x/d.
Desfechos principais	Desfecho primário: FEV ₁ – diferença média entre os grupos, em mL. Desfechos secundários: índice de dispneia (TDI), St George’s Respiratory Questionnaire (SGRQ) e segurança (frequência de eventos adversos).
Resultados / medidas de efeito por desfecho	Resultados de comparações indiretas de metanálise em rede (valores negativos favorecem glicopirrônio): Diferença média VEF₁ 12 semanas (mínima diferença clinicamente relevante 100 mL) glicopirrônio vs. fluticasona / Salmeterol 250/50mcg: - 20,48mL (IC 95% -48,81 a 1,75) NS glicopirrônio vs. fluticasona / Salmeterol 500/50mcg: 7,62mL (IC 95% -16,37 a 31,62) NS glicopirrônio vs. Budesonida/formoterol não disponível Diferença média VEF₁ 24 semanas glicopirrônio vs. fluticasona / Salmeterol 250/50mcg: 41,76mL (IC 95% -30,88 a 114,41) NS

glicopirrônio vs. fluticasona / Salmeterol 500/50mcg: -23,70mL (IC 95% -50,33 a 2,93) **NS**
glicopirrônio vs. Budesonida/formoterol 320/9 mcg: -39,78 (IC 95% -76,79 a -2,78) **P<0,05**

Efeito na dispneia (índice TDI) 12 semanas (diferença clinicamente relevante= 1 ponto)

glicopirrônio vs. fluticasona / Salmeterol 250/50mcg -0,02 pontos(IC 95% -0,44 a 0,39) **NS**
glicopirrônio vs. fluticasona / Salmeterol 500/50mcg: 0,28 pontos(IC 95% -0,06 a 0,63) **NS**;
Probabilidade de responder 1,33 chances (IC 95% 0,72 a 2,45) **NS**
glicopirrônio vs. Budesonida/formoterol não disponível

Efeito na dispneia (índice TDI) 24 semanas

glicopirrônio vs. fluticasona / Salmeterol 500/50mcg: 0,13 pontos (IC 95% -0,28 a 0,54) **NS**
Probabilidade de resposta 1,02 (IC 95% 0,72 a 1,45)
glicopirrônio vs. Budesonida/formoterol não disponível

Efeito na qualidade de vida (variação média escore SGRQ) 12 semanas; (diferença clinicamente relevante: 4 pontos).

glicopirrônio vs. fluticasona / Salmeterol 250/50mcg -0,07 pontos (IC 95% -2,21 a 2,07) **NS**
glicopirrônio vs. fluticasona / Salmeterol 500/50mcg: -0,77 pontos (IC 95% -2,33 a 0,78) **NS**; Probabilidade de responder 1,12 chances (IC 95% 0,83 a 1,51) **NS**
glicopirrônio vs. Budesonida/formoterol não disponível

Efeito na qualidade de vida (variação média escore SGRQ) 24 semanas

glicopirrônio vs. fluticasona / Salmeterol 500/50mcg: 2,08 pontos (IC 95% -0,05 a 4,21) **NS**;
Probabilidade de responder (OR) 1,29 mais chances (IC 95% 0,91 a 1,84) **NS**
glicopirrônio vs. Budesonida/formoterol 320/9 mcg : -0,19 pontos (IC 95% -3,93 a 3,56) **NS**
Probabilidade de responder (OR) 1,09 mais chances (IC 95% 0,72 a 1,67) **NS**

Efeitos adversos (odds ratio 12 semanas):

glicopirrônio vs. Budesonida/formoterol não disponível
glicopirrônio vs. fluticasona / Salmeterol 250/50mcg OR 1,05 (IC 95% 0,71 a 1,55) **NS**
glicopirrônio vs. fluticasona / Salmeterol 500/50mcg:) OR 1,0(IC 95% 0,69 a 1,47) **NS**

