



Dossiê técnico para solicitação de incorporação de nova tecnologia

PROPIONATO DE FLUTICASONA/XINAFOATO DE SALMETEROL (SERETIDE®) NO TRATAMENTO DE PACIENTES COM ASMA

Por: GSK Brasil

Para: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde
(CONITEC)

Abril de 2021

Sumário

LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES	4
LISTA DE TABELAS	6
LISTA DE FIGURAS	8
1. DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA	9
1.1 Visão geral da doença	9
1.2 Epidemiologia	11
1.3 Fisiopatologia	12
1.4 Impacto da doença	14
1.5 Diagnóstico	16
1.6 Tratamento	17
Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Asma	17
<i>Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia</i>	20
1.7 Necessidades médicas não atendidas	22
2. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA	24
2.1 Posologia e modo de administração	24
2.2 Mecanismo de ação	25
2.3 Posicionamento no mercado atual	26
3. DESCRIÇÃO DAS TECNOLOGIAS RECOMENDADAS	27
3.1 Medicamentos controladores	27
Corticosteroides inalatórios	27
Agonistas beta-2 adrenérgicos	28
Corticosteroides orais	29
4. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS	30
4.1 Questão do Estudo	30
4.1.1 Intervenção	30
4.1.2 População	30
4.1.3 Comparação	30
4.2 Estratégia de busca	31
4.2.1 Fontes de dados	31
4.2.2 Vocabulário controlado	31
4.3 Critérios de seleção e exclusão dos artigos	33
4.4 Critérios de qualidade	34
4.4.1 Avaliação do risco de viés	34
4.4.2 Qualidade da evidência	34



4.5	Resultados da busca realizada (eficácia, segurança e qualidade de vida relacionada à saúde).....	35
4.5.1	Seleção dos artigos	35
4.5.2	Descrição dos estudos selecionados	37
4.5.3	Análise da qualidade da evidência.....	90
5.	RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE REGULAÇÃO E ATS	92
6.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	93
7.	AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....	95
7.1	Diagnóstico.....	95
7.2	População-alvo.....	95
7.3	Horizonte da análise.....	95
7.4	Perspectiva.....	95
7.5	Comparadores.....	95
7.6	Taxa de desconto.....	96
7.7	Desfechos considerados	96
7.8	Modelo econômico	96
7.9	Dados de eficácia.....	97
7.10	Uso de recursos e custos.....	97
7.10.1	Custo de aquisição de medicamentos	97
7.10.2	Posologias.....	98
7.11	Resultados.....	98
8.	IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	100
8.1	População elegível	100
8.2	Participação de mercado.....	101
8.3	Custos de tratamento	102
8.4	Análise de impacto orçamentário	102
8.5	Análise de sensibilidade.....	102
9.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	104
10.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	105
	ANEXO 1. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS	111
	ANEXO 2. FICHAS DE AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS ANALISADOS	112
	ANEXO 3. ESTUDOS EXCLUÍDOS	118
	ANEXO 4. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA – GRADE	119
	ANEXO 5. RESUMO DAS EVIDÊNCIAS SOBRE PROPIONATO DE FLUTICASONA/XINAFOATO DE SALMETEROL INCLUÍDAS POR LASSERSON <i>ET AL.</i>, 2011	122
	ANEXO 6. BULAS DE SERETIDE	124



LISTA DE SIGLAS E ABREVIações

ACT	<i>Asthma Control Test</i>
ASC	Área sob a curva
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AQLQ	<i>Asthma Quality of Life Questionnaire</i>
ATS	<i>American Thoracic Society</i>
ATS	Avaliação de Tecnologias em Saúde
B2CA	Broncodilatadores agonistas beta-2 de curta ação
B2LA	Broncodilatadores agonistas beta-2 de longa ação
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CI	Corticosteroide inalatório
CMED	Câmara de Regulamentação do Mercado de Medicamentos
CO	Corticosteroide oral
CRD	<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
DALYs	<i>Disability-adjusted life years</i>
DATASUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
DP	Desvio padrão
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
Eas	Eventos adversos
ECRs	Ensaio clínico randomizado
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EP	Erro padrão
FEF	Fluxo respiratório forçado
FeNO	Fração de óxido nítrico exalado
FORM	Fumarato de formoterol
GINA	<i>Global Initiative for Asthma</i>
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística



IC	Intervalo de confiança
Icr	Intervalo de credibilidade
IgE	imunoglobulina E
IL	Interleucina
ISAAC	<i>International Study of Asthma and Allergies in Childhood</i>
LABA	β 2-agonista de longa duração
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
NI	Não informado
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	<i>Odds ratio</i>
PBS	<i>The Pharmaceutical Benefist Scheme</i>
PCDT	Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas
PFE	Pico de fluxo expiratório
PNS	Pesquisa Nacional de Saúde
QVRS	Qualidade de vida relacionada à saúde
RSMA	Revisão sistemática com meta-análise
SABA	β 2-agonista de curta duração
SBN2	Teste de <i>washout</i> de nitrogênio com respiração única
SIGN	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
SIH/SUS	Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde
SIM	Sistema de Informações sobre Mortalidade
SUS	Sistema Único de Saúde
Th2	Linfócito T auxiliar tipo 2
Treg	Linfócito T regulador
USD	Dólar americano
VEF ₁	Volume expiratório forçado no primeiro segundo

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Fatores que influenciam o desenvolvimento e a expressão da asma. Global Initiative for Asthma, 2019. (3)	10
Tabela 2. Alterações inflamatórias do tipo 2 comumente identificadas na asma*. Mims, 2015. (15)	13
Tabela 3. Características da remodelamento tecidual observada na asma*. Mims, 2015. (15)	14
Tabela 4. Conduta inicial em adultos e adolescentes sem tratamento regular prévio adequado para a gravidade. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da asma, 2013. (9)	18
Tabela 5. Medicamentos recomendados para o tratamento da asma. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da asma, 2013. (9).....	20
Tabela 6. Doses diárias equipotentes de glicocorticoesteroides inalatórios. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da asma, 2013. ^a (6).....	27
Tabela 7. Questão estruturada no formato PICO.	30
Tabela 8. Termos utilizados nas estratégias de busca.	32
Tabela 9. Estratégias de busca.	33
Tabela 10. Estudos incluídos para análise.....	36
Tabela 11. Características metodológicas dos estudos incluídos. (38,39,41,42,44,45,48,52,55,56,58,70-73).....	38
Tabela 12. Medidas de VEF1. (38,39,41,44).....	45
Tabela 13. Medidas de PFE. (38,39,41,42,44).....	47
Tabela 14. Variação média do uso de salmeterol a partir do <i>baseline</i> . (38,39,41,44).....	49
Tabela 15. Variações médias dos desfechos de sintomas. (38,39,41,44).....	51
Tabela 16. Satisfação com o tratamento. Koenig, 2008. (44)	54
Tabela 17. Média da limitação das atividades. Nathan, 2003. (40)	55
Tabela 18. Desfechos de segurança ¹ . (38,39,41,42,44).....	58
Tabela 19. Escore AQLQ. Juniper, 2002. (45)	60
Tabela 20. Medidas de VEF1. (47,48,52–56).....	62



Tabela 21. PFE matinal e noturno. (46,51).....	65
Tabela 22. Medidas de FEF. (52,54–56)	67
Tabela 23 Frequência de exacerbações. (46,47,49,53).....	73
Tabela 24. Despertar noturno causado pela asma. (46,51)	74
Tabela 25. Controle da asma. (47,52,53,55,56)	76
Tabela 26. Desfecho de segurança ¹ . (46–49,51,53,54)	80
Tabela 27. VEF1. (70,71).....	82
Tabela 28. Medidas de PFE matinal e noturna. (70,71,73)	84
Tabela 29. Parâmetros do teste SBN2. Scichilone, 2010. (72)	86
Tabela 30. Medidas de sintomas. (70,71)	88
Tabela 31. Classificação da qualidade da evidência.....	90
Tabela 32. Preço dos medicamentos utilizados na análise	97
Tabela 33. Resumo das posologias utilizadas na avaliação econômica.....	98
Tabela 34. Detalhamento do cálculo de custo anual – Cenário principal.....	99
Tabela 35. Resultados da análise de custo-minimização – Cenário principal.....	99
Tabela 36. Quantidade total de medicamentos dispensados 2019 - 2024.....	100
Tabela 37. Participação de mercado projetada.	101
Tabela 38. Quantidade dispensada de medicamento projetada.....	101
Tabela 39. Impacto orçamentário (em R\$ - Cenário Principal – Dose Máxima).	102
Tabela 40. Análise de sensibilidade determinística.	103



LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Carga da doença atribuída à asma por faixa etária e sexo, medida por anos de vida ajustados pela incapacidade (DALYs) por 100.000 da população global, 2010. <i>The Global Asma Report</i> , 2018. (9).....	15
Figura 2. Manejo da asma em crianças de seis a onze anos e em pacientes com idade ≥ 12 anos. Pizzichini, 2020. (21)	22
Figura 3. Fluxograma de seleção de estudos clínicos.....	35
Figura 4. Análise de sensibilidade determinística.	103
Figura 5. Avaliação do risco de viés segundo <i>Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials</i> . RoB2 Development Group, 2019. (37).....	113

1. DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA

1.1 Visão geral da doença

A asma é uma doença respiratória crônica comum que afeta 1% a 18% da população em diferentes países do mundo. (1) No Brasil, de acordo com uma estimativa de 2006, a prevalência global da asma foi em torno de 10%. (2)

Segundo o *Global Strategy for Asthma Management and Prevention da Global Initiative for Asthma* (GINA) de 2020, a asma é uma doença heterogênea geralmente caracterizada por inflamação crônica das vias aéreas. É definida por um histórico dos sintomas respiratórios de chiado no peito, falta de ar, aperto no peito e tosse que variam ao longo do tempo e em intensidade, juntamente com a limitação variável do fluxo de ar expiratório, sendo que este último pode se tornar posteriormente persistente. (1) Essas variações geralmente são desencadeadas por fatores como realização de exercício físico, exposição a alérgenos ou substâncias irritantes, mudanças no clima ou infecções respiratórias virais. (3,4)

Por ser uma condição heterogênea, a asma possui fenótipos reconhecíveis mediante a observação de características demográficas, clínicas e/ou fisiopatológicas. Alguns dos fenótipos clínicos mais comuns da asma são: asma alérgica, asma não alérgica, asma de início na vida adulta (início tardio), asma com limitação persistente do fluxo de ar e asma com obesidade. (1)

Globalmente, o custo e impacto social da asma estão estreitamente correlacionados com a intensidade de comorbidades, idade e gravidade da doença. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2004, os custos totais mundiais de asma provavelmente excederam os de tuberculose e HIV combinados. (5)

Apesar de representarem apenas 5% a 10% dos casos, pacientes com asma grave apresentam maior morbidade e mortalidade relativas, e são responsáveis por alta utilização dos recursos de saúde comparados àqueles com asma de menor gravidade. (6) Portadores de asma grave não controlada procuram 15 vezes mais as unidades de emergência médica e são hospitalizados 20 vezes mais que os asmáticos moderados. De acordo com dados do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), em 2008 a asma foi a 3ª maior causa de internação hospitalar pelo SUS, com cerca de 300 mil hospitalizações ao ano. (6)

O risco para o desenvolvimento de asma é influenciado por fatores ambientais e particulares do paciente. Variados aspectos como a maturação da resposta imune, desenvolvimento de atopia e o momento de exposições a agentes infecciosos durante os primeiros anos de vida estão emergindo como fatores de risco importantes para asma em indivíduos geneticamente suscetíveis (Tabela 1). (3,4) De acordo com o estudo *GABRIEL* (7), que analisou o perfil genético de 10.365 pacientes asmáticos, foram identificados genes nos cromossomos 2 (*IL1RL1/IL18R1*), 6 (*HLA-DQ*), 9 (*IL33*), 15 (*SMAD3*), 17 (*ORMDL3/GSDMB*), and 22 (*IL2RB*) associados a asma. Particularmente, os genes *ORMDL3* e *HLA-DQ* foram associados ao surgimento da asma na infância e mais tardiamente, respectivamente. Adicionalmente, os resultados deste estudo apontam que 38% de todos os casos de asma com surgimento na infância são atribuíveis a uma combinação dos genes identificados. (7,8)

Tabela 1. Fatores que influenciam o desenvolvimento e a expressão da asma. Global Initiative for Asthma, 2019. (3)

Fatores do indivíduo	Fatores ambientais
<ul style="list-style-type: none"> • Genética (por exemplo, genes que conferem predisposição à atopia, hiper-responsividade das vias aéreas, inflamação das vias aéreas) • Obesidade • Sexo • Nascimento prematuro ou com tamanho pequeno para a idade gestacional 	<ul style="list-style-type: none"> • Alérgenos <ul style="list-style-type: none"> ○ Interior: ácaros domésticos, animais com pelos, baratas, fungos, mofos, leveduras; ○ Ao ar livre: pólen, mofos; • Sensibilizadores e alérgenos ocupacionais (por exemplo, farinha, roedores de laboratório, tintas) • Infecções (predominantemente virais) • Microbioma • Exposição à fumaça do tabaco <ul style="list-style-type: none"> ○ Fumante passivo; ○ Tabagismo ativo; • Poluição do ar em ambientes fechados ou ao ar livre • Dieta • Estresse

Por não se tratar de uma doença curável, atualmente, o objetivo do tratamento disponível para pacientes com asma é a melhora da qualidade de vida, obtida por meio do controle dos sintomas e redução do risco futuro – exacerbações. Nos casos de doença leve a moderada, o controle da asma é alcançado por tratamentos não farmacológicos e farmacoterapia, enquanto nos casos mais graves há baixo controle

dos sintomas e maior risco de exacerbações, requerendo terapia adicional ou uso de novas opções terapêuticas. (1,6)

1.2 Epidemiologia

A asma é uma doença crônica comum que afeta indivíduos de todas as faixas etárias em todo mundo, com uma estimativa de até 339 milhões de pessoas acometidas segundo o *The Global Asthma Report* de 2018. (9) Além disso, a doença é responsável por uma carga substancial, incluindo morte prematura e redução da qualidade de vida em pessoas de todas as idades. (9)

O *Global Burden of Disease Study* estimou que, em 2010, aproximadamente 346.000 mortes em todo o mundo foram causadas pela asma. (10) Já em 2016, a colaboração *Global Burden of Disease* estimou que 420.000 pessoas no mundo morreram de asma, sendo mais de 1.000 por dia. (9) As taxas de mortalidade variam de acordo com a região geográfica, que pode refletir em diferenças no manejo da doença. (3,4)

De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da asma (2013), estima-se que a prevalência da asma no Brasil seja em torno de 10%. (6) Dados de 2015 da Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) do Ministério da Saúde e Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), estimaram que a asma atinge 6,4 milhões de brasileiros acima de 18 anos. Destes, cerca de 3,9 milhões são mulheres e 2,4 milhões são homens, indicando uma prevalência de 39% a mais entre o sexo feminino. (11)

Entre crianças e adolescentes brasileiros, estima-se que a prevalência de asma está entre as mais altas do mundo e não apresentou variações nos últimos anos. (9)

Solé *et al.*, 2014 (12), desenvolveram um estudo com o objetivo de determinar a prevalência de sintomas relacionados à asma em crianças entre 6 e 7 anos e adolescentes entre 13 e 14 anos, residentes em 20 cidades brasileiras, empregando o questionário padronizado do *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC). Neste estudo, prevalências mais elevadas de asma e doenças alérgicas foram observadas nos centros das Regiões Nordeste, Sudeste e Sul do Brasil. Na faixa etária de 6 a 7 anos, as prevalências médias foram de 23,5% asma ativa, 5,7% asma grave e

9,7% asma diagnosticada por médico. Já entre 13 e 14 anos, as prevalências médias foram de 18,3%, 4,3% e 12,5%, respectivamente. (12)

De acordo com dados do DATASUS, em 2018 e 2017, a asma foi responsável por 2.063 e 2.177 óbitos no Brasil registrados no Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM), respectivamente. Adicionalmente, segundo o Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde (SIH/SUS), entre janeiro e setembro de 2020 foram registradas 35.548 internações por asma no Brasil. (13)

1.3 Fisiopatologia

O *National Institute of Health Guidelines on Asthma* (14) define a asma como um distúrbio inflamatório crônico das vias aéreas, no qual estão envolvidos diferentes tipos celulares tais como mastócitos, eosinófilos, linfócitos T, macrófagos, neutrófilos e células epiteliais. A inflamação recorrente resulta nos sintomas de chiado, falta de ar, aperto no peito e tosse, principalmente à noite ou no início da manhã. A inflamação também causa aumento da hiperresponsividade brônquica já existente em resposta a uma variedade de estímulos. Desta forma, os episódios de asma estão associados à obstrução, porém variável, do fluxo de ar, que geralmente é reversível de forma espontânea ou mediante tratamento. (14)

As principais alterações nas vias aéreas observadas em pacientes com asma incluem broncoconstrição (contração do músculo liso brônquico que estreita rapidamente as vias aéreas), hiperresponsividade (resposta broncoconstritora exagerada aos estímulos), edema das vias aéreas (à medida que a doença se torna mais persistente e a inflamação se torna mais progressiva, hipersecreção de muco e formação de tampões de muco contribuem para limitar ainda mais o fluxo de ar) e remodelamento das vias aéreas, que seriam mudanças estruturais permanentes nas mesmas. (14)

O desenvolvimento da asma envolve fatores como a genética do paciente e exposições ambientais que ocorrem em um momento crucial da vida, no desenvolvimento do sistema imunológico. Dois fatores ambientais se destacam como os mais importantes no desenvolvimento, persistência e, possivelmente, na gravidade da asma: alérgenos presentes no ar (particularmente, a sensibilização e exposição ao ácaro) e infecções respiratórias virais. (14)

A alta inflamação eosinofílica tipo 2 das vias aéreas está presente em cerca de 50% dos adultos com asma, e recebe este nome em função do linfócito T auxiliar tipo 2 (Th2). (15,16) A inflamação do tipo 2 está associada à liberação de citocinas (interleucina [IL]-4, IL-5 e IL-14) e presença de células inflamatórias (eosinófilos, mastócitos, basófilos, Th2 e plasmócitos produtores de imunoglobulina E [IgE]). As células epiteliais das vias aéreas também desempenham um papel importante na regulação da inflamação do tipo 2 via citocinas (IL-25, IL-33 e linfopietina estromal tímica). As características comuns da inflamação celular estão descritas na Tabela 2. (15)

Tabela 2. Alterações inflamatórias do tipo 2 comumente identificadas na asma*. Mims, 2015. (15)

Tipo de célula das vias aéreas	Alterações inflamatórias
Células epiteliais	Aumento da expressão de IL-33, linfopietina estromal tímica
Células dendríticas	Aumento da expressão de OX40L, migração de linfonodos afetando a maturação de linfócitos
Células caliciformes	Metaplasia, aumento das reservas de mucina
Linfócitos	Aumento do viés de Th2 com regulação negativa das células Treg IL-4, IL-5 e IL-13 aumentados Aumento dos plasmócitos produtores de IgE
Eosinófilos	Acúmulo mediado por IL-5
Mastócitos e basófilos	Maior ligação à IgE e armazenamento do mediador

IgE: imunoglobulina E; IL: interleucina; Th2: linfócito T auxiliar tipo 2; Treg: linfócito T regulador. *: A maioria da asma apresenta inflamação do tipo 2 com uma infinidade de alterações inflamatórias, levando à hiperreatividade e remodelagem tecidual.

As vias aéreas inferiores podem apresentar grande quantidade de alterações patológicas, denominadas remodelamento tecidual. (15) O remodelamento das vias aéreas pode se apresentar no início da infância, sugerindo que esta alteração não é simplesmente uma consequência da inflamação. (16) Na mucosa, as alterações incluem hiperplasia epitelial e metaplasia de células caliciformes com aumento da produção de muco, enquanto na submucosa são observadas hipertrofia muscular lisa, deposição de colágeno e glândulas mucosas aumentadas, resultando no estreitamento das vias aéreas e aumento da produção de muco durante os episódios de asma (Tabela 3). (15)

Tabela 3. Características da remodelamento tecidual observada na asma*. Mims, 2015. (15)

Alterações histopatológicas na asma

Hipertrofia e hiperplasia do músculo liso

Hiperplasia de células caliciformes

Hipertrofia das glândulas submucosas

Fibrose subepitelial e deposição de colágeno

Aumento dos vasos sanguíneos na submucosa

Infiltrado celular inflamatório e edema submucoso

* A obstrução das vias aéreas é causada pela constrição do músculo liso e pelo edema da mucosa, reduzindo o diâmetro das vias aéreas e aumento do muco no lúmen.

1.4 Impacto da doença

Globalmente, a asma está na 16^a posição entre as principais causas de anos vividos com incapacidade e é a 28^a entre as maiores cargas de doença na população geral, medida pelos anos de vida ajustados por incapacidade, do inglês *disability-adjusted life years* (DALYs). (9) O *World Health Organization Global Burden of Disease Study* estima que 13,8 milhões de DALYs são perdidos por causa da asma a cada ano, representando 1,8% da carga total de doenças. (3,4)

Em crianças com menos de 5 anos e na idade média da infância, entre 5 e 14 anos, existe uma alta prevalência da asma em todo o mundo, e mesmo nessas faixas etárias a doença é considerada uma das principais condições crônicas que causam DALYs. (5)

Adicionalmente, observa-se que a distribuição etária da carga/impacto da asma, representada em DALYs/100.000 pessoas, apresenta picos na população entre 10 e 14 anos e entre 75 e 79 anos, e a carga mais baixa ocorre na idade de 30 a 34 anos. Em idosos, a carga da doença é maior nos homens e aumenta proporcionalmente com a idade (Figura 1). (9)

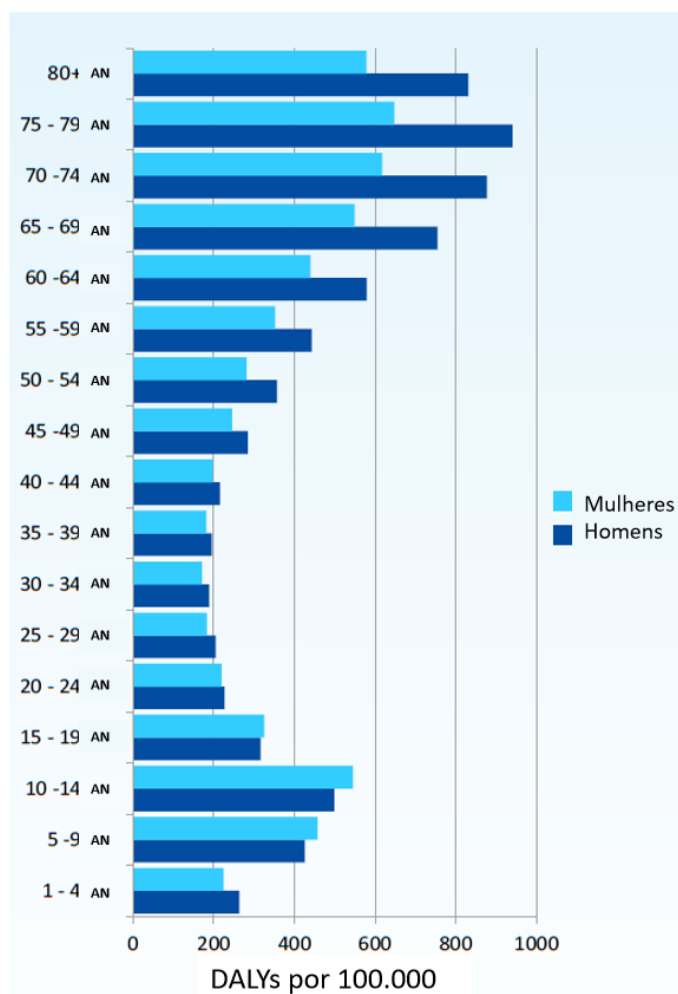


Figura 1. Carga da doença atribuída à asma por faixa etária e sexo, medida por anos de vida ajustados pela incapacidade (DALYs) por 100.000 da população global, 2010. *The Global Asma Report, 2018.* (9)

Independente da gravidade da asma, dados de qualidade de vida relatam débitos nas condições físicas, psicológicas e sociais dos pacientes asmáticos em comparação aos que não apresentam a doença. (17) O prejuízo para a qualidade de vida está, em parte, associado à presença de comorbidades, principalmente rinite, sinusite, doença do refluxo gastroesofágico, apneia obstrutiva do sono, distúrbios hormonais e psicopatologias. Essas condições podem influenciar o controle da asma, seu fenótipo e resposta ao tratamento. (18) A prevalência estimada de pacientes asmáticos que apresentam rinite alérgica é de 60%, enquanto 10% apresentam sinusite crônica. Outras comorbidades, como refluxo gastroesofágico, obesidade, apneia do sono, depressão e

ansiedade estão presentes em 20% a 30% das crianças e adultos jovens com asma, enquanto nos idosos estas são mais frequentes, com prevalência superior a 50%. (4,5) Estima-se que de 5% a 10% dos pacientes asmáticos em todo o mundo são considerados graves, caracterizando um impacto ainda maior na qualidade de vida dos pacientes e de suas famílias. (26,27)

Com relação ao impacto econômico, a asma é uma doença com ônus econômico global significativo (5), sendo este resultado de sua prevalência, custos diretos relacionados a serviços hospitalares, visitas médicas e ao tratamento em si, e custos indiretos relacionados a perda de produtividade tanto dos pacientes quanto dos cuidadores. (9) De acordo com uma revisão realizada em 2009, os principais fatores que contribuíram para os custos diretos com a asma foram as hospitalizações e medicamentos, enquanto a ausência do trabalho e a perda escolar representaram a maior porcentagem dos custos indiretos. (19)

Globalmente, os custos da asma têm aumentado ao longo dos anos. (5) Na Europa, os custos totais de asma para pessoas de 15 a 64 anos de idade foram de € 19,3 bilhões durante 1999-2002. (5) Nos Estados Unidos, uma estimativa recente do impacto econômico da asma realizada pelo *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) em 2018, indicou que os custos da doença ultrapassam 80 bilhões de dólares americanos (USD) por ano entre despesas médicas, dias de trabalho e estudo perdidos, e mortes. (20) Ainda de acordo com o CDC, em uma análise realizada entre 2008 e 2013 nos Estados Unidos, os custos médicos anuais da asma foram de USD 3.266 por paciente, sendo USD 1.830 destinados a prescrições, USD 640 a visitas ao consultório, USD 529 a hospitalizações, USD 176 a visitas ambulatoriais, e USD 105 a cuidados emergenciais. (20)

No Brasil, segundo dados do DATASUS, no ano de 2019, o custo total das internações no Brasil chegou a BRL 46.782.100,90. Entre janeiro de 2020 e setembro de 2020, tais custos foram de BRL 22.191.653,66. (13)

1.5 Diagnóstico

O PDCT de Asma de 2013, define que o diagnóstico da doença se dá com base em critérios clínicos e funcionais, obtidos pela anamnese, exame físico e exames de função pulmonar (espirometria).



