



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

Nota Técnica N° 181 /2012

Brasília, maio de 2012.

Princípio Ativo: fenoterol + ipratrópio.

Nomes Comerciais¹: Duovent ®, Duovent N®.

Medicamento de Referência: Duovent ®.

Sumário

1. O que é o fenoterol + ipratrópio?2
2. O medicamento possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA? Para qual finalidade?2
3. O medicamento possui preço registrado na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED?2
4. Há estudo de Revisão Sistemática para o medicamento desta Nota Técnica?3
5. Como a Food and Drug Administration - FDA avalia o Medicamento?3
6. Quais os países, com sistemas públicos de saúde semelhantes ao do Brasil, já analisaram e não asseguraram a dispensação pública do medicamento?3
7. Quais são os efeitos colaterais e os riscos associados ao medicamento?3
8. O que o SUS oferece para as doenças tratadas pelo medicamento?4

A presente Nota Técnica foi elaborada por médicos e farmacêuticos que fazem parte do corpo técnico e consultivo do Ministério da Saúde e possui caráter informativo, não se constituindo em Protocolo Clínico ou Diretriz Terapêutica. A Nota apresenta a política pública oferecida pelo Sistema Único de Saúde - SUS e tem por objetivos subsidiar a defesa da União em juízo e tornar mais acessível, aos operadores jurídicos em geral, informações de cunho técnico e científico,

¹ Saliente-se que:

- Receituário com nome de Medicamento de Referência: pode-se dispensar o Medicamento de Referência ou o Medicamento Genérico.

- Receituário com nome de Medicamento Similar: pode-se dispensar apenas o Medicamento Similar.

- Receituário com nome do fármaco (DCB ou DCI): pode-se dispensar qualquer medicamento das três categorias: Referência, Similar e Genérico.

Nesse sentido, a fim de minimizar o custo das ações judiciais envolvendo medicamentos intercambiáveis, é de salutar importância a observância de possível alteração de prescrição médica.

Fontes: Portaria nº 3.916 de 30 de outubro de 1998; RDC N° 84 de 19 de março de 2002; Resolução RDC N° 134/2003 e Resolução RDC N° 133/2003; Resolução RDC N° 51, DE 15 DE AGOSTO DE 2007. Lei 9.787, de 10 de fevereiro de 1999.



**Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União**

disponibilizadas em documentos oficiais produzidos pelos órgãos competentes do SUS e/ou outras agências internacionais, sem substituí-los.

1. O que é o fenoterol + ipratrópico?

O fenoterol + ipratrópico é uma associação em dose fixa (uma combinação de dois ou mais princípios ativos em uma mesma forma farmacêutica), com os nomes comerciais acima expostos. Contém duas substâncias broncodilatadoras ativas: brometo de ipratrópico, que possui propriedades anticolinérgicas, e bromidrato de fenoterol, um agente beta-adrenérgico. Sua forma de apresentação é em aerossol 0,8+0,2mg/ml e 0,02mg/50mcl + 0,05mg/50mcl.

2. O medicamento possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA? Para qual finalidade?

Sim, possui registro. Os usos aprovados pela ANVISA são:

1. Tratamento e profilaxia do broncoespasmo reversível nos distúrbios obstrutivos crônicos das vias respiratórias, tais como asma brônquica e, sobretudo, bronquite crônica, com ou sem enfisema.

CASO o medicamento seja usado fora de tais indicações, configurar-se-á uso fora da bula, não aprovado pela ANVISA, isto é, uso terapêutico do medicamento que a ANVISA não reconhece como seguro e eficaz. Nesse sentido, o uso e as consequências clínicas de utilização desse medicamento para tratamento não aprovado e não registrado na ANVISA é de responsabilidade do médico.

3. O medicamento possui preço registrado na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED?

A Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED, regulamentada pelo Decreto nº 4.766 de 26 de Junho de 2003, tem por finalidade a adoção, implementação e coordenação de atividades relativas à regulação econômica do mercado de medicamentos, voltados a promover a assistência farmacêutica à população, por meio de mecanismos que estimulem a oferta de medicamentos e a competitividade do setor.

Consoante informações na página eletrônica da ANVISA², o medicamento **possui** preço registrado na CMED^{3,4}.

² ANVISA. Disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/home>.

