

Nota Técnica 90533

Data de conclusão: 17/08/2022 15:51:29

Paciente

Idade: 64 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Santa Maria/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 3ª Vara Federal de Santa Maria

Tecnologia 90533

CID: J47 - Bronquectasia

Diagnóstico: Bronquiectasia

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: FUMARATO DE FORMOTEROL DI-HIDRATADO + BUDESONIDA

Princípio Ativo: BUDESONIDA + FUMARATO DE FORMOTEROL DIIDRATADO

Via de administração: INALAÇÃO

Posologia: formoterol 12mcg + budesonida 400mcg, usar 1 cápsula inalatória ao dia

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: BUDESONIDA + FUMARATO DE FORMOTEROL DIIDRATADO

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: broncodilatadores de curta ação (salbutamol e ipratrópio). Enquanto o fármaco pleiteado trata-se de um broncodilatador de longa ação

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: Vide a tabela CMED

Custo da Tecnologia

Tecnologia: BUDESONIDA + FUMARATO DE FORMOTEROL DIIDRATADO

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 29,03

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: BUDESONIDA + FUMARATO DE FORMOTEROL DIIDRATADO

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: BUDESONIDA + FUMARATO DE FORMOTEROL DIIDRATADO

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O fumarato de formoterol é um medicamento de ação broncodilatadora que é da classe dos beta agonistas de longa duração. Age inibindo a expressão da acetilcolina no músculo liso das vias aéreas, relaxando o tônus deste músculo e aliviando a obstrução brônquica, permitindo melhor fluxo de ar (6,7). Os broncodilatadores também atuam nas vias aéreas periféricas, diminuindo o aprisionamento de ar, reduzindo assim os volumes pulmonares e conseqüentemente a hiperinsuflação, melhorando o esvaziamento pulmonar no desempenho dos exercícios, por exemplo (8).

O uso de broncodilatadores beta agonistas no tratamento da bronquiectasia é controverso, e estudos que tenham investigado o tema são escassos. Enquanto os mecanismos de broncoconstrição envolvidos na asma e DPOC incluem mediação neuronal, caracterizada pela participação vagal e ação do sistema nervoso parassimpático com alta expressão de acetilcolina neuronal, esta última justificando o uso de broncodilatadores como o formoterol para seu tratamento, os mecanismos responsáveis pela obstrução das vias aéreas na bronquiectasia ainda não são bem compreendidos (8-10). De fato, não há investigação consistente que tenha demonstrado expressão de acetilcolina nestes tecidos, condição que justificaria o uso de broncodilatadores na condição (8). É discutido o quanto as características inflamatórias da condição, como o edema da mucosa, e a hiperplasia glandular desempenham um papel crítico na obstrução das vias aéreas observada em bronquiectasias (9,10).

Uma recente revisão sistemática teve como objetivo analisar a eficácia de broncodilatadores de curta ou longa ação, associados ou não à corticosteróides inalatórios, em pacientes adultos com bronquiectasia de qualquer etiologia que não fibrose cística (8). Foi realizada busca abrangente da literatura, considerando estudos publicados até o mês de julho de 2021. Foi recuperado apenas um ensaio clínico randomizado (ECR) (11), e um estudo longitudinal (12). O ECR randomizou 40 pacientes com bronquiectasia (definida pelo parâmetro espirométrico VEF1/CVF menor ou igual a 70%), sem asma ou DPOC comórbidas, para receber formoterol associado à budesonida ou apenas budesonida em alta dose (1600mcg). O seguimento foi de 12 meses e aqueles pacientes que receberam a terapia combinada apresentaram menos dispneia ($P=0,001$), fizeram menos uso de broncodilatadores de resgate e tiveram mais dias sem tosse ($P=0,02$) e melhor qualidade de vida relacionada à saúde, quando comparado com o grupo que recebeu budesonida, apenas. No entanto, a função pulmonar, a frequência de exacerbações e características infecciosas (patógeno responsável pela infecção) não foram diferentes entre os dois grupos. Além disso, o uso prolongado de budesonida em altas doses foi associado com catarata e osteoporose (11). Já o estudo longitudinal tratou-se de estudo prospectivo que recrutou 129 pacientes consecutivos com bronquiectasia clinicamente estável com sintomas de tosse crônica, produção de escarro e/ou hemoptise (expectoração com sangue). Os pacientes foram acompanhados por 12 meses, 101 pacientes terminaram o estudo. Todos os pacientes foram submetidos a exame de espirometria ao recrutamento, que foi realizado sem que o paciente tivesse feito uso de broncodilatador, e repetido após o uso do mesmo apenas naqueles pacientes que apresentaram VEF1 inferior à 80% no primeiro exame. A resposta positiva ao broncodilatador foi considerada se VEF1 aumentasse em mais de 12%. Dos 65 pacientes que foram submetidos à espirometria pós uso de broncodilatador, 59 não