Efeitos adversos (odds ratio 24 semanas):

glicopirrônio vs. Budesonida/formoterol 320/9 mcg: OR 1,23 (IC 95% 0,89 a 1,72) **NS**

	glicopirrônio vs. fluticasona / Salmeterol 250/50mcg OR 1,38 (IC 95% 0,79 a 2,41) NS glicopirrônio vs. fluticasona / Salmeterol 500/50mcg: OR 1,0 (IC 95% 0,69 a 1,47) NS glicopirrônio vs. Budesonida/formoterol 320/9 mcg: OR 1,23 (IC 95% 0,89 a 1,72) NS
Qualidade da evidência primária	A qualidade foi avaliada por meio da ferramenta Cochrane para ensaios clínicos. De acordo com os autores, a maioria dos estudos primários apresentou risco de viés baixo ou não claro, tendo sido incluídos estudos não cegados. Dos sete artigos que incluíram o braço glicopirrônio, um é de alta qualidade, três apresentam alto risco para viés de condução e viés de aferição do desfecho, dois não foram claros para viés de seleção (geração da randomização e sigilo da alocação) e de condução (cegamento) e em um estudo o risco de viés foi baixo considerando-se dados de desfecho incompletos e relato seletivo, não sendo claro para os demais vieses.
Conclusão dos autores	A combinação fixa LAMA/LABA mostrou maior efeito no VEF1 em 12 e 24 semanas comparados às outras classes de medicamentos inalatórios, enquanto LAMA mostrou o menor efeito. Não houve diferença significativa entre as respectivas classes de LAMA e LAMA/LABA .
Qualidade da revisão (AMSTAR 2)	A revisão é de qualidade criticamente baixa por falha em domínios críticos: não relata registro do protocolo da revisão ou evidência de que os métodos foram planejados antes da revisão; não apresenta análise de viés de publicação.
Observações	Os autores relatam distribuição homogênea de modificadores de efeito avaliados, concluindo por transitividade e homogeneidade; entretanto, alguns modificadores relevantes como duração de doença e histórico de exacerbações não foram reportados na maioria dos estudos.
Título(autor, ano)	Comparative efficacy of long-acting bronchodilators for COPD - a network meta-analysis; Cope S et al, 2013 (13)
Objetivo	Avaliar a eficácia comparativa de broncodilatadores de longa ação para o tratamento de manutenção da DPOC moderada a grave.
Busca (bases e data)	PubMed e Embase; Publicações de 1989 a 2011 e Cochrane Library
Estudos incluídos (delineamento, seguimento, etc)	Ensaios clínicos randomizados, em paralelo, cegados ou não, com seguimento ≥12 semanas (n= 74 estudos, sendo 39 placebo-controlados (53%) e 35 com controles ativos).

