



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

Nota Técnica N° 42/2012

Brasília, maio de 2012.

Princípio Ativo: brometo de tiotrópio.

Nome Comercial¹ e de Referência: **Spiriva®.**

Sumário

| | |
|--|---|
| 1. O que é o brometo de tiotrópio?..... | 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. A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS tem algum posicionamento a respeito do medicamento desta Nota Técnica?..... | 4 |
| 6. Quais foram os alertas sanitários emitidos para o brometo de tiotrópio? | 5 |
| 7. Quais são os efeitos colaterais e os riscos associados ao medicamento? | 5 |
| 8. O que o SUS oferece para as doenças tratadas pelo medicamento? | 6 |

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

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 n° 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

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

1. O que é o brometo de tiotrópio?

O brometo de tiotrópio é a substância ativa do medicamento com o nome comercial acima exposto.

O tiotrópio é um agente antimuscarínico específico de longa duração, comumente denominado na prática médica de anticolinérgico.

Sua forma de apresentação é em frasco com 4 mL (correspondente a 60 doses ou 60 puffs que equivale a 1 mês de tratamento) acompanhado do inalador Respimat.

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 de manutenção de pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC - incluindo bronquite crônica e enfisema);
2. Tratamento da dispneia associada;
3. Prevenção de exacerbações.

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 dessa medicação 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>.

³ANVISA. Disponível em:http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/anvisa/home/lut/p/c5/04_SB8K8xLLM9MSSzPy8xBz9CP0os3hnd0cPE3MfAwMDMydnA093Uz



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

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

Uma revisão sistemática foi realizada por Singh et al., 2011 pra analisar o risco de mortalidade associada ao uso de longo prazo do tiotrópio inalador em névoa-Spiriva Respimat (novo dispositivo) comparado com placebo por mais de 30 dias. Cinco ensaios clínicos randomizados foram elegíveis para inclusão. Tiotrópio em névoa foi associado com um aumento significativo do risco de mortalidade e as doses foram associadas a um risco aumentado. As taxas de mortalidade em excesso podem ser devido ao acaso, no entanto, a robustez dos dados para análise de sensibilidade e o baixo risco de viés indica que este é um sinal que merece cuidado e investigação. O estudo relatou uma taxa significativamente maior de admissões hospitalares por arritmias malignas em participantes com doença pulmonar obstrutiva crônica leve a moderada.

Essa classe de medicamento administrada por via oral é associada com arritmias cardíaca. Esta informação fornece um mecanismo biologicamente plausível para inaladores anticolinérgicos causando a morte súbita cardíaca. Pacientes com arritmias pré-existentes parecem estar em maior risco. Esta meta-análise explica as preocupações de segurança de agências reguladoras e indica um **aumento de 52% de risco de mortalidade associado com tiotrópio inalador em névoa em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica**. Todavia, outra meta-análise de 30 ensaios clínicos indicou que o tiotrópio foi associado com uma redução dos eventos cardiovasculares e mortalidade, mas uma avaliação separada dos dois produtos diferentes (em pó e névoa inalador) não foi relatado⁵.

Outra Revisão Sistemática avaliou a eficácia e efetividade do brometo de tiotrópio no tratamento da doença pulmonar obstrutiva crônica. Estudo relatou que análise isolada no desfecho mortalidade comparou duas drogas anticolinérgicas com tempos de ação diferente (brometo de tiotrópio com brometo de ipatrópio) e não encontrou diferença estatística significante entre os grupos. Estudo concluiu que o brometo de tiotrópio diminui significantemente a mortalidade quando comparado ao salmeterol e **não altera a mortalidade quando comparado ao placebo**, além disso, não altera o numero de efeitos adversos em relação ao uso de placebo.⁶

De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas dessa doença que está regulamentado por meio da PORTARIA Nº 609, 6 DE JUNHO DE 2013, cabe transcrever:

8200B_AwN_Q6B8pFm8AQ7gaEBAdzjPiwjCDyeMz388jPTdUvyI0wyDjxVAQA7-vfGAU/71dmv&urile=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.