³ ANVISA. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/anvisa/home/lut/p/c5/04_SB8K8xLLM9M5SzPy8xBz9CP0os3hnd0cPE3MfAwMDMydnA093Uz8200B_AWN_Q6B8pFm8AQ7gaEBAdzjIPiwqICDVeMz388jPTdUvyl0wyDjxVAQA7-vfGAII/71dmv&urle=wcm%3apath%3a/anvisa+portal/anvisa/pos++comercializacao++pos++uso/regulacao+de+mercado/assunto+de+interesse/mercado+de+medicamentos/listas+de+precos+de+medicamentos+03. Acesso em 14/05/2012.

⁴ ANVISA. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/61b903004745787285b7d53fbc4c6735/Lista_conformidade_020512.pdf?MOD=AIPERES>. Acesso em: 14/05/2012.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

4. Há estudo de Revisão Sistemática para o medicamento desta Nota Técnica?

Não foram encontradas Revisões Sistemáticas de qualidade, que comparassem este medicamento aos demais disponíveis no mercado. Dessa forma, novos estudos científicos devem ser esperados para uma melhor análise.

Autores de um estudo duplo-cego randomizado com 48 crianças, com asma aguda moderada que receberam ipratrópico, fenoterol ou a combinação, não encontraram qualquer prova de que a combinação de fenoterol / ipratrópico foi superior ao fenoterol sozinho.³

Estudo aberto, randomizado, paralelo, avaliou se adição de brometo de ipratrópico ao fenoterol, em tratamentos inalatórios repetidos, induzia a maior broncodilatação, com reversibilidade da crise e alta da emergência em pacientes em crise grave de asma. Estudo concluiu que **a adição de brometo de ipratrópico ao fenoterol resulta em efeito funcional insignificante e sem impacto clínico no tratamento da crise de asma em adultos.**⁵

5. Como a Food and Drug Administration - FDA avalia o Medicamento?

Fenoterol + ipratrópico não foi aprovado para uso pelo FDA.^{6,7}

6. Quais os países, com sistemas públicos de saúde semelhantes ao do Brasil, já analisaram e não asseguraram a dispensação pública do medicamento?

Pesquisa realizada nos sites dos países Canadá⁸, Inglaterra⁹, França¹⁰, Escócia¹¹ e Suécia¹² (países que têm sistemas públicos de saúde semelhantes ao Brasil), utilizando o termo “fenoterol ipratropium”, não retornou estudos que recomendem a incorporação do medicamento fenoterol + ipratrópico em seus sistemas.

7. Quais são os efeitos colaterais e os riscos associados ao medicamento?

Reações indesejáveis são leves tremores dos músculos esqueléticos, nervosismo, secura da boca, cefaléia e tontura; podem ocorrer taquicardia, aumento da freqüência cardíaca e palpitações. Foram relatados distúrbios da motilidade

⁵ Diccini S, Silva COS, Nakatani J, Pereira CAC. Ensaio clínico, aberto, controlado sobre a adição de brometo de ipratrópico ao fenoterol no tratamento da crise de asma em adultos. *J Pneumol* 25(6) – nov-dez de 1999

⁶ Micromedex. Disponível em :<http://www.thomsonhc.com/micromedex2/librarian/ND_T/evidenceexpert/ND_PR/evidenceexpert/CS/4ABBA9/ND_AppProduct/evidenceexpert/DUPLICATIONSHELDSYNC/3748C1/ND_PG/evidenceexpert/ND_B/evidenceexpert/ND_P/evidenceexpert/PFActionId/evidenceexpert.DisplayDrugdexDocument?docId=0896&contentSetId=31&title=FENOTEROL%2FIPRATROPIUM&servicesTitle=FENOTEROL%2FIPRATROPIUM&topicId=clinicalApplicationsSection&subtopicId=therapeuticUsesSection>. Acesso em:24/04/2012.

⁷ FDA. Food And Drug Administration. Disponível em :<<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm>>. Acesso em 25/04/2012.

⁸ CADTH- Canadian Agency for Drugs and Technologies. Disponível em:<<http://www.cadth.ca/en/products/cdr?q=fenoterol+ipratropium>>. Acesso em 25/04/2012.

⁹ NICE- National Institute for Health and Clinical Excellence. Disponível em :<<http://www.nice.org.uk/Search.do?searchText=fenoterol+ipratropium&newsearch=true#/search/?reload>> Acesso em 25/04/2012.

¹⁰ HAS. Haute Autorité de Sante. Disponível em:<http://www.has-sante.fr/portail/jcms/?text=fenoterol+ipratropium&opSearch=&search_antidot=true&lang=fr&portlet=c_39085&portal=si_1218525>. Acesso em 25/04/2012.