O diagnóstico diferencial é essencial para confirmar a doença uma vez que algumas doenças de trato respiratório se assemelham clinicamente a asma. No adulto, o diagnóstico diferencial inclui doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), bronquite aguda, fibrose cística, bronquiectasias, pneumonia eosinofílica, insuficiência cardíaca, obstrução de vias aéreas por corpo estranho ou tumor, doença do pânico, disfunção de prega vocal, síndrome de Churg-Strauss, entre outras. Quando houver suspeita clínica, a exclusão de outros diagnósticos pode ser realizada através de um exame radiológico de tórax. (6)

Os fatores que influenciam a evolução, a tolerabilidade e resposta ao tratamento em pacientes com asma devem ser identificados por uma avaliação complementar. Estes incluem comorbidades, exposições a alérgenos/irritantes respiratórios, uso de medicamentos ou drogas ilícitas, hábitos e estilo de vida, condições socioeconômicas, e situações especiais como gestação e extremos de idade. (6)

1.6 Tratamento

Atualmente, não há cura para a asma, de modo que o tratamento tem como objetivo atingir e manter o controle atual da doença e prevenir riscos futuros (exacerbações, instabilidade da doença, perda acelerada da função pulmonar e efeitos adversos do tratamento). (21) Dessa forma, para a melhora da qualidade de vida a terapia deve incluir medidas não farmacológicas de mudança de estilo de vida e controle de agravantes em todos os casos, e as medidas farmacológicas conforme a necessidade. (6)

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Asma

De acordo com o PCDT de 2013 (9), a abordagem não medicamentosa do tratamento da asma consiste na educação do paciente sobre os cuidados relacionados ao manejo da doença. Esta inclui medidas para evitar a exposição aos fatores desencadeantes, conhecimento da doença, e adoção de plano de autocuidado. (9)

A base do tratamento medicamentoso da asma persistente é o uso continuado de medicamentos com ação anti-inflamatória, chamados medicamentos controladores da doença, com objetivo de controlar reações agudas, sendo CI os principais deles. Aos



controladores se associam medicamentos de alívio, com efeito broncodilatador e preferencialmente administrados pela via inalatória. (9)

A conduta inicial para o paciente sem tratamento adequado prévio considera a gravidade da doença, definida a partir do perfil sintomático atual, histórico clínico e avaliação funcional (Tabela 4). Na asma intermitente, deve-se direcionar o tratamento medicamentoso para o alívio imediato dos sintomas decorrentes da obstrução das vias aéreas, indicando-se o uso de B2CA conforme a necessidade. Já na asma persistente, o tratamento é destinado a supressão da inflamação, com medicamentos controladores. Nas exacerbações moderadas ou graves, além de B2CA e CI recomenda-se curso de corticoterapia oral para a obtenção do controle da doença, seguido de terapia anti-inflamatória com CI. (9)

Tabela 4. Conduta inicial em adultos e adolescentes sem tratamento regular prévio adequado para a gravidade. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da asma, 2013. (9)

Classificação inicial da gravidade	Conduta farmacológica	Conduta não farmacológica
Intermitente	B2CA para alívio conforme necessidade.	Treinar técnica inalatória. Prescrever aerocâmaras conforme adequado; considerar espaçadores artesanais. Explicar sinais de alerta (sintomas de piora, aumento do uso de medicamento de alívio). Atenção para efeitos adversos; informar doses máximas diárias. Fornecer programa escrito de auto-cuidado/plano para crises. Monitorizar função pulmonar (*) Avaliar controle regularmente (mínimo a cada 6 meses).
		Persistente
Leve	CI em dose média. Para alívio, B2CA conforme necessidade	Todos acima. Reforçar necessidade de uso regular diário de medicamento controlador.
Moderada	CI em dose média a alta. Para alívio, B2CA conforme necessidade.	Todos acima. Indicar acompanhamento com especialista (pneumologista).

Grave	CI em dose alta. Para alívio, B2CA conforme necessidade. Associar B2LA 1 a 2x/dia.	Todos acima. Reavaliação médica em 3 a 4 semanas.
Exacerbação	Considerar curso de corticosteroide oral por cerca de 7 dias mais broncodilatadores de curta ação e fazer seguimento da terapêutica anti-inflamatória com CI; B2LA não devem ser usados para tratar crises graves.	Avaliar a indicação de atendimento hospitalar. Iniciar medicamento controlador (CI) em dose alta logo que possível, reajustando conforme controle.

B2CA: broncodilatadores agonistas beta-2 de curta ação; B2LA: broncodilatadores agonistas beta-2 de longa ação; CI: corticosteroide inalatório; EAs: eventos adversos. *: Espirometria no mínimo anualmente, a partir dos 5 anos.

Ainda segundo o PCDT, o controle da doença é avaliado a cada retorno do paciente. Na ausência de controle dos sintomas é recomendado avaliar se há inadequação na técnica de inalação do medicamento, exposição a fatores agravantes, má adesão ou até diagnóstico equivocado. Após a análise das possíveis causas para a ausência do controle da doença, caso haja necessidade do incremento da terapêutica. (9)

Após cada modificação do esquema terapêutico, o controle obtido deve ser reavaliado em 4 a 6 semanas em casos de asma parcialmente controlada ou não controlada, ou a cada 6 meses, na asma controlada. É recomendado que, uma vez obtido o controle da asma por mais de três meses (ou seis meses, em casos graves), as doses medicamentosas devem ser reduzidas de forma lenta e gradual, mantendo-se o tratamento mínimo necessário para o controle, seguindo o acompanhamento a cada 3 meses. No caso de pacientes que não obtêm controle ou apresentam comorbidades e eventos adversos (EAs) após seis meses, devem ser direcionados para serviço especializado no tratamento de asma. (9)

Na tabela 5 estão descritas as características dos medicamentos controladores e de alívio recomendadas no PCDT de asma. (9)

Tabela 5. Medicamentos recomendados para o tratamento da asma. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da asma, 2013. (9)

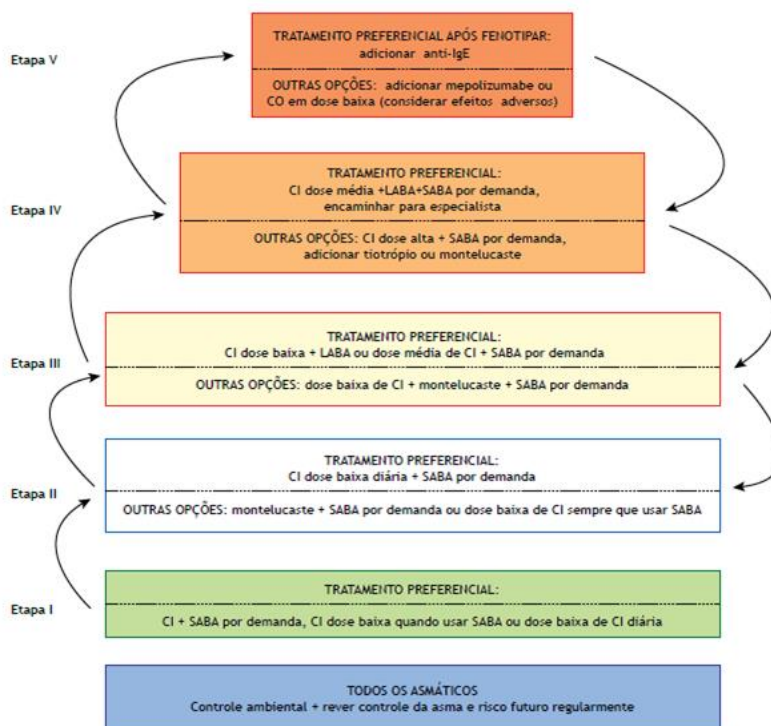
Medicamentos controladores	
Corticosteroides inalatórios	
Beclometasona	Cápsula inalante ou pó inalante de 200 mcg e 400 mcg e aerossol ou spray de 50 mcg e 250 mcg.
Budesonida	Cápsula inalante de 200 mcg e 400 mcg e pó inalante ou aerossol bucal de 200mcg.
Corticosteroides sistêmicos	
Prednisona	Comprimidos de 5 mg e de 20 mg.
Prednisolona	Solução oral de 1 mg/ml e 3 mg/ml.
Agonistas beta-2 adrenérgicos de longa ação	
Salmeterol	Aerossol bucal ou pó inalante de 50 mcg.
Formoterol	Cápsula ou pó inalante de 12 mcg.
Associação	
Formoterol/budesonida	Cápsula ou pó inalante de 12 mcg/400 mcg e de 6mcg/200 mcg.
Medicamentos de alívio	
Agonistas beta-2 adrenérgicos de curta ação	
Fenoterol	Aerossol de 100 mcg.
Salbutamol	Aerossol de 100 mcg e solução inalante de 5 mg/ml.

Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia

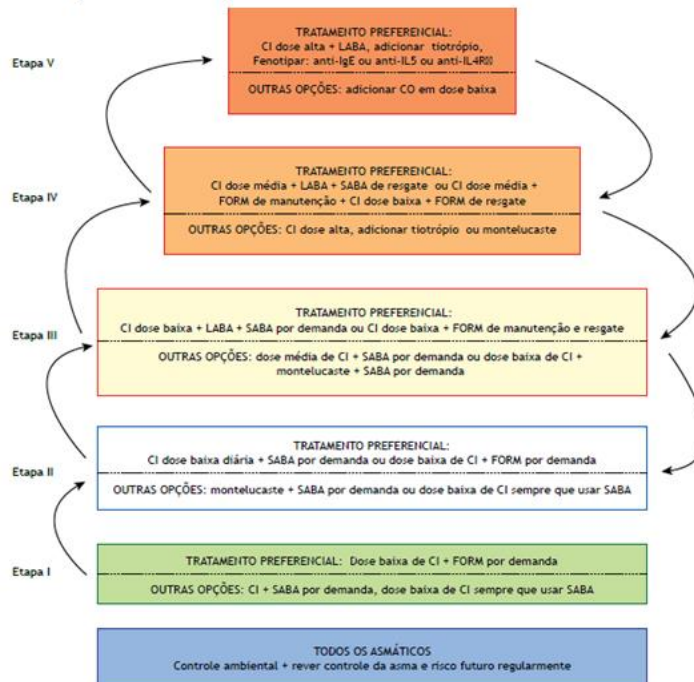
Segundo recomendação recente da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (2020) (21), a base do tratamento medicamentoso da asma consiste no uso de CI associado ou não a B2LA (também denominado como LABA), sendo dividido em etapas de I a V, nas quais a dose de CI é aumentada progressivamente e/ou outros tratamentos de controle são adicionados. As opções recomendadas em cada etapa para pacientes com idade ≥ 12 anos e para crianças de seis a onze anos estão descritas na

Figura 2. (21)

A - Manejo da asma em crianças com idade entre seis e onze anos



B - Manejo da asma em pacientes com idade ≥ 12 anos



CI: corticoide inalatório; LABA: β2-agonista de longa duração; CO: corticoide oral; SABA: β2-agonista de curta duração; e FORM: fumarato de formoterol.

Figura 2. Manejo da asma em crianças de seis a onze anos e em pacientes com idade ≥ 12 anos. Pizzichini, 2020. (21)

1.7 Necessidades médicas não atendidas

A asma é uma doença crônica frequente que pode acometer até 18% da população, e que por não possuir uma cura, tem como objetivo do tratamento a manutenção do controle da doença. (1,21) Ainda, esta doença possui importante impacto negativo na qualidade de vida de pacientes e familiares, sendo este impacto ainda maior quanto mais grave for a doença. (18,22) A asma, quando não controlada, leva a importante impacto socioeconômico aos pacientes e familiares, uma vez que a doença pode levar a comprometimento de atividades diárias, e hospitalizações, além de apresentar risco a vida durante as crises graves. (5,9,19,23) Frente aos pacientes com asma controlada, aqueles com doença não controlada apresentam um risco 66% maior de sofrer com limitações de atividades diárias. (24)

Atualmente, no SUS, o PCDT publicado em 2013 recomenda que o tratamento medicamentoso da asma seja feito por medicamentos de alívio e por medicamentos controladores. Dentre os medicamentos controladores estão os CIs e os B2LA. (6) Entretanto, mesmo com as terapias disponíveis no SUS, sabe-se que as hospitalizações por asma nos primeiros nove meses de 2020 chegaram à frequência de 35 mil internações, o que indica que ainda há pacientes que possuem doença não controlada com o tratamento disponível. (13)

Uma potencial justificativa para a ocorrência deste cenário de falta de controle da doença no SUS relaciona-se a baixa adesão ao tratamento. Similar a outras doenças crônicas, sabe-se que uma grande proporção de pacientes com asma falham em seguir corretamente as orientações médicas, havendo erros nas doses e uso incorreto da terapia medicamentosa. (25)

A Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia destaca que um dos principais desafios ao controle da asma é a baixa adesão ao tratamento. (21) Em um inquérito populacional conduzido em 2015, apenas 32,4% dos pacientes com asma apresentavam adesão total ao tratamento, sinalizando que a adesão dos pacientes com esta doença é baixa. Ainda, este estudo também sinalizou o uso excessivo de B2CA, que são indicados como medicamentos de alívio, concluindo que tanto a baixa adesão quanto o uso de medicamento pouco adequado ao controle da doença estão relacionados a falta de controle da asma. (26)



Neste cenário, mesmo com as tecnologias atualmente disponíveis no SUS, o controle da doença ainda não é o ideal, levando a alto número de hospitalizações pela doença no país. Com isso, a disponibilidade de tecnologias adicionais que promovam controle da asma de forma eficaz e segura, facilitando a adesão dos pacientes seria neféica para os resultados clínicos. Assim, Seretide® (propionato de fluticasona/ xinafoato de salmeterol) uma combinação em dose fixa de CI e B2LA apresenta-se como uma opção terapêutica para o tratamento de pacientes com ≥ 4 anos com asma no SUS. (28)

2. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA

Seretide® (propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol) combina dois fármacos com diferentes mecanismos de ação: um B2LA (xinafoato de salmeterol) e um CI (propionato de fluticasona). Este medicamento se encontra disponível em duas apresentações diferentes: Seretide® Spray que é uma suspensão aerossol para inalação e Seretide® Diskus® que é apresentado na forma de pó para inalação, acondicionado em um dispositivo plástico no formato de disco (Diskus®). Seretide® (propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol) foi aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em 2004, com indicação atual para o tratamento regular da asma, incluindo pacientes em tratamento de manutenção com B2LA e CIs, pacientes que permanecem sintomáticos mesmo após administração CIs em monoterapia; e pacientes em tratamento regular com broncodilatadores que requerem o uso de CIs. Seu uso é indicado no Brasil para crianças a partir de 4 anos de idade e para adolescentes e adultos com ≥ 12 anos. Ainda, Seretide® (propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol) é indicado para o tratamento da doença pulmonar obstrutiva crônica. (28,29)

Em 2000, o uso de Seretide® (propionato de fluticasona/ xinafoato de salmeterol) foi aprovado pelo *Food and Drug Administration* para o tratamento da asma em pacientes com ≥ 4 anos. (30) Já sua aprovação pela *European Medicines Agency* (EMA) ocorreu em 2006 também para o tratamento da asma. (31)

2.1 Posologia e modo de administração

Seretide® Diskus® (xinafoato de salmeterol/ propionato de fluticasona) se apresenta na forma de pó para inalação acondicionado em um dispositivo em forma de disco, contendo um *strip* de 28 ou 60 doses. Está disponível nas doses de 50 mcg/100 mcg, 50 mcg/250 mcg e 50 mcg/500 mcg. (28)

Seretide® Spray (xinafoato de salmeterol/ propionato de fluticasona) consiste em uma suspensão aerossol para inalação de salmeterol e propionato de fluticasona no propelente norflurano (HFA 134A). Está disponível nas doses de 25 mcg/50 mcg, 25 mcg/125 mcg e 25 mcg/250 mcg. (28)

As apresentações recomendadas para uso pediátrico igual ou acima de 4 anos de idade são a de Seretide Diskus® 50 mcg/100 mcg e Seretide Spray 25 mcg/50 mcg.

Para o tratamento da asma, a dose utilizada deve ser a menor efetiva possível para controle dos sintomas. A dose inicial recomendada é dependente da gravidade da doença. Para Seretide® Diskus® (xinafoato de salmeterol/ propionato de fluticasona) recomenda-se uma inalação duas vezes ao dia, enquanto para Seretide® Spray (xinafoato de salmeterol/ propionato de fluticasona) o recomendado é de duas inalações duas vezes ao dia. (28) Para crianças a partir de 4 anos de idade a recomendação é de duas inalações de Seretide Spray 25 mcg/50 mcg duas vezes ao dia ou uma inalação de Seretide Diskus® 50 mcg/100 mcg duas vezes ao dia.

2.2 Mecanismo de ação

O Seretide® (propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol) combina dois fármacos de classes farmacológicas distintas. O salmeterol é um B2LA, com uma cadeia lateral longa que se liga ao sítio externo do receptor. Essa propriedade farmacológica proporciona proteção efetiva contra a broncoconstrição causada pela histamina, promovendo broncodilatação de longa duração, de pelo menos 12 horas. *In vitro*, o salmeterol apresentou uma capacidade de inibição potente, de ação duradoura, da liberação de mediadores derivados do mastócito do pulmão humano, como histamina, leucotrienos e prostaglandinas D2. (28)

Em humanos, o salmeterol é capaz de inibir a resposta imediata e tardia ao alérgeno inalado, com a inibição da fase tardia permanecendo por até 30 horas após uma única dose, quando o efeito broncodilatador não é mais evidente. (28)

Uma dose única de salmeterol é capaz de reduzir a hiper-reatividade brônquica, indicando que o salmeterol exerce atividade adicional não broncodilatadora cujo significado clínico não está esclarecido. Este mecanismo difere da atividade anti-inflamatória dos corticoides. (28)

O propionato de fluticasona é um corticosteroide que, quando inalado na dose recomendada, apresenta intensa ação anti-inflamatória pulmonar, reduzindo os sintomas e as exacerbações, sem a ocorrência de EAs que são comuns da administração sistêmica de corticosteroides. (28)

2.3 Posicionamento no mercado atual

A GINA (publicação atualizada em 2020) (1) e a Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (2020) (21) recomendam o uso de B2LA em associação a CIs para o tratamento das asma em pacientes adultos e pediátricos (entre seis e onze anos para a Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia e a partir de cinco anos na GINA).

O uso de Seretide® (propionato de fluticasona/ xinafoato de salmeterol) é recomendado pelo *guideline* do *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN) (32) como opção terapêutica para o tratamento da asma.

2.4 Preço do medicamento

O quadro abaixo apresenta os preços máximo de venda ao governo de Seretide® (frasco com 60 doses), considerando ICMS 18% (PMVG 18%). Além disso, são apresentados os preços propostos pela GSK para incorporação (PPI) do medicamento no Sistema Único de Saúde.

Quadro 1. Preço proposto para incorporação.

Medicamento	Preço Proposto para Incorporação	PMVG 18%
Seretide® Diskus 50/100 – 60 doses	R\$ 32,14	R\$ 73,64
Seretide® Diskus 50/250 – 60 doses	R\$ 32,14	R\$ 87,73
Seretide® Diskus 50/500 – 60 doses	R\$ 32,14	R\$ 142,55
Seretide® Spray 25/50 – 120 doses	R\$ 32,14	R\$ 73,64
Seretide® Spray 25/125 – 120 doses	R\$ 32,14	R\$ 87,73
Seretide® Spray 25/250 – 120 doses	R\$ 32,14	R\$ 142,55

3. DESCRIÇÃO DAS TECNOLOGIAS RECOMENDADAS

O PCDT para asma de 2013 (6) prevê como opções de tratamento os medicamentos controladores como corticosteroides sistêmicos, CI e B2LA (bem como associação destas duas classes).

3.1 Medicamentos controladores

Corticosteroides inalatórios

Os corticosteroides são agentes anti-inflamatórios, cuja ação consiste em desativar genes codificadores de citocinas, quimiocinas, moléculas de adesão, enzimas inflamatórias, receptores e proteínas, que estão ativados durante a resposta inflamatória. A eficácia clínica está associada a capacidade de mimetizar os glicocorticosteroides naturais. (33)

Evidências demonstram que os CI são efetivos no controle dos sintomas da asma e na redução da intensidade da inflamação das vias aéreas. (33) Os CI recomendados pelo PCDT para o controle da asma são budesonida e beclometasona. A Tabela 6 mostra as doses diárias equipotentes destes agentes.

Tabela 6. Doses diárias equipotentes de glicocorticoesteroides inalatórios. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da asma, 2013.^a (6)

Fármaco	Dose mínima diária (mcg)	Dose média diária (mcg)	Dose máxima diária (mcg) ^b
Beclometasona	200 – 500	Maior de 500 – 1.000	Maior de 1.000 – 2.000
Budesonida *	200 – 400	Maior de 400 – 800	Maior de 800 – 1.600

^a Comparações baseadas em dados de eficácia. ^b Pacientes considerados para receber altas doses diárias, exceto para períodos curtos, devem ser encaminhados a pneumologista para avaliação de combinações alternativas de controle. Doses máximas estão associadas com o aumento do risco de eventos adversos sistêmicos quando em uso prolongado.

* Em caso de asma leve, pode ser usada em dose única diária.

O principal determinante da biodisponibilidade do fármaco é a deposição pulmonar. Esta é influenciada pelo dispositivo inalatório, técnica inalatória, tipo de propelente e corticosteroide.



Os principais EAs documentados pelos pacientes em uso de CI são: candidíase oral, rouquidão, tosse, efeito *freon* e irritação na garganta. Com o aumento da dose, aumenta-se o risco de EAs sistêmicos como supressão do eixo hipófise-supra-renal, hiperglicemia, estrias, púrpura, acne, catarata, hipertensão arterial sistêmica e retardo de crescimento em crianças. (6)

Agonistas beta-2 adrenérgicos

O mecanismo de ação dos agonistas beta-2 adrenérgicos ocorre através do estímulo da adenilciclase. O relaxamento brônquico ocorre devido ao aumento de AMP cíclico independentemente do fator desencadeante da broncoconstrição. (6,34)

Para B2LA o efeito broncodilatador perdura por até 12 horas. O salmeterol e formoterol são exemplos da classe. Para o formoterol, o início da ação se dá em menos de 5 minutos, e para o salmeterol demora cerca de 20 minutos, de forma que este não é considerado para o alívio imediato dos sintomas. O salmeterol é considerado o mais seletivo de todos os agonistas beta 2 adrenérgicos, e também menos potente na estimulação dos receptores beta-1 cardíacos. (6) Em associação com CI em esquema de doses fixas, o formoterol é efetivo na manutenção da asma persistente. (6)

O formoterol está disponível como cápsula ou pó inalante isolado ou em associação com budesonida, já o salmeterol em apresentação aerossol bucal ou pó inalante. A dose de salmeterol utilizada para o tratamento de manutenção em adultos e crianças é 50 mcg duas vezes ao dia por via inalatória. A dose de formoterol é de 6 a 12 mcg e 12 mcg duas vezes ao dia para crianças e adolescentes e adultos, respectivamente. Pode ser utilizado em adultos para alívio de sintomas, devido ao seu início de ação ser semelhante aos B2CA, isolado ou em combinação com CI. O tratamento contínuo da asma persistente é realizado com B2LA associado com CI. (6) Os EAs comuns relacionados ao salmeterol e formoterol são cefaleias, tremores, câimbras e palpitações. Os EAs menos comuns são as reações anafiláticas, hiperglicemia, arritmias cardíacas, artralgias, irrigação orofaríngea, e broncoespasmos paradoxal. (6)



Corticosteroides orais

Frequentemente, os pacientes com asma grave necessitam de corticoterapia sistêmica. Nesse contexto a adição de corticosteroide oral, como a prednisona e a prednisolona, podem melhorar o estado de controle dos pacientes. Esses medicamentos são administrados por curto período de tempo, e apresentam meia vida intermediária e menor potencial para EAs quando comparados com os outros representantes da classe. A dose preconizada para o tratamento das crises em adultos é de 40 a 60 mg/dia, e para crianças recomenda-se 1 a 2 mg/kg/dia de prednisolona. A dose pode ser dividida em duas a três vezes ao dia, e deve ser iniciada prontamente quando indicada para crises. Os EAs relacionados são proporcionais à dose e ao tempo de uso e incluem hipertensão, hiperglicemia, ganho de peso, púrpura, alterações do estado mental, depressão, miopatia, supressão adrenal, osteoporose, estrias, fragilidade capilar, telangectasias, acne, leucocitose, glaucoma, catarata subcapsular, tuberculose e estrogiloidíase sistêmica. (6)

4. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

4.1 Questão do Estudo

Para a revisão da literatura, a questão de pesquisa foi estruturada no formato PICO (Tabela 7).

Tabela 7. Questão estruturada no formato PICO.

P - População	Pacientes com asma, com idade ≥ 4 anos.
I - Intervenção	Propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol (Seretide®).
C - Comparação	CI, corticosteroides orais, B2LA e CI/B2LA que estejam disponíveis no SUS
O - Desfechos	Avaliação clínica: eficácia, segurança e qualidade de vida relacionada à saúde.
Desenho de Estudo	Revisões sistemáticas com meta-análises e ensaios clínicos randomizados.

B2LA: agonistas beta-2 adrenérgicos de longa duração; CI: corticosteroides inalatórios.

Pergunta: O uso de propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol (Seretide®) é eficaz e seguro para o tratamento da asma em pacientes com ≥ 4 anos comparado a CI, corticosteroides orais, B2LA e CI/B2LA que estejam disponíveis no SUS?

4.1.1 Intervenção

Propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol (Seretide®).

4.1.2 População

Pacientes com asma ≥ 4 anos.

4.1.3 Comparação

CI, corticosteroides orais, B2LA e CI/B2LA que estejam disponíveis no SUS, em combinação fixa ou dispositivos isolados.



4.2 Estratégia de busca

4.2.1 Fontes de dados

As buscas eletrônicas foram realizadas até outubro de 2020 nas bases de dados: *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) (Anexo 1).

Buscas complementares foram conduzidas em websites de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) e instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas online. Buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e *abstracts* de publicações selecionadas.

4.2.2 Vocabulário controlado

Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente (Tabela 8). Foi planejado que a seleção dos estudos com os comparadores de interesse seria feita após leitura das publicações. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais.

As estratégias de buscas encontram-se descritas na Tabela 9.



Tabela 8. Termos utilizados nas estratégias de busca.