⁵ Singh S, Loke YK, Enright PL, Furberg CD. Mortality associated with tiotropium mist inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ. 2011 Jun 14;342:d3215. doi: 10.1136/bmj.d3215.

⁶ Atallah A. N., Eficácia e efetividade do brometo de tiotrópio no tratamento da doença pulmonar obstrutiva crônica:Revisão sistemática. Centro Cochrane do Brasil. 2009.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

“O brometo de tiotrópio é um broncodilatador anticolinérgico de longa ação usado em dose única diária. A carência de estudos bem controlados mostrando benefício clinicamente relevante desse fármaco contra a associação de formoterol ou salmeterol com corticosteroide inalatório, bem como a existência de dúvidas sobre a segurança em longo prazo, associadas ao uso de tiotrópio em inalador Respimat®, justificam a sua não inclusão no presente Protocolo.”

5. A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS tem algum posicionamento a respeito do medicamento desta Nota Técnica?

De acordo com relatório de recomendação da CONITEC sobre solicitação do brometo de tiotrópio para tratamento da doença pulmonar obstrutiva crônica, o qual a consulta pública teve inicio no dia 19/04/2013 e termino no dia 08/05/2013, cabe transcrever:

“(…)

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As evidências científicas disponíveis até o momento mostraram que, em geral, o brometo de tiotrópio reduziu a frequência de episódios de exacerbação e de hospitalização, quando comparado ao placebo e ipratrópio, mas não quando comparado aos β2LA (β2 agonistas de longa duração- formoterol e salmeterol) e aos β2LA + CI (β2 agonistas de longa duração+ corticoide inalatório), na maioria dos estudos. Em dois estudos, Baker et al. (2009) e Chong et al. (2012) , o tiotrópio reduziu a chance de ocorrência de episódios de exacerbação, em relação aos β2LA.

No estudo de Chong et al. (2012) , o tiotrópio reduziu as hospitalizações relacionadas às exacerbações, em relação aos β2LA. A adição de tiotrópio à terapia com β2LA ou β 2LA + CI não trouxe benefícios nas exacerbações e hospitalizações em relação ao uso do tiotrópio isolado, dos β 2LA isolados ou ainda da associação β 2LA + CI.

Em relação à melhora na qualidade de vida e nos sintomas da dispneia, o tiotrópio foi superior ao placebo e ao ipratrópio, mas não aos β 2LA. A adição de tiotrópio aos β 2LA ou aos β 2LA+CI foi significativamente superior ao tiotrópio em monoterapia nesses desfechos.

O evento adverso mais comum com tiotrópio foi o aumento da incidência de boca seca, em relação ao placebo, ipratrópio e salmeterol. Em alguns estudos o tiotrópio aumentou a frequência de eventos de arritmia ou taquicardia, em relação aos controles. Em um estudo, o tiotrópio aumentou significativamente o risco de morte cardiovascular, infarto agudo do miocárdio (IAM) e acidente vascular cerebral (AVC), em relação aos controles. Em outro estudo, o risco do tiotrópio foi maior somente quando comparado à associação salmeterol/fluticasona.

Na maioria dos estudos, o brometo de tiotrópio não apresentou diferenças, em relação placebo, ipratrópio e 2LA, ou quando adicionado à terapia com β 2LA, na mortalidade total dos pacientes com DPOC moderada a grave.

Alguns estudos demonstraram um aumento na mortalidade com o uso do tiotrópio em relação à terapia combinada de β 2LA e CI. Nas metanálises de Singh et al. (2011) , Karner et al. (2012b) e Dong et al. (2013) , o tiotrópio via inalador Respimat® aumentou a mortalidade total em relação ao placebo, aos β 2LA, aos β 2LA+CI ou ao próprio tiotrópio administrado via inalador Handihaler®.



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

Nas metanálises de Singh et al. (2008) e de Dong et al. (2013), o tiotrópio aumentou o risco de morte cardiovascular quando comparado aos controles e na metanálise de Rodrigo et al. (2009), esse risco só foi aumentado em relação à associação salmeterol/fluticasona.