¹¹ SMC – Scottish Medicines Consortium. Disponível em :<http://www.scottishmedicines.org.uk/General/Homepage_Search_Results?p=0&r=20&q=fenoterol+ipratropium>. Acesso em 25/04/2012

¹² TLV- Tandvards-ÖCH Lakemedelsformansverket. Disponível em :<<http://www.tlv.se/-/sok?q=fenoterol+ipratropium>>. Acesso em: 25/04/2012.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

gastrointestinal (por exemplo, vômitos, constipação, diarréia) e retenção urinária, mas são reversíveis. O tratamento com beta2-agonistas pode ter como consequência uma **hipopotassemia potencialmente grave**. Da mesma forma que com outras terapias inalatórias, foram relatados tosse, irritação local (como faringite, irritação da garganta) e broncoespasmo induzido pela inalação. Assim como com outros produtos contendo beta-agonistas, podem ocorrer náusea, vômito, sudorese, fraqueza muscular e mialgia/câibras musculares. Observou-se diminuição da pressão arterial diastólica e aumento da sistólica. Podem ocorrer **arritmias** (particularmente após a administração de doses altas), **fibrilação atrial**, **taquicardia supraventricular** e **isquemia do miocárdio**. Em casos individuais relataram-se alterações psicológicas decorrentes da terapia inalatória com produtos contendo beta-agonistas. Efeitos colaterais oculares (incluindo distúrbios da acomodação visual e glaucoma) podem ocorrer. **Foram relatadas reações alérgicas como erupção cutânea, angioedema de língua, lábios e face, urticária, laringoespasmo e reações anafiláticas.**¹³

8. O que o SUS oferece para as doenças tratadas pelo medicamento?

Esse medicamento na forma associada não está incluído na lista de Assistência Farmacêutica do SUS.

Portanto, o SUS disponibiliza os medicamentos **sulfato de salbutamol**, **brometo de ipratrópio**, **dipropionato de beclometasona**, **fosfato sódico de prednisolona**, **prednisona**, **budesonida**, **succinato sódico de hidrocortisona**, **maleato de dexclorfeniramina**, **cloridrato de epinefrina** ou **hemitartarato de epinefrina**, **loratadina**, **prometazina**, **dexametasona** o fitoterápico **guaco (*Mikania glomerata*)** e o insumo **cloreto de sódio solução nasal 0,9%**, por meio do **Componente Básico da Assistência Farmacêutica**, que é a primeira linha de cuidado medicamentoso do sistema. Esse Componente é regulamentado pela Portaria GM/MS nº 1.555, de 30 de julho de 2013. Segundo tal norma, editada em consenso com todos os Estados e Municípios, cabe à União, aos Estados e aos Municípios o financiamento conjunto dos medicamentos fornecidos pelo referido componente, sendo que os Estados, o Distrito Federal e os Municípios são responsáveis pela seleção, programação, aquisição, armazenamento, controle de estoque e prazos de validade, distribuição e dispensação dos medicamentos e insumos desse Componente, constantes dos Anexos I e IV da RENAME vigente, conforme pontuação nas respectivas CIB.

Para tratamento da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica -**DPOC** (CID 10: **J44.0, J44.1, J44.8**) e **Asma** (CID10: **J45.0, J45.1, J45.8**), o SUS oferece tratamento medicamentoso por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica – **CEAF**¹⁴, o qual busca prover a integralidade de tratamento no âmbito do sistema. Esse Componente é regulamentado pela Portaria nº 1554 de 30 de julho de 2013¹⁵.

¹³ ANVISA- Bulário Eletrônico. Disponível em:<http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM1_25920-2-01.PDF>. Acesso em 27/06/2012.

¹⁴ BRASIL. Ministério da Saúde – MS. Portal da Saúde. Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/portaria_2981_3439_ceaf.pdf [Acesso: 14/06/2013].