Participantes	Pacientes adultos com DPOC estável moderada e grave (n de pacientes para as comparações de interesse não informado no artigo)
Intervenções	Indacaterol 75/150/300 µg 1xd, tiotropio 5/18 µg 1xd, salmeterol 50 µg 2xd, formoterol 12 µg 2xd, aclidinium 200/400 µg 1xd e glicopirrônio 50 mcg 1xd; Comparações de interesse para este PTC: glicopirrônio 50 mcg 1X/d <i>versus</i> salmeterol 50 mcg 2xd glicopirrônio 50 mcg 1X/d <i>versus</i> formoterol 12 mcg 2xd.
Desfechos principais	Mudança VEF ₁ – diferença media entre os grupos, em mL; VEF1 2h após broncodilatador; escore no índice de dispneia (TDI) e proporção de melhora em 1 ponto, escore no <i>St George's Respiratory Questionnaire</i> (SGRQ) e proporção de melhora de 4 pontos.
Resultados / medidas de efeito por desfecho	Resultados de comparações indiretas de metanálise em rede (valores positivos favorecem glicopirrônio): <u>Diferença na variação do VEF₁ 6 meses</u> (mínima diferença clinicamente relevante 100 mL) <u>glicopirrônio vs. salmeterol</u> : 53mL (IC 95% 17 a 89) Probabilidade de responder >99% <u>glicopirrônio vs. formoterol</u> : 73mL (IC 95% 18 a 129) Probabilidade de responder 99% <u>VEF1 2h após broncodilatador:</u> <u>glicopirrônio vs. salmeterol</u> : 33mL (IC 95% -40 a 104) NS <u>glicopirrônio vs. formoterol</u> : não disponível <u>Efeito na dispneia (índice TDI) 6 meses (diferença clinicamente relevante= 1 ponto)</u> <u>glicopirrônio vs. salmeterol</u> : 0,28 pontos(IC 95% -0,14 a 0,71) NS Probabilidade de responder 90% <u>glicopirrônio vs. formoterol</u> : 0,27 pontos (IC 95% -0,29 a 0,83) NS Probabilidade de resposta 83% <u>Efeito na dispneia (índice TDI) 6 meses: chance de melhorar pelo menos 1 ponto:</u> <u>glicopirrônio vs. salmeterol</u> : OR=1,12 chances (IC 95% 0,82 a 1,52) NS <u>glicopirrônio vs. formoterol</u> : OR=0,89chances (IC 95% 0,58 a 1,35) NS <u>Efeito na qualidade de vida (variação média escore SGRQ) 6 meses;</u> (diferença clinicamente relevante: 4 pontos). <u>glicopirrônio vs. salmeterol</u> : -1,87 pontos (IC 95% -3,44 a -0,21)

	<p>Probabilidade de responder 99%</p> <p><u>glicopirrônio vs. formoterol</u>: -0,61 pontos (IC 95% -3,02 a 1,81) NS</p> <p>Probabilidade de resposta 69%</p> <p><u>Chance de melhorar pelo menos 1 ponto no SGRQ:</u></p> <p><u>glicopirrônio vs. salmeterol</u>: OR=1,23 chances (IC 95% 0,85 a 1,79) NS</p> <p><u>glicopirrônio vs. formoterol</u>: OR=1,12 chances (IC 95% 0,82 a 1,52) NS</p>
Qualidade da evidência primária	De acordo com os autores, os estudos primários são, em geral, de boa qualidade, porém não foi apresentada a tabela de qualidade dos estudos primários em relação aos itens da Cochrane (RoB). Adicionalmente, o método de randomização e sigilo da alocação nem sempre foram bem descritos.
Conclusão dos autores	Em relação à melhora no VEF1 e SGRQ, os autores concluem que indacaterol, glicopirrônio e tiotropio seriam os broncodilatadores mais efetivos. Embora as diferenças nas comparações indiretas favoreçam glicopirrônio, as diferenças não alcançam o limiar de significância clínica.
Qualidade da revisão (AMSTAR 2)	A RS é de qualidade criticamente baixa por falha em domínios críticos: não relata registro do protocolo da revisão ou evidência de que os métodos foram planejados antes da revisão; não informa se a seleção e extração de dados foi realizada em duplicata, não apresenta análise de viés de publicação.
Observações	Os autores relatam distribuição heterogênea de modificadores de efeito avaliados. Porém análises de sensibilidade e metarregressão sugerem que não enviesaram os resultados.

Quadro 4: Caracterização estudos primários – ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS.

