

## **BUDESONIDA, BECLOMETASONA, FENOTEROL, SALBUTAMOL, FORMOTEROL E SALMETEROL PARA O TRATAMENTO DA DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA (DPOC)**

**Demandante:** Departamento de Atenção Especializada/Secretaria de Atenção à Saúde  
– DAE/SAS/MS

### **Apresentação**

Algumas propostas de incorporação tecnológica no SUS são avaliadas pela CONITEC de forma simplificada, não sendo submetidas à consulta pública e/ou audiência pública. São propostas de relevante interesse público que tratam de ampliação de uso de tecnologias, nova apresentação de medicamentos ou incorporação de medicamentos com tradicionalidade de uso. Todas essas demandas envolvem tecnologias de baixo custo e baixo impacto orçamentário para o SUS e estão relacionadas à elaboração ou revisão de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas (PCDT).

### **A Doença**

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) caracteriza-se por sinais e sintomas respiratórios associados à limitação da capacidade ventilatória, sendo geralmente causada por exposição inalatória crônica a material particulado, principalmente decorrente de tabagismo. No Brasil, tem sido a quinta maior causa de internação no sistema público, com 200 mil hospitalizações ao ano e gasto anual aproximado de 72 milhões de reais. (1,2,3)

No Brasil, estima-se que entre 3 e 7 milhões de brasileiros tenham DPOC. Segundo dados do DATASUS, a DPOC gerou no ano de 2010, no Sistema Nacional de Saúde Pública, 141.994 hospitalizações que levaram a 778.428 dias de internação. O custo total dessas internações foi de R \$ 92.434.415,51 e 7.937 mortes diretamente relacionadas com a DPOC. Segundo a Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT), a prevalência de DPOC no Brasil é de 15,8% em adultos acima de 40 anos(1).

### **Broncodilatadores de curta ação – salbutamol e fenoterol**

Broncodilatadores inalatórios constituem a base do tratamento sintomático da DPOC, promovendo alívio da dispneia e melhorando a capacidade para o exercício. São os medicamentos de escolha para o manejo sintomático de portadores da doença em todos os estádios. (1,4-6)

Quando administrados por aerossol, os broncodilatadores  $\beta$ 2-adrenérgicos de ação curta levam à broncodilatação de início rápido, em 1-5 min, e o efeito terapêutico entre 2-4 horas. São usados sob demanda nos casos de DPOC leve com sintomas intermitentes, e em esquema fixo em pacientes com sintomas freqüentes, diários ou contínuos. Podem ser usados em esquema “se necessário” em associação com broncodilatadores de longa ação. A falta de resposta espirométrica aguda ao broncodilatador não exclui um possível benefício em longo prazo. (7-9)

Efeitos adversos comuns destes medicamentos incluem tremores, cefaleia, taquicardia; incomuns: palpitações, câimbras, irritação na boca e garganta. Pode haver piora transitória da oxigenação arterial após administração em exacerbações moderadas ou graves; raro: hipocalcemia. Muito raramente, podem ocorrer arritmias cardíacas, incluindo fibrilação atrial, taquicardia supraventricular e extra-sístoles, broncoespasmo paradoxal, angioedema, urticária ou outras reações de hipersensibilidade. O medicamento deve ser administrado com cautela em portadores de hipertireoidismo não controlado, hipertensão arterial sistêmica, cardiopatia isquêmica e em pacientes predispostos à hipocalcemia. Não é recomendado uso por mulheres amamentando. A dose total diária de broncodilatadores deve ser observada para minimizar risco de toxicidade. (1,4-6).

### **Broncodilatadores de longa ação (B2LA) – salmeterol e formoterol**

Portadores de DPOC em estágio avançado (III e IV) frequentemente persistem sintomáticos e com limitação funcional significativa, apesar do uso de broncodilatadores de curta ação em esquema fixo. Salmeterol e formoterol são administrados por via inalatória e levam à broncodilatação através dos mesmos mecanismos dos agonistas adrenérgicos de curta ação, com a diferença de que a broncodilatação dura por até 12 horas. O salmeterol é o mais seletivo de todos os agonistas  $\beta_2$ , tendo menor atividade sobre os receptores  $\beta_1$  cardíacos em relação ao formoterol. Por outro lado, o início de ação ocorre após 20 minutos, de forma que o salmeterol não é recomendado para tratar dispneia aguda. Potenciais benefícios dos B2LA incluem redução de sintomas e melhora na qualidade de vida, talvez relacionados à melhora da adesão ao tratamento. (9-11)

Os efeitos adversos já relatados para salmeterol são: comuns (entre 1% a 10% dos casos) – tremor, cefaleia, palpitações e câimbras; incomuns – *rash*, taquicardia; muito raros – reações anafiláticas, hiperglicemia, artralgias, arritmias cardíacas (incluindo fibrilação atrial), taquicardia ventricular e extra-sístoles, irritação orofaríngea e broncoespasmo paradoxal. Tremor e cefaleia tendem a ser transitórios e melhorar com a continuidade do tratamento. Tremor e taquicardia são mais comuns com doses superiores a 100 mcg/dia. Hipocalemia não é comum após administração de até 50 mcg.