tiveram resposta. Os 9 pacientes que tiveram resposta ao broncodilatador apresentaram complicações infecciosas mais graves e mais frequentes por *P. aeruginosa*. Além disso, tinham pior VEF1 basal, embora não tenham demonstrado declínio mais acelerado de VEF1 durante o seguimento, em relação àqueles que não responderam ao broncodilatador. Ainda, é importante salientar que os pacientes com resposta ao uso de broncodilatadores fizeram uso de terapias de suporte, como corticoesteróides inalatórios e mucolíticos, em maior extensão (12).

Destacamos que os estudos supracitados incluíram uma quantidade pequena de pacientes, comprometendo a extrapolação dos seus achados. Além disso, delineamentos observacionais, não comparados, são limitados no que se refere à atribuição de causalidade.

Não foram recuperados outros estudos que tenham sido publicados desde julho de 2021 até maio de 2022, e que considerassem as características de população, intervenção e desfecho daqueles citados pela revisão sistemática acima.

Em consulta à tabela CMED e aos dados informados pelo prescritor foi construída a tabela acima estimando o custo para tratamento de um ano.

Não foi encontrada análise de custo-efetividade considerando a tecnologia pleiteada para a condição em tela.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: indeterminado, há evidência de baixa qualidade metodológica indicando benefício clínico, além de controvérsias quanto ao emprego dos broncodilatadores em pacientes com bronquiectasia que não apresentam diagnóstico associado de asma e/ou DPOC.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: BUDESONIDA + FUMARATO DE FORMOTEROL DIIDRATADO

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: A evidência acerca do uso de broncodilatadores no manejo da bronquiectasia é escassa e, quando presente, de má qualidade metodológica. Ademais, os mecanismos pelos quais se observa broncoconstrição na bronquiectasia não são completamente elucidados, tornando controverso o uso deste tipo de medicamento em pacientes com o referido diagnóstico sem que apresentem diagnóstico associado de asma e/ou DPOC.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas:

1. MOREIRA, José da Silva et al . Bronquiectasias: aspectos diagnósticos e terapêuticos Estudo de 170 pacientes. J. Pneumologia, São Paulo , v. 29, n. 5, p. 258-263, Oct. 2003 . Available from <http://old.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-35862003000500003&lng=en&nrm=iso>. access on 26 May 2022. <https://doi.org/10.1590/S0102-35862003000500003>.
2. Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ, Aliberti S, Marshall SE, Loebinger MR,