	Linha da Doença	Linha da Intervenção
BIBLIOTECA COCHRANE	(Asthma)	((Fluticasone Propionate, Salmeterol Xinafoate Drug Combination) OR (Seretide AND Diskus))
PUBMED	("Asthma"[Mesh] OR "Asthmas" OR "Bronchial Asthma" OR "Asthma, Bronchial")	((("Fluticasone-Salmeterol Drug Combination"[Mesh] OR ("Salmeterol Xinafoate" AND "Fluticasone") OR ("Seretide" AND "Diskus"))
LILACS	("Asthma" OR "Asma")	((("Fluticasone Propionate-Salmeterol Xinafoate Drug Combination" OR "Combinación Propionato de Fluticasona y Xinafoato de Salmeterol" OR "Combinação Propionato de Fluticasona e Xinafoato de Salmeterol") OR ("fluticasone" AND "salmeterol") OR ("fluticasona" AND "salmeterol") OR ("Seretide" AND "Diskus"))
CRD	(Asthma)	((Fluticasone Propionate, Salmeterol Xinafoate Drug Combination) OR (Seretide AND Diskus))

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde*.

Tabela 9. Estratégias de busca.

PUBMED

• **ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES**

((("Asthma"[Mesh] OR "Asthmas" OR "Bronchial Asthma" OR "Asthma, Bronchial")) AND (((("Fluticasone-Salmeterol Drug Combination"[Mesh] OR ("Salmeterol Xinafoate" AND "Fluticasone") OR ("Seretide" AND "Diskus")))))

Resultados: 547 títulos.

LILACS

• **ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES**

((("Asthma" OR "Asma") AND ((("Fluticasone Propionate-Salmeterol Xinafoate Drug Combination" OR "Combinación Propionato de Fluticasona y Xinafoato de Salmeterol" OR "Combinação Propionato de Fluticasona e Xinafoato de Salmeterol") OR ("fluticasone" AND "salmeterol") OR ("fluticasona" AND "salmeterol") OR ("Seretide" AND "Diskus"))))

Resultado: 11 títulos.

CRD

• **BUSCA SIMPLES**

((Asthma) AND ((Fluticasone Propionate, Salmeterol Xinafoate Drug Combination) OR (Seretide AND Diskus)))

Resultados: 0 títulos.

COCHRANE

• **BUSCA SIMPLES**

((Asthma) AND ((Fluticasone Propionate, Salmeterol Xinafoate Drug Combination) OR (Seretide AND Diskus)))

Resultados: 12 títulos.

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde*.

4.3 Critérios de seleção e exclusão dos artigos

Foram incluídos estudos na íntegra que atenderam às seguintes características:

- Revisões sistemáticas com meta-análises e ECRs;
- Envolvendo pacientes com idade ≥ 4 anos que receberam propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol (Seretide®) para o tratamento da asma;
- Comparação direta ou indireta com CI, corticosteroides orais, B2LA e CI/B2LA que estejam disponíveis no SUS, em combinação fixa ou dispositivos isolados.

Alguns critérios de exclusão foram estabelecidos: estudos de fase I ou II, revisões narrativas, estudos que incluíssem outras intervenções, estudos de biologia molecular ou ensaios pré-clínicos (com modelos animais), estudos observacionais, relatos ou séries de casos.

4.4 Critérios de qualidade

Dois revisores realizaram a busca nas bases de dados utilizando a estratégia previamente definida e selecionaram os estudos para inclusão na revisão. Planejou-se, inicialmente, que, nos casos em que não houvesse consenso, um terceiro revisor seria consultado sobre a elegibilidade e ficaria responsável pela decisão final.

4.4.1 Avaliação do risco de viés

De acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (35) as publicações incluídas na revisão foram analisadas conforme o questionário recomendado para cada tipo de estudo, permitindo a avaliação sistemática da “força” da evidência, principalmente na identificação de potenciais vieses e impactos na sua conclusão. Para avaliação do risco de viés de revisões sistemáticas utilizou-se o AMSTAR-2 (36), enquanto para ECRs foi utilizada a ferramenta *Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials* – versão 2.0 (RoB 2.0). (37)

As fichas de avaliação do risco de viés encontram-se no Anexo 2 deste documento.

4.4.2 Qualidade da evidência

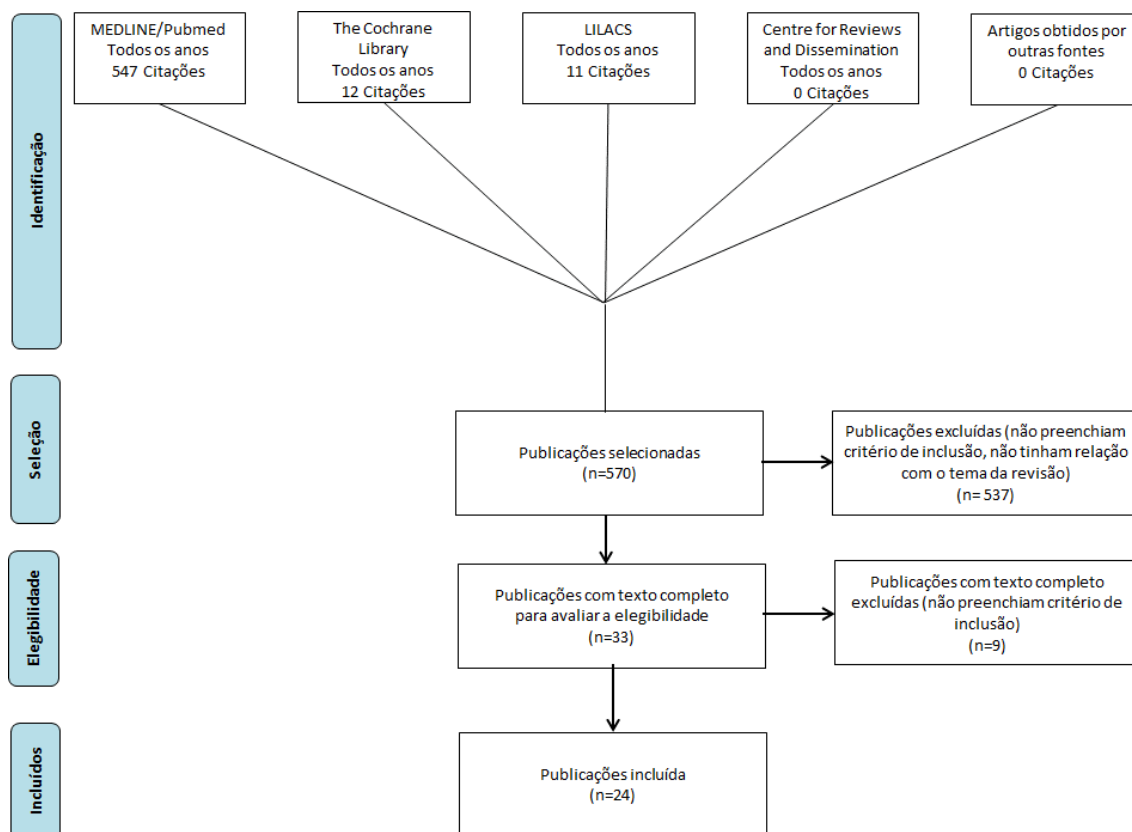
Ainda segundo as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (35), sugere-se a ponderação de outros aspectos que podem aumentar ou diminuir a qualidade da evidência sobre o efeito de uma intervenção para um desfecho.

4.5 Resultados da busca realizada (eficácia, segurança e qualidade de vida relacionada à saúde)

4.5.1 Seleção dos artigos

Após a realização da busca nas bases de dados, 570 títulos (incluindo duplicatas) foram localizados. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram 33 estudos para leitura na íntegra. Desses, 24 estudos foram selecionados e incluídos nesta revisão (Figura 3; Tabela 10).

Os estudos avaliados na íntegra e excluídos, assim como seus motivos para exclusão são apresentados no Anexo 3.



LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

Figura 3. Fluxograma de seleção de estudos clínicos.

Tabela 10. Estudos incluídos para análise.

Autor	Publicação	Ano	Referência
1. Kavuru <i>et al.</i>	<i>Journal of Allergy and Clinical Immunology</i>	2000	(38)
2. Shapiro <i>et al.</i>	<i>American journal of respiratory and critical care medicine</i>	2000	(39)
3. Nathan <i>et al.</i>	<i>Journal of Asthma</i>	2003	(40)
4. Murray <i>et al.</i>	<i>Annals of Allergy, Asthma and Immunology</i>	2004	(41)
5. Lundback <i>et al.</i>	<i>Respiratory Medicine</i>	2006	(42)
6. Lundback <i>et al.</i>	<i>Respiratory Medicine</i>	2009	(43)
7. Koenig <i>et al.</i>	<i>Journal of Asthma</i>	2008	(44)
8. Juniper <i>et al.</i>	<i>American Journal of Respiratory Medicine</i>	2002	(45)
9. FitzGerald <i>et al.</i>	<i>Clinical Therapeutics</i>	2005	(46)
10. Vogelmeier <i>et al.</i>	<i>The European Respiratory Journal</i>	2005	(47)
11. Lötvall <i>et al.</i>	<i>Respiratory Research</i>	2006	(48)
12. Bousquet <i>et al.</i>	<i>Respiratory Medicine</i>	2007	(49)
13. Price <i>et al.</i>	<i>Respiratory Research</i>	2007	(50)
14. Aalbers <i>et al.</i>	<i>Clinical Drug Investigation</i>	2010	(51)
15. Hozawa <i>et al.</i>	<i>Pulmonary Pharmacology & Therapeutics</i>	2011	(52)
16. Vogelmeier <i>et al.</i>	<i>Clinical Drug Investigation</i>	2012	(53)
17. Barnes <i>et al.</i>	<i>Pulmonary Pharmacology & Therapeutics</i>	2013	(54)
18. Akamatsu <i>et al.</i>	<i>Pulmonary Pharmacology & Therapeutics</i>	2014	(55)
19. Hozawa <i>et al.</i>	<i>Pulmonary Pharmacology & Therapeutics</i>	2014	(56)
20. Lasserson <i>et al.</i>	<i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i>	2011	(57)
21. Papi <i>et al.</i>	<i>Allergy</i>	2007	(70)



22.	Papi et al.	<i>Respiratory Research</i>	2012	(71)
23.	Scichilone et al.	<i>Allergy</i>	2010	(72)
24.	Hsieh et al.	<i>Journal of the Formosan Medical Association</i>	2018	(73)

4.5.2 Descrição dos estudos selecionados

Foram incluídos 18 ECRs (38,39,41,42,44,45,48,49,52,55,56,70-73), uma análise combinada de dois ECRs (40), três análises post-hoc (50,51,53) e uma análise da fase aberta de extensão de ECR (43), além de uma revisão sistemática com meta-análise (57). Estes estudos avaliaram a eficácia e segurança de propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol frente a salmeterol (sete artigos), budesonida (um artigo), budesonida/formoterol (12 artigos) e beclometasona/formoterol (quatro artigos) em pacientes com asma. Os detalhes metodológicos dos estudos incluídos estão descritos na Tabela 11.



Tabela 11. Características metodológicas dos estudos incluídos. (38,39,41,42,44,45,48,52,55,56,58,70-73)

Autor, ano	Desenho do estudo	Intervenção	Comparador ¹	População	Tempo de tratamento	Desfechos principais
Kavuru, 2000 (38) – estudo SFCA3002	ECR, duplo-cego, controlado por placebo, paralelo	Propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol 100 mcg/50 mcg – duas vezes ao dia (N=87)	Salmeterol 50 mcg – duas vezes ao dia (N=86)	Pacientes com ≥12 anos, com histórico médico de asma (ATS) por pelo menos 6 meses e que necessitavam de tratamento nos 6 meses anteriores.	12 semanas	<ul style="list-style-type: none"> • VEF1 • Saída do estudo por piora da asma • PFE • Sintomas • Uso de uso de medicamento de resgate • Despertar noturno causado pela asma • Segurança
Shapiro, 2000 (39) – estudo SFCA3003	ECR, duplo-cego, paralelo	Propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol 250 mcg/50 mcg – duas vezes ao dia (N=84)	Salmeterol 50 mcg – duas vezes ao dia (N=88)	Pacientes com ≥12 anos, com histórico médico de asma (ATS) por pelo menos 6 meses e que necessitavam de tratamento nos 6 meses anteriores.	12 semanas	<ul style="list-style-type: none"> • VEF1 • Saída do estudo por piora da asma • PFE • Sintomas • Uso de uso de medicamento de resgate • Despertar noturno causado pela asma • Segurança
Nathan, 2003 (40) – estudos SFCA3002 e SFCA3003	Dois ECRs, duplo-cegos, paralelos	<p>Propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol 100 mcg/50 mcg – duas vezes ao dia</p> <p>Propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol 250 mcg/50 mcg – duas vezes ao dia</p>	Salmeterol 50 mcg – duas vezes ao dia	Pacientes com ≥12 anos, com histórico médico de asma (ATS) por pelo menos 6 meses e que necessitavam de tratamento nos 6 meses anteriores.	12 semanas	<ul style="list-style-type: none"> • Escore AQLQ



Murray, 2004 (41)	ECR, duplo-cego, paralelo	Propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol 100 mcg/50 mcg – duas vezes ao dia (N=88)	Salmeterol 50 mcg – duas vezes ao dia (N=90)	Pacientes com ≥12 anos, com histórico médico de asma por pelo menos 6 meses e que receberam tratamento no mês anterior.	12 semanas	<ul style="list-style-type: none"> • VEF1 • Saída do estudo por piora da asma • PFE • Sintomas • Uso de uso de medicamento de resgate • Despertar noturno causado pela asma Segurança
Lundback, 2006 (42)	ECR, duplo-cego, paralelo	Propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol 250 mcg/50 mcg – duas vezes ao dia (N=95)	Salmeterol 50 mcg – duas vezes ao dia (N=95)	Pacientes com idade entre 18 e 70 anos, com asma persistente leve a moderada e com sintomas presentes pelo menos duas vezes por semana.	12 meses	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento do uso de medicamentos (doença não controlada) • Exacerbações • PFE • VEF1 • CVF • Sintomas • Uso de uso de medicamento de resgate • Segurança
Lundback, 2009 (43)	Continuação de desenho aberto do ECR conduzido por Lundback <i>et al.</i> , 2006 (42)	Propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol 250 mcg/50 mcg – duas vezes ao dia (N=86)	Salmeterol 50 mcg – duas vezes ao dia (N=90)	Pacientes com idade entre 18 e 70 anos, com asma persistente leve a moderada e com sintomas presentes pelo menos duas vezes por semana.	36 meses	<ul style="list-style-type: none"> • Necessidade de aumento da dose • PFE • VEF1 • Sintomas • Uso de uso de medicamento de resgate • Segurança
Koenig, 2008 (44)	ECR, duplo-cego, paralelo	Propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol 100 mcg/50 mcg – duas vezes ao dia (N=172)	Salmeterol 50 mcg – duas vezes ao dia (N=152)	Pacientes com ≥15 anos, com diagnóstico de asma (ATS).	16 semanas	<ul style="list-style-type: none"> • PFE • VEF1 • Sintomas • Uso de uso de medicamento de resgate • Satisfação com o tratamento • Segurança

Seretide® (propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol)

Dossiê para solicitação de incorporação de nova tecnologia



Juniper, 2002 (45)	ECR, duplo-cego, paralelo	Propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol 250 mcg/50 mcg – duas vezes ao dia (N=55)	Budesonida 800 mcg – duas vezes ao dia (N=58)	Pacientes com ≥12 anos, com asma.	12 semanas	<ul style="list-style-type: none"> • Escore AQLQ
CONCEPT Trial (46,50)	ECR, duplo-cego, paralelo	Propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol 250 mcg/50 mcg – duas vezes ao dia (N=344)	Budesonida / formoterol 200 mcg/6 mcg – duas vezes ao dia (N=344)	Pacientes com idade entre 18 e 70 anos, com histórico de asma.	52 semanas	<ul style="list-style-type: none"> • Despertar noturno causado pela asma • Uso de medicamento de resgate • PFE • Sintomas • Exacerbação • Segurança • Escore AQLQ
COSMOS study (47,53)	ECR, aberto, paralelo	Propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol 250 mcg/50 mcg – duas vezes ao dia (N=1076)	Budesonida / formoterol 200 mcg/6 mcg – duas inalações, duas vezes ao dia (N=1067)	Pacientes com ≥12 anos, com diagnóstico de asma (ATS) por pelo menos 6 meses.	52 semanas	<ul style="list-style-type: none"> • Exacerbação • Escore AQLQ • Controle da asma • VEF1 • Segurança
Lötvall, 2006 (48)	ECR, duplo-cego, paralelo ²	Propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol 100 mcg/50 mcg – duas vezes ao dia (N=74)	Budesonida / formoterol 200 mcg/6 mcg – duas vezes ao dia (N=69)	Pacientes com ≥18 anos, com diagnóstico de asma por pelo menos 6 meses.	4 semanas	<ul style="list-style-type: none"> • VEF1 • Uso de medicamentos de resgate • Segurança
Bousquet, 2007 (49)	ECR, duplo-cego, paralelo	Propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol 500 mcg/50 mcg – duas vezes ao dia (N=1151)	Budesonida / formoterol 200 mcg/6 mcg – duas vezes ao dia (N=1153)	Pacientes com ≥12 anos, com asma persistente.	6 meses	<ul style="list-style-type: none"> • Exacerbação • Uso de medicamentos de resgate • Sintomas • VEF1 • Segurança
Aalbers, 2010 (51)	Análise <i>post-hoc</i> de ECR, duplo cego, paralelo,	Propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol 250	Budesonida / formoterol 200 mcg/6 mcg – duas	Subgrupo de pacientes com ≥16 anos, com diagnóstico de asma.	7 meses	<ul style="list-style-type: none"> • Controle da asma • VEF1 • Exacerbações • PFE

Seretide® (propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol)

Dossiê para solicitação de incorporação de nova tecnologia



	com período de extensão aberto ³	mcg/50 mcg – duas vezes ao dia (N=222)	inalações, duas vezes ao dia (N=213) Budesonida / formoterol 200 mcg/6 mcg – dose ajustada com inalações variando de uma a quatro, duas vezes ao dia (N=213)			<ul style="list-style-type: none"> • Uso de medicamento de resgate • Despertar noturno causado pela asma • Sintomas • Segurança • Adesão
Hozawa, 2011 (52)	ECR, aberto, paralelo	Propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol 250 mcg/50 mcg – duas vezes ao dia (N=20)	Budesonida / formoterol 200 mcg/6 mcg – duas inalações, duas vezes ao dia (N=20)	Pacientes ambulatoriais com diagnóstico de asma.	4 semanas	<ul style="list-style-type: none"> • VEF1 • FEF 25 a 75 • FeNO • Controle da asma
Barnes, 2013 (54)	ECR, duplo-cego, paralelo	Propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol 250 mcg/50 mcg – duas vezes ao dia (N=215)	Budesonida / formoterol 200 mcg/6 mcg – duas inalações, duas vezes ao dia (N=216)	Pacientes com idade entre 18 e 65 anos, com asma controlada na semana anterior ao estudo.	12 semanas	<ul style="list-style-type: none"> • VEF1 • FEF 25 a 75 • PFE • CVF • Controle da asma • Sintomas • Uso de medicamento de resgate • Segurança
Akamatsu, 2014 (55)	ECR, aberto, paralelo	Propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol 250 mcg/50 mcg duas vezes ao dia (N=34)	Budesonida / formoterol 400 mcg/12 mcg – duas vezes ao dia (N=32)	Pacientes ambulatoriais com diagnóstico de asma.	12 semanas	<ul style="list-style-type: none"> • Escore ACQ-5 • VEF1 • FeNO • FEF
Hozawa, 2014 (56)	ECR, aberto, paralelo	Propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol 250 mcg/50 mcg – duas vezes ao dia (N=15)	Budesonida / formoterol 200 mcg /6 mcg – duas inalações, duas vezes ao dia (N=15)	Pacientes ambulatoriais com diagnóstico de asma (AST).	8 semanas	<ul style="list-style-type: none"> • FeNO • VEF1 • FEF • Controle da asma



Lasserson, 2011 (57)		Revisão sistemática com meta-análise	Propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol 200 mcg/100 mcg – dose total diária	Budesonida / formoterol 400 mcg-800/12-24 mcg – dose total diária	ECRs em pacientes com asma, que avaliaram propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol e budesonida/formoterol.	NI	<ul style="list-style-type: none"> • Exacerbação • VEF1 • Uso de medicamentos de resgate • Sintomas • Segurança
Papi, (70)	2007	ECR, duplo-cego, paralelo	Salmeterol/propionato de fluticasona 25 mcg/125 mcg — duas inalações, duas vezes ao dia (N=113)	Beclometasona/ formoterol 100 mcg/6 mcg – duas inalações, duas vezes ao dia (N=115)	Pacientes com idade entre 18 e 65 anos, com asma persistente moderada a grave.	12 semanas	<ul style="list-style-type: none"> • PFE • VEF1 • Sintomas • Uso de medicamento de resgate • Exacerbações • Segurança
Papi, (71)	2007	ECR, aberto, paralelo	Salmeterol/propionato de fluticasona 50 mcg/250 mcg – duas vezes ao dia (N=228)	Beclometasona / formoterol 100 mcg/6 mcg – duas inalações, duas vezes ao dia (N=212)	Pacientes com idade entre 18 e 65 anos, com diagnóstico de asma por pelo menos 6 meses.	6 meses	<ul style="list-style-type: none"> • PFE • VEF1 • Controle da asma • Exacerbações • Sintomas • Uso de medicamento de resgate • Segurança
Scichilone, 2010 (72)		ECR, duplo-cego, paralelo	Salmeterol/propionato de fluticasona 50 mcg/250 mcg – duas vezes ao dia (N=15)	Beclometasona / formoterol 100 mcg/6 mcg – duas inalações, duas vezes ao dia (N=15)	Pacientes com idade entre 18 e 50 anos, com diagnóstico de asma persistente moderada por pelo menos 6 meses.	12 semanas	<ul style="list-style-type: none"> • Teste SBN2 • Broncoprovocação com metacolina
Hsieh, (73)	2018	ECR, duplo-cego, paralelo	Salmeterol/propionato de fluticasona 25 mcg/125 mcg — duas inalações, duas vezes ao dia (N=125)	Beclometasona / formoterol 100 mcg/6 mcg – duas inalações, duas vezes ao dia (N=128)	Pacientes com idade entre 20 e 65 anos, com diagnóstico de asma moderada a grave.	12 semanas	<ul style="list-style-type: none"> • VEF1 • CVF • PFE • Controle da asma • Exacerbações • Uso de medicamento de resgate • Segurança

Seretide® (propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol)

Dossiê para solicitação de incorporação de nova tecnologia



NI: não informado; ATS: *American Thoracic Society*; PFE: pico de fluxo expiratório; VEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo; AQLQ: *Asthma Quality of Life Questionnaire*; FEF: fluxo expiratório forçado; CVF: capacidade vital forçada; FeNO: fração de óxido nítrico exalado. ¹ Apenas os comparadores de interesse da revisão sistemática serão descritos. ² Apesar de reportar os dados de dois ECRs, apenas o estudo B será descrito, uma vez que a posologia do estudo A não estava de acordo com a bula da intervenção. ³ ECR pivotal incluído em RSMA descrita nesta revisão.

A) Desfechos para as comparações com salmeterol

VEF1

Seis ECRs (38,39,41–44) reportaram medidas relacionadas ao VEF1. Em quatro deles (38,39,41,44), foram avaliadas a variação média do VEF1 pré-dose matinal e a área sob a curva (ASC) do VEF seriado em 12 horas em intervalos pré-definidos. Nestes estudos, o uso de propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol levou a uma melhora significativa do VEF1 frente ao salmeterol em ambas as medidas avaliadas (Tabela 12).

Os estudos conduzidos por Lundback *et al.*, 2006 (42) e 2009 (43), e que reportaram, respectivamente, as fases duplo-cega e de extensão aberta do mesmo ensaio clínico, também reportaram VEF1. Nos primeiros 12 meses de estudo, a variação média do VEF1 a partir do *baseline* até o fim do seguimento foi de 0,09 e de -0,05 para propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol e salmeterol, respectivamente. Isto levou a uma diferença de +0,14, que favoreceu significativamente propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol (p-valor<0,001). (42) Na fase de extensão aberta com 36 meses de duração, 78% dos pacientes do grupo propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol e 100% do grupo salmeterol apresentavam VEF1 \geq 80% do valor previsto. (43)



Tabela 12. Medidas de VEF1. (38,39,41,44)

Autor, ano	Intervenção e comparador	Seguimento	Variação média do VEF1 pré-dose matinal (L)	p-valor	Média da ASC de VEF1 (L/h) ¹		
					Dia 1 de tratamento; p-valor	Semana 1 de tratamento; p-valor	Semana 12 de tratamento; p-valor
Shapiro, 2000 (39)	Propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol (N=81)	12 semanas	0,48 (erro médio padrão: 0,05)	≤0,025	4,98 (erro médio padrão: 0,38)	6,71 (erro médio padrão: 0,55)	7,25 (erro médio padrão: 0,65)
	Salmeterol (N=84)		0,05 (erro médio padrão: 0,05)		3,87 (erro médio padrão: 0,36); ≤0,025	3,78 (erro médio padrão: 0,39); ≤0,025	4,36 (erro médio padrão: 0,67); ≤0,025
Kavuru, 2000 (38)	Propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol (N=87)	12 semanas	0,51 (EP: 0,52)	≤0,013	5,81 (EP: 0,52)	7,67 (EP: 0,62)	8,94 (EP: 0,72)
	Salmeterol (N=86)		0,11 (EP:0,06)		5,21 (EP: 0,41); ≤0,013	4,90 (EP: 0,55); ≤0,013	6,43 (EP: 0,68); ≤0,013
Murray, 2004 (41)	Propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol (N=88)	12 semanas	0,51 (EP: 0,05)	≤0,04	5,3 (EP: 0,4)	-	8,4 (0,6)
	Salmeterol (N=90)		0,38 (EP: 0,04)		4,8 (EP: 0,4); ≤0,04	-	6,2 (EP: 0,5); ≤0,04
Koenig, 2008 (44)	Propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol (N=172)	16 semanas	0,03	<0,001	-	-	-
	Salmeterol (N=152)		-0,22		-	-	-

EP: erro padrão; VEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo.



Pico de fluxo expiratório (PFE)

Seis ECRs (38,39,41–44) reportaram medidas relacionadas ao PFE. Em cinco deles (38,39,41,42,44), foram avaliadas a variação média a partir do *baseline* de PFE matinal e noturno. Nestes estudos, o uso de propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol levou a uma melhora significativa de todas as medidas de PFE frente ao salmeterol (Tabela 13).

Ainda, no artigo publicado por Lundback *et al.*, 2009 (43), que reportou a fase aberta de extensão em 36 meses do estudo pivotal de Lundback *et al.*, 2006 (42), 97% e 87% dos pacientes tratados com propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol e salmeterol apresentaram PFE \geq 80% do valor previsto, respectivamente.