Os efeitos adversos já relatados para o formoterol são: comuns (entre 1% a 10% dos casos) – tremor, cefaleia, palpitações e câimbras; incomuns – broncoespasmo, irritação da garganta, taquicardia, edema periférico, tontura, alteração de paladar, distúrbios psiquiátricos; muito raros – reações de hipersensibilidade, náusea, hiperglicemia, artralgias, arritmias cardíacas (incluindo fibrilação atrial), taquicardia ventricular e extra-sístoles. Hipocalemia pode ocorrer com 24 mcg de formoterol, mas não é esperada com doses de 12 mcg. Deve-se atentar para potencialização de efeito quando broncodilatadores de curta ação beta-adrenérgicos são usados concomitantemente. Recomenda-se cuidado especial e monitorização em casos graves, devido ao risco de agravamento por terapêuticas concomitantes, como corticosteróides e diuréticos. O medicamento deve ser administrado com cautela em portadores de hipertireoidismo não controlado, hipertensão arterial sistêmica, cardiopatia isquêmica e em pacientes predispostos à hipocalemia. Não é recomendado uso por mulheres amamentando. (4,5,15)

**Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) - Relatório nº 30**

**Corticosteróides inalatórios – budesonida e beclometasona**

Tratamento com corticoide inalatório em portadores de DPOC moderada e grave levou à pequena redução nas exacerbações em estudos clínicos em comparação a placebo. O benefício é de baixa magnitude e possivelmente transitório, sendo que portadores de DPOC com VEF1 (volume expiratório forçado) inferior a 50% do previsto e com mais de duas exacerbações ao ano apresentaram os maiores benefícios. O benefício dos corticóides inalatórios é considerado um efeito de classe, não havendo diferenças de eficácia entre os representantes. As diferenças são basicamente farmacocinéticas, e maior potência não se traduz em maior eficácia clínica. (12-14)

Efeitos adversos locais (orofaringe) são principalmente disfonia, candidíase oral e tosse, e no caso de administração por sprays são minimizados pelo uso de aerocâmaras. Efeitos adversos sistêmicos: supressão do eixo hipófise-supra-renal, hiperglicemia, estrias, púrpura, acne, catarata. Há relatos de hipertensão arterial sistêmica e retardo de crescimento em crianças. O risco de efeitos adversos sistêmicos aumenta com a dose e o tempo de uso. Com doses de beclometasona ou budesonida inferiores a 800 mcg/dia praticamente não há alteração no nível de cortisol plasmático matinal, ou na excreção urinária de cortisol livre. Corticóides inalatórios em dose alta estão associados a aumento do risco de pneumonia. O uso crônico de doses superiores ao equivalente a 1.000-1.500 mcg/dia de budesonida pode estar associado a aumento do risco para osteoporose e fraturas. Deve-se usar com cautela em pacientes com tuberculose pulmonar não tratada. (16-23)

**Recomendação da CONITEC**

Diante do exposto, os membros da CONITEC presentes na 1ª reunião extraordinária do plenário do dia 04/07/2012 recomendaram a incorporação dos medicamentos budesonida, beclometasona, fenoterol, salbutamol, formoterol e salmeterol para o tratamento da DPOC, conforme PCDT a ser elaborado pelo Ministério da Saúde, com ampliação para os seguintes CIDs: J44.0 Doença pulmonar obstrutiva crônica com infecção respiratória aguda do trato respiratório inferior; J44.1 Doença pulmonar obstrutiva crônica com exacerbação aguda não especificada e J44.8 Outras formas especificadas de doença pulmonar obstrutiva crônica.

## Decisão

### PORTARIA N - 29, DE 25 DE SETEMBRO DE 2012

Torna pública a decisão de incorporar os medicamentos Budesonida, Beclometasona, Fenoterol, Salbutamol, Formoterol e Salmeterol; a Vacina contra Influenza; a Oxigenoterapia domiciliar e os Exames Diagnósticos para Deficiência de Alfa-1 Antitripsina para o tratamento da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica no Sistema Único de Saúde (SUS).

