

# Nota Técnica 23418

Data de criação: 10/12/2020 10:22:35

Data de conclusão: 10/12/2020 10:28:21

## Paciente

---

**Idade:**

70 anos

**Sexo:**

Masculino

**Cidade:**

Ilópolis/RS

## Dados do Processo

---

**Vara/Serventia:**

1ª Vara Federal de Lajeado

## Diagnóstico

---

**Diagnóstico:**

Bronquite crônica mucopurulenta.

**CID:**

J41.1 - Bronquite crônica mucopurulenta

**Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s):**

Laudo médico e laudos de exames laboratoriais, radiológicos (radiografia e tomografia de tórax) e de função pulmonar (espirometria).

## Descrição da Tecnologia

---

**Tipo da Tecnologia:**

Medicamento

**Princípio Ativo:**

BROMETO DE TIOTRÓPIO

**Via de administração:**

INALATÓRIA

**Posologia:**

Brometo de tiotrópio inalatório 2,5 mg/dose - 1 frasco. Inalar 1x ao dia.

**Uso contínuo?**

Sim

**Duração do tratamento:**

(Indeterminado)

**Registro na ANVISA?**

Sim

**Situação do registro:**

Ativo

**Indicação em conformidade com a aprovada no registro?**

Sim

**Oncológico?**

Não

**Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde para a situação clínica do demandante?**

Não

**O medicamento está disponível no SUS?**

Não

---

**Outras Tecnologias Disponíveis**

---

**Tecnologia:**

BROMETO DE TIOTRÓPIO

**Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar:**

Budesonida, beclometasona (corticoides inalatórios, ICS), prednisona, prednisolona e hidrocortisona (corticoides sistêmicos), fenoterol, salbutamol, formoterol (agonistas beta-adrenérgicos de curta e longa ação, SABA/LABA), brometo de ipratrópio (broncodilatador anticolinérgico de curta ação) e formoterol + budesonida (associação de LABA e ICS).

**Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar:**

Não existem genéricos e similares previstos na Lista de Preços de Medicamentos da ANVISA.

---

**Custo da Tecnologia**

---

**Tecnologia:**

BROMETO DE TIOTRÓPIO

**Laboratório:**

BOEHRINGER INGELHEIM DO BRASIL QUÍMICA E FARMACÊUTICA LTDA.

**Marca Comercial:**

Spiriva®

**Apresentação:**

BROMETO DE TIOTRÓPIO 2,5 MCG DOSE SOL INAL CT FR PLAS 4ML (60 DOSES) + RESPIMAT

**Preço de Fábrica:**

-

**Preço Máximo de Venda ao Governo:**

223,49

**Preço Máximo ao Consumidor:**

-

---

### **Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal**

---

**Tecnologia:**

BROMETO DE TIOTRÓPIO

**Dose Diária Recomendada:**

VER POSOLOGIA\*

**Preço Máximo de Venda ao Governo:**

-

**Preço Máximo ao Consumidor:**

-

**Fonte do custo da tecnologia:**

LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - ANVISA

---

### **Evidências e resultados esperados**

---

**Tecnologia:**

BROMETO DE TIOTRÓPIO

**Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:**

O brometo de tiotrópio é um antagonista colinérgico de longa duração, com atividade em múltiplos subtipos de receptores muscarínicos, por isso é também chamado de broncodilatador muscarínico de longa duração (LAMA). Exerce sua atividade broncodilatadora inibindo competitivamente a ligação de acetilcolina com os receptores muscarínicos de acetilcolina na musculatura lisa das vias aéreas (2,3).

O uso combinado de broncodilatadores de diferentes mecanismos de ação é uma estratégia terapêutica recomendada pela iniciativa GOLD aos casos classificados no grupo de risco D, como estratégia para controle da frequência e severidade das exacerbações da DPOC (2). A eficácia da terapia tripla tem sido comparada àquela da terapia dupla e monoterapia. Alguns resultados são reportados a seguir.