Tabela 13. Medidas de PFE. (38,39,41,42,44)

Autor, ano	Intervenção e comparador	Seguimento	Varição média a partir do <i>baseline</i> do PFE matinal (L/minuto)	p-valor	Varição média a partir do <i>baseline</i> do PFE matinal (% do valor previsto)	p-valor	Varição média a partir do <i>baseline</i> do PFE noturno (L/minuto)	p-valor
Shapiro, 2000 (39)	Propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol (N=81)	12 semanas	53,5 (erro médio padrão: 5,6)	≤0,003	11,8 (erro médio padrão: 1,2)	≤0,003	45,4 (erro médio padrão: 5,2)	≤0,003
	Salmeterol (N=84)		-11,6 (erro médio padrão: 5,2)		-2,2 (erro médio padrão: 1,1)		-13,7 (erro médio padrão: 4,8)	
Kavuru, 2000 (38)	Propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol (N=87)	12 semanas	52,5 (EP: 5,3)	≤0,03	-	-	-13,3 (EP: 4,4)	≤0,03
	Salmeterol (N=86)		-1,7 (EP: 4,6)		-		-7,4 (EP: 4,9)	
Murray, 2004 (41)	Propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol (N=88)	12 semanas	68,1 (EP: 6,5)	≤0,04	14,4 (EP: 1,3)	≤0,04	51,0 (EP: 5,4)	≤0,04
	Salmeterol (N=90)		33,0 (EP: 4,3)		7,5 (EP: 1,0)		24,4 (EP: 4,5)	

Seretide® (propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol)

Dossiê para solicitação de incorporação de nova tecnologia



Lundback, 2006 (42)	Propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol (N=95)	12 meses	-2,5	p-valor para diferença <math>a<0,001</math>	-	-	-	-
	Salmeterol (N=95)		-0,2; diferença: -2,3		-		-	
Koenig, 2008 (44)	Propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol (N=172)	16 semanas	-	-	-	-	0,7 (EP: 3,4)	<0,05
	Salmeterol (N=152)		-		-		-26,9 (EP: 3,5)	

EP: erro padrão; PFE: pico de fluxo expiratório.

Capacidade vital forçada (CVF)

Um ECR avaliou a CVF de pacientes com asma. (42) Assim, em 12 meses de tratamento, a variação média a partir do *baseline* da CVF foi significativamente maior no grupo propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol (0,07 L) que no grupo salmeterol (-0,02 L), com uma diferença de 0,09 (p-valor<0,05).

Uso de medicamento de resgate

Seis ECRs (38,39,41–44) reportaram o uso de medicamentos de resgate. Dentre os que apresentaram a variação média do uso de albuterol a partir do *baseline* até o fim o estudo (38,39,41,44), os pacientes tratados com propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol apresentaram resultados significativamente superiores que aqueles tratados com salmeterol, indicando que o uso da combinação leva a uma redução significativa do uso de albuterol como medicamento de resgate (Tabela 14).

Tabela 14. Variação média do uso de salmeterol a partir do *baseline*. (38,39,41,44)

Autor, ano	Intervenção e comparador	Seguimento	Variação percentual da média do uso de albuterol – puffs/dia	p-valor
Shapiro, 2000 (39)	Propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol (N=81)	12 semanas	-2,3 (erro padrão da média: 0,4)	≤0,003
	Salmeterol (N=84)		0 (erro padrão da média: 0,3)	
Kavuru, 2000 (38)	Propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol (N=87)	12 semanas	-1,9 (EP: 0,26)	≤0,023
	Salmeterol (N=86)		-0,3 (EP: 0,26)	
Murray, 2004 (41)	Propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol (N=88)	12 semanas	-2,8 (EP: 0,31)	≤0,04
	Salmeterol (N=90)		-2,6 (EP: 0,28)	



Koenig, 2008 (44)	Propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol (N=172)	16 semanas	-0,0 (EP: 0,2)	<0,05
	Salmeterol (N=152)		1,6 (EP: 0,2)	

EP: erro padrão.

Os estudos conduzidos por Lundback *et al.*, 2006 (42) e 2009 (43), e que reportaram respectivamente as fases duplo-cega e aberta de extensão do mesmo ensaio clínico, reportaram o percentual de pacientes livres de medicamentos de resgate. Nos primeiros 12 meses (fase duplo-cega), 85,7% dos pacientes tratados com propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol e 60% dos pacientes tratados com salmeterol estavam livres de uso de medicamento de resgate (p-valor<0,05). (42) Já na fase de extensão aberta com 36 meses de duração, 54% e 67% dos pacientes dos grupos propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol e salmeterol estavam livres de medicamento de resgate durante o dia, enquanto 79% e 100% estavam livres durante a noite, respectivamente. (43)

Sintomas

Seis ECRs (38,39,41–44) reportaram medidas relacionadas aos sintomas. Em quatro deles (38,39,41,44), foram avaliadas as variações médias do escore de sintomas da asma (um escore auto-referido, de cinco pontos, em que zero representa ausência de sintomas e cinco sintomas graves), e variação percentual da média de dias sem sintomas, ambos a partir do *baseline* até o fim do seguimento. Nestes estudos, o uso de propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol levou a uma redução significativa dos sintomas frente ao salmeterol tanto no escore de sintomas quanto no percentual de dias sem sintomas (Tabela 15)



Tabela 15. Variações médias dos desfechos de sintomas. (38,39,41,44)

Autor, ano	Intervenção e comparador	Seguimento	Variação média do escore de sintomas da asma em relação ao <i>baseline</i>	p-valor	Variação percentual da média de dias sem sintoma em relação ao <i>baseline</i>	p-valor
Shapiro, 2000 (39)	Propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol (N=81)	12 semanas	-0,8 (erro padrão da média: 0,12)	≤0,036	33,8 (erro padrão da média: 4,6)	≤0,036
	Salmeterol (N=84)		0,1 (erro padrão da média: 0,1)			
Kavuru, 2000 (38)	Propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol (N=87)	12 semanas	-0,7 (EP: 0,11)	≥0,023	22,6 (EP: 4,59)	≥0,023
	Salmeterol (N=86)		-0,1 (EP: 0,1)			
Murray, 2004 (41)	Propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol (N=88)	12 semanas	-1,3 (EP: 0,1)	≤0,04	40,6 (EP: 4,7)	≤0,04
	Salmeterol (N=90)		-0,9 (EP: 0,1)			
Koenig, 2008 (44)	Propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol (N=172)	16 semanas	-0,1 (EP: 0,1)	<0,05	5,7 (EP: 2,7)	<0,05
	Salmeterol (N=152)		0,4 (EP: 0,1)			

EP: erro padrão.

Os estudos conduzidos por Lundback *et al.*, 2006 (42) e 2009 (43), e que reportaram, respectivamente, as fases duplo-cega e de extensão aberta do mesmo ensaio clínico, reportaram o percentual de dias e noites livres de sintomas. Nos primeiros 12 meses (fase duplo-cega), 66,7% dos pacientes tratados com propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol e 44,5% dos pacientes tratados com salmeterol estavam livres de sintomas durante o dia (p-valor<0,05). O percentual de pacientes livres de sintomas durante a noite foi de 100% no grupo propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol e de 92,3% no grupo salmeterol (p-valor<0,001).(42) Já na fase de extensão aberta com 36 meses de duração, 42% e 58% dos pacientes dos grupos propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol e salmeterol estavam livres de sintomas durante o dia, enquanto 72% e 100% estavam livres durante a noite, respectivamente. (43)

Necessidade de aumento da dose

Dois artigos avaliaram a necessidade de aumento da dose dos tratamentos do estudo. Estes artigos reportaram as fases duplo-cega e de extensão aberta do mesmo ensaio clínico. (42,43) Nos primeiros 12 meses (fase duplo-cega), a proporção de pacientes que necessitou de aumento da dose para controlar a asma foi significativamente menor no grupo propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol (10,5%) frente ao grupo salmeterol (61,1%; p-valor<0,001). (42)

Na fase de extensão aberta de 36 meses, 25% dos pacientes inicialmente randomizados para receberem propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol e 81% dos pacientes inicialmente randomizados para o grupo salmeterol necessitaram de aumento da dose para manter o controle da asma. Na análise de regressão logística, a chance (*odds ratio* [OR]) de necessitar de aumento da dose foi 9,38 vezes maior no grupo salmeterol que no grupo propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol (IC 95%: 4,68 a 18,80; p-valor<0,0001). Ainda, o tempo até 25% dos pacientes necessitarem do primeiro aumento da dose foi estimado em 6,0 meses no grupo salmeterol (IC 95%: 3,0 a 9,0) e 21 meses no grupo propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol (IC 95%: 17,3 a limite superior não definido; HR: 5,70 [IC 95%: 3,74 a 8,70]; p-valor<0,0001). (43)

Exacerbações

Lundback *et al.*, 2006 (42), reportaram a proporção de pacientes com ≥ 2 exacerbações em um período de 12 meses de tratamento. No grupo propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol, 4,2% dos pacientes reportaram ≥ 2 exacerbações no período avaliado, enquanto no grupo salmeterol esta proporção foi 40,0%. A diferença entre os grupos foi significativa e favoreceu propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol (p-valor $<0,001$).

Despertar noturno causado pela asma

Três ECRs (38,39,41) avaliaram o despertar noturno causado pela asma. Em estudo conduzido por Shapiro *et al.*, 2000 (39), a variação média a partir do *baseline* até a semana 12 para o percentual de noites sem despertar por conta da asma foi de 7,2% (erro padrão da média: 1,9) dentre os pacientes em uso de propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol e -8,0% (erro padrão da média: 3,6) para os pacientes tratados com salmeterol (p-valor $\leq 0,003$). No estudo de Kavuru *et al.*, 2000 (38), esta variação da média a partir do *baseline* até a semana 12 foi de 4,6% (EP: 1,73) no grupo propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol e de -5,3% (EP: 2,57) no grupo salmeterol (p-valor $\leq 0,023$).

Já Murray *et al.*, 2000 (41), reportou que a variação da média do percentual de noites sem despertar por causa da asma partir do *baseline* até a semana 12 foi de 29,8% (EP: 3,7) e 26,4% (EP: 3,4), nos grupos propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol e salmeterol, respectivamente.

Saída do estudo por piora da asma

Três ECRs (38,39,41) avaliaram a saída do estudo por piora da asma. Em estudo conduzido por Shapiro *et al.*, 2000 (39), em 12 semanas de tratamento, 4% dos pacientes do grupo propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol e 38% dos pacientes do grupo salmeterol haviam saído do estudo por causa da piora da asma. Na análise de sobrevivência, a probabilidade de permanecer no estudo ao longo do tempo foi significativamente maior para os pacientes tratados com propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol que com salmeterol (p-valor $\leq 0,002$). De forma

similar, no estudo conduzido por Kavuru *et al.*, 2000 (38), para o mesmo período, 3% dos pacientes tratados com propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol saíram do estudo por piora da asma, enquanto no grupo salmeterol esta proporção foi de 35%. A análise de sobrevivência para permanecer no estudo também favoreceu o grupo propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol ($p\text{-valor}\leq 0,020$).

Já no estudo conduzido por Murray *et al.*, 2000 (41), também em 12 semanas, os percentuais de pacientes que saíram do estudo por piora da asma foram baixos e similares entre os grupos avaliados (propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol: 5%; salmeterol: 3%).

Satisfação com o tratamento

Koenig *et al.*, 2008 (44), avaliaram a satisfação do tratamento para asma. Uma proporção significativamente maior de pacientes no grupo propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol estavam satisfeitos com o tratamento quando comparados ao grupo salmeterol (Tabela 16).

Tabela 16. Satisfação com o tratamento. Koenig, 2008. (44)

%	Propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol (N=169) ¹	Salmeterol (N=149)
Muito satisfeito	44	21
Satisfeito	33	26
Levemente satisfeito	11	12
Neutro	7	13
Levemente insatisfeito	4	7
Insatisfeito	2	13
Muito insatisfeito	<1	8

¹ p-valor<0,05 versus salmeterol.

Escore AQLQ

Nathan *et al.*, 2003 (40), reportaram os dados de QVRS mensurados pelo escore *Asthma Quality of Life Questionnaire* (AQLQ) nos estudos SFCA3003 (39) e SFCA3002 (38). Este questionário possui 32 itens, divididos em cinco domínios, dentre os quais está o de limitações das atividades (11 itens) avaliado pelo estudo. Os pacientes devem responder uma escala de sete pontos, de um (maior comprometimento) a sete (menor comprometimento), de acordo com as experiências das últimas duas semanas. Neste instrumento, maiores valores indicam melhor qualidade de vida.

Os pacientes responderam ao AQLQ na randomização e após 12 semanas de tratamento. Esses pacientes também identificaram as cinco atividades regularmente realizadas e foram questionados em relação a limitação destas atividades pela asma. Assim, foram identificadas cinco atividades extenuantes (exercício, trabalho doméstico, subir escadas/caminhar/fazer trilhas, esportes, outros). Os pacientes responderam os cinco primeiros itens do domínio limitações das atividades do AQLQ considerando tais atividades.

Assim, observou-se que o uso de propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol levou a melhoras significativas frente ao *baseline* após 12 semanas de tratamento, indicando uma redução do impacto da asma tanto nas limitações das atividades de uma forma geral, quanto na análise específica de atividades extenuantes. Ainda, esta melhora também foi clinicamente importante. Por outro lado, não foram observadas diferenças significativas entre o *baseline* e a semana 12 de tratamento no grupo salmeterol em monoterapia (Tabela 17). Ainda, na comparação da variação a partir do *baseline* entre os tratamentos para as atividades extenuantes, o uso de propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol também levou a resultados significativamente melhores que o uso de salmeterol em ambos os estudos ($p\text{-valor} < 0,005$). (40)

Tabela 17. Média da limitação das atividades. Nathan, 2003. (40)

Média (EP)	Propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol	Salmeterol
Limitação de atividades (11 itens)		
Estudo SFCA3002		
Dose	100/50	50

N	86	86
Baseline	5,14 (0,10)	5,03 (0,10)
Variação	0,99 ^{a,b} (0,09)	—0,07 (0,12)
Estudo SFCA3003		
Dose	250/50	50
N	78	82
Baseline	4,91 (0,13)	5,04 (0,11)
Variação	1,00 ^{a,b} (0,13)	—0,003 (0,14)
Limitação das atividades extenuantes (item 1 a 5)		
Estudo SFCA3002		
Dose	100/50	50
N	82	85
Baseline	4,59 (0,13)	4,45 (0,12)
Variação	1,35 ^{b,c} (0,15)	0,08 (0,17)
Estudo SFCA3003		
Dose	250/50	50
N	75	80
Baseline	4,39 (0,16)	4,55 (0,14)
Variação	1,46 ^{b,c} (0,16)	0,23 (0,20)

EP: erro padrão. ^aMelhora estatisticamente significativa a partir do *baseline* (p-valor<0,001). ^bMelhora clinicamente importante a partir do *baseline* ($\geq 0,5$). ^cMelhora estatisticamente significativa a partir do *baseline* (p-valor<0,05).

Segurança

Seis ECRs (38,39,41–44) reportaram desfechos de segurança. Nestes estudos, o uso de propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol foi considerado com boa tolerabilidade. O estudo conduzido por Lundback *et al.*, 2009 (43), que reportou a fase de extensão aberta em 36 meses do estudo de Lundback *et al.*, 2006 (42), reportou novamente os dados da fase duplo-cego e por isso não foi descrito para este desfecho.



A Tabela 18 apresenta os EAs reportados pelos estudos.



Tabela 18. Desfechos de segurança¹. (38,39,41,42,44)

N (%)	Shapiro, 2000 (39)		Kavuru, 2000 (38)		Murray, 2004 (41)		Lundback, 2006 (42)		Koenig, 2008 (44)	
	Salmeterol/ propionato de fluticasona	Salmeterol	Salmeterol/ propionato de fluticasona	Salmeterol	Salmeterol/ propionato de fluticasona	Salmeterol	Salmeterol/ propionato de fluticasona	Salmeterol	Salmeterol/ propionato de fluticasona	Salmeterol
EAs	-	-	-	-	17%	12%	92 (97)	90 (95)	58%	50%
Tosse	2 (2)	1 (1)	-	-	-	-	2 (2)	8 (8)	-	-
Candidíase não especificada	2 (2)	NI	3 (3)	0	4 (5)	3 (3)	6 (6)	1 (1)		
Candidíase orofaríngea	3 (4)	NI	1(1)	0	-	-	-		2%	0%
Cefaleia	-	-	2 (2)	0	3 (3)	4 (4)	2 (2)	8 (8)	6%	4%
Irritação da garganta	-	-	4 (4)	1 (1)	1 (1)	2 (2)	-	-	-	-
Disfonia	-	-	3 (3)	1 (1)	-	-	10 (11)	2 (2)	-	-
Infecção do trato respiratório superior	-	-	-	-	-	-	70 (74)	52 (55)	-	-
Sinusite	-	-	-	-	-	-	8 (8)	4 (4)	-	-
Dor musculoesquelética	-	-	-	-	-	-	9 (9)	8 (8)	-	-
Gastroenterite	-	-	-	-	-	-	11 (12)	5 (5)	-	-

Seretide® (propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol)

Dossiê para solicitação de incorporação de nova tecnologia



Tonsilite	-	-	-	-	-	-	4 (4)	5 (5)	-	-
Bronquite	-	-	-	-	-	-	5 (5)	4 (4)	-	-
Sintomas torácicos	-	-	-	-	-	-	1 (1)	4 (4)	-	-
Cãibras e espasmos musculares	-	-	-	-	-	-	6 (6)	2 (2)	-	-
Hipertensão	-	-	-	-	-	-	0 (0)	2 (2)		
Resfriado comum	-	-	-	-	-	-	-	-	11%	7%
Dor lombar	-	-	-	-	-	-	-	-	6%	3%

EA: evento adverso. ¹ Dados apresentados como N(%), exceto quando sinalizado o oposto.

B) Desfechos para as comparações com budesonida

Escore AQLQ

Juniper *et al.*, 2002 (45), avaliaram QVRS de pacientes com asma tratados com propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol e budesonida. Considerando o escore AQLQ global, propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol mostrou melhora significativa na QVRS quando comparado a budesonida (diferença média de 0,45 [IC 95%: 0,17 a 0,72]; p-valor=0,002). De forma similar, esta superioridade foi mantida nos demais domínios deste questionário (Tabela 19), com destaque para o domínio dos sintomas que apresentou a maior diferença média entre os grupos (diferença média entre os grupos: 0,54 [IC 95%: 0,21 a 0,87]; p-valor=0,002).

Tabela 19. Escore AQLQ. Juniper, 2002. (45)

Variação média dos mínimos quadrados a partir do <i>baseline</i>	Propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol (erro padrão da média)	Budesonida (erro padrão da média)	Diferença média (erro padrão da média)	IC 95%	p-valor
Escore global	0,89 (0,11)	0,44 (0,10)	0,45 (0,14)	0,17 a 0,72	0,002
Limitação das atividades	0,69 (0,12)	0,36 (0,11)	0,33 (0,15)	0,03 a 0,63	0,032
Sintomas	1,11 (0,13)	0,58 (0,13)	0,54 (0,17)	0,21 a 0,87	0,002
Função emocional	0,75 (0,14)	0,24 (0,13)	0,51 (0,17)	0,16 a 0,85	0,004
Estímulo ambiental	0,93 (0,13)	0,52 (0,12)	0,41 (0,16)	0,08 a 0,73	0,014

AQLQ: *Asthma Quality of Life Questionnaire*.

C) Desfechos para as comparações com budesonida/formoterol

VEF1

Dez artigos (47–49,51–57) avaliaram o desfecho VEF1, dentre eles uma revisão sistemática com meta-análise, oito ECRs e uma subanálise. Destaca-se que tanto as



medidas de VEF1 quanto a presença de diferenças significativas variaram entre os estudos (Tabela 20). Ainda, Bousquet *et al.*, 2007 (49), apontou que o VEF1 aumentou em ambos os grupos de estudo, passando de 2,29 L para 2,52 L com o uso de budesonida/formoterol e de 2,27 L a 2,49 L com o uso de propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol. Entretanto, não foram reportadas diferenças significativas entre os tratamentos.

Aalbers *et al.*, 2010 (51) reportou que em sete meses a variação média ajustada do VEF1 foi de 0,150 para propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol, 0,209 para budesonida/formoterol na dose fixa e de 0,157 para budesonida/formoterol na dose ajustável, com $p\text{-valor} < 0,05$ favorecendo budesonida/formoterol na dose fixa frente a propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol.

Já na revisão sistemática com meta-análise conduzida por Lasserson *et al.*, 2011 (57) não foram reportadas diferenças significativas entre os tratamentos para as variações médias a partir do *baseline* para FEV1 (0L (IC 95%: -0,02 a 0,02]).



Tabela 20. Medidas de VEF1. (47,48,52–56)

Autor, ano	Intervenção e comparador	Intervalo	VEF1 – média (EP)	p-valor	VEF1 % do previsto - média(EP)	p-valor	Varição média do VEF1 pré-dose a partir do <i>baseline</i>	p-valor	Varição média do VEF1 pós-dose a partir do <i>baseline</i>	p-valor
Lötvall, 2006 (48)	Propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol (N=74)	4 semanas	-	-	-	-	-	-	0,21 L (EP: 0,04)	-
	Budesonida/formoterol (N=69)		-		-		-		0,20 L (EP: 0,04)	
Hozawa, 2011 (52)	Propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol (N=20)	<i>Baseline</i>	-	-	93,4 (DP: 6,8)	0,016	-	-	-	-
		4 semanas	-		92,2 (DP: 7,8)		-		-	
	Budesonida/formoterol (N=20)	<i>Baseline</i>	-		92,0 (DP: 10,2)		-		-	
		4 semanas	-		94,6 (DP: 8,0)		-		-	
Barnes, 2013 (54)	Propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol (N=216)	<i>Baseline</i>	-	-	97,4 (DP:13,9)	-	-	-	-	-
		Final (12 semanas)	-		97,4 (DP:13,3)		-		-	
	Budesonida/formoterol (N=344)	<i>Baseline</i>	-		97,0 (DP:13,3)		-		-	

Seretide® (propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol)

Dossiê para solicitação de incorporação de nova tecnologia



		Final (12 semanas)	-		97,4 (DP:13,8)	-	-	-	-
Akamatsu, 2014 (55)	Propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol (N=30)	Baseline	2,25 L (DP: 0,72)	0,367	82,5 (DP: 19,5)	0,497	-	-	-
		12 semanas	2,26 L (DP: 0,75)		82,7 (DP: 19,9)		-	-	-
	Budesonida/formoterol (N=31)	Baseline	1,97 L (DP: 0,60)		83,0 (DP: 20,6)		-	-	-
		12 semanas	1,99 L (DP: 0,61)		83,7 (DP: 18,6)		-	-	-
Hozawa, 2014 (56)	Propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol (N=15)	Baseline	-	-	91,9 (DP: 8,9)	0,236 para semana 4	-	-	-
		4 semanas	-		95,9 (DP: 9,8)	0,397 para semana 8	-	-	-
		8 semanas	-		97,6 (DP: 9,2)		-	-	-
	Budesonida/formoterol (N=15)	Baseline	-		92,4 (DP: 7,2)		-	-	-
		4 semanas	-		94,2 (DP: 6,7)		-	-	-
		8 semanas	-		100,0 (DP: 7,5)		-	-	-

Seretide® (propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol)

Dossiê para solicitação de incorporação de nova tecnologia



COSMOS study (47)	Propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol (N=1076)	52 semanas	-	-	-	-	0,14	0,066	0,04	0,045
	Budesonida/formoterol (N=1067)		-		-		0,17		0,07	
COSMOS study – subanálise (53)	Propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol (N=205)	52 semanas	-	-	-	-	196 mL	0,44	74 mL	0,28
	Budesonida/formoterol (N=198)		-		-		172 mL		45 mL	

DP: desvio padrão; EP: erro padrão; VEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo.

PFE

Três ECRs (46,51,54) avaliaram o PFE. Em estudo conduzido por Barnes *et al.*, 2018 (54), o PFE médio pré-dose no *baseline* foi de 463 L/minuto (DP: 123) para budesonida/formoterol e de 478 L/minuto (DP: 131) para propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol. Na semana 12, a média do PFE foi de 464 L/minuto (DP: 126) e 483 L/minuto (DP: 128) para budesonida/formoterol e propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol, respectivamente. Os demais estudos (46,51) avaliaram o PFE matinal e/ou noturno e seus resultados estão descritos na Tabela 21.

Tabela 21. PFE matinal e noturno. (46,51)

Autor, ano	Intervenção e comparador	Seguimento	PFE matinal (L/minuto)	p-valor	PFE noturno (L/minuto)	p-valor
Aalbers, 2010 (51)	Propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol (N=222)	7 meses	32,4 ¹	-	22,4 ¹	<0,05 ²
	Budesonida/formoterol – dose fixa (N=231)		31,5 ¹		23,3 ¹	
	Budesonida/formoterol – dose ajustada (N=231)		26,4		14,6	
CONCEPT Trial (46)	Propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol (N=343)	52 semanas	Média: 395 (DP: 104)	-	-	-
	Budesonida/formoterol (N=344)		Média: 390 (DP:100)		-	

DP: desvio padrão; PFE: pico de fluxo expiratório. ¹ Variação média a partir do *baseline*. ²Favorecendo budesonida/formoterol – dose ajustada.

CVF

Barnes *et al.*, 2018 (54), avaliaram a CVF de pacientes com asma em tratamento com propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol e budesonida/formoterol. No *baseline*, a média de CFV pré-dose foi de 3,99 L (DP: 0,98) para budesonida/formoterol e de 3,96 L (DP: 1,00) para propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol. Na semana 12, a média de CVF foi de 4,00 L (DP: 1,00) e 3,98 L (DP: 0,96) para budesonida/formoterol e salmeterol/ propionato de fluticasona, respectivamente. Já média de CVF percentual



previsto foi de 104,1 (DP: 12,1) para o grupo budesonida/formoterol e de 102,3 (DP: 13,4). No final do seguimento, estas médias foram de 104,1 (DP: 13,1) e 102,4 (DP: 13,1), respectivamente. Apesar de não apresentarem resultados para p-valor, os autores indicam que os grupos não diferiram significativamente.

FEF

Quatro ECRs (52,54–56) avaliaram o fluxo expiratório forçado (FEF) em diferentes proporções de CVF. Estes achados variaram dentre os estudos e estão descritos na Tabela 22.