Título (autor, ano)	Glycopyrronium once-daily significantly improves lung function and health status when combined with salmeterol/ fluticasone in patients with COPD: the GLISTEN study—a randomised controlled trial. Frith PA, et al. 2015 (14)
Objetivo	Avaliar não inferioridade do glicopirrônio comparado com tiotrópio adicionados a salmeterol/fluticasona e comparar glicopirrônio+salmeterol /fluticasonaterapia tripla) com placebo+salmeterol/fluticasona em termos de eficácia e segurança, em pacientes com DPOC moderada a grave.
População	Indivíduos ≥40 anos (média 68 anos), 64% homens, história de tabagismo de ≥10 maços-ano, diagnóstico de DPOC moderada a grave estável (GOLD guidelines 2010), razão VEF ₁ /CVF pós broncodilatador < 0,7 e VEF ₁ ≥30% e < 80% do valor previsto. Todos os pacientes mantiveram uso de salmeterol/fluticasona.
Intervenção/ duração	<ol style="list-style-type: none"> 1. Glicopirrônio 50 mcg/uma vez/d (Breezhaler) N=258 2. Placebo uma vez/d (Breezhaler) N=257 3. Tiotrópio 18 mcg/ uma vez/d (HandiHaler) N=258 <p>Todos mantiveram o uso de Salmeterol/fluticasona(50/500mg duas vezes ao dia; via Accuhaler)</p> <p>Duração da intervenção 12 semanas.</p>
Comparador	Placebo ou tiotrópio adicionados à combinação fixa de Salmeterol/fluticasona (50/500mcg duas vezes ao dia; via Accuhaler)
Desfechos	<p>Primário: VEF₁ (diferença clinicamente significativa: 100mL)</p> <p>Secundários: exacerbações; St George’s Respiratory Questionnaire (SGRQ) (diferença clinicamente significativa é de pelo menos 4 pontos); performance nas atividades de vida diária; despertares noturnos; uso de medicamento de resgate; efeitos adversos.</p>
Resultados	<p>VEF₁ após 12 sem: GLI+SAL/FLU apresentaram melhora de 101 mL no VEF1 em relação a PLA+SAL/FLU na 12^a. sem (p<0,001).</p> <p>Exacerbações: número de participantes com exacerbação nas 12 semanas: GLI+SAL/FLU: 29 (11,3%) vs. PLA+SAL/FLU: 32 (12,5%)</p> <p>-NS</p>

	<p>St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ): diferença no escore total de qualidade de vida entre GLI+SAL/FLU comparado a PLA+SAL/FLU foi de -2,15 (IC 95% -3,97 a -0,34, p=0,02), favorável ao glicopirrônio; não atingiu limiar de importância clínica.</p> <p>Performance nas atividades de vida diária: dias capaz de realizar as AVD - 93,4% GLI+SAL/FLU vs. 90,3% PLA+SAL/FLU (p=0.011).</p> <p>Despertares noturnos: noites sem despertar - GLI+SAL/FLU 83,4% vs. PLA+SAL/FLU 82,3% (NS).</p> <p>Uso de medicamento de resgate GLI+SAL/FLU 8,1 dias a mais sem resgate que o grupo PLA+SAL/FLU (P < 0,001). Diferença entre puf/dia 0,72 (P < 0,001)</p> <p>Efeitos adversos: não houve diferença de eventos adversos graves (5,8% em cada grupo, 1 morte no grupo placebo) e não graves (58,4% glicopirrônio vs. 57,6% placebo). Os efeitos adversos mais comuns foram infecção do trato respiratório superior, tosse, candidíase oral, espasmos musculares. EA cardíacos sérios: 1 evento (0,4%) no grupo GLI+SAL/FLU e 4 (1,6%) no PLA+SAL/FLU.</p>
Qualidade metodológica do estudo (Risk of Bias 2.0)	<p>Ensaio clínico randomizado, cego, em paralelo, com três braços sendo um deles placebo para cegamento, adicionado a salmeterol/fluticasona.</p> <p>Boa qualidade metodológica, com baixo risco de viés nos cinco domínios do RoB 2.</p>
Título (autor, ano)	Efficacy and safety of four doses of glycopyrrolate/ formoterol fumarate delivered via a metered dose inhaler compared with the monocomponents in patients with moderate-to-severe COPD; Reisner C et al. 2018 (15)
Objetivo	Determinar a eficácia e segurança de glicopirrolato/fumarato de formoterol com dosificador inalatório em diferentes dosagens usando nova tecnologia de dispensação de co-suspensão, comparado com glicopirrolato MDI 36 mcg e fumarato de formoterol MDI 9,6mcg em pacientes com DPOC moderada a grave.
População	116 indivíduos com DPOC moderada-grave, homens e mulheres com 40 a 80 anos (média 62,1 anos), fumantes ou ex-fumantes ≥ 10 maços-ano; $(VEF_1)/$ capacidade vital forçada $< 0,70$, VEF_1 pós broncodilatador $\geq 30\%$ e $< 0,80\%$ do valor normal previsto e ≥ 750