Uma recente revisão sistemática com metanálise avaliou a eficácia e segurança da associação de LABA + LAMA versus LAMA isolado ou LABA associado à corticosteróide inalatório (LABA + ICS) como tratamento da DPOC moderada a grave em adultos. Foram incluídos 23 ensaios clínicos, totalizando 20.185 pacientes. Para o desfecho volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) foi considerado que a mudança era clinicamente importante quando aferida

em mais de 100 mL após 12 semanas de uso da terapia. Quando comparados os grupos LABA + LAMA versus LAMA isolado, observou-se que mais indivíduos que fizeram uso da associação alcançaram o limiar mínimo (58%) em relação àqueles que utilizaram apenas LABA (44%) (Risco Relativo/RR 1,33; IC95% 1,20 a 1,46). O número necessário a tratar (NNT) para alcançar o benefício com LABA + LAMA foi calculado em 8, variando entre 6 e 9. A mesma relação foi observada quando comparado LABA + LAMA com LABA + ICS (RR 1,44; IC95% 1,33 a 1,56), nesta comparação o NNT foi de 6 (IC95% 5 a 7) (5). Cabe ressaltar que o desfecho aqui avaliado foi uma variável da espirometria, que não necessariamente está relacionada com melhora em qualidade de vida ou redução de desfechos clínicos (exacerbações e internações, por exemplo).

Esta mesma revisão sistemática avaliou o desfecho dispneia pelo escore TDI (Transitional Dyspnea Index) e observou-se diferença de 0,5 e 0,29 pontos no escore quando comparado LABA + LAMA ao LAMA isolado às 12 (P<0,001) e 24 semanas (P<0,001) de tratamento, respectivamente. Se considerado que a diferença mínima para representar resposta clínica foi considerada como o aumento de 1 ponto no escore, a comparação entre os mesmos grupos mostra um risco relativo de 1,12 com intervalo de confiança marginal (IC95% 1,06 - 1,18) e NNT de 19 com intervalo amplo (IC95% 12 - 36), requerendo cautela na sua interpretação. Na comparação de LABA + LAMA versus LABA + ICS, para o desfecho dispneia, não foi encontrada diferença estatística. Para o desfecho número de exacerbações moderadas a graves, embora tenha sido observado benefício do LABA + LAMA versus LABA + ICS (RR 0,82; IC95% 0,75 - 0,91) os autores apontam para a grande heterogeneidade (I<sup>2</sup>=74%) dos estudos incluídos na metanálise, requerendo cuidado na sua interpretação. Quanto à segurança, não foi observada diferença na incidência de eventos adversos ou eventos adversos graves entre LABA + LAMA versus LAMA isolado (RR 1; IC95% 0,98 - 1,02 para eventos adversos e RR 1,01; IC95% 0,88 - 1,15 para eventos adversos graves) (5). Dessa forma, quando avaliados desfechos clínicos, o uso da associação LABA + LAMA versus LABA + ICS não parece trazer benefícios de maneira inequívoca (4).

Em uma segunda revisão sistemática com metanálise em rede, Kew e colaboradores compararam o uso de três terapias inalatórias de longa duração (agonistas beta-adrenérgicos, anticolinérgicos e corticosteróides) no tratamento de pacientes com DPOC. Foram incluídos 71 ensaios clínicos randomizados, totalizando 73.062 pacientes. Quando avaliada a efetividade do tratamento comparado com placebo por um escore de sintomas, o tratamento com melhor ranqueamento foi a combinação de agonista beta adrenérgico e corticosteróide, seguido pelos antimuscarínicos e pelos agonistas beta adrenérgicos isolados. Quando os medicamentos foram comparados entre si, novamente a combinação de agonista beta adrenérgico com corticosteróide foi o tratamento com melhor ranqueamento (6).

Em 2018, Sliwka e colaboradores publicaram, na base de dados da Cochrane Library, uma revisão sistemática com o objetivo de comparar os efeitos do brometo de tiotrópio com a combinação agonista beta-adrenérgico de longa ação e corticoide inalatório (disponível no SUS). Foram incluídos 2 ensaios clínicos randomizados, com 880 pacientes. Ambos os estudos duraram 12 semanas. Em relação aos desfechos, a mortalidade não apresentou diferença quando os pacientes da combinação foram comparados com o uso do brometo de tiotrópio (OR 0,20 IC95% 0,02 a 1,73). Da mesma forma não houve diferença em relação às exacerbações da DPOC (OR 0,72 IC95% 0,35 a 1,50) e incidência de pneumonia (OR 6,12 IC95% 0,73 a 51,2). Também não foi observada diferenças em escalas de sintomas, internações hospitalares, desempenho em testes de função pulmonar e uso de medicamentos de resgate (7).