Em relação aos comparadores utilizados nos estudos do tiotrópio, o placebo só seria adequado na avaliação da segurança, mas os estudos de eficácia não deveriam ser realizados com placebo já que existem outras terapias com eficácia comprovada para tratamento da DPOC. O ipratrópio também não seria um comparador adequado, pois, embora em sua bula ele seja indicado como terapia de manutenção para o tratamento do broncoespasmo associado à DPOC, as diretrizes clínicas o recomendam somente quando necessário, como terapia de resgate. Os comparadores adequados, utilizados na mesma linha de tratamento do tiotrópio, são os 2LA ou a associação de 2LA+Cl e, em relação a esses comparadores, a maioria dos estudos mostrou que o tiotrópio não apresenta benefícios clínicos significativos.

8. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

Os membros da CONITEC presentes na 14ª reunião, realizadas nos dias 03 e 04 de abril de 2013, apreciaram a proposta de incorporação do brometo de tiotrópio para o tratamento da DPOC e basearam sua deliberação no seguinte fato: até o momento, os estudos não demonstraram benefícios significativos do tiotrópio em relação aos β2LA ou à associação de β2LA+Cl. Além disso, em alguns estudos, o medicamento aumentou o risco de mortalidade total ou cardiovascular, principalmente quando utilizado com o inalador Respimat®.

Assim, os membros da CONITEC presentes, decidiram, por unanimidade, pela não incorporação do medicamento brometo de tiotrópio para o tratamento da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. ⁷

6. Quais foram os alertas sanitários emitidos para o brometo de tiotrópio?

Documento realizado pela OMS informa que a solução para inalação de tiotrópio foi proibida no Iraque devido à falta de informações sobre a sua segurança⁸.

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

Muitos dos efeitos indesejáveis listados podem ser atribuídos às propriedades anticolinérgicas de Spiriva®, dentre eles: Distúrbios gastrintestinais: boca seca, em geral leve; Distúrbios do sistema nervoso: vertigem; Distúrbio do coração: aumento dos batimentos cardíacos, alterações do ritmo do coração (como palpitações, aceleração dos batimentos do coração) Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais: disfonia, broncoespasmo, tosse, e faringite; Distúrbios gastrintestinais: estomatite; Alterações da pele e do sistema imunológico: coceira e lesões da pele; Distúrbio dos rins e urinários: dor para urinar e retenção da urina (geralmente em homens com fatores predisponentes).

⁷ Disponível em :<http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/Relatorio_Tiotropio_DPOC_CP_18.pdf>. Acesso em 03/05/2013

⁸ WHO. World Health Organization 2010 PHARMACEUTICALS: RESTRICTIONS IN USE AND AVAILABILITY. Disponível em : <http://www.who.int/medicines/publications/Restricted_List_FINAL_2010.pdf> Acesso em 18/11/2011



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

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

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

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

Alternativamente, o SUS oferece os medicamentos **dipropionato de beclometasona**, **fosfato sódico de prednisolona**, **prednisona**, **hidrocortisona**, **budesonida** (corticoides); **brometo de ipratrópio**; **sulfato de salbutamol** (broncodilatador agonista beta2), o **insumo cloreto de sódio solução nasal 0,9%**, e o **fitoterápico guaco (*Mikania glomerata*)** 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 **DPOC** (CID 10: **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), o SUS oferece tratamento medicamentoso por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica – CEAF⁹, 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 2013¹⁰.

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.

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas dessa doença está regulamentado por meio da PORTARIA Nº 609, 6 DE JUNHO DE 2013(*), onde se observa as diretrizes terapêuticas de tratamento da enfermidade.¹¹

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:

⁹ 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].

¹⁰ Disponível em:<http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pt_qm_ms_1554_2013.pdf>. Acesso em 01/08/2013.

¹¹ Disponível em:<http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pcdt_dpcr_retificado_2013.pdf>. Acesso em 17/06/2013.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

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
- 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



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

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.