	mL na avaliação para inclusão , e VEF ₁ pré-broncodilator < 0,80% do valor normal previsto na linha de base. Excluídos pacientes com cirurgia prévia de redução do volume pulmonar; piora aguda com necessidade de uso de corticoide ou antibiótico nas últimas 6 semanas ou hospitalização por DPOC descompensado nos últimos 3 meses; oxigenioterapia >12h/dia.
Intervenção	Seis grupos de tratamento (2X/d, 7 dias), via inalatória <ol style="list-style-type: none"> 1. glicopirrônio/formoterol 36/9,6 mcg 2. glicopirrônio/formoterol 36/7,2 mcg 3. glicopirrônio/formoterol 18/9,6 mcg 4. glicopirrônio/formoterol 9/9,6 mcg 5. glicopirrônio 36 mcg 6. formoterol 9,6 mcg.
Comparador	Formoterol 9,6 mcg
Desfechos	Desfecho primário : “área sob a curva do VEF ₁ ” no período de 12h , em mL (diferença clinicamente significativa ≥100mL) Segurança
Resultados	Área sob a curva do VEF₁” no período de 12h, ao final de 12 semanas de tratamento: -glicopirrônio 36 mcg vs. Formoterol 9,6 mcg: 1.399 mL vs. 1.465mL respectivamente (P < 0,01) -glicopirrônio 36 mcg vs. Glicopirrônio 36mcg/Formoterol 9,6 mcg: 1.399mL vs. 1.462mL respectivamente (P < 0,05) -Glicopirrônio 36mcg/Formoterol 9,6 mcg vs. Formoterol 9,6 mcg: 1.462mL vs. 1.465mL respectivamente (NS) Segurança glicopirrônio, formoterol e associação, respectivamente (%) Ao menos 1 EA: 24,6, 23,0 e 23,2 Efeito adverso: 14,8; 16,4 e 12,5 Boca seca: 3,3; 6,6 e 5,4

	<p>DPOC: 3,3; 1,6 e 3,6</p> <p>Tremor: 0; 6,6 e 0</p> <p>Cefaleia: 0; 0 e 1,8</p> <p>Tosse: 0; 0 e 3,6</p>
<p>Qualidade metodológica (Risk of Bias 2.0)</p>	<p>Ensaio clínico randomizado, cego, cruzado, comparado com tratamento ativo.</p> <p>Qualidade metodológica baixa pelo curto período de washout (7 a 21 dias).</p>

AVALIAÇÃO DA CERTEZA DO CORPO DAS EVIDÊNCIAS OBTIDAS

O corpo da evidência para este PTC é constituído por duas revisões sistemáticas em rede de qualidade muito baixa, um ensaio clínico randomizado de boa qualidade e um ECR cruzado de baixa qualidade. Por se tratarem de evidências oriunda de ECR, parte-se de alta qualidade de evidência.

Porém, aplicando-se o GRADE para as RS, a qualidade de evidência de eficácia do glicopirrônio comparado a outros tratamentos broncodilatadores é rebaixada pelos seguintes motivos: as comparações nas metanálises em rede são indiretas; a qualidade das revisões é muito baixa, indicando alto risco de vieses metodológicos; há imprecisão uma vez que os IC de 95% são largos e incluem ou aproximam-se de efeito nulo; e há alto risco de viés de publicação.