Uma segunda comparação interessante é do brometo de tiotrópio com os agonistas adrenérgicos de longa duração (disponíveis no SUS). Essa comparação também já foi alvo de

uma metanálise, que incluiu sete ensaios clínicos randomizados, totalizando 12.223 participantes com DPOC. Eles compararam o tiotrópio com salmeterol (quatro estudos, 8.936 participantes), formoterol (um estudo, 431 participantes) e indacaterol (dois estudos, 2.856 participantes). As análises de subgrupos com base no tipo de agonista adrenérgico de longa duração encontraram diferenças estatisticamente significativas entre os efeitos na qualidade de vida, dependendo se o tiotrópio foi comparado com salmeterol, formoterol ou indacaterol, não havendo diferença quando o tiotrópio foi comparado como formoterol (medicamento disponível no SUS). O tiotrópio reduziu o número de participantes com uma ou mais exacerbações em comparação com os agonistas adrenérgicos de longa duração (OR 0,86 IC95% 0,79 a 0,93). Não houve diferença estatística na mortalidade observada entre os grupos de tratamento. Houve uma menor taxa de eventos adversos graves não fatais registrados com tiotrópio em comparação com os agonistas adrenérgicos de longa duração (OR 0,88 IC95% 0,78 a 0,99) (8).

**Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:**

Ver benefícios no item anterior.

**Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante:**

Desfavorável

---

## Conclusão

**Conclusão Justificada:**

Não favorável

**Conclusão:**

O brometo de tiotrópio quando comparado com terapias disponíveis no SUS (em especial a combinação de agonistas adrenérgicos de longa ação + corticoesteróides inalatórios) não apresenta evidência de ser mais eficaz em tratar sintomas, prevenir mortalidade ou mesmo internações hospitalares, mesmo quando comparado enquanto terapia tripla, associado à alternativa disponível na rede pública. Por fim, este medicamento foi avaliado pela CONITEC em 2013, com decisão pela não incorporação e desde aquela data novas revisões sistemáticas foram publicadas sem dados que alteraram substancialmente este cenário.

**Há evidências científicas?**

Sim

**Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM?**

Não

**Referências bibliográficas:**

1. King Han M, dransfield MT, Martinez FJ. Chronic obstructive pulmonary disease: Definition, clinical manifestations, diagnosis, and staging [Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 25 Mar 2020 [citado em 26 de outubro de 2020] Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/chronic-obstructive-pulmonary-disease-definition-clinical-manifestations-diagnosis-and-staging?search=enfisema&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H263049416](https://www.uptodate.com/contents/chronic-obstructive-pulmonary-disease-definition-clinical-manifestations-diagnosis-and-staging?search=enfisema&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H263049416)
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). 2020 Gold Reports [Internet] GOLD 2020 [citado em 26 de outubro de 2020]. Disponível em: <https://goldcopd.org/gold->

reports/

3. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Brometo de tiotrópio para tratamento da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. Agosto de 2013. Disponível em <http://conitec.gov.br/images/Incorporados/Brometo Tiotropio-DPOC-final.pdf>
4. BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Doença pulmonar obstrutiva crônica. Disponível em <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-doenca-pulmonar-obs-cronica-livro-2013.pdf>
5. Rodrigo, G. J., Price, D., Anzueto, A., Singh, D., Altman, P., Bader, G. Kostikas, K. (2017). LABA/LAMA combinations versus LAMA monotherapy or LABA/ICS in COPD: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, Volume 12, 907–922. doi:10.2147/copd.s130482.
6. Kew KM, Dias S, Cates CJ. Long-acting inhaled therapy (beta-agonists, anticholinergics and steroids) for COPD: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Mar 26;(3):CD010844.
7. Sliwka A, Jankowski M, Gross-Sondej I, Storman M, Nowobilski R, Bala MM. Once-daily long-acting beta<sub>2</sub>-agonists/inhaled corticosteroids combined inhalers versus inhaled long-acting muscarinic antagonists for people with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Aug 24;8:CD012355.
8. Chong J, Karner C, Poole P. Tiotropium versus long-acting beta-agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Sep 12;(9):CD009157.
9. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management NICE guideline [NG115]. Published date: December 2018. Last updated: July 2019. Disponível em <https://www.nice.org.uk/guidance/ng115/chapter/Recommendations#managing-stable-copd>
- 10 .Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH). Tiotropium bromide. Last Updated: May 23, 2018. Disponível em <https://www.cadth.ca/tiotropium-bromide>.