Tabela 22. Medidas de FEF. (52,54–56)

Autor, ano	Intervenção e comparador	Intervalo	FEF 25-75 (% do previsto) – média (DP)	p-valor para comparação entre tratamentos	FEF 50% (% do previsto) – média (DP)	p-valor para comparação entre tratamentos	FEF 75% (% do previsto) – média (DP)	p-valor para comparação entre tratamentos		
Hozawa, 2011 (52)	Propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol (N=20)	<i>Baseline</i>	71,5 (14,9)	0,001	-	-	-	-		
		4 semanas	69,4 (17,1)		-					
	Budesonida/formoterol (N=20)	<i>Baseline</i>	67,3 (15,2)		-					
		4 semanas	75,7 (16,2)		-					
Barnes, 2013 (54)	Propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol (N=216)	<i>Baseline</i>	80,8 (30,7)	-	-	-	-	-		
		Final	81,0 (31,0)		-					
	Budesonida/formoterol (N=344)	<i>Baseline</i>	75,1 (27,3)		-					
		Final	76,0 (25,6)		-					
Akamatsu, 2014 (55)	Propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol (N=30)	<i>Baseline</i>	-	-	58,2 (33,7)	0,290	43,8 (29,2)	0,348		
		12 semanas	-		57,7 (34,7)		42,6 (34,2)			
	Budesonida/formoterol (N=31)	<i>Baseline</i>	-		51,8 (28,0)		35,9 (21,5)			
		12 semanas	-		53,1(27,7)		39,6 (23,5)			
		<i>Baseline</i>	70,8 (17,9)		0,243		-		-	-

Seretide® (propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol)

Dossiê para solicitação de incorporação de nova tecnologia



Hozawa, 2014 (56)	Propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol (N=15)	4 semanas	74,6 (17,8)	-	-
		8 semanas	78,0 (14,4)	-	-
	Budesonida/formoterol (N=15)	<i>Baseline</i>	65,1 (15,2)	-	-
		4 semanas	70,4 (16,9)	-	-
		8 semanas	78,9 (14,5)	-	-

FEF 25-75: fluxo expiratório forçado a 25% a 75% da capacidade vital forçada; FEF 50%: fluxo expiratório forçado a 50% da capacidade vital forçada; FEF 75: fluxo expiratório forçado a 75% da capacidade vital forçada; DP: desvio padrão.

Fração de óxido nítrico exalado (FeNO)

Três ECRs (52,55,56), avaliaram a fração de óxido nítrico exalado (FeNO). No estudo conduzido por Hozawa *et al.*, 2011 (52), o grupo budesonida/formoterol apresentou FeNO média de 44,1 ppb (DP: 7,3) no *baseline* e de 29,8 ppb (DP: 8,2; p-valor< 0,008) em quatro semanas. Já para o grupo propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol, estas médias foram de 42,7 ppb (DP: 6,4) e 42,6 ppb (DP: 7,9; p-valor=0,966). A diferença entre os grupos favoreceu o budesonida/formoterol (p-valor<0,001).

Já segundo Hozawa *et al.*, 2014 (56), as médias no *baseline*, em quatro semanas e em oito semanas de FeNO para o grupo budesonida/formoterol foram de 43,0 ppb (DP: 4,97), 36,40 ppb (DP: 4,58; p-valor<0,001) e 30,27 ppb (DP: 3,73; p-valor<0,001), respectivamente. No grupo propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol, estas médias foram de 43,47 ppb (DP: 3,72) no *baseline*, 40,33 ppb (DP: 5,16; p-valor=0,016) em quatro semanas e 35,27 ppb (DP: 4,82; p-valor<0,001) em oito semanas. Uma redução significativamente maior foi observada no grupo budesonida/formoterol que no grupo propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol em quatro (p-valor=0,018) e oito semanas (p-valor=0,001).

Em estudo conduzido por Akamatsu *et al.*, 2014 (55), o grupo budesonida/formoterol apresentou FeNO média de 32,5 ppb (DP: 23,9) no *baseline* e de 38,2 ppb (DP: 36,8; p-valor0,0273) em 12 semanas. Já para o grupo propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol, estas médias foram de 41,8 ppb (DP: 38,1) e 37,5 ppb (DP: 24,2; p-valor=0,324). A comparação entre os tratamentos não diferiu significativamente (p-valor-0,141).

Uso de uso de medicamento de resgate

Seis estudos avaliaram a ocorrência de sintomas. No estudo CONCEPT (46), a mediana do uso de medicamentos de resgate diários foi de 0,11 (IC 95%: 0,02 a 0,43) para propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol e de 0,18 (IC 95%: 0,04 a 0,59) para budesonida/formoterol, entre as semanas 1 e 52.

Bousquet *et al.*, 2007 (49), apontou que no grupo propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol, a média de inalações diárias no período *run-in* foi de 2,29 e no período em tratamento de 1,01. Para o grupo budesonida/formoterol, estas médias foram de 2,23 e

0,95, respectivamente. A média percentual de dias livres de resgate no grupo propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol foi de 9,3% período *run-in* e de 58,4% no período em tratamento. No grupo budesonida/formoterol, estas médias foram 10,3% e 58,2%, respectivamente.

No estudo conduzido por Lötvall *et al.*, 2006 (48), o número mediano de dias sem uso de medicamentos de alívio foi de 63% no grupo propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol e de 61% no grupo budesonida/formoterol. Já a mediana de noites sem uso de medicamentos de alívio foi de 93% e 89%, respectivamente. Não foram identificadas diferenças significativas entre os grupos. De forma similar, Barnes *et al.*, 2018 (54), o percentual de dias sem tratamento de resgate não diferiram significativamente entre os grupos, sendo de 98,0% no grupo propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol e de 95,9% no grupo budesonida/formoterol, sem diferença significativa entre os grupos.

Em estudo conduzido por Aalbers *et al.*, 2010 (51), a variação média entre o *baseline* e o mês sete do número de ocasiões/dias em que houve uso de medicamento de resgate foi -0,96 de para propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol, -0,94 para budesonida/formoterol na dose fixa e de -1,23 para budesonida/formoterol na dose ajustável (p-valor<0,05).

Já na revisão sistemática com meta-análise conduzida por Lasserson *et al.*, 2011 (57), não foram reportadas diferenças significativas na variação média a partir do *baseline* do uso de medicamentos de resgate (-0,06 puffs/dias [IC 95%: -0,13 a 0,02]).

Sintomas

Cinco estudos avaliaram a ocorrência de sintomas. No estudo CONCEPT (46), a mediana do percentual de dias livres de sintomas foi de 58,8% (IC 95%: 2,7 a 95,5) para propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol e de 52,1% (IC 95%: 0 a 83,5) para budesonida/formoterol, entre as semanas 1 e 52.

Bousquet *et al.*, 2007 (49), apontou que no grupo propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol, a média percentual de dias livres de sintomas no período *run-in* foi de 11,2% e no período em tratamento de 48,1%. Para o grupo budesonida/formoterol, estas médias foram de 10,7% e 47,2%, respectivamente.

Aalbers *et al.*, 2010 (51), reportou um escore de sintomas diários que varia de 0 (nenhum sintoma) a 5 (sintomas graves). Assim, em sete meses, a variação média ajustada deste escore de sintomas foi de -0,70 para propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol, -0,66 para budesonida/formoterol na dose fixa e de -0,74 para budesonida/formoterol na dose ajustável.

Já na revisão sistemática com meta-análise conduzida por Lasserson *et al.*, 2011 (57), não foram identificadas diferenças significativas entre os tratamentos avaliados para a variação da média dos escores de sintomas (-0,02 [IC 95%: -0,6 a 0,03]), e para variação média dos dias livres de sintomas (1,25 dias [IC 95%: -1,18 a 3,67]).

Barnes *et al.*, 2018 (54), reportaram que nas últimas quatro semanas de tratamento, a média do escore de sintomas diurnos foi de 0,13 (DP: 0,03) e 0,16 (DP: 0,03) para os grupos propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol e budesonida/formoterol, respectivamente (p-valor não significativo). Para o escore de sintomas noturnos, esta média foi de 0,08 (DP: 0,02) para propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol e 0,11 (DP: 0,02) para budesonida/formoterol, entretanto, sem diferenças significativas entre os grupos. No mesmo período, o percentual médio de dias completos sem sintomas da asma foi de 88,8% dentre os pacientes tratados com propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol e 88,5% dentre os tratados com budesonida/formoterol, sem diferenças significativas.

Exacerbações

Seis artigos (46,47,49,51,53,57) avaliaram a ocorrência de exacerbações em pacientes com asma, sendo seis ECRs e uma subanálise. Os resultados destes estudos diferiram entre si. Além dos resultados apresentados na Tabela 23, o estudo conduzido por Aalbers *et al.*, 2010 (51), não identificou diferenças significativas entre o número de exacerbações e o tempo até as exacerbações para a comparação entre propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol e budesonida/formoterol. De forma similar, Bousquet *et al.*, 2007 (49), também não identificaram diferenças significativas para o tempo até primeira exacerbação (HR: 0,82; p-valor=0,12).

Ainda, na revisão sistemática com meta-análise conduzida por Lasserson *et al.*, 2011 (57), o risco de exacerbações também não diferiu significativamente entre os grupos

Seretide® (propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol)

Dossiê para solicitação de incorporação de nova tecnologia



propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol e budesonida/formoterol (HR: 1,3 [IC 95%: 0,94 a 1,8]).



Tabela 23 Frequência de exacerbações. (46,47,49,53)

Autor, ano	Intervenção e comparador	Exacerbações – N (%)	HR (IC 95%) – risco de primeira exacerbação	p-valor	Taxa de eventos/paciente-ano	Razão de taxa (IC 95%)	p-valor
CONCEPT Trial (46)	Propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol (N=343)	39 (11,3)	-	-	-	-	-
	Budesonida/formoterol (N=344)	61 (17,7)			-		
COSMOS study (47)	Propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol (N=1076)	204 (19) ¹	-	0,007	0,31 ¹	-	0,00025
	Budesonida/formoterol (N=1067)	159 (15) ¹			0,24 ¹		
COSMOS study – subanálise (53)	Propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol (N=205)	36 (18) ¹	0,56 (0,32 a 0,95) ²	0,033	0,26 ¹	0,62 (0,41 a 0,94) ²	0,024
	Budesonida/formoterol (N=198)	21 (11) ¹			0,16 ¹		
Bousquet, 2007 (49)	Propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol (N=1153)	130 (11,3) ¹	-	0,12	31 ¹	-	0,039
	Budesonida/formoterol (N=1151)	108 (9,4) ¹			25 ¹		

HR: hazard ratio; IC: intervalo de confiança. ¹ Exacerbações graves. ² Budesonida/formoterol versus seretide.

Despertar noturno causado pela asma

Dois estudos (46,51) avaliaram o despertar noturno causado pela asma, conforme descrito na Tabela 24.

Tabela 24. Despertar noturno causado pela asma. (46,51)

Autor, ano	Intervenção e comparador	Seguimento	Varição a partir do baseline (%)
Aalbers, 2010 (51)	Propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol (N=222)	7 meses	Média: -17,6
	Budesonida/formoterol – dose fixa (N=231)		Média: -16,1
	Budesonida/formoterol – dose ajustada (N=231)		Média: -20,2
CONCEPT Trial (46)	Propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol (N=343)	52 semanas	Mediana: 1,1 (IC 95%: 0 a 6,3)
	Budesonida/formoterol (N=344)		Mediana: 1,4 (IC 95%: 0 a 6,3)

IC: intervalo de confiança.

Controle da asma

Oito artigos (46,47,51–56) reportaram o controle da asma, sendo sete ECRs e uma subanálise em pacientes asiáticos com ≥ 16 anos. Os resultados apresentados pelos estudos possuem grande variação. Além dos resultados descritos na Tabela 25 e que reportaram proporção de pacientes com doença controlada e medidas do escore *Asthma Control Questionnaire, 5-item version (ACQ-5)*, Barnes *et al.*, 2018 (54), reportaram que a variação média do escore *Asthma Control Questionnaire, 7-item version (ACQ-7)* não diferiu significativamente entre os grupos (propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol: 0,02 [DP: 0,40]; budesonida/formoterol: 0,03 [DP: 0,44]).

No estudo CONCEPT (46), a mediana do percentual de pacientes com asma bem controlada foi de 82,7% (IC 95%: 40,0 a 96,2) para propionato de fluticasona/xinafoato



de salmeterol e de 71,2% (IC 95%: 30,4 a 92,3) para budesonida/formoterol, entre as semanas 1 e 52.

No estudo conduzido por Aalbers *et al.*, 2010 (51), também não foram reportadas diferenças significativas entre os grupos para a proporção de pacientes com doença controlada, com OR de 1,258 (IC 95%: 0,956 a 1,654; p-valor=0,10) para a comparação entre propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol e budesonida/formoterol na dose fixa e 0,964 (IC 95%: 0,738 a 1,259; p-valor=0,79) para a comparação entre propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol e budesonida/formoterol dose ajustável.



Tabela 25. Controle da asma. (47,52,53,55,56)

Autor, ano	Intervenção e comparador	Intervalo	Escore ACQ-5 médio	p-valor para comparação entre tratamentos	% de pacientes controlados	p-valor para comparação entre tratamentos	Varição da média do escore ACQ-5	p-valor para comparação entre tratamentos
Hozawa, 2011 (52)	Propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol (N=20)	<i>Baseline</i>	0,80 (DP: 0,25)	<0,001	40	0,017	-	-
		4 semanas	0,79 (DP: 0,30)		50		-	
	Budesonida/formoterol (N=20)	<i>Baseline</i>	0,82 (DP: 0,26)	40	-			
		4 semanas	0,36 (DP: 0,26)	90	-			
Akamatsu, 2014 (55)	Propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol (N=30)	<i>Baseline</i>	0,59 (DP: 0,70)	0,809	-	-	-	-
		12 semanas	0,51 (DP: 0,78)		-	-		
	Budesonida/formoterol (N=31)	<i>Baseline</i>	0,58 (DP: 0,55)	-	-			
		12 semanas	0,55 (DP: 0,68)	-	-			
		<i>Baseline</i>	1,24 (DP: 0,24)	<0,001 entre os	0	-	-	-

Seretide® (propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol)

Dossiê para solicitação de incorporação de nova tecnologia



Hozawa, 2014 (56)	Propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol (N=15)	4 semanas	1,07 (DP: 0,28)	tratamentos para 4 e 8 semanas	7	-		
		8 semanas	0,69 (DP: 0,39)		40	-		
	Budesonida/formoterol (N=15)	<i>Baseline</i>	1,25 (DP: 0,28)	0	-			
		4 semanas	0,76 (DP: 0,23)	20	-			
		8 semanas	0,33 (DP: 0,18)	73	-			
COSMOS study (47)	Propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol (N=1076)	52 semanas	-	-	-	-	-0,58	0,069
	Budesonida/formoterol (N=1067)		-		-		-0,64	
COSMOS study – subanálise (53)	Propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol (N=205)	52 semanas	-	-	-	-	-0,655	0,42
	Budesonida/formoterol (N=198)		-		-		-0,702	

ACQ5: Asthma Control Questionnaire, 5-item version ; DP: desvio padrão.

Escore AQLQ

Três artigos (47,50,53) avaliaram a QVRS através do escore AQLQ, sendo uma subanálise do estudo CONCEPT e o estudo pivotal COSMOS e sua subanálise em pacientes asiáticos (47,53). Na subanálise de QVRS do estudo CONCEPT (50), a variação média a partir do *baseline* até a semana 28 do escore global AQLQ foi de 1,0 para o grupo propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol e de 0,8 para o grupo budesonida/formoterol. Já a variação média destes escore até a semana 52 foi de 1,1 e 0,9, respectivamente (p-valor=0,121).

No estudo COSMOS (47), a variação média a partir do *baseline* até a semana quatro do escore global AQLQ 0,57 no grupo propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol e de 0,60 no grupo budesonida/formoterol (p-valor=0,51). Na subanálise de pacientes asiáticos com ≥ 16 anos (53), estas variações foram de 0,727 e 0,843, respectivamente, com uma diferença de 0,115 (IC 95%: -0,045 a 0,276; p-valor=0,16).

Adesão

Aalbers *et al.*, 2010 (51), avaliaram a adesão ao tratamento e consideraram a adesão como boa, com o número médio de inalações por dia durante o período de extensão aberta do estudo de 2,0 para propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol e de 3,94 para budesonida/formoterol (dose fixa) e 3,43 para budesonida/formoterol com dose ajustada entre uma e quatro inalações de acordo com o nível de controle.

Segurança

Oito artigos (46–49,51,53,54) avaliaram a segurança do uso de propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol frente a budesonida/formoterol em pacientes com asma, dentre eles uma revisão sistemática com meta-análise, seis ECRs e uma subanálise. A frequência de EAs foi similar entre os grupos, assim como a frequência de EAs graves (Tabela 26).

Em revisão sistemática com meta-análise conduzida por Lasserson *et al.*, 2011 (57), a chance de vivenciar EAs foi similar entre os grupos avaliados (OR: 1,00 [IC 95%: 0,88



a 1,15]). De forma similar, o grupo propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol não diferiu significativamente de budesonida/formoterol para os seguintes EAs:

- Cefaleia – OR: 1,08 (IC 95%: 0,82 a 1,43);
- Candidíase – OR: 1,64 (IC 95%: 0,68 a 4,00);
- Infecção do trato respiratório superior – OR: 1,09 (IC 95%: 0,81 a 1,47);
- Disfonia – OR: 1,45 (IC 95%: 0,87 a 2,43).



Tabela 26. Desfecho de segurança¹. (46–49,51,53,54)

	N (%)	EAs	EAs graves	Dor faringolaringeal	Nasofaringite	Cefaleia	Rouquidão	Infecção do trato respiratório superior
Aalbers, 2010 (51)	Propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol	58%	-	-	-	-	-	-
	Budesonida/formoterol – dose fixa	65%	-	-	-	-	-	-
	Budesonida/formoterol – dose ajustada	56%	-	-	-	-	-	-
Bousquet, 2007 (49)	Propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol	40%	3%	-	-	-	-	-
	Budesonida/formoterol	39%	3%	-	-	-	-	-
Barnes, 2013 (54)	Propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol	-	3 (1,3)	-	-	-	-	-
	Budesonida/formoterol	-	1 (0,5)	-	-	-	-	-
Lötvall, 2006 (48)	Propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol	N=32	0	-	-	9 (12)	-	-
	Budesonida/formoterol	N=32	0	-	-	13(19)	-	-

Seretide® (propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol)

Dossiê para solicitação de incorporação de nova tecnologia



COSMOS study (47)	Propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol	-	N=80	-	-	-	-	-
	Budesonida/formoterol	-	N=88	-	-	-	-	-
COSMOS study – subanálise (53)	Propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol	-	N=19	3%	7%	5%	3%	21%
	Budesonida/formoterol	-	N=14	5%	9%	2%	2%	20%
CONCEPT Trial (46)	Propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol	169 (48,6)	9 (2,6)	-	-	-	-	-
	Budesonida/formoterol	185 (52,3)	9 (2,5)	-	-	-	-	-

¹ Dados apresentados como N(%), exceto quando sinalizado o oposto

D) Desfechos para as comparações com beclometasona/formoterol

VEF1

Três ECRs (70,71,73) reportaram medidas de VEF1. Em estudos conduzidos por Papi *et al.*, 2007 (70) e por Papi *et al.*, 2012 (71), não foram reportadas diferenças significativas entre beclometasona/formoterol e propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol para a variação média a partir do *baseline* de VEF1 e para o percentual de VEF1 previsto (Tabela 27).

Tabela 27. VEF1. (70,71)

Autor, ano	Intervenção e comparador	Seguimento	Varição média a partir do <i>baseline</i> de VEF1 em L (EP)	p-valor	VEF1 % do previsto – média (EP)	p-valor
Papi, 2007 (70)	Propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol (N=113)	12 semanas	0,36 (0,38)	0,295	-	-
	Beclometasona/formoterol (N=115)		0,43 (0,48)		-	
Papi, 2012 (71)	Propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol (N=216)	6 meses	-0,06 (0,03)	-	85,70 (0,98) ¹	0,878
	Beclometasona/formoterol (N=206)		-0,06 (0,03)		85,90 (0,98) ¹	

DP: desvio padrão; VEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo. ¹ Média ao fim do estudo.

Em estudo conduzido por Hsieh *et al.*, 2018 (73), a variação média do VEF1 entre o pré-dose até cinco minutos pós-dose foi de 0,03L (DP: 0,13) para salmeterol/propionato de fluticasona e de 0,09L (DP: 0,14) para beclometasona/formoterol, sem diferenças significativas entre os grupos (p-valor=0,0956). Em 30 minutos pós-dose, estas variações foram de 0,09 (DP: 0,14) e 0,12 (DP: 0,16), e em 60 minutos pós-dose foram de 0,10 (DP: 0,15) e 0,13 (DP: 0,18), respectivamente. Não foi observada diferença significativa entre os grupos para nenhum dos intervalos.



PFE

Três ECRs (70,71,73) reportaram medidas de PFE. Nestes estudos, a variação média a partir do *baseline* do PFE matinal e do PFE noturno não diferiram significativamente entre as intervenções avaliadas (Tabela 28).



Tabela 28. Medidas de PFE matinal e noturna. (70,71,73)

Autor, ano	Intervenção e comparador	Seguimento	Varição média a partir do <i>baseline</i> do PFE matinal - L/minuto (DP)	p-valor	Varição média a partir do <i>baseline</i> do PFE noturno - L/minuto (DP)	p-valor
Papi, 2007 (70)	Propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol (N=113)	12 semanas	52,76 (65,9)	0,654	47,17 (63,2)	0,928
	Beclometasona/formoterol (N=115)		48,91 (56,1)		47,13 (57,8)	
Papi, 2012 (71)	Propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol (N=216)	6 meses	-4,28 (EP: 4,55)	-	-	-
	Beclometasona/formoterol (N=206)		-2,02 (EP: 4,57)		-	
Hsieh, 2018 (73)	Propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol (N=128)	12 semanas	45 (56,9)	0,8247	40 (53,9)	0,3560
	Beclometasona/formoterol (N=125)		38 (50,4)		39 (51,3)	

EP: erro padrão; DP: desvio padrão; PFE: pico de fluxo expiratório.

CVF

Hsieh *et al.*, 2018 (73), avaliaram a CVF de pacientes com asma em tratamento com propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol e beclometasona/formoterol. No *baseline*, a CFV pré-dose foi de 2,94 L (DP: 0,87) para beclometasona/formoterol e de 3,08 L (DP: 0,93) para salmeterol/propionato de fluticasona. Na semana 12, a CVF foi de 3,00 L (DP: 0,86) e 3,11 L (DP: 0,86) para beclometasona/formoterol e salmeterol/propionato de fluticasona, respectivamente. Não foram reportadas diferenças significativas entre os grupos para esses intervalos.

Broncoprovocação com metacolina

A broncoprovocação com metacolina avalia a função das vias aéreas. Quando maior a hiperresponsividade das vias aéreas à metacolina (expresso como dose provocativa capaz de reduzir 20% no VEF1), maior a função pulmonar. Este desfecho foi avaliado por Scichilone *et al.*, 2010 (72), que identificou que no grupo beclometasona/formoterol, a dose provocativa de metacolina capaz de levar a uma redução de 20% do VEF1 foi significativamente maior nas semanas quatro (416,96 mcg [EP: 122,42]) e doze (432,41 mcg [EP: 122,71]) que no *baseline* (90,42 mcg [EP: 30,08] ; p-valor=0,01). Já para salmeterol/propionato de fluticasona não foram reportadas diferenças significativas entre tais médias de doses entre o *baseline* (96,98 mcg [EP: 71,20]) e as semanas quatro (185,62 mcg [EP: 127,87]) e doze (208,16 mcg [EP: 122,71]). Na comparação entre intervenções, não foram reportadas diferenças significativas entre os grupos para este desfecho ao fim do estudo (p-valor=0,21).

Teste de washout de nitrogênio com respiração única

O teste de *washout* de nitrogênio com respiração única (SBN2) pode ser aplicado para avaliação da presença da distribuição desigual da ventilação, que é um indício de comprometimento funcional e aprisionamento de ar na periferia dos pulmões. Este desfecho foi avaliado por Scichilone *et al.*, 2010 (72), que não encontrou diferenças significativas entre os tratamentos avaliados e em relação ao *baseline* (Tabela 29).

Tabela 29. Parâmetros do teste SBN2. Scichilone, 2010. (72)

	Beclometasona/formoterol (n = 15)		Salmeterol/propionato de fluticasona (n = 15)	
	Baseline	Semana 12	Baseline	Semana 12
Capacidade de fechamento – L; média (EP)	2,23 (0,30)	1,88 (0,15) ^{1,2}	2,11 (0,33)	2,22 (0,12)
Capacidade de fechamento /capacidade pulmonar total - % média (EP)	37,00 (5,41)	33,11 (3,02)	37,31 (3,52)	39,31 (1,97)
Capacidade vital – L; média (EP)	3,09 (0,38)	3,58 (0,30)	3,23 (0,25)	3,53 (0,23)
Inclinação da fase III da curva de nitrogênio exalado – %/L ; média (EP)	3,38 (0,76)	3,07 (1,27)	3,51 (0,50)	3,77 (0,98)

EP: erro padrão; SBN2: teste de *washout* de nitrogênio com respiração única. ¹ p-valor *versus* *baseline*=0,08. ²p-valor entre tratamentos=0,09.

Uso de medicamento de resgate

Três ECRs (70,71,73) reportaram o uso de medicamentos de resgate. Em estudo conduzido por Papi *et al.*, 2007 (70), o número médio de *puff* de medicamentos de resgate usados durante o dia no *baseline* foi de 1,92 (DP: 0,81) para o grupo beclometasona/formoterol, enquanto nas semanas 11 e 12, esta média foi de 0,51 (DP: 0,66). Já para o grupo salmeterol/ propionato de fluticasona, tal média no *baseline* foi de 2,10 (DP: 1,17) e nas semanas 11 e 12 foi de 0,50 (DP: 0,75). Não foram reportadas diferenças significativas entre os grupos (p-valor=0,611)

Já Papi *et al.*, 2012 (71), reportaram que 44,7% e 47,8% dos pacientes dos grupos beclometasona/formoterol e salmeterol/propionato de fluticasona, respectivamente, não utilizaram medicamentos de resgate durante o dia nos seis meses de estudo (p-valor=0,56). Durante o período noturno, a frequência de uso foi de 70,2% para o grupo propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol e de 71,7% para o grupo beclometasona/formoterol (p-valor=0,75).

No estudo conduzido por Hsieh *et al.*, 2018 (73), as frequências de uso de medicamento de resgate foram de 32,5% no grupo salmeterol/propionato de fluticasona e de 31,9% no grupo beclometasona/formoterol (p-valor=0,9221). As frequências de uso de



medicamentos de resgate foram de 2,1 vezes por semana e de 1,1 vezes por semana, respectivamente (p-valor=0,1275).