Considerando os dois estudos primários analisados, apenas um ECR é de boa qualidade de acordo com a avaliação realizada pela ferramenta RoB. Porém a comparação de interesse para este PTC (glicopirrônio+salmeterol/fluticasona *versus* placebo+salmeterol/fluticasona) avalia desfecho secundário, o número de participantes nos grupos de comparação é relativamente pequeno, com tempo de seguimento de apenas 12 semanas. O tamanho de efeito está no limite inferior de significância clínica e não é apresentado o desvio padrão da média de redução do VEF₁, não permitindo avaliar a precisão da estimativa do efeito .

Assim sendo, o corpo de evidências da eficácia de glicopirrônio em relação a salmeterol, formoterol em monoterapia, bem como em terapia tripla *versus* salmeterol/fluticasona é de baixa qualidade.

Considerações gerais relacionadas à eficácia e efetividade

A partir dos resultados obtidos, conclui-se que evidências de baixa qualidade sugerem que:

1. glicopirrônio 36 mcg como monoterapia, comparativamente a LABA disponível no SUS, na DPOC moderada, é menos eficaz na melhora da função pulmonar (VEF₁) em comparação com formoterol 9,6 mcg, porém a diferença não atinge limiar de significância clínica.
2. glicopirrônio 36 mcg como monoterapia não é clinicamente superior a LABA/CI na DPOC moderada ou grave.

3. A adição de glicopirrônio a LABA + CI na DPOC grave (terapia tripla) comparada com salmeterol/fluticasona mostra benefício da associação com glicopirrônio de significância clínica limítrofe.

Segurança

A frequência de eventos adversos sérios foi semelhante e infrequente nos diferentes grupos de tratamento. A incidência de efeitos adversos chegou a cerca de 16%, sem diferença entre os grupos.

Não foram identificados alertas de segurança emitidos por agências regulatórias.

SITUAÇÃO DA TECNOLOGIA NO BRASIL E NO MUNDO

Nenhum LAMA está incluído no PCDT de tratamento da DPOC. Em 06/02/2018, a Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos/Ministério da Saúde solicitou avaliação para incorporação à Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC), porém o processo foi encerrado a pedido do demandante.

Foram localizados dois pareceres técnicos brasileiros, um sobre glicopirrônio especificamente (10) e outro considerando antagonistas muscarínicos de longa duração (LAMA) em geral (11) que sugerem a inclusão no SUS de um representante da classe.

O brometo de glicopirrônio está disponível na União Europeia desde 28/09/2012, data da Autorização de Introdução no Mercado. A aprovação pela EMA considerou os resultados de 2 principais ensaios clínicos (CNVA237A2303 de 12 meses; CNVA237A2304 de 6 meses; ambos disponíveis em <https://clinicaltrials.gov>) envolvendo 1888 pacientes com diagnóstico clínico de DPOC e histórico de fumar ao menos 10 maços-ano, com 40 anos de idade ou mais. Foram demonstrados benefícios na broncodilatação de 0,108 L e 0,097 L quando comparado ao placebo ($p < 0,001$) para os estudos de 6 e 12 meses. Em uma análise conjunta dos estudos, a inalação de 50 mcg uma vez ao dia demonstrou redução de 36% no risco para o tempo das exacerbações moderada a grave *versus* o placebo. A razão de risco estimado para o tempo da primeira exacerbação grave levando à hospitalização foi 0,39 [IC 95%: 0,205 – 0,728; $p = 0,003$]. Conforme conclusão da EMA, o brometo de glicopirrônio demonstrou ter um benefício moderado, mas relevante ao nível de melhora dos sintomas de DPOC. Além disso, não foram identificadas questões de segurança importantes e seus efeitos adversos foram similares aos de outros medicamentos antagonistas dos receptores muscarínicos.