**NATS/NAT-Jus Responsável:**

NAT-jus/JFRS

**Instituição Responsável:**

TelessaúdeRS-UFRGS

**Nota técnica elaborada com apoio de tutoria?**

Não

**Outras Informações:**

A parte autora apresenta laudos médicos que informam ser portador de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC). Além disso, apresenta laudos que confirmam esse diagnóstico, bem como espirometria que demonstra distúrbio ventilatório obstrutivo grave. Em contato com o médico assistente, foi ainda informado que o paciente apresenta cerca de 7 a 8 exacerbações com necessidade de hospitalização por ano e tem limitações para atividades básicas de vida em função da DPOC. De acordo com essas informações, podemos classificar o paciente Grupo D ( $\geq 2$  exacerbações por ano, ou uma ou mais exacerbações com necessidade de hospitalização), de acordo com o Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), visto apresentar dispneia (nMRC-3) e múltiplas exacerbações, mesmo mantendo terapia medicamentosa contínua com broncodilatador beta-agonista de longa ação (LABA) associado à corticosteróide inalatório (CI). Frente a este quadro, pleiteia acesso ao brometo de tiotrópio, um broncodilatador antimuscarínico de longa duração (LAMA) e medicamento

antileucotrieno (montelucaste). Além disso, apresenta hipertensão arterial crônica (tratada com hidroclorotiazida e losartana), dislipidemia (tratada com sinvastatina), gastrite crônica (tratada com omeprazol) e artrose.

A DPOC caracteriza-se por sinais e sintomas respiratórios associados à obstrução crônica das vias aéreas inferiores, geralmente em decorrência de exposição inalatória prolongada a material particulado ou gases irritantes, sendo o tabagismo sua principal causa. O substrato fisiopatológico da DPOC envolve bronquite crônica e enfisema pulmonar, os quais geralmente ocorrem de forma simultânea, com variáveis graus de comprometimento relativo em um mesmo indivíduo. Como consequência clínica há persistência de sintomas respiratórios e limitação ao fluxo de ar. É diagnosticado mediante a combinação de critérios clínicos e funcionais, obtidos por anamnese, exame físico e exames de função pulmonar (espirometria). Os principais achados clínicos relacionados à DPOC são tosse, chiado ao respirar (sibilância) e falta de ar (dispneia), além da presença de fatores de risco, a exemplo idade superior a 40 anos e tabagismo (1,2).

Diversas classificações da DPOC por gravidade podem ser utilizadas na avaliação dos pacientes e indicação dos diversos tratamentos. A classificação do GOLD recomenda que a gravidade da doença seja estratificada utilizando-se, além do grau de obstrução, o perfil de sintomas e a frequência das exacerbações, com vistas à avaliação não somente do impacto da doença na qualidade de vida, mas também do risco futuro de exacerbações (2). Conforme afirmado pela médica assistente, o paciente encontra-se em GOLD D, o que significa que o paciente apresenta sintomas importantes e tem alto risco para exacerbações (2).

O objetivo do tratamento da DPOC é a melhora da qualidade de vida, obtida pelo controle dos sintomas, e melhora ou estabilização da função pulmonar. As opções farmacológicas de tratamento incluem, majoritariamente, o uso de medicamentos com efeito broncodilatador e anti-inflamatório, que podem ser administrados de maneira isolada ou associada, a depender da frequência e gravidade dos sintomas apresentados pelo indivíduo (2,3). Inicia-se, preferencialmente, com monoterapia, manejando-se a dose e a frequência do uso conforme a resposta do paciente ao tratamento. Quando a monoterapia não é suficiente para o manejo dos sintomas, opta-se pelo tratamento associado, ou seja, uso de broncodilatadores associados entre si ou associados à corticosteróides inalatórios, podendo progredir para terapia tripla, quando são utilizados broncodilatadores com diferentes mecanismos de ação concomitantemente ao uso de corticoesteróides (2).