Sintomas

Dois ECRs (70,71) avaliaram os sintomas de asma com o uso de salmeterol/propionato de fluticasona e beclometasona/formoterol, não apresentando diferenças significativas para todas as medidas destes desfecho entre os grupos (Tabela 30).



Tabela 30. Medidas de sintomas. (70,71)

Autor, ano	Intervenção e comparador	Seguimento	Escore de sintomas diários – média (DP)	p-valor	Escore de sintomas diários – média (DP)	p-valor	Dias livres de sintomas (%) – média (DP)	p-valor
Papi, 2007 (70) ¹	Propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol (N=113)	12 semanas	0,55 (0,70)	0,382	0,48 (0,63)	0,834	54,25 (38,35)	0,706
	Beclometasona/formoterol (N=115)		0,57 (0,70)		0,44 (0,64)		55,52 (38,89)	
Papi, 2012 (71)	Propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol (N=216)	6 meses	1,32 (0,06)	0,609	1,46 (0,10)	0,368	92,47 (1,11)	0,451
	Beclometasona/formoterol (N=206)		1,37 (0,07)		1,33 (0,11)		93,66 (1,13)	

DP: desvio padrão. ¹ Resultados para as duas últimas semanas do estudo.

Exacerbações

Três ECRs (70,71,73) reportaram a frequência de exacerbações da asma. Em estudo conduzido por Papi *et al.*, 2007 (70), 7,0% (n=8) dos pacientes do grupo beclometasona/formoterol e 10,7% (n=12) dos pacientes do grupo salmeterol/propionato de fluticasona vivenciaram exacerbações da doença em 12 semanas. As exacerbações graves ocorreram em dois pacientes tratados com beclometasona/formoterol e em seis pacientes tratados com salmeterol/propionato de fluticasona. Não foram reportadas diferenças significativas entre os grupos de tratamento para o tempo até primeira exacerbação (p-valor=0,358).

Já Papi *et al.*, 2012 (71), reportou que durante seis meses de estudo, 18% (n=37) dos pacientes do grupo beclometasona/formoterol e 14,6% (n=31) dos pacientes do grupo propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol vivenciaram exacerbações da doença, sendo que 1,9% e 2,4% dos pacientes apresentaram exacerbações graves, respectivamente. Não foram detectadas diferenças significativas entre os grupos para a frequência de qualquer exacerbação (p-valor=0,43) e para frequência de exacerbações graves (p-valor=1,00). O tempo até primeira exacerbação também não diferiu significativamente entre os grupos (beclometasona/formoterol: 143,4 dias [EP: 2,5]; salmeterol/ propionato de fluticasona: 154,7 dias [EP: 2,3]; p-valor=0,36).

Ainda, Hsieh *et al.*, 2018 (73), não reportaram exacerbações no grupo beclometasona/formoterol, reportando um caso no grupo salmeterol/propionato de fluticasona. Este caso ocorreu na semana quatro e necessitou de corticosteroides sistêmicos por mais de três dias.

Controle da asma

Dois ECRs (71,73) avaliaram o controle da asma. Em estudo conduzido por Papi *et al.*, 2012 (71), ao final de seis meses de estudo, 94,4% dos pacientes tratados com grupo propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol apresentavam asma controlada ou parcialmente controlada. Esta proporção foi de 96,0% no grupo beclometasona/formoterol, e os grupos de tratamento não diferiram significativamente (p-valor=0,362).

Hsieh *et al.*, 2018 (73), avaliou o controle da doença pelo *Asthma Control Test* (ACT). Em 12 semanas, o escore ACT apresentou variação frente ao *baseline* de 3,2 (DP: 3,42)

para propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol e de 2,7 (DP: 3,98) para beclometasona/formoterol. Ambos os grupos apresentaram melhoras significativas no controle da doença frente ao *baseline*, mas sem diferenças significativas entre os tratamentos. Ainda, as proporções de pacientes com doença totalmente controlada para salmeterol/propionato de fluticasona e beclometasona/formoterol foram de 38,8% e 41,4%, para doença bem controlada de 57,8% e 50,5% e para doença não controlada de 3,8% e 8,1%, respectivamente.

Segurança

Três ECRs (70,71,73) reportaram medidas de segurança. Em estudo conduzido por Papi *et al.*, 2007 (70), 14,2% (n=16) e 18,3% (n=21) dos pacientes tratados com salmeterol/propionato de fluticasona e beclometasona/formoterol apresentaram EAs, respectivamente. Não foram observados EAs graves durante o estudo.

Já Papi *et al.*, 2012 (71), reportaram uma frequência de EAs de 14,4% no grupo propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol e de 15,5% no grupo beclometasona/formoterol (p-valor=0,78). EAs graves foram reportados em 1,4% e 0,5% dos pacientes, respectivamente.

As frequências de EAs reportadas por Hsieh *et al.*, 2018 (73), foram de 40% entre pacientes tratados com salmeterol/propionato de fluticasona e de 45,9% entre os tratados com beclometasona/formoterol. O EA mais frequente foi a infecção do trato respiratório superior (salmeterol/propionato de fluticasona: 7,2%; beclometasona/formoterol: 5,7%). Os EAs graves foram reportados por três pacientes do grupo beclometasona/formoterol e por quatro pacientes do grupo salmeterol/propionato de fluticasona, mas nenhum deles foi julgado como relacionado aos tratamentos do estudo.

4.5.3 Análise da qualidade da evidência

A classificação da qualidade da evidência foi feita por desfecho conforme apresentado na tabela abaixo. A tabela completa conforme a metodologia GRADE encontra-se no Anexo 4.

Tabela 31. Classificação da qualidade da evidência.

Desfecho	Classificação
-----------------	----------------------

VEF-1	() Alta () Moderada (X) Baixa () Muito baixa
PFE	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
CVF	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Uso de medicamentos de resgate	() Alta () Moderada (X) Baixa () Muito baixa
Sintomas	() Alta (X) Moderada () Baixa () Muito baixa
Necessidade de aumento da dose	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Frequência de exacerbações	() Alta () Moderada (X) Baixa () Muito baixa
Despertar noturno causado pela asma	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Saída do estudo por piora da asma	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Desfechos reportados pelo paciente¹	() Alta (X) Moderada () Baixa () Muito baixa
Controle da asma	() Alta () Moderada (X) Baixa () Muito baixa
Adesão ao tratamento	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
FeNO	() Alta (X) Moderada () Baixa () Muito baixa
FEF	() Alta (X) Moderada () Baixa () Muito baixa
Segurança	() Alta () Moderada (X) Baixa () Muito baixa

¹ Satisfação com o tratamento e QVRS. PFE: pico de fluxo expiratório; VEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo; QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde; FEF: fluxo expiratório forçado; CVF: capacidade vital forçada; FeNO: fração de óxido nítrico exalado.



5. RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE REGULAÇÃO E ATS

Seretide® (propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol) é aprovado pela ANVISA desde 2004, e tem a indicação atual para o tratamento regular da asma, em pacientes com idade ≥ 4 anos, podendo incluir:

- pacientes em tratamento de manutenção com B2LA e CIs;
- pacientes que permanecem sintomáticos sob monoterapia com CIs;
- pacientes em tratamento regular com broncodilatadores que requerem o uso de CIs. (28,29)

No cenário internacional, Seretide® (propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol) é aprovado pelo FDA desde 2000 e atualmente, seu registro contempla a indicação de uso para o tratamento de pacientes com asma com idade ≥ 4 anos. (30) Ainda, na Europa, o EMA aprovou Seretide® (propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol) em 2006 para o tratamento da asma. (31)

Com relação às agências de ATS, Seretide® (propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol) é recomendado para o tratamento de pacientes com asma pela *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) (59) e *The Pharmaceutical Benefist Scheme* (PBS) (60).

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A eficácia e segurança de Seretide® (propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol) no tratamento de asma em pacientes com ≥ 4 anos frente aos medicamentos disponíveis no SUS foi avaliada por meio de uma revisão sistemática da literatura. Foram incluídos 24 artigos, que reportaram dados de 18 ECRs (38,39,41,42,44,45,48,49,52,55,56,70-73), uma análise combinada de dois ECRs (40), três análises post-hoc (50,51,53) e uma análise de extensão aberta de um ECR (43), além de uma revisão sistemática com meta-análise (57). Tais estudos apresentaram comparações de propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol frente a salmeterol, budesonida, budesonida/formoterol e beclometasona/formoterol.

Dentre os estudos que compararam o uso de propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol ao salmeterol em monoterapia, observou-se uma melhora significativa de parâmetros espirométricos como VEF-1, PFE e CVF, com o uso de propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol frente ao comparador. (38,39,41–44) Ainda, os grupos tratados com propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol mostraram reduções significativas no uso de medicamento de resgate (38,39,41–44), com uma proporção significativamente menor de pacientes em necessidade de aumento da dose. Para este último desfecho, destaca-se o estudo conduzido por Lundback *et al.*, 2009 (43) (relato da fase de extensão aberta em 36 meses do estudo pivotal de Lundback *et al.*, 2006 (42)), reportou que a chance de necessitar de aumento da dose foi 9,38 vezes maior no grupo salmeterol que no grupo propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol (p -valor $<0,0001$). (43)

O uso de propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol levou a um número de dias livres de sintomas significativamente maior e a uma redução significativa nos sintomas da asma quando comparado ao salmeterol. (38,39,41–44) Destaca-se também que a proporção de pacientes com ≥ 2 exacerbações em 12 meses de tratamento foi significativamente menor com o uso de propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol (4,2%) *versus* salmeterol (40,0%; p -valor $<0,001$). (42) Dentre os desfechos reportados pelos pacientes, a qualidade de vida e satisfação com o tratamento também foram melhores entre pacientes em uso de propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol frente aqueles que utilizaram salmeterol. (40,44)

A comparação entre propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol e budesonida foi avaliada por meio de um estudo de QVRS publicado por Juniper *et al.*, 2002 (45). Estes

autores observaram que o uso de propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol levou a uma melhora significativa do escore global AQLQ e nos demais domínios deste questionário quando comparado ao uso de budesonida. (45)

Já para as comparações entre propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol e budesonida/formoterol, os parâmetros respiratórios de VEF1, PFE, CVF, FEF e FeNO apresentaram resultados variáveis, que sinalizaram que o propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol é pelo menos estatisticamente similar à budesonida/formoterol. As diferenças encontradas entre os estudos podem ser justificadas por disparidades entre as amostras e pelo tempo de seguimento de cada estudo. De forma similar, os desfechos de exacerbações, ocorrências de sintomas, e controle da doença também não diferiram significativamente entre os grupos dos estudos. (46–49,51–57)

De acordo com a revisão sistemática de Lasserson (57), não houve diferença estatisticamente significativa entre as chances de exacerbação com necessidade de corticoide oral, hospitalização ou evento adverso grave relacionado à asma entre fluticasona/salmeterol e budesonida/formoterol. Da mesma forma, desfechos de função pulmonar, sintomas, medicação de resgate, exacerbações que resultaram em visita à emergência ou hospitalização, retiradas do estudo e eventos adversos também não diferiram estatisticamente entre os tratamentos. (57)

Em termos de segurança, o uso de propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol mostrou-se com boa tolerabilidade frente aos comparadores salmeterol, beclometasona/formoterol e budesonida/formoterol. (38,39,41–44,46–49,51,53,54)

Dentre os estudos que compararam o uso de propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol à beclometasona/formoterol não foram observadas diferenças significativas para parâmetros espirométricos como VEF-1, PFE e CVF entre os grupos avaliados. (70,71,73) De forma similar, propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol não diferiu da beclometasona/formoterol para a frequência de uso de medicamentos de resgate, ocorrência de sintomas, exacerbações e controle de asma. (70,71,73)

Com base nestes achados, conclui-se que propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol é uma alternativa terapêutica eficaz e segura para o tratamento da asma em pacientes no SUS.

7. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

7.1 Diagnóstico

Realizar uma análise de custo-minimização do uso de Seretide® (xinafoato de salmeterol propionato de fluticasona) em pacientes adultos ou adolescentes com asma, sob a perspectiva do sistema único de saúde.

7.2 População-alvo

Pacientes ≥ 4 anos com asma.

7.3 Horizonte da análise

Foi considerado um horizonte temporal mensal. A escolha do horizonte de tempo baseia-se no fato de tratar-se de doença crônica, que exige tratamento constante, sem diferenças posológicas significativas que produzam variações de custo ao longo do tempo em populações de características semelhantes.

Dessa forma, é esperado que este horizonte de tempo seja suficientemente longo para se determinar a relação de custo entre as intervenções avaliadas.

7.4 Perspectiva

Foi adotada a perspectiva do SUS como fonte pagadora de serviços de saúde. Desta forma, foram considerados todos os custos médicos diretos reembolsados neste contexto, sendo excluídos os custos indiretos.

7.5 Comparadores

A intervenção avaliada neste estudo foi o Seretide® (propionato de fluticasona / xinafoato de salmeterol), medicamento que consiste na associação de um CI com um LABA em dose fixa e dispositivo único. Como comparador, foi elencada a associação

de formoterol com budesonida (CI/LABA) em dose fixa. É importante ressaltar que para os comparadores não foi feita distinção de nome comercial dos produtos avaliados, assumindo-se assim, equivalência entre as marcas disponíveis no mercado.

Apesar de também terem sido buscados os preços de medicamentos da classe dos CI e dos LABA em monoterapia disponíveis no SUS, uma vez que poderiam ser usados em associação de dispositivos, o custo de tratamento da associação de dose fixa em dispositivo único apresentou menor custo de tratamento.

7.6 Taxa de desconto

A aplicação de taxa de desconto não se aplica às análises com horizonte temporal inferior a um ano, conforme as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, publicado pelo Ministério da Saúde. (74)

7.7 Desfechos considerados

Por tratar-se de análise de custo-minimização foram considerados apenas desfechos econômicos. Foram considerados os custos médicos diretos, incluindo os custos de aquisição de medicamentos e administração da medicação se necessário. Custos indiretos, como aqueles relacionados à perda de produtividade do paciente por conta da doença, não foram contemplados na análise, pois não condizem com a perspectiva adotada.

7.8 Modelo econômico

Uma análise de custo-minimização foi desenvolvida com base na eficácia e segurança similar entre Seretide® e seus comparadores. Esta escolha baseia-se nos achados da revisão sistemática que acompanha esta avaliação econômica. Vale ressaltar que os demais estudos possuíam comparações com medicamentos que não estão disponíveis atualmente no SUS, dessa forma, para a análise econômica, levamos em consideração apenas os resultados obtidos nas evidências onde Seretide® foi comparado a Formoterol associado a Budesonida.

Uma análise de custo-minimização é definida como um tipo de avaliação econômica em saúde completa que compara diferentes alternativas em relação apenas aos seus custos, pois se assume que os desfechos são similares na prática clínica.

Para o cálculo do custo mensal de tratamento foram utilizados apenas os custos unitários de aquisição dos medicamentos e a posologia recomendada para o tratamento.

O modelo de custo-minimização comparou, em termos de custos incrementais, o custo total de tratamento dos medicamentos no horizonte temporal pré-estabelecido.

7.9 Dados de eficácia

Os dados de eficácia que justificam a equivalência terapêutica entre os medicamentos foram apresentados na revisão sistemática que acompanha esta submissão.

7.10 Uso de recursos e custos

7.10.1 Custo de aquisição de medicamentos

Para o cenário principal, os custos de aquisição de medicamentos foram extraídos do Banco de Preços em Saúde. (75) Foi feito um cálculo que pondera os custos pelo tamanho das compras para obtermos o custo médio por dose de cada medicamento. Os preços utilizados na análise estão apresentados na 32.

Tabela 32. Preço dos medicamentos utilizados na análise.

Medicamentos	Custo por dose	Referência
Seretide® Diskus 50/100 ²	R\$0,54	Proposto GSK
Seretide® Diskus 50/250	R\$0,54	Proposto GSK
Seretide® Diskus 50/500	R\$0,54	Proposto GSK
Seretide® Spray 25/50 ²	R\$0,27	Proposto GSK
Seretide® Spray 25/125	R\$0,27	Proposto GSK
Seretide® Spray 25/250	R\$0,27	Proposto GSK
Formoterol 12mcg	R\$0,59	Média BPS
Beclometasona Pó 200mcg	R\$0,24	Média BPS
Beclometasona Pó 400mcg	R\$0,69	Média BPS
Beclometasona 50mcg Spray	R\$0,10	Média BPS
Beclometasona 250mcg Spray	R\$0,10	Média BPS

Budesonida Pó 200mcg (1600mcg máx)	R\$0,39	Média BPS
Budesonida Pó 400mcg (1600mcg máx)	R\$0,95	Média BPS
Formoterol 6mcg + Budesonida 200mcg Pó	R\$0,66	Média BPS
Formoterol 12mcg + Budesonida 400mcg Pó	R\$0,69	Média BPS

7.10.2 Posologias

As posologias usadas no modelo foram retiradas das bulas dos medicamentos. Consideramos para esta análise sempre as doses máximas de cada medicamento. A tabela abaixo resume todas as posologias utilizadas nesta análise. (33)

Tabela 33. Resumo das posologias utilizadas na avaliação econômica.

Medicamento	Apresentação	Posologia
Seretide®Diskus	50mcg/100mcg	Máximo 2 doses/dia
Seretide®Diskus	50mcg/250mcg	Máximo 2 doses/dia
Seretide®Diskus	50mcg/500mcg	Máximo 2 doses/dia
Seretide®Spray	25mcg/50mcg	Máximo 4 doses/dia
Seretide®Spray	50mcg/125mcg	Máximo 4 doses/dia
Seretide®Spray	25mcg/250mcg	Máximo 4 dose/dia
Formoterol + Budesonida	12mcg/400mcg	Máximo 4 doses/dia
Formoterol + Budesonida	6mcg/200mcg	Máximo 8 doses/dia

7.11 Resultados

Em uma análise de custo-minimização os resultados são medidos pela comparação direta dos custos totais de tratamento de cada um dos comparadores em um horizonte temporal pré-estabelecido. Desta forma, a partir dos dados de custos de tratamentos, considerando-se a equivalência de eficácia entre as diferentes formas farmacêuticas, pode-se avaliar o impacto econômico do uso de Seretide® comparada à formoterol associado à budesonida, sob a perspectiva do SUS.

O detalhamento do cálculo do custo anual de tratamento está apresentado na Tabela 34. A Tabela 35 apresenta os resultados consolidados da análise de custo-minimização.

Tabela 34. Detalhamento do cálculo de custo anual – Cenário principal

Medicamento	Posologia	Doses mensais	Custo por dose	Custo anual
Seretide®Diskus	Máximo 2 doses/dia	60	R\$ 0,54	R\$ 391,04
Seretide®Diskus	Máximo 2 doses/dia	60	R\$ 0,54	R\$ 391,04
Seretide®Diskus	Máximo 2 doses/dia	60	R\$ 0,54	R\$ 391,04
Seretide®Spray	Máximo 4 doses/dia	120	R\$ 0,27	R\$ 391,04
Seretide®Spray	Máximo 4 doses/dia	120	R\$ 0,27	R\$ 391,04
Seretide®Spray	Máximo 4 dose/dia	120	R\$ 0,27	R\$ 391,04
Formoterol 12mcg + Budesonida 400mcg	Máximo 4 doses/dia	120	R\$ 0,66	R\$ 1.008,19
Formoterol 6mcg + Budesonida 200mcg	Máximo 8 doses/dia	240	R\$ 0,69	R\$ 1.940,04

Tabela 35. Resultados da análise de custo-minimização – Cenário principal.

Seretide®Diskus/Sparay versus.	Incremental
Formoterol 12mcg + Budesonida 400mcg	R\$ - 50,73
Formoterol 6mcg + Budesonida 200mcg	R\$ - 127,32

Os resultados do cenário principal sugerem que o uso de Seretide® trará uma economia do custo global quando comparado aos seus comparadores (economia de R\$ 50,73 e R\$ 127,32). O fato de o custo por dose ser inferior ao de seus comparadores fez com que o custo incremental fosse inferior. Esses resultados se repetem no cenário principal utilizando a dose máxima e no cenário alternativo utilizando a dose média.

8. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

A análise de impacto orçamentário é uma parte essencial da avaliação econômica de uma tecnologia. A finalidade da análise é estimar as consequências financeiras da adoção e difusão de uma nova intervenção dentro de um contexto de saúde específico. A análise permite prever como uma mudança no cenário de medicamentos e outras intervenções usadas para tratar uma determinada condição de saúde terá impacto sobre o orçamento reservado para esta finalidade.

O presente modelo de impacto orçamentário foi desenvolvido com o intuito de simular o impacto financeiro da incorporação de Seretide® pelo SUS.

8.1 População elegível

A população elegível ao tratamento foi determinada com base em dados do DATASUS da quantidade de medicamentos dispensados por ano desde 2013. Foi realizada uma busca selecionando pacientes com idade ≥ 4 anos, com CID J45 de acordo com PCDT, e para os procedimentos específicos de formoterol + budesonida nas apresentações de 6mcg + 200mcg e 12mcg + 400mcg. Usando esses dados e a projeção populacional do IBGE, (76) calculamos a tendência para projetar a quantidade dispensada de doses dispensadas nos anos de 2020 a 2025. Essa tendência se baseia nos números de doses dispensadas pela quantidade da população de cada ano, dessa forma é possível projetar o número de doses dispensadas nos próximos anos pela projeção da população.

Tabela 36. Quantidade total de medicamentos dispensados 2019 - 2024

Medicamento	2020	2021	2022	2023	2024	2025
Formoterol 12mcg + Budesonida 400mcg	723.966	730.917	737.641	744.120	750.351	756.336
Formoterol 6mcg + Budesonida 200mcg	24.722	22.505	20.361	18.295	16.308	14.399

8.2 Participação de mercado

Adotou-se um cenário de penetração de mercado gradual, com Seretide® atingindo 2% de todos os medicamentos dispensado no primeiro ano após incorporação e 10% ao final de 5 anos (Tabela 37).

Tabela 37. Participação de mercado projetada.

Medicamento	2021	2022	2023	2024	2025
Seretide®Diskus 50/100	2,0%	4,0%	6,0%	8,0%	10,0%
Seretide®Diskus 50/250	2,0%	4,0%	6,0%	8,0%	10,0%
Seretide®Diskus 50/500	2,0%	4,0%	6,0%	8,0%	10,0%
Seretide®Spray 25/50	2,0%	4,0%	6,0%	8,0%	10,0%
Seretide®Spray 25/125	2,0%	4,0%	6,0%	8,0%	10,0%
Seretide®Spray 25/250	2,0%	4,0%	6,0%	8,0%	10,0%
Formoterol 12mcg + Budesonida 400mcg	85,4%	74,0%	62,5%	50,9%	39,3%
Formoterol 6mcg + Budesonida 200mcg	2,6%	2,0%	1,5%	1,1%	0,7%

Tabela 38. Quantidade dispensada de medicamento projetada.

Medicamento	2021	2022	2023	2024	2025
Seretide®Diskus 50/100	15.068	30.320	45.745	61.333	77.074
Seretide®Diskus 50/250	15.068	30.320	45.745	61.333	77.074
Seretide®Diskus 50/500	15.068	30.320	45.745	61.333	77.074
Seretide®Spray 25/50	15.068	30.320	45.745	61.333	77.074
Seretide®Spray 25/125	15.068	30.320	45.745	61.333	77.074
Seretide®Spray 25/250	15.068	30.320	45.745	61.333	77.074
Formoterol 12mcg +	643.207	560.607	476.273	390.183	302.534

Budesonida 400mcg					
Formoterol 6mcg + Budesonida 200mcg	19.805	15.474	11.709	8.480	5.760

8.3 Custos de tratamento

O custo de tratamento foi determinado com base no custo anual de tratamento, conforme detalhado no Tabela 34.

Adotou-se a premissa de que os pacientes tratariam continuamente ao longo do período.

8.4 Análise de impacto orçamentário

A partir do total de pacientes elegíveis apresentados na Tabela 36 e dos custos totais de tratamento de cada comparador, pode-se calcular o impacto orçamentário resultante da incorporação do tratamento com Seretide® ao SUS.

Tabela 39. Impacto orçamentário (em R\$ - Cenário Principal – Dose Máxima).

Cenário	2021	2022	2023	2024	2025	Acumulado
Referência	R\$64.156.137	R\$64.371.411	R\$64.578.825	R\$64.778.326	R\$64.969.910	R\$322.854.609
Projetado	R\$59.363.200	R\$54.769.200	R\$50.151.895	R\$45.512.136	R\$40.850.822	R\$250.647.253
Economia	-R\$4.792.937	-R\$9.602.212	-R\$14.426.930	-R\$19.266.190	-R\$24.119.088	-R\$72.207.356

Os resultados das análises de impacto orçamentário estimam uma economia de recursos acumulada em cinco anos de aproximadamente R\$ 72.207.356 para o cenário principal.

8.5 Análise de sensibilidade

Para cobrir as incertezas dos parâmetros utilizados na análise de impacto orçamentário, uma análise de sensibilidade determinística foi desenvolvida. Valores mínimos e máximos do valor basal de cada parâmetro foram estimados a fim de avaliar como esses

afetam o resultado final do impacto orçamentário. Os resultados estão apresentados na tabela e no diagrama de tornado a seguir.

Tabela 40. Análise de sensibilidade determinística.

Parâmetros	Limite Inferior	Limite superior
Custo da dose do Formoterol 12mcg + Budesonida 400mcg	-R\$ 46.206.013,14	-R\$ 89.835.764,55
Market Share do Formoterol 12mcg + Budesonida 400mcg	-R\$ 78.439.188,85	-R\$ 57.881.388,64
Custo da dose do Seretide® Spray	-R\$ 69.753.294,35	-R\$ 66.723.370,14
Custo do Seretide® Diskus	-R\$ 69.636.229,10	-R\$ 66.684.348,39
Custo do Seretide® Spray	-R\$ 69.636.229,10	-R\$ 66.684.348,39
Custo da dose do Seretide® Diskus	-R\$ 69.615.570,52	-R\$ 66.723.370,14
Custo da dose do Formoterol 6mcg + Budesonida 200mcg	-R\$ 67.230.960,15	-R\$ 69.142.959,28
Market Share do Formoterol 6mcg + Budesonida 200mcg	-R\$ 68.784.258,28	-R\$ 67.536.319,21
Market Share do Seretide® Diskus	-R\$ 68.009.356,25	-R\$ 68.311.221,24
Market Share do Seretide® Spray	-R\$ 68.009.356,25	-R\$ 68.311.221,24

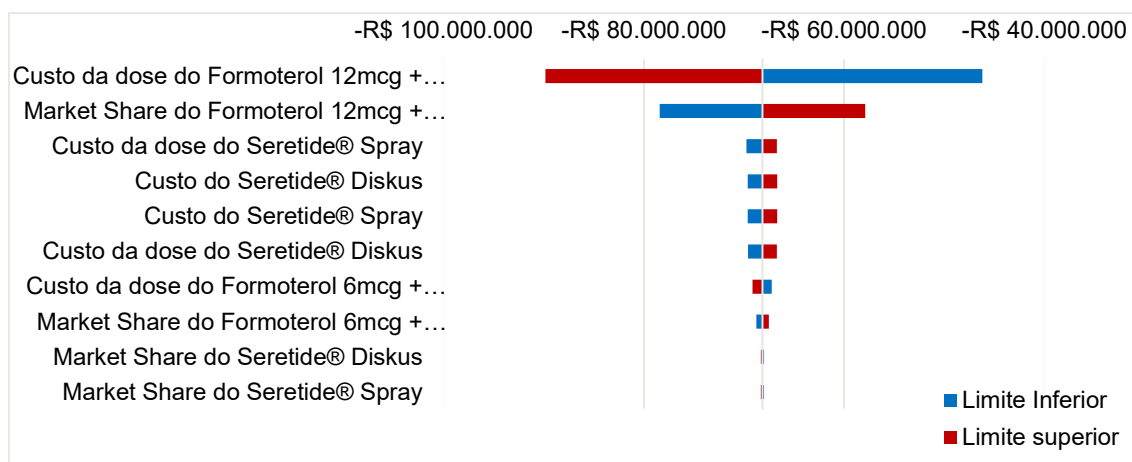


Figura 4. Análise de sensibilidade determinística.