De acordo com o *National Institute for Health and Care Excellence* do Reino Unido (NICE), analisando os mesmos estudos, a evidência foi considerada suficiente para demonstrar a eficácia do glicopirrônio *versus* placebo, mas existem algumas limitações como eficácia e segurança a longo prazo (mais de um ano) e, em ambos os estudos, a maior parte dos pacientes que não completaram o estudo (19% e 24%), foi devido a eventos adversos. Adicionalmente, faltam evidências robustas comparando-o com outros LAMA e LABA. A diretriz do NICE para tratamento de DPOC inclui os LAMA sem indicar representante de preferência, em terapia dupla (LAMA+LABA) e tripla (LAMA+LABA+CI). O Canadian Drug Expert Committee também recomendou em 2013 que brometo de glicopirrônio fosse listado pela agência canadense com mesma indicação do tiotrópio.

O brometo de glicopirrônio é também comercializado em associação com indacaterol (ULTIBRO®). Esse medicamento não foi avaliado nesse parecer.

RECOMENDAÇÃO

Desfavorável ao uso de glicopirrônio como primeira escolha em pacientes com DPOC moderada (monoterapia), uma vez que nessa situação não se mostrou superior a alternativas disponíveis no SUS.

Associação a um LABA com corticoterapia inalatória concomitante (terapia tripla): recomendação condicional favorável ao uso, podendo ser considerado em pacientes com DPOC grave não responsivos à terapia com LABA+ CI (evidência oriunda de um ECR de alta qualidade).

Não há elementos suficientes para recomendar o glicopirrônio em detrimento de outros LAMAs em nenhuma dessas situações.

CONCLUSÕES

O glicopirrônio é um broncodilatador relativamente eficaz e seguro no tratamento da DPOC. Há, entretanto, significativas incertezas quanto a sua eficácia e segurança comparativamente às opções disponíveis no SUS para o tratamento ambulatorial de pacientes com DPOC em situação clínica estável. A maioria dos estudos com glicopirrônio se destinou a compará-lo com placebo ou com alternativas de mesma classe previamente disponíveis no mercado (principalmente tiotrópio), esses também não disponíveis no SUS. O glicopirrônio não mostrou benefício relevante comparativamente à associação de CI/LABA (evidência de

qualidade baixa). Quando adicionado a CI/LABA pode levar a pequena melhora clínica em pacientes com doença grave.

Não foram localizados estudos clínicos randomizados avaliando o efeito do glicopirrônio sobre desfechos de hospitalização e mortalidade.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerando evidências oriundas de ensaios clínicos com outros LAMAS (evidência indireta), diretrizes internacionais (GOLD e NICE-UK) recomendam a associação de um LAMA a um LABA (terapia broncodilatadora dupla) em pacientes com DPOC moderada ou grave que tem perfil exacerbador e naqueles que permanecem sintomáticos com LABA isoladamente, e/ou que têm contra-indicações ao uso de CI, como histórico de pneumonia com CI.

As diretrizes não especificam o agente a ser escolhido, considerando o benefício como efeito de classe, em consonância com a recomendação contidas neste PTC, que devem ser consideradas à luz daquelas referenciadas na nova edição do PCDT de DPOC do Ministério da Saúde, que atualmente se encontra em processo de revisão.

A avaliação da eficácia e a segurança do glicopirrônio associado a indacaterol em inalador único em dose fixa extrapola o escopo deste parecer e, portanto, não foi realizada.