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Ficam incorporados no SUS os medicamentos budesonida, beclometasona, fenoterol, salbutamol, formoterol e salmeterol; a vacina contra influenza; a oxigenoterapia domiciliar e os exames diagnósticos para deficiência de Alfa-1 Antitripsina para o tratamento da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto 7.646, as áreas técnicas do Ministério da Saúde terão prazo máximo de cento e oitenta dias para efetivar a oferta ao SUS. A documentação objeto desta decisão está à disposição dos interessados no endereço eletrônico:

[http://portal.saude.gov.br/portal/saude/Ges-tor/area.cfm?id\\_area=1611](http://portal.saude.gov.br/portal/saude/Ges-tor/area.cfm?id_area=1611).

Art. 3º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

**CARLOS AUGUSTO GRABOIS GADELHA**

## Referências

1. Jardim JR, Oliveira J, Nascimento O. II Consenso Brasileiro de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC). J Bras Pneumol 2004;30:s1-s42.
2. Jardim JR, Camelier AA, Rosa FW, et al. A population based study on the prevalence of COPD in São Paulo Brazil. Am J Respir Crit Care Med 2004;169.
3. Pessoa C, Pessoa R. Epidemiologia da DPOC no presente – aspectos nacionais e internacionais. Pulmão RJ - Atualizações Tematicas 2009;1:7-12.
4. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. American journal of respiratory and critical care medicine 2007;176:532-55.
5. National Clinical Guideline Centre. NICE guidance on chronic obstructive pulmonary disease: management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care (update). National Clinical Guideline Centre 2010.
6. Ferguson BS, Make B. Uptodate. In: Barrow D, ed. Management of stable chronic obstructive pulmonary disease; 2011.
7. Salpeter SR. Bronchodilators in COPD: impact of beta-agonists and anticholinergics on severe exacerbations and mortality. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2007;2:11-8.
8. Appleton S, Jones T, Poole P, et al. Ipratropium bromide versus long-acting beta-2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2006;3:CD006101.
9. Appleton S, Jones T, Poole P, et al. Ipratropium bromide versus short acting beta-2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2006:CD001387.
10. Appleton S, Poole P, Smith B, Veale A, Lasserson TJ, Chan MM. Long-acting beta2-agonists for poorly reversible chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2006;3:CD001104.

**Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) - Relatório nº 30**

11. Dahl R, Greefhorst LA, Nowak D, et al. Inhaled formoterol dry powder versus ipratropium bromide in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:778-84.
12. Gartlehner G, Hansen RA, Carson SS, Lohr KN. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids in patients with COPD: a systematic review and meta-analysis of health outcomes. *Ann Fam Med* 2006;4:253-62.
13. Calverley PM, Kuna P, Monso E, et al. Beclomethasone/formoterol in the management of COPD: a randomised controlled trial. *Respir Med* 2010;104:1858-68.
14. Yang IA, Fong KM, Sim EH, Black PN, Lasserson TJ. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD002991.
15. Ferguson GT, Funck-Brentano C, Fischer T, Darken P, Reisner C. Cardiovascular safety of salmeterol in COPD. *Chest* 2003;123:1817-24.
16. Sim D, Griffiths A, Armstrong D, Clarke C, Rodda C, Freezer N. Adrenal suppression from high-dose inhaled fluticasone propionate in children with asthma. *Eur Respir J* 2003;21:633-6.
17. Sobieraj DM, White CM, Coleman CI. Benefits and risks of adjunctive inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Clin Ther* 2008;30:1416-25.
18. Singh S, Amin AV, Loke YK. Long-term use of inhaled corticosteroids and the risk of pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2009;169:219-29.
19. Sin DD, Tashkin D, Zhang X, et al. Budesonide and the risk of pneumonia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2009;374:712-9.
20. Drummond MB, Dasenbrook EC, Pitz MW, Murphy DJ, Fan E. Inhaled corticosteroids in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008;300:2407-16.
21. Kardos P, Wencker M, Glaab T, Vogelmeier C. Impact of salmeterol/fluticasone propionate versus salmeterol on exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:144-9.

**Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) - Relatório nº 30**

22. Nannini L, Cates CJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta-agonist in one inhaler versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD003794.
  
23. Agarwal R, Aggarwal AN, Gupta D, Jindal SK. Inhaled corticosteroids vs placebo for preventing COPD exacerbations: a systematic review and metaregression of randomized controlled trials. *Chest*;137:318-25.