¹⁵ Disponível em:<http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pt_qm_ms_1554_2013.pdf>. Acesso em 01/08/2013.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da doença **DPOC** está regulamentado por meio da **PORTARIA Nº 609, 6 DE JUNHO DE 2013(*)**, onde se observa as diretrizes terapêuticas de tratamento da enfermidade.¹⁶

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da doença **Asma** está regulamentado por meio da **PORTARIA Nº 1.317, DE 25 DE NOVEMBRO DE 2013**, onde se observa as diretrizes terapêuticas de tratamentos da enfermidade.¹⁷

Os medicamentos disponibilizados são: **budesonida** (corticoides), **fenoterol, formoterol** (agonista beta2), a associação de **formoterol + budesonida**, e **salmeterol** que pertencem ao Grupo 2 cujo financiamento, aquisição e dispensação destes medicamentos à população é de responsabilidade das Secretarias de Estado da Saúde – SES.

Segundo tais normas, editadas em consenso por todos os entes políticos da federação, cabe às Secretarias Estaduais de Saúde - SES programar o quantitativo de todos os medicamentos que fazem parte desse Componente e:

À União cabe **financiar, adquirir e distribuir aos Estados** os medicamentos do Grupo 1A. Por sua vez, aos Estados cabe dispensar os medicamentos do Grupo 1A à população.

À União cabe **financiar** os medicamentos do Grupo 1B, cabendo às SES adquirir e dispensar à população os medicamentos do Grupo 1B.

Aos Estados cabe **financiar, adquirir e dispensar** à população os medicamentos do Grupo 2.

Aos Municípios cabe financiar, conjuntamente com a União e Estados, adquirir e dispensar à população os medicamentos do Grupo 3, os quais estão inseridos no Componente Básico da Assistência Farmacêutica.

A solicitação de medicamentos para atendimento pelo **Componente Especializado da Assistência Farmacêutica** corresponde ao pleito do paciente ou seu responsável na unidade designada pelo gestor estadual. Para a solicitação dos medicamentos, o paciente ou seu responsável deve cadastrar os seguintes documentos em estabelecimentos de saúde vinculados às unidades públicas designados pelos gestores estaduais.

- a) Cópia do Cartão Nacional de Saúde (CNS);
- b) Cópia de documento de identidade;
- c) Laudo para Solicitação, Avaliação e Autorização de Medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (LME), adequadamente preenchido;
- d) Prescrição Médica devidamente preenchida;
- e) Documentos exigidos nos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas publicados na versão final pelo Ministério da Saúde, conforme a doença e o medicamento solicitado; e

¹⁶ Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pcdt_dproc_retificado_2013.pdf>. Acesso em 17/06/2013.

¹⁷ Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pcdt_asma_2013.pdf>. Acesso em 28/11/2013.



**Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União**

f) Cópia do comprovante de residência.

Esta solicitação deve ser tecnicamente avaliada por um profissional da área da saúde designado pelo gestor estadual e, quando adequada, o procedimento deve ser autorizado para posterior dispensação.

O cadastro do paciente, avaliação, autorização, dispensação e a renovação da continuidade do tratamento são etapas de execução do CEAf, a logística operacional destas etapas é responsabilidade dos gestores estaduais. Todos os medicamentos dos Grupos 1 e 2 devem ser dispensados somente de acordo com as recomendações dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas e para as doenças (definidas pelo CID-10) contempladas no CEAf.

O Ministério da Saúde constituiu, sob a coordenação operacional da Secretaria de Atenção à Saúde (SAS), grupo formado por técnicos (GT) dessa Secretaria, do Departamento de Assistência Farmacêutica/SCTIE, do Departamento de Ciência e Tecnologia/SCTIE e da Comissão para a Incorporação de Tecnologias em Saúde (CITEC/SCTIE), para a elaboração de novos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) e para a atualização daqueles já existentes. Após elaboração, os Protocolos são submetidos à Consulta Pública para que a comunidade científica, profissionais de saúde, usuários do SUS e demais interessados possam colaborar em sua construção. Após o período da Consulta Pública, publica-se a versão final do Protocolo que terá vigência nacional e servirá como conduta diagnóstica, terapêutica e de acompanhamento da doença em questão no âmbito do SUS.

Os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT's) são elaborados por equipe técnica composta por profissionais de diversas especialidades, dotada de alta capacidade em leitura crítica e dedicação extrema, sem qualquer viés econômico. Os profissionais se dedicam a elaboração dos referidos protocolos clínicos, firmam um termo de ausência de conflito de interesses com a indústria farmacêutica, o que minimiza alguns problemas. Os protocolos visam racionalizar a dispensação de medicamentos no âmbito do Sistema Único de Saúde a fim de garantir uma prescrição segura e eficaz.

Dessa forma, salienta-se que o SUS disponibiliza o medicamento fenoterol e ipratrópico na forma não associada.