REFERÊNCIAS

1. Gartlehner G, Hansen R, Nissman D, Lohr K, Carey T. Criteria for Distinguishing Effectiveness From Efficacy Trials in Systematic Reviews. Technical Review 12 (Prepared by the RTI-International–University of North Carolina Evidence-Based Practice Center under Contract No 290-02-0016). Rockville, MD2016.
2. Palmer S, Torgerson D. Definitions of efficiency. *British Medical Journal*. 1999;318:1136.
3. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos. . 4a ed 2014
4. Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis - Davies Adeloye, Stephen Chua, Chinwei Lee, Catriona Basquill, Angeliki Papan, Evropi Theodoratou, Harish Nair, Danijela Gasevic, Devi Sridhar, Harry Campbell, Kit Yee Chan, Aziz Sheikh, Igor Rudan; Global Health Epidemiology Reference Group (GHERG) *J Glob Health* 2015;5:020415.
5. Menezes AM, Jardim JR, Pérez-Padilla R, Camelier A, Rosa F, Nascimento O, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease and associated factors: the PLATINO Study in São Paulo, Brazil. *Cad Saude Pública*. 2005;21(5):1565-73.
6. Gold Initiative for Chronic Pulmonar Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2019 report)
7. Lozano R, Nagani M, Foreman K, etal. Global and regional mortality from 235 causas of deathfor 20 age groups in 1990 and 2010:a systematic analysis for the Global Burden of Desease Study. *Lancet* 2012; 380: 2095-328.
8. Datasus. <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=02> Acesso em 16/08/2019.
9. PCDT – DPOC 2013. <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-doenca-pulmonar-obs-cronica-livro-2013.pdf>
10. Comissão Permanente de Farmácia e Terapêutica do Estado de Mato Grosso (CPFT-MT) Parecer Técnico n. 03/2018. Eficácia comparativa de antagonistas muscarínicos de longa duração no tratamento de doença pulmonar obstrutiva crônica – DPOC moderada a grave. <http://www.saude.mt.gov.br/cpft/arquivos/520/documentos> Acesso em 10/08/2019.

11. CATES - UFMG, SE 19/2016. Glicopirrônio para o tratamento de bronquite crônica simples. http://www.cates.org.br/content/_pdf/PUB_1492436112.pdf Acesso em 23/08/2019.
12. Aziz MIA, Tan LE, Wu DB, et al. Comparative efficacy of inhaled medications (ICS/LABA, LAMA, LAMA/LABA and SAMA) for COPD: a systematic review and network meta-analysis. *Int J ChronObstruct Pulm Dis* 2018; 13:3203-31.
13. Cope S, Donohue JF, Jansen JP, et al. Comparative efficacy of long-acting bronchodilators for COPD - a network meta-analysis. *Respiratory Research* 2013; 14:100
14. Frith PA, Thompson PJ, Ratnavadivel R, et al. Glycopyrronium once-daily significantly improves lung function and health status when combined with salmeterol/fluticasone in patients with COPD: the GLISTEN study, a randomized controlled trial. *Thorax* 2015; 70:519-27.
15. Reisner C, Pearle J, Kerwin EM, Rose ES, Darken P. Efficacy and safety of four doses of glycopyrrolate/formoterol fumarate delivered via a metered dose inhaler compared with the monocomponents in patients with moderate-to-severe COPD. *J ChronObstruct Pulm Dis* 2018; 13: 1965-77.

ANEXO 1

Quadro 3: Estratégia de busca para revisões sistemáticas e metanálises e ECR (24/07/2019).

Base	Estratégia	Localizados
Medline (via Pubmed)	glycopyrronium[Title/Abstract] OR glycopyrronium[All Fields] OR ("glycopyrrolate"[MeSH Terms] OR "glycopyrrolate"[All Fields]) OR seebri[All Fields] AND "pulmonary disease, chronic obstructive"[MeSH Terms]	107
The Cochrane Library	glycopyrronium in Title Abstract Keyword OR glycopyrrolate in All Text OR glycopyrronium in Title Abstract Keyword AND "chronic obstructive pulmonary disease" in Title Abstract Keyword - in Cochrane Reviews (Word variations have been searched)	20
CRD	((copd) AND (glycopyrrolate) OR (glycopyrronium)) and ((Systematic review:ZDT and Bibliographic:ZPS) OR (Systematic review:ZDT and Abstract:ZPS) OR (Economic evaluation:ZDT and Abstract:ZPS) OR Full publication record:ZDT) IN DARE, HTA	6
EMBASE	('glycopyrronium'/exp OR 'glycopyrronium' OR seebri) AND 'chronic obstructive lung disease' AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) AND ('meta analysis'/de OR 'meta analysis (topic)'/de OR 'network meta-analysis'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'systematic review'/de OR 'systematic review (topic)'/de)	158
Ciincial Trials.gov	glycopyrronium	0