9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A avaliação econômica conduzida pelo demandante sugere que a incorporação de Seretide® ao SUS trará economia no uso de recursos ao sistema quando comparado à formoterol associado a budesonida. A análise de custo-minimização indica uma economia de R\$ 50,73 e R\$ 127,32 por paciente tratado com formoterol 12mcg e budesonida 400mcg e formoterol 6mcg e budesonida 200mcg, respectivamente. Esta economia de custo é resultado do custo de aquisição de Seretide® ser inferior ao de seus comparadores.

A projeção do impacto orçamentário, com base na economia de custos obtidos na análise de custo-minimização, estima uma redução do uso de recursos acumulados em 5 anos de R\$ 72.207.356 ao SUS, após incorporação de Seretide®.

10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2020 update). Global Strategy for Asthma; 2020. 211 p.
2. Solé D, Wandalsen GF, Camelo-Nunes IC, Naspitz CK, ISAAC - Brazilian Group. Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and atopic eczema among Brazilian children and adolescents identified by the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) - Phase 3. *J Pediatr*. 2006;82(5):341–6.
3. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention: Prevention. Global Strategy for Asthma; 2019. 86 p.
4. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. Global Strategy for Asthma; 2019. 201 p.
5. Nunes C, Pereira AM, Morais-Almeida M. Asthma costs and social impact. *Asthma Res Pract. Asthma Research and Practice*; 2017;3(1):1–11.
6. Ministerio da Saúde (Brasil). Departamento de Ciência e Tecnologia. Secretaria de Ciência-Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria N° 1.317 - Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Asma. 2013.
7. Moffatt MF, Gut IG, Demenais F, Strachan DP, Bouzigon E, Heath S, et al. A Large-Scale, Consortium-Based Genomewide Association Study of Asthma. *N Engl J Med*. 2010;363(13):1211–21.
8. Thomsen SF. Genetics of asthma: an introduction for the clinician. *Eur Clin Respir J*. 2015;2(1):24643.
9. Global Asthma Network. The Global Asthma Report 2018. 2018. 92 p.
10. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2095–128.
11. Ministério da Saúde(Brasil). Asma atinge 6,4 milhões de brasileiros [Internet]. 2015 [cited 2019 Dec 10]. Available from: <http://www.blog.saude.gov.br/index.php/35040-asma-atinge-6-4-milhoes-de-brasileiros>
12. Solé D, Camelo-Nunes IC, Wandalsen GF, Mallozi MC. Asthma in children and adolescents in Brazil: contribution of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Rev Paul Pediatr*. 2014;32(1):114–25.
13. Ministério da Saúde (Brasil). Departamento de Informática do SUS (DATASUS). Banco de dados de atendimentos em saúde pública do Governo Federal [Internet]. Available from: <http://datasus.saude.gov.br/sistema-integrado-de-informatizacao-de-ambiente-hospitalar/banco-de-dados>
14. National Heart Lung and Blood Institute. Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. National Asthma Education and Prevention Program Expert. Springer International Publishing; 2007. 440 p.

15. Mims JW. Asthma: definitions and pathophysiology. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2015;5(S1):S2–6.
16. Papi A, Brightling C, Pedersen SE, Reddel HK. Asthma. *Lancet*. 2018 Feb;391(10122):783–800.
17. Ford E, Mannino D, Homa D, Gwynn C, Redd S, Moriarty D, et al. Self-reported asthma and health-related quality of life: findings from the behavioral risk factor surveillance system. *Chest*. 2003;123:119–27.
18. Boulet L. Asthma-related comorbidities. *Expert Rev Respir Med*. 2012;5(3):377–93.
19. Bahadori K, Doyle-Waters MM, Marra C, Lynd L, Alasaly K, Swiston J, et al. Economic burden of asthma: a systematic review. *BMC Pulm Med*. 2009;9(1):24.
20. Inzerro A. CDC Study Puts Economic Burden of Asthma at More Than \$80 Billion Per Year [Internet]. *The American Journal Of Managed Care*. 2018. Available from: <https://www.ajmc.com/newsroom/cdc-study-puts-economic-burden-of-asthma-at-more-than-80-billion-per-year>
21. Pizzichini M, Carvalho-Pinto R, Caçado J, Rubin A, Neto A, Cardoso A, et al. Recomendações para o manejo da asma da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia – 2020. *J Bras Pneumol*. 2020;46(1):e20190307.
22. Hossny E, Caraballo L, Casale T, El-Gamal Y, Rosenwasser L. Severe asthma and quality of life. Vol. 10, *World Allergy Organization Journal*. 2017. p. 28.
23. Marchioro J, Gazzotti MR, Nascimento OA, Montealegre F, Fish J, Jardim JR. Level of asthma control and its relationship with medication use in asthma patients in Brazil. 2014;40(July):487–94.
24. Haselkorn T, Chen H, Miller DP, Fish JE, Peters SP, Weiss ST, et al. Asthma control and activity limitations: insights from the Real-world Evaluation of Asthma Control and Treatment (REACT) Study. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2010 Jun;104(6):471–7.
25. World Health Organization (WHO). Factsheet on asthma [Internet]. 2018. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/%0Afs307/en/>
26. Caçado JED, Penha M, Gupta S, Li VW, Julian GS, Moreira E de S. Respira project: Humanistic and economic burden of asthma in Brazil. *J Asthma*. 2019;56(3):244–51.
27. Coleman CI, Limone B, Sobieraj DM, Lee S, Roberts MS, Kaur R, et al. Dosing Frequency and Medication Adherence in Chronic Disease. *J Manag Care Pharm*. 2012 Sep;18(7):527–39.
28. GSK. Seretide® Diskus® [BULA]. 2018. p. 33.
29. Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Vigilância Sanitária. (ANVISA). Consultas - Detalhe do Produto: SERETIDE [Internet]. 2020. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351177303200401/?nomeProduto=seretide>
30. U.S. Food and Drug Administration (FDA). ADVAIR DISKUS (fluticasone propionate and salmeterol inhalation powder), for oral inhalation use. 2019. 63 p.

31. European Medicines Agency (EMA). Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Seretide Diskus [Internet]. 2006. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/seretide-diskus>
32. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). British guideline on the management of asthma. 2019. 214 p.
33. Campos H. Asma: suas origens, seus mecanismos inflamatórios e o papel do corticosteróide. *Rev Bras Pneumol Sanitária*. 2007;15(1):47–60.
34. Amaral R. Fármacos que atuam no sistema respiratório [Internet]. 2001. Available from: http://www.anvisa.gov.br/divulga/public/livro_eletronico/Respiratorio.html
35. Ministério da Saúde (Brasil). Secretária de Ciência- Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científico. 4th ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 80 p.
36. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;j4008.
37. Higgins P, Savovic H, Page M, Sterne J. Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2) short version (CRIBSHEET). RoB 2.o Development Group. 2019. 68 p.
38. Kavuru M, Melamed J, Gross G, LaForce C, House K, Prillaman B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate combined in a new powder inhalation device for the treatment of asthma: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2000 Jun;105(6):1108–16.
39. Shapiro G, Lumry W, Wolfe J, Given J, White M V, Woodring A, et al. Combined salmeterol 50 microg and fluticasone propionate 250 microg in the diskus device for the treatment of asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Feb;161(2 Pt 1):527–34.
40. Nathan RA, Dorinsky P, Carranza Rosenzweig JR, Shah T, Edin H, Prillaman B. Improved Ability to Perform Strenuous Activities After Treatment with Fluticasone Propionate/Salmeterol Combination in Patients with Persistent Asthma. *J Asthma*. 2003 Jan 13;40(7):815–22.
41. Murray J, Rosenthal R, Somerville L, Blake K, House K, Baitinger L, et al. Fluticasone propionate and salmeterol administered via Diskus compared with salmeterol or fluticasone propionate alone in patients suboptimally controlled with short-acting β 2-agonists. *Ann Allergy, Asthma Immunol. American College of Allergy, Asthma, & Immunology*; 2004;93(4):351–9.
42. Lundbäck B, Rönmark E, Lindberg A, Jonsson A-C, Larsson L-G, Pétavy F, et al. Control of mild to moderate asthma over 1-year with the combination of salmeterol and fluticasone propionate. *Respir Med*. 2006 Jan;100(1):2–10.
43. Lundbäck B, Rönmark E, Lindberg A, Jonsson A-C, Larsson L-G, James M. Asthma control over 3years in a real-life study. *Respir Med*. 2009 Mar;103(3):348–55.
44. Koenig SM, Ostrom N, Pearlman D, Waitkus-Edwards K, Yancey S, Prillaman BA, et al. Deterioration in Asthma Control When Subjects Receiving Fluticasone

- Propionate/Salmeterol 100/50 mcg Diskus are "Stepped-Down." *J Asthma*. 2008 Jan 2;45(8):681–7.
45. Juniper EF, Jenkins C, Price MJ, James MH. Impact of Inhaled Salmeterol/Fluticasone Propionate Combination Product versus Budesonide on the Health-Related Quality of Life of Patients with Asthma. *Am J Respir Med*. 2002 Dec 8;1(6):435–40.
 46. FitzGerald J, Boulet L, Follows R. CONCEPT trial: a 1-year, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy comparison of a stable dosing regimen of salmeterol/fluticasone propionate with an adjustable maintenance dosing regimen of formoterol/budesonide in adults with persistent asthma. *Clin Ther*. 2005;27(4):393–406.
 47. Vogelmeier C, D'Urzo A, Pauwels R, Merino JM, Jaspal M, Boutet S, et al. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy: an effective asthma treatment option? *Eur Respir J*. 2005 Nov 1;26(5):819–28.
 48. Lötvall J, Langley S, Woodcock A. Inhaled steroid/long-acting β_2 agonist combination products provide 24 hours improvement in lung function in adult asthmatic patients. *Respir Res*. 2006 Dec 18;7(1):110.
 49. Bousquet J, Boulet L-P, Peters MJ, Magnussen H, Quiralte J, Martinez-Aguilar NE, et al. Budesonide/formoterol for maintenance and relief in uncontrolled asthma vs. high-dose salmeterol/fluticasone. *Respir Med*. 2007 Dec;101(12):2437–46.
 50. Price DB, Williams AE, Yoxall S. Salmeterol/fluticasone stable-dose treatment compared with formoterol/budesonide adjustable maintenance dosing: impact on health-related quality of life. *Respir Res*. 2007 Dec 4;8(1):46.
 51. Aalbers R. Fixed or Adjustable Maintenance-Dose Budesonide/Formoterol Compared with Fixed Maintenance-Dose Salmeterol/Fluticasone Propionate in Asthma Patients Aged ≥ 16 Years. *Clin Drug Investig*. 2010;30(7):439–51.
 52. Hozawa S, Terada M, Hozawa M. Comparison of budesonide/formoterol Turbuhaler with fluticasone/salmeterol Diskus for treatment effects on small airway impairment and airway inflammation in patients with asthma. *Pulm Pharmacol Ther*. 2011 Oct;24(5):571–6.
 53. Vogelmeier C, Naya I, Ekelund J. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy in Asian patients (aged ≥ 16 years) with asthma: A sub-analysis of the COSMOS study. *Clin Drug Investig*. 2012;32(7):439–49.
 54. Barnes N, van Noord JA, Brindicci C, Lindemann L, Varoli G, Perpiña M, et al. Stepping-across controlled asthmatic patients to extrafine beclometasone/formoterol combination. *Pulm Pharmacol Ther*. 2013 Oct;26(5):555–61.
 55. Akamatsu T, Shirai T, Kato M, Yasui H, Hashimoto D, Fujisawa T, et al. Switching from salmeterol/fluticasone to formoterol/budesonide combinations improves peripheral airway/alveolar inflammation in asthma. *Pulm Pharmacol Ther*. 2014 Feb;27(1):52–6.
 56. Hozawa S, Terada M, Hozawa M. Comparison of the effects of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy with fluticasone/salmeterol fixed-dose treatment on airway inflammation and small airway impairment in patients who need to step-up from inhaled corticosteroid monotherapy. *Pulm Pharmacol Ther*. 2014 Apr;27(2):190–6.

57. Lasserson TJ, Ferrara G, Casali L. Combination fluticasone and salmeterol versus fixed dose combination budesonide and formoterol for chronic asthma in adults and children (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(12):CD004106.
58. Barreto ML, Ribeiro-Silva R de C, Malta DC, Oliveira-Campos M, Andreazzi MA, Cruz AA. Prevalência de sintomas de asma entre escolares do Brasil: Pesquisa Nacional em Saúde do Escolar (PeNSE 2012). *Rev Bras Epidemiol.* 2014;17(SUPPL. 1):106–15.
59. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). CADTH COMMON DRUG REVIEW - CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation (Final) - Arbesda RespiClick. 2018. 8 p.
60. The Pharmaceutical Benefits Schemes (PBS). Fluticasone propionate with salmeterol xinafoate, oral pressurised inhalation 250 micrograms-25 micrograms (base) per dose (120) doses, CFC-free formulation, powder for oral inhalation in breath actuated device 500 micrograms- 50 micrograms (base) per dose [Internet]. 2007. Available from: <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2007-03/pbac-psd-fluticasone-propionate-mar07>
61. Pearlman DS, Stricker W, Weinstein S, Gross G, Chervinsky P, Woodring A, et al. Inhaled salmeterol and fluticasone: A study comparing monotherapy and combination therapy in asthma. *Ann Allergy, Asthma Immunol. American College of Allergy, Asthma & Immunology;* 1999;82(3):257–65.
62. Aalbers R, Backer V, Kava TTK, Omenaas ER, Sandström T, Jorup C, et al. Adjustable maintenance dosing with budesonide/formoterol compared with fixed-dose salmeterol/fluticasone in moderate to severe asthma. *Curr Med Res Opin.* 2004 Jan 12;20(2):225–40.
63. O'Connor RD, Stanford R, Crim C, Yancey SW, Edwards L, Rickard KA, et al. Effect of fluticasone propionate and salmeterol in a single device, fluticasone propionate, and montelukast on overall asthma control, exacerbations, and costs. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2004;93(6):581–8.
64. Dahl R, Chuchalin A, Gor D, Yoxall S, Sharma R. EXCEL: A randomised trial comparing salmeterol/fluticasone propionate and formoterol/budesonide combinations in adults with persistent asthma. *Respir Med.* 2006 Jul;100(7):1152–62.
65. Busse WW, Shah SR, Somerville L, Parasuraman B, Martin P, Goldman M. Comparison of adjustable- and fixed-dose budesonide/formoterol pressurized metered-dose inhaler and fixed-dose fluticasone propionate/salmeterol dry powder inhaler in asthma patients. *J Allergy Clin Immunol.* 2008 Jun;121(6):1407–1414.e6.
66. O'Connor RD, Patrick DL, Parasuraman B, Martin P, Goldman M. Comparison of Patient-Reported Outcomes During Treatment With Adjustable- and Fixed-Dose Budesonide/Formoterol Pressurized Metered-Dose Inhaler Versus Fixed-Dose Fluticasone Propionate/Salmeterol Dry Powder Inhaler in Patients With Asthma. *J Asthma.* 2010;47(2):217–23.
67. Kuna P. Treatment Comparison of Budesonide/Formoterol with Salmeterol/Fluticasone Propionate in Adults Aged ≥ 16 Years with Asthma. *Clin Drug Investig.* 2010 Sep;30(9):565–79.

68. Ducharme FM, Ni Chroinin M, Greenstone I, Lasserson TJ. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled steroids versus higher dose inhaled steroids in adults and children with persistent asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Apr 14;
69. Cates CJ, Schmidt S, Ferrer M, Sayer B, Waterson S. Inhaled steroids with and without regular salmeterol for asthma: serious adverse events. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;12(12):CD006922.
70. Papi A, Paggiaro P, Nicolini G, Vignola AM, Fabbri LM. Beclomethasone/formoterol vs fluticasone/salmeterol inhaled combination in moderate to severe asthma. *Allergy*. 2007 Oct;62(10):1182–8.
71. Papi A, Nicolini G, Crimi N, Fabbri L, Olivieri D, Rossi A, et al. Step-down from high dose fixed combination therapy in asthma patients: a randomized controlled trial. *Respir Res*. 2012;13:1–10.
72. Scichilone N, Battaglia S, Sorino C, Paglino G, Martino L, Paternò A, et al. Effects of extra-fine inhaled beclomethasone/formoterol on both large and small airways in asthma. *Allergy*. 2010 Jan 28;65(7):897–902.
73. Hsieh M-J, Lin Y-C, Lai R-S, Wu C-L, Lai C-L, Wang C-C, et al. Comparative efficacy and tolerability of beclomethasone/formoterol and fluticasone/salmeterol fixed combination in Taiwanese asthmatic patients. *J Formos Med Assoc*. 2018 Dec;117(12):1078–85.
74. Ministério da Saúde (Brasil). Diretrizes metodológicas estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2009. 150 p.
75. Ministério da Saúde (Brasil). Departamento de Informática do SUS (DATASUS). Banco de Preços em Saúde [Internet]. 2020. Available from: <https://bps.saude.gov.br/login.jsf>
76. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Projeção da População [Internet]. 2018. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html>

ANEXO 1. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Bases de Dados	Endereço	Acesso
<i>Cochrane Library</i>	www.thecochranelibrary.com	LIVRE
PubMed	www.pubmed.gov	LIVRE
LILACS	www.bireme.br	LIVRE
CRD	www.york.ac.uk/inst/crd	LIVRE

LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde; CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*.

ANEXO 2. FICHAS DE AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS ANALISADOS

A análise de risco de viés de ECRs utilizou a ferramenta RoB 2.0 (37), que, conforme apresentado na Figura 5, analisa os seguintes domínios: processo de randomização (*randomization process*), desvios das intervenções pretendidas (*deviations from intended interventions*), dados faltantes do desfecho (*missing outcome data*), mensuração do desfecho (*measurement of the outcomes*), seleção do resultado reportado (*selection of the reported result*) e viés geral (*overall bias*). Para cada um desses critérios, a ferramenta atribui características que qualificam o estudo como sob risco de viés baixo, alto ou incerto, não havendo um escore numérico derivado.

Assim, avaliou-se os ECRs e suas respectivas subanálises ou análises combinadas incluídas nesta revisão sistemática, obtendo-se um risco de viés global de baixo a alto. Foram classificados com incertos aqueles estudos que apresentaram ausência de informação sobre o sigilo de alocação dos pacientes. A ausência desta informação foi bastante frequente entre os estudos incluídos. Ainda, estudos os estudos com alto risco de viés foram aqueles estudos abertos e com ausência de informação sobre o sigilo da alocação. O desenho aberto pode levar a desvio das intervenções pretendidas e viés na mensuração dos desfechos.

Unique ID	Study ID	Experimental	Comparator	Randomization process	Deviations from intended interventions	Missing outcome data	Measurement of the outcome	Selection of the reported result	Overall
				?	+	+	+	+	!
1	Aalbers, 2020	Salmeterol/propionato de fluticasona	Budesonida / formoterol	?	+	+	+	+	!
2	Akamatsu, 2014	Salmeterol/propionato de fluticasona	Budesonida/formoterol	?	+	+	+	+	!
3	Barnes, 2013	Salmeterol/propionato de fluticasona	Budesonida / formoterol	?	+	+	+	+	!
4	Bousquet, 2007	Salmeterol/propionato de fluticasona	Budesonida / formoterol	?	+	+	+	+	!
5	Hozawa, 2011	Salmeterol/propionato de fluticasona	Budesonida / formoterol	?	-	+	-	+	-
6	Hozawa, 2014	Salmeterol/propionato de fluticasona	Budesonida / formoterol	?	-	+	-	+	-
7	Lötvall, 2006	Salmeterol/propionato de fluticasona	Budesonida / formoterol	?	+	+	+	+	!
8	CONCEPT Trial	Salmeterol/propionato de fluticasona	Budesonida / formoterol	?	+	+	+	+	!
9	COSMOS study	Salmeterol/propionato de fluticasona	Budesonida / formoterol	?	-	+	+	?	-
10	Hsieh, 2018	Salmeterol/propionato de fluticasona	Beclometasona / formoterol	?	+	+	+	+	!
11	Scichilone, 2010	Salmeterol/propionato de fluticasona	Beclometasona / formoterol	?	+	+	+	+	!
12	Papi, 2012	Salmeterol/propionato de fluticasona	Beclometasona / formoterol	+	+	+	+	+	+
13	Papi, 2007	Salmeterol/propionato de fluticasona	Beclometasona/ formoterol	?	+	+	+	+	!
14	Juniper, 2002	Salmeterol/propionato de fluticasona	Budesonida	?	+	+	+	+	!
15	Koenig, 2008	Salmeterol/propionato de fluticasona	Salmeterol	?	+	+	+	+	!
16	Lundback, 2006 e 2009	Salmeterol/propionato de fluticasona	Salmeterol	+	+	+	+	+	+
17	Murray, 2004	Salmeterol/propionato de fluticasona	Salmeterol	?	+	+	+	+	!
18	Shapiro, 2000 e Nathan, 2003	Salmeterol/propionato de fluticasona	Salmeterol	?	+	+	+	+	!
19	Kavuru, 2000 e Nathan, 2003	Salmeterol/propionato de fluticasona	Salmeterol	?	+	+	+	+	!

 Low risk
 Some concerns
 High risk

Figura 5. Avaliação do risco de viés segundo *Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials*. RoB2 Development Group, 2019. (37)

Formulário de avaliação de qualidade de revisões sistemáticas.

Lasserson, 2011 (57)

<p>1- As perguntas de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluiriam os componentes da PICO?</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não</p>	<p>Para Sim: <input checked="" type="checkbox"/> População <input checked="" type="checkbox"/> Intervenção <input checked="" type="checkbox"/> Grupo comparador <input checked="" type="checkbox"/> Desfecho</p> <p>Opcional (recomendado): <input checked="" type="checkbox"/> Tempo de seguimento</p>
<p>2- O relatório da revisão continha uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da condução da revisão e o relatório justificou qualquer alteração significativa do protocolo?</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Sim parcial <input type="checkbox"/> Não</p>	<p>Para Sim parcial: Os autores afirmam que eles escreveram um protocolo ou guia que incluía TODOS os seguintes?</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Pergunta de pesquisa da revisão <input checked="" type="checkbox"/> Estratégia de busca <input checked="" type="checkbox"/> Avaliação do risco de viés</p> <p>Para sim? Assim como para o sim parcial, adicionalmente o protocolo deve ser registrado e deve ter especificado:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Uma meta-análise/plano de síntese, se apropriado, e <input checked="" type="checkbox"/> Um plano para investigar causas de heterogeneidade <input checked="" type="checkbox"/> Justificativa para qualquer alteração do protocolo</p>
<p>3- Os autores da revisão explicaram sua seleção dos desenhos de estudos para inclusão na revisão?</p>	<p><input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não</p>	<p>Para Sim, a revisão deve satisfazer UM dos seguintes:</p> <p><input type="checkbox"/> Explicação para incluir somente um ECR <input type="checkbox"/> ou explicação para incluir somente ensaios clínicos não randomizados <input type="checkbox"/> ou explicação para incluir ambos ECR e ensaios clínicos não randomizados</p>
<p>4- Os autores da revisão utilizaram uma</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Sim</p>	<p>Para Sim parcial (todos os seguintes):</p>

estratégia abrangente da literatura?	<input type="checkbox"/> Sim parcial <input type="checkbox"/> Não	<input checked="" type="checkbox"/> Pesquisaram pelo menos 2 bases de dados (relevante para pergunta de pesquisa) <input checked="" type="checkbox"/> Forneceram palavra chave e/ou estratégia de busca <input checked="" type="checkbox"/> Justificaram limitações nas publicações (ex: idioma) Para Sim, deter também (todos os seguintes)? <input checked="" type="checkbox"/> Buscaram em listas de referências/bibliografia dos estudos incluídos <input checked="" type="checkbox"/> Buscaram estudos/ registros de estudos incluídos/ Consultou especialistas na área <input checked="" type="checkbox"/> Onde relevante, buscaram por literatura cinzenta <input checked="" type="checkbox"/> Conduziram busca dentro de 24 meses da conclusão da revisão
5- Os autores da revisão realizaram a seleção dos estudos em duplicata?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Se sim, um dos seguintes: <input checked="" type="checkbox"/> pelo menos dois revisores independentemente concordaram na seleção dos estudos elegíveis e obtiveram consenso de quais estudos incluir <input type="checkbox"/> OU dois revisores selecionaram uma amostra de estudos e elegíveis e obtiveram uma boa concordância (pelo menos 80%) com o restante selecionado por um revisor
6- Os autores da revisão realizaram a extração de dados em duplicata?	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não	Se sim, um dos seguintes: <input type="checkbox"/> Pelo menos dois revisores obtiveram consenso sobre qual dado extrair dos estudos incluídos <input type="checkbox"/> OU revisores extraíram dados de uma amostra de estudos elegíveis E obtiveram uma boa concordância (pelo menos 80%) com o restante selecionado por um revisor
7- Os autores da revisão forneceram uma lista dos estudos excluídos e justificaram as exclusões?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Sim parcial <input type="checkbox"/> Não	Para Sim parcial: <input checked="" type="checkbox"/> Forneceram uma lista de todos os estudos potencialmente relevantes que foram lidos no formato de texto completo, mas excluídos da revisão Para Sim, deve ter também: <input checked="" type="checkbox"/> Justificaram a exclusão da revisão de casa estudo potencialmente relevante

8- Os autores da revisão descreveram os estudos incluídos em detalhes quando adequados?