- Murris M, Cantón R, Torres A, Dimakou K, De Soyza A, Hill AT, Haworth CS, Vendrell M, Ringshausen FC, Subotic D, Wilson R, Vilaró J, Stallberg B, Welte T, Rohde G, Blasi F, Elborn S, Almagro M, Timothy A, Ruddy T, Tonia T, Rigau D, Chalmers JD. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. *Eur Respir J*. 2017 Sep 9;50(3):1700629. doi: 10.1183/13993003.00629-2017. PMID: 28889110.
3. Welsh EJ, Evans DJ, Fowler SJ, Spencer S. Interventions for bronchiectasis: an overview of Cochrane systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jul 14;2015(7):CD010337. doi: 10.1002/14651858.CD010337.pub2. PMID: 26171905; PMCID: PMC7086475.
 4. Pereira, Mônica Corso et al. Brazilian consensus on non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* [online]. 2019, v. 45, n. 04 [Acessado 25 Maio 2022], e20190122. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/1806-3713/e20190122>>. Epub 12 Ago 2019. ISSN 1806-3756. <https://doi.org/10.1590/1806-3713/e20190122>.
 5. Welsh EJ, Evans DJ, Fowler SJ, Spencer S. Interventions for bronchiectasis: an overview of Cochrane systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jul 14;2015(7):CD010337. doi: 10.1002/14651858.CD010337.pub2. PMID: 26171905; PMCID: PMC7086475.
 6. Ministério da Saúde. Protocolo clínico e Diretrizes Terapêuticas da Asma. 2021. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/20210830_PCDT_Asma_PT14.pdf
 7. Ministério da Saúde. Protocolo clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. 2021. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/20211123_PORTAL_Portaria_Conjunta_19_PCDT_DPOC.pdf
 8. Martínez-García, M.Á., Oscullo, G., García-Ortega, A. et al. Rationale and Clinical Use of Bronchodilators in Adults with Bronchiectasis. *Drugs* 82, 1–13 (2022). <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01646-3>
 9. Hassan JA, Saadiah S, Roslan H, Zainudin BM. Bronchodilator response to inhaled beta-2 agonist and anticholinergic drugs in patients with bronchiectasis. *Respirology*. 1999;4(4):423–6.
 10. de Koning GM, Kamphuis LSJ, Hoek RAS, Bakker M, Aerts JGJV, Van Der Eerden MM. Airway hyperresponsiveness in bronchiectasis. *Eur Respir J*. 2019;54:OA4944.
 11. Martínez-García MÁ, Soler-Cataluña JJ, Catalán-Serra P, Román- Sánchez P, Tordera MP. Clinical efficacy and safety of budesonide- formoterol in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Chest*. 2012;141(2):461–8.
 12. Guan WJ, Gao YH, Xu G, Li HM, Yuan JJ, Zheng JP, Chen RC, Zhong NS. Bronchodilator response in adults with bronchiectasis: correlation with clinical parameters and prognostic implications. *J Thorac Dis*. 2016 Jan;8(1):14-23. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2016.01.05. PMID: 26904207; PMCID: PMC4740118.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudo médico (Evento 1, ATESTMED12, Página 1) atestando diagnóstico de bronquiectasias enquanto sequela de doença granulomatosa crônica, e laudos de exames de raio-x de tórax, datados de 2016 e 2017, evidenciando espessamento das paredes brônquicas, alterações fibrorresiduais nos ápices pulmonares, seios costofrênicos livres e mediastino sem alterações (Evento 18, COMP3 e COMP4). Frente ao quadro foi prescrito uso de formoterol associado à budesonida por médico pneumologista. Uma vez que a budesonida encontra-se incluída na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), integrando o Componente Básico de Assistência Farmacêutica (CBAF), cuja responsabilidade executiva de aquisição e fornecimento é dos municípios, conforme disposto pela Portaria do Ministério de Saúde nº 1555/2013, esta nota técnica versará sobre o uso de broncodilatadores para o tratamento da bronquiectasia.

A bronquiectasia é definida com uma dilatação anormal e distorção irreversível dos brônquios, em decorrência da destruição dos componentes elástico e muscular de sua parede. Pode ser congênita ou adquirida. Trata-se de uma resposta à associação de agressões infecciosas e deficiência na depuração das secreções brônquicas resultante das mesmas para que se constitua uma bronquiectasia (1). Tais situações, associadas à resposta imune insuficiente do hospedeiro, promovem a perpetuação do processo inflamatório local, com posterior destruição da parede brônquica (1,2). O principal sintoma associados à condição é a tosse, frequentemente associada à expectoração mucopurulenta, e a dispneia. A evolução da doença é crônica, intercalada por períodos de acentuação dos sintomas, com necessidade de uso frequente de antibióticos. Casos graves podem requerer tratamento cirúrgico (3,4).

O objetivo do tratamento da bronquiectasia é o controle das complicações infecciosas, pelo uso de anti-infecciosos, e alívio sintomático, a partir do uso de corticoesteróides, mucolíticos e expectorantes. O uso de broncodilatadores na bronquiectasia é controverso, restando recomendado, especificamente, aos pacientes que apresentam hipertrofia do músculo liso brônquico, hiperreatividade, ou ambos, além daqueles que têm asma ou doença pulmonar obstrutiva como comorbidades (4,5).