

# Nota Técnica 26283

Data de criação: 04/02/2021 09:56:17

Data de conclusão: 04/02/2021 10:01:14

## Paciente

---

**Idade:**

76 anos

**Sexo:**

Masculino

**Cidade:**

Caxias do Sul/RS

## Dados do Processo

---

**Vara/Serventia:**

3ª Vara Federal de Caxias do Sul

## Diagnóstico

---

**Diagnóstico:**

Outras formas especificadas de doença pulmonar obstrutiva crônica.

**CID:**

J44.8 - Outras formas especificadas de doença pulmonar obstrutiva crônica

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

Laudo Médico.

## Descrição da Tecnologia

---

**Tipo da Tecnologia:**

Medicamento

**Princípio Ativo:**

BROMETO DE TIOTRÓPIO

**Via de administração:**

INALATÓRIA

**Posologia:**

Brometo de tiotrópio 2,5mcg/dose. Duas inalações 1 vez por dia (manhã) 60 doses por mês.

**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).

Uma comparação interessante é entre brometo de tiotrópio (solicitado nos autos) com o brometo de ipratrópio (disponível no SUS), ambos antagonistas dos receptores muscarínicos, um de ação prolongada e outro de ação rápida. Em 2015, Cheyne e colaboradores publicaram, na base de dados da Cochrane Library, uma revisão sistemática com este objetivo. Foram incluídos dois ensaios clínicos randomizados que avaliaram os tratamentos por 12 semanas, totalizando 1.073 participantes. Os resultados demonstraram que o tratamento com brometo de tiotrópio, quando comparado ao ipratrópio, foi associado a melhora na função pulmonar, medida na espirometria. Em relação aos desfechos clínicos relacionados a DPOC, o brometo de tiotrópio foi associado a menor número de exacerbações (odds ratio (OR) 0,56; intervalo de confiança de 95% (IC95%) 0,31 a 0,99) e menor número de internações hospitalares (OR 0,34

IC95% 0,15 a 0,70). Não houve diferença em relação a mortalidade (OR 1,39 IC95% 0,44 a 4,39) e os pacientes em uso de tiotrópio apresentaram menos efeitos adversos não fatais (OR 0,5 IC95% 0,34 a 0,73) (4).

Uma segunda comparação interessante é do brometo de ipratrópio 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) (5).

Em uma terceira revisão sistemática com metanálise em rede, Kew e colaboradores compararam o uso das três terapias inalatórias de longa duração (agonistas adrenérgicos, antimuscarínicos 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 (solicitado nos autos) com a combinação agonista 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), 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. É importante ressaltar que essas observações são advindas de somente dois ensaios clínicos, com baixa qualidade de evidência, lançando incertezas em relação a estes resultados (7). Ainda assim, não é possível afirmar que o uso do brometo de tiotrópio seja superior a combinação de agonista adrenérgico de longa ação e corticoide inalatório.

O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) do sistema de saúde britânico recomenda o tratamento inicial dos pacientes com DPOC com broncodilatadores de curta duração (agonistas adrenérgicos ou antimuscarínicos), com objetivo de melhora dos sintomas. Se esta terapia não é efetiva, a recomendação é de usar terapia combinada com agonistas adrenérgicos de longa ação + antimuscarínicos de longa ação ou agonistas adrenérgicos de longa ação + corticoesteróides inalatórios. Esta escolha é feita baseada na presença ou não de características sugerindo capacidade de resposta a corticoesteróides. Não há uma recomendação específica acerca do brometo de tiotrópio neste guideline (8).

No que se refere à segurança, em específico, relacionada aos eventos cardiovasculares, citamos outras metanálises com este propósito, como a de Singh e colaboradores, onde se observa que, apesar de os anticolinérgicos inalatórios aumentarem o risco de morte cardiovascular em relação ao placebo, quando os medicamentos tiotrópio e ipratrópio foram avaliados separadamente, esse aumento do risco permaneceu o mesmo (9). Em outra metanálise realizada por Rodrigo e colaboradores, o que se observou foi um risco aumentado de morte cardiovascular com o uso do tiotrópio, se comparado ao uso da associação de salmeterol e fluticasona, disponível na rede pública (10).

**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. Ainda, em termos de segurança relacionada à eventos cardiovasculares, além de não ter sido observada diferença entre esta tecnologia e aquelas disponíveis no sistema público, há sugestão de que o tiotrópio aumente o risco de morte cardiovascular. 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 02 de dezembro 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 02 de dezembro 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> 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>

4 Cheyne L, Irvin-Sellers MJ, White J. Tiotropium versus ipratropium bromide for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Sep 22;(9):CD009552.

5 - 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.

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 - 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>

9 SINGH, S.; LOKE, Y. K.; FURBERG, C. D. Inhaled anticholinergics and risk of major adverse cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, v. 300, n. 12, p. 1439-50, Sep 2008.

10 RODRIGO, G. J. et al. Tiotropium and risk for fatal and nonfatal cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review with meta-analysis. *Respir Med*, v. 103, n. 10, p. 1421-9, Oct 2009.

11 .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, o laudo cita resultado de espirometria que demonstra distúrbio ventilatório obstrutivo grave e que o paciente é ex-tabagista e apresenta dispnéia aos pequenos esforços, que refletem em exacerbações, e tem limitações para atividades básicas de vida em função da DPOC. Em contato telefônico fomos informados que as exacerbações levaram à mais de uma hospitalização nos últimos 12 meses. 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). Além da DPOC, apresenta cardiopatia isquêmica com cirurgia de revascularização miocárdica. Frente a este quadro, pleiteia acesso ao brometo

de tiotrópio, um broncodilatador antimuscarínico de longa duração (LAMA).

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).