(X) Sim
 () Sim parcial
 () Não

Para Sim parcial (TODOS os seguintes):
 (X) Descreveram população
 (X) Descreveram intervenções
 (X) Descreveram comparadores
 (X) Descreveram desfechos
 (X) Descreveram os desenhos de estudos

Para Sim, deve ter também TODOS os seguintes:

(X) Descreveram população em detalhes
 (X) Descreveram intervenções em detalhes (incluindo doses onde relevante)
 (X) Descreveram comparadores em detalhes (incluindo doses onde relevante)
 (X) Descreveram o cenário do estudo
 (X) Tempo de seguimento

9- Os autores da revisão utilizaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (RoB) nos estudos individuais que foram incluídos na revisão?

ECR
 (X) Sim
 () Sim parcial
 () Não
 () Incluído somente ensaios clínicos não randomizados

Ensaio clínico não-randomizados
 () Sim
 () Sim Parcial
 () Não
 () Incluído somente Ensaio Clínico randomizados

ECR
 Para Sim Parcial, deve ser avaliado RoB de:
 (X) Alocação não oculta, e
 (X) Falta de seguimento de pacientes e avaliadores quando avaliaram desfechos (desnecessário para desfechos objetivos como todas as causas de mortalidade)

Para Sim, deve ter também TODOS os seguintes:
 (X) Sequência de alocação que não foi verdadeiramente randomizada, e
 (X) Seleção de resultados relatados entre múltiplas mensurações ou análises de um desfecho específico

Ensaio Clínico não-randomizados

Para Sim Parcial, deve ser avaliado RoB de:
 () De confusão, e
 () De viés de seleção

Para Sim, deve ser avaliado também RoB:
 () Métodos utilizados para verificar exposição e desfechos, e

		() Seleção de resultado relatado entre várias mensurações e análises de um desfecho específico
10- Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão?	(X) Sim () Não	Para Sim: (X) Deve ter relatado as fontes de financiamento para estudos individuais incluídos na revisão. Nota: Relatando que os revisores procuraram essas informações mas não foi relatada pelos autores do estudo também qualifica.
11- Se a meta-análise foi realizada, os autores da revisão utilizaram métodos apropriados para combinação de resultados?	(X) Sim () Não () Não foi conduzida meta-análise	ECR Para Sim: (X) Os autores justificaram a combinação dos dados na meta-análise (X) E eles utilizaram uma técnica ponderada apropriada para combinar resultados do estudo, ajustando para heterogeneidade, se presentes. (X) E investigou as causas de qualquer heterogeneidade.
		Ensaaios clínicos não-randomizados Para Sim: () Os autores justificaram a combinação dos dados na meta-análise () E eles utilizaram uma técnica ponderada apropriada para combinar resultados do estudo, ajustando para heterogeneidade, se presentes. () E eles combinaram estatisticamente as estimativas de efeitos de ensaios clínicos não-randomizados que foram ajustados para confundidores, em vez de combinar dados brutos, ou justificado combinando dados brutos quando estimativas de efeitos ajustados não estavam disponíveis () E eles relataram estimativas sumárias separadas para ECRs e ensaios clínicos não-randomizados quando ambos foram incluídos na revisão.
12- Se a meta-análise foi realizada os autores da revisão avaliaram o impacto potencial do risco de viés dos estudos individuais sobre os resultados da	() Sim (X) Não () Não foi conduzida meta-análise	Para Sim: () incluíram apenas ECR com baixo risco de viés. () OU, se a estimativa combinada for baseada em ECRs e/ou Ensaios clínicos não-randomizados na variável risco de viés, os autores realizaram análises para

meta-análise ou outra síntese de evidências?		investigar o possível impacto de risco de viés em estimativas sumárias de efeito.
13- Os autores da revisão levaram em conta o risco de viés dos estudos individuais ao interpretar/discutir os resultados da revisão?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	<p>Para Sim:</p> <input checked="" type="checkbox"/> incluíram apenas ECRs com baixo risco de viés <input type="checkbox"/> OU, se ECRs com risco de viés moderado ou alto, ou ensaios clínicos não-randomizados foram incluídos, a revisão forneceu uma discussão sobre o provável impacto do Risco de viés aos resultados.
14- Os autores da revisão forneceram na discussão uma explicação satisfatória de qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	<p>Para Sim:</p> <input type="checkbox"/> Não houve heterogeneidade significativa nos resultados <input checked="" type="checkbox"/> OU se a heterogeneidade estava presente, os autores realizaram uma investigação de fontes de qualquer heterogeneidade nos resultados e discutiram o impacto dessa nos resultados da revisão.
15- Se eles realizaram síntese quantitativa, os autores da revisão realizaram uma adequada investigação do viés de publicação (viés de pequeno estudo) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não foi conduzida meta-análise	<p>Para Sim:</p> <input checked="" type="checkbox"/> realizaram testes gráficos ou estatístico para viés de publicação e discutiram a probabilidade e magnitude do impacto do viés de publicação.
16- Os autores da revisão relataram qualquer potencial fonte de conflito de interesse, incluindo qualquer financiamento que eles receberam para condução da revisão?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	<p>Para SIM:</p> <input checked="" type="checkbox"/> Os autores relataram não conflitos de interesse OU <input type="checkbox"/> Os autores descreveram as fontes de financiamento e como lidaram com potenciais conflitos de interesse.

Fonte: Shea *et al.*, 2017 (36)

ANEXO 3. ESTUDOS EXCLUÍDOS

Durante leitura do título ou resumo, todos os estudos que não se enquadravam nos critérios de elegibilidade foram excluídos. Os motivos para exclusão dos estudos lidos na íntegra estão apresentados na tabela abaixo.

Autor	Ano	Referência	Justificativa para exclusão
1. Pearlman <i>et al.</i>	1999	(61)	Dose não está de acordo com a bula.
2. Aalbers <i>et al.</i>	2004	(62)	Incluído em revisão sistemática com meta-análise publicada por Lasserson <i>et al.</i> , 2011 (57).
3. O'Connor <i>et al.</i>	2004	(63)	Comparadores não estão de acordo com a PICO: propionato de fluticasona e montelukast.
4. Dahl <i>et al.</i>	2006	(64)	Incluído em revisão sistemática com meta-análise publicada por Lasserson <i>et al.</i> , 2011 (57).
5. Busse <i>et al.</i>	2006	(65)	Incluído em revisão sistemática com meta-análise publicada por Lasserson <i>et al.</i> , 2011 (57).
6. O'Connor <i>et al.</i>	2006	(66)	Incluído em revisão sistemática com meta-análise publicada por Lasserson <i>et al.</i> , 2011 (57).
7. Kuna <i>et al.</i>	2006	(67)	Incluído em revisão sistemática com meta-análise publicada por Lasserson <i>et al.</i> , 2011 (57).
8. Ducharme <i>et al.</i>	2006	(68)	Intervenção não está de acordo com a PICO: avalia classe de medicamentos e não um fármaco específico.
9. Cates <i>et al.</i>	2006	(69)	Intervenção não está de acordo com a PICO: avalia classe de medicamentos e não um fármaco específico.

ANEXO 4. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA – GRADE

<i>Certainty assessment</i>							
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	<i>Certainty</i>
VEF-1							
19	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	grave	não grave	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA
PFE							
12	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA
CVF							
3	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Uso de medicamentos de resgate							
15	ensaios clínicos randomizados	grave ^b	não grave	grave	não grave	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA
Sintomas							
13	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA
Necessidade de aumento da dose							

2	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA
---	-------------------------------	-----------	-----------	-----------	-----------	--------	--------------

Exacerbações

10	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	grave	não grave	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA
----	-------------------------------	--------------------	-----------	-------	-----------	--------	---------------

Despertar noturno causado pela asma

5	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA
---	-------------------------------	-----------	-----------	-----------	-----------	--------	--------------

Saída do estudo por piora da asma

3	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA
---	-------------------------------	-----------	-----------	-----------	-----------	--------	--------------

Desfechos reportados pelo paciente

7	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERAD A
---	-------------------------------	--------------------	-----------	-----------	-----------	--------	----------------------

Controle da asma

10	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	grave ^c	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA
----	-------------------------------	--------------------	-----------	-----------	--------------------	--------	---------------

Adesão

1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA
---	-------------------------------	-----------	-----------	-----------	-----------	--------	--------------

FeNO

3	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERAD A
---	-------------------------------	--------------------	-----------	-----------	-----------	--------	----------------------

FEF

3	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERAD A
---	-------------------------------	--------------------	-----------	-----------	-----------	--------	----------------------

Segurança

17	ensaios clínicos randomizados	grave ^{a,b}	não grave	grave	não grave	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA
----	-------------------------------	----------------------	-----------	-------	-----------	--------	---------------

PFE: pico de fluxo expiratório; VEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo; QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde; FEF: fluxo expiratório forçado; CVF: capacidade vital forçada; FeNO: fração de óxido nítrico exalado. a. Inclui estudos com alto risco de viés. b. Inclui estudo com crossover. c. Amplo intervalo de confiança.

ANEXO 5. RESUMO DAS EVIDÊNCIAS SOBRE PROPIONATO DE FLUTICASONA/XINAFOATO DE SALMETEROL INCLUÍDAS POR LASSERSON *ET AL.*, 2011

Lasserson *et al.*, 2011 (57), conduziram uma revisão sistemática com meta-análise com o objetivo de comparar o controle da asma, a eficácia e a função pulmonar entre propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol e budesonida/formoterol. Foram incluídos cinco ECRs que avaliaram propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol frente a budesonida/formoterol. Estes estudos serão brevemente descritos abaixo.

Albers *et al.*, 2004 (62), conduziram um ECR com o objetivo de comparar propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol (250/50 mcg; N=224) frente a budesonida/formoterol (160/4,5 mcg; N=215) no controle da asma. O desfecho primário foi a chance de alcançar “uma semana com asma bem controlada” (*well-controlled asthma week* [WCAW]). A chance de alcançar WCAW foi estatisticamente similar entre propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol e budesonida/formoterol, com *odds ratio* de 1,289 (IC 95%: 0,981 a 1,694; p-valor não significativo). A taxa de exacerbações em sete meses foi de 0,041/mês para o grupo propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol e de 0,036/mês para o grupo budesonida/formoterol. Ainda, não foram reportadas diferenças clínicas relevantes entre os grupos. Em termos de segurança, a incidência de EAs foi similar entre os grupos (propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol: 66%; budesonida/formoterol: 58%).

Em ECR duplo-cego conduzido por Dahl *et al.*, 2007 (64), e que comparou a eficácia de propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol (250/50 mcg; N=694) frente a budesonida/formoterol (200/6 mcg; N=697). O desfecho primário, taxa média de exacerbações em 24 semanas, foi similar entre os grupos (propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol: 2,69 budesonida/formoterol: 2,79; razão: 0,96 [IC 95%: 0,84 a 1,10]; p-valor=0,571). Foi observada uma redução anual de 30% na taxa de exacerbação moderada a grave no grupo propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol quando comparado ao grupo budesonida/formoterol (IC 95%: 0 a 49%; 52% de redução *versus* 1% de aumento; p-valor=0,059). Também foram observados melhoras na função pulmonar, nos sintomas na asma e no uso de medicamentos de resgate; ambos os tratamentos foram bem tolerados.

Busse *et al.*, 2008 (65), reportaram um ECR aberto que comparou a eficácia e segurança de propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol (250/50 mcg; N=406)

frente a budesonida/formoterol (160/4,5 mcg; N=427). O controle da asma, avaliado pelas exacerbações foram similares entre os grupos (propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol: 0,189 exacerbações/paciente-ano; budesonida/formoterol: 0,240 exacerbações/paciente-ano; razão ajustada entre budesonida/formoterol e propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol: 1,272 (IC 95%: 0,841 a 1,925). Os demais desfechos avaliados como sintomas da asma e função pulmonar em sete meses também não diferiram significativamente entre os grupos. Ambos os tratamentos foram bem tolerados.

Já em ECR aberto publicado por O'Connor *et al.*, 2010 (66), o uso de propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol (50/250 mcg; N=350) foi comparado ao uso de budesonida/formoterol (160/4,5 mcg; N=368) com o objetivo de comparar os desfechos reportados pelos pacientes. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos, em relação a variação percentual do escore AQLQ entre o *baseline* e o fim do tratamento (propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol: 61,9%; budesonida/formoterol: 63,0%). A variação média deste escore total, a variação dos domínios individuais, e o escore ACQ de controle da doença apresentaram aumentos clinicamente importantes ($\geq 0,5$ pontos) em todas as intervenções avaliadas.

Por fim, na análise *post-hoc* de ECR duplo cego de Kuna *et al.*, 2010 (67), que comparou a eficácia de propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol (25/125 mcg; N=966) *versus* budesonida/formoterol (320/9 mcg N=947). O tempo até primeira exacerbação foi similar entre os grupos. Entretanto, o uso de budesonida/formoterol levou a menor risco de hospitalizações/visitas à emergência que o uso de propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol (HR: 0,72 [IC 95%: 0,53 a 0,98]; p-valor=0,034). Todos os tratamentos apresentaram efeitos similares na melhora da função pulmonar, dias de controle da doença e qualidade de vida.

ANEXO 6. BULAS DE SERETIDE

LEIA ESTA BULA ATENTAMENTE ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO.

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Seretide® Diskus®
xinafoato de salmeterol
propionato de fluticasona

APRESENTAÇÕES

Seretide® Diskus® é apresentado na forma de pó para inalação, acondicionado em um dispositivo plástico no formato de disco (Diskus®) que contém um *strip* com 28 ou 60 doses. O dispositivo Diskus® é embalado em invólucro laminado metálico.

Seretide® Diskus® traz as seguintes apresentações:
Seretide® Diskus® 50 mcg/100 mcg com 60 doses
Seretide® Diskus® 50 mcg/250 mcg com 28 ou 60 doses
Seretide® Diskus® 50 mcg/500 mcg com 28 ou 60 doses

USO INALATÓRIO POR VIA ORAL **USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 4 ANOS DE IDADE**

COMPOSIÇÃO

Cada dose contém:

Seretide® Diskus® 50 mcg/100 mcg
salmeterol 50 mcg (equivalente a 72,5 mcg de xinafoato de salmeterol)
propionato de fluticasona 100 mcg
excipiente: lactose q.s.p. 1 dose

Seretide® Diskus® 50 mcg/250 mcg
salmeterol 50 mcg (equivalente a 72,5 mcg de xinafoato de salmeterol)
propionato de fluticasona 250 mcg
excipiente: lactose q.s.p. 1 dose

Seretide® Diskus® 50 mcg/500 mcg
salmeterol 50 mcg (equivalente a 72,5 mcg de xinafoato de salmeterol)
propionato de fluticasona 500 mcg
excipiente: lactose q.s.p. 1 dose

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Asma

Seretide® Diskus® é indicado para o tratamento regular da asma (doença obstrutiva reversível das vias respiratórias). Isto pode incluir:

- Pacientes em tratamento de manutenção com β_2 -agonistas de longa duração e corticoides por via inalatória.
- Pacientes que permanecem sintomáticos sob monoterapia com corticoides por via inalatória.
- Pacientes em tratamento regular com broncodilatadores que requerem o uso de corticoides por via inalatória.

Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)

Seretide® Diskus® é indicado para o tratamento de manutenção da DPOC, inclusive bronquite crônica e enfisema. Seu uso demonstrou redução da mortalidade resultante de todas as causas.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Asma

Estudo clínico multicêntrico sobre salmeterol na asma (SMART)

Um estudo clínico multicêntrico sobre salmeterol na asma (SMART) com duração de 28 semanas realizado nos Estados Unidos avaliou a segurança do salmeterol em comparação com placebo, ambos adicionados à terapia usual em adultos e adolescentes. Embora não tenham sido observadas diferenças significativas no objetivo primário do número combinado de mortes relacionadas à problemas respiratórios e experiências com risco de morte relacionadas à problemas respiratórios, o estudo apresentou aumento significativo no número de mortes relacionadas à asma entre os pacientes que receberam salmeterol (13 mortes dentre 13.176 pacientes tratados com salmeterol *versus* 3 mortes dentre 13.179 pacientes tratados com placebo). O estudo não foi desenhado para avaliar o impacto do uso concomitante com corticoides inalatórios.

Segurança e eficácia de Seretide® *versus* propionato de fluticasona em monoterapia na asma

Dois estudos multicêntricos com duração de 26 semanas foram conduzidos a fim de comparar a segurança e eficácia do uso de Seretide® *versus* propionato de fluticasona em monoterapia. Um dos estudos foi realizado em adultos e adolescentes (AUSTRI) e o outro em crianças com idade entre 4 e 11 anos de idade (VESTRI). Em ambos, os pacientes apresentavam asma persistente moderada à grave com histórico de hospitalização ou exacerbação no ano anterior. O objetivo primário de ambos os estudos era avaliar a não inferioridade da combinação de um β₂-agonista de longa duração e um corticoide inalatório (Seretide®) em relação ao tratamento com monoterapia (propionato de fluticasona), para o risco de eventos graves relacionados à asma (hospitalização em decorrência da asma, intubação orotraqueal e morte). Um objetivo secundário de eficácia era avaliar se Seretide® seria superior ao corticoide inalatório em monoterapia, em relação à exacerbação grave da asma (definida por deterioração da asma exigindo o uso de corticoides sistêmicos por pelo menos três dias, internação do paciente ou visita à emergência em decorrência da asma que requer tratamento com corticoide sistêmico).

Um total de 11.679 e 6.208 indivíduos foram randomizados e receberam tratamento nos estudos AUSTRI e VESTRI, respectivamente. Para o objetivo primário de segurança, a não-inferioridade foi atingida em ambos os estudos (ver tabela abaixo).

Evento grave relacionado à asma em estudos (AUSTRI e VESTRI) de 26 semanas

	AUSTRI		VESTRI	
	Seretide® (n = 5.834)	propionato de fluticasona (n = 5.845)	Seretide® (n = 3.107)	propionato de fluticasona (n = 3.101)
Desfecho composto (Hospitalização causada por asma, intubação orotraqueal ou morte)	34 (0,6%)	33 (0,6%)	27 (0,9%)	21 (0,7%)
Seretide® / propionato de fluticasona Razão de risco (IC 95%)	1,029 (0,638 - 1,662) ^a		1,285 (0,726 - 2,272) ^b	
Morte	0	0	0	0
Hospitalização causada por asma	34	33	27	21
Intubação orotraqueal	0	2	0	0

^a Se o limite superior do IC 95% do risco relativo for menor que 2,0, conclui-se não inferioridade.

^b Se o limite superior do IC 95% do risco relativo for menor que 2,675, conclui-se não inferioridade.

Para o desfecho secundário, foi observada redução no tempo para a primeira exacerbação da asma em ambos os estudos, comparando Seretide® ao propionato de fluticasona, porém somente o estudo AUSTRI apresentou significância estatística:

	AUSTRI		VESTRI	
	Seretide® (n = 5.834)	propionato de fluticasona (n = 5.845)	Seretide® (n = 3.107)	propionato de fluticasona (n = 3.101)
Número de indivíduos com exacerbação da asma	480 (8%)	597 (10%)	265 (9%)	309 (10%)
Seretide® / propionato de fluticasona Razão de risco (IC 95%)	0,787 (0,698; 0,888)		0,859 (0,729; 1,012)	

Estudo clínico de 12 meses

Um estudo de grande porte de 12 meses de duração (GOAL, Gaining Optimal Asthma Control) feito com 3.416 pacientes com asma comparou a eficácia e a segurança de Seretide® com os efeitos de um corticoide inalatório, em monoterapia, na obtenção de níveis predefinidos de controle da asma. Aumentou-se a dose usada a cada 12 semanas até que o controle total** (definido no estudo como

remissão dos sintomas da asma durante pelo menos 7 das últimas 8 semanas de tratamento) fosse alcançado ou até que a dose mais alta da medicação fosse atingida. O estudo mostrou que:

- 71% dos pacientes tratados com **Seretide®** atingiram o status de asma bem controlada*, de acordo com os critérios definidos pela GINA (Global INitiative for Asthma), em comparação a 59% dos indivíduos tratados com corticoide inalatório em monoterapia;
- 41% dos pacientes tratados com **Seretide®** atingiram o controle total**, definido no estudo como a remissão dos sintomas da asma, em comparação a 28% dos indivíduos tratados com corticoide inalatório em monoterapia.

Esses efeitos foram alcançados em período de tempo menor com **Seretide®** em comparação ao corticoide inalatório em monoterapia, assim como com uma dose mais baixa do corticoide inalatório presente em **Seretide®** com relação à monoterapia.

O estudo GOAL também mostrou que:

- a taxa de exacerbações foi 29% mais baixa com **Seretide®** em comparação à monoterapia com corticoide inalatório;
- a obtenção do status de asma bem controlada ou totalmente controlada melhorou a qualidade de vida (QoL). No grupo estudado, 61% dos pacientes relataram deterioração mínima ou nenhuma deterioração da QoL relacionada à asma após o tratamento com **Seretide®**, conforme resultado obtido por um questionário específico sobre qualidade de vida, em comparação aos 8% registrados na avaliação inicial.

* Asma bem controlada: até dois 2 dias com sintomas de pontuação maior do que 1 (escala de sintoma 1 definido como "sintomas de um curto período de tempo durante o dia") e uso de β_2 -agonista de curta duração por até 2 dias ou até 4 vezes por semana, pico de fluxo expiratório matinal maior ou igual a 80% do previsto, ausência de despertares noturnos e ausência de exacerbações e de efeitos colaterais que motivem modificação do tratamento.

** Controle total da asma: ausência de sintomas e de uso de β_2 -agonista de curta duração, pico de fluxo expiratório matinal maior ou igual a 80% do previsto, ausência de interrupção do sono à noite e ausência de exacerbações e de efeitos colaterais que motivem modificação do tratamento.

Dois outros estudos mostraram melhora da função pulmonar, aumento do percentual de dias livres de sintomas e redução do uso de medicação de resgate com dose de corticoide combinado (Seretide) 60% menor em comparação à monoterapia com corticoide inalatório, enquanto se manteve o controle da inflamação subjacente das vias aéreas, medida por biópsia brônquica e lavagem broncoalveolar.

Estudos adicionais mostraram que o tratamento com **Seretide®** melhora significativamente os sintomas da asma e a função pulmonar e reduz o uso de medicação de resgate em comparação à utilização dos componentes individuais em monoterapia e ao uso de placebo. Os resultados do estudo GOAL mostram que as melhoras observadas com **Seretide®** nesses objetivos finais de avaliação se mantêm durante pelo menos 12 meses.

Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)

Pacientes com DPOC sintomáticos que obtiveram mais de 10% de melhora do VEF₁ após o uso de β_2 -agonista de curta duração: estudos clínicos controlados com placebo, conduzidos durante 6 meses, demonstraram que o uso regular de **Seretide®** 50 mcg/250 mcg e de **Seretide®** 50 mcg/500 mcg melhora rápida e significativamente a função pulmonar e reduz, também significativamente, a dificuldade de respirar e o uso de medicação de resgate. Houve, inclusive, melhora significativa das condições de saúde.

Pacientes com DPOC sintomáticos que demonstraram menos de 10% de melhora do VEF₁ após o uso de β_2 -agonista de curta duração: estudos clínicos controlados com placebo, conduzidos pelo período de 6 e 12 meses, demonstraram que o uso regular de **Seretide®** 50 mcg/500 mcg melhora rápida e significativamente a função pulmonar e reduz, também significativamente, a dificuldade de respirar e o uso de medicação de resgate. Após 12 meses, o risco de exacerbação da DPOC e a necessidade de tratamentos adicionais com corticoides orais igualmente se reduziram de forma significativa. Houve ainda melhora significativa das condições de saúde.

Seretide® 50 mcg/500 mcg foi eficaz em melhorar a função pulmonar, as condições de saúde e em reduzir o risco de exacerbações de DPOC em fumantes ativos e ex-fumantes.

Estudo TORCH (TOwards a Revolution in COPD Health – Rumo a uma revolução para a saúde em DPOC):

O estudo TORCH teve duração de 3 anos e foi planejado para avaliar o efeito do tratamento com **Seretide®** 50 mcg/500 mcg duas vezes ao dia, comparado com salmeterol 50 mcg duas vezes ao dia, com propionato de fluticasona 500 mcg duas vezes ao dia ou com placebo, sobre a mortalidade por qualquer causa em pacientes com DPOC. Os pacientes com DPOC moderada a grave, com VEF₁ basal (pré-broncodilatador) < 60% do normal previsto, foram randomizados para medicação em esquema duplo-cego. Durante o estudo, os pacientes foram autorizados a receber o tratamento usual para DPOC, com exceção de outros corticoides inalados, broncodilatadores de ação prolongada e corticoides sistêmicos de longo prazo. As condições de sobrevivência após 3 anos foram determinadas para todos os pacientes, independentemente da suspensão da medicação do estudo. O ponto final de avaliação primário foi a redução na mortalidade por qualquer causa após 3 anos para **Seretide®** em comparação com placebo.

	Placebo N = 1524	salmeterol 50 mcg N = 1521	propionato de fluticasona 500 mcg N = 1534	Seretide® 50mcg/500mcg N = 1533
Mortalidade por qualquer causa após 3 anos				
Número de mortes (%)	231 (15,2%)	205 (13,5%)	246 (16,0%)	193 (12,6%)

Razão de risco vs. Placebo (ICs) valor <i>p</i>	N/A	0,879 (0,73; 1,06) 0,180	1,060 (0,89; 1,27) 0,525	0,825 (0,68; 1,00) 0,0521
Razão de risco Seretide® 50mcg/500mcg vs. componentes (ICs) valor <i>p</i>	N/A	0,932 (0,77; 1,13) 0,481	0,774 (0,64; 0,93) 0,007	N/A

1. Valor *p* ajustado para duas análises intermediárias da comparação de eficácia primária a partir de uma análise log-rank estratificada por status de tabagismo.

Seretide® reduziu o risco de morte a qualquer tempo durante os 3 anos em 17,5%, em comparação com placebo [razão de risco 0,825 (IC 95%: 0,68; 1,00; *p*=0,052); todos ajustados para análises intermediárias]. Houve uma redução de 12% no risco de morte a qualquer tempo durante os 3 anos, por qualquer causa, para salmeterol, em comparação com placebo (*p*=0,180), e um aumento de 6% para propionato de fluticasona, em comparação com placebo (*p*=0,525).

Uma análise de suporte, usando-se o modelo de Riscos proporcionais de Cox, resultou em uma razão de risco de 0,811 (IC 95%: 0,670; 0,982; *p*=0,031) para **Seretide®** vs. placebo, o que representou uma redução de 19% no risco de morte a qualquer tempo durante 3 anos. O modelo foi ajustado para fatores importantes (status de tabagismo, idade, sexo, região, VEF₁ basal e índice de massa corpórea). Não houve evidências de que os efeitos do tratamento tenham variado para esses fatores.

A porcentagem de pacientes que morreram durante 3 anos por causas relacionadas à DPOC foi de 6,0% para placebo, 6,1% para salmeterol, 6,9% para propionato de fluticasona e 4,7% para **Seretide®**.

Seretide® reduziu a taxa de exacerbações moderadas à graves em 25% (IC 95%: 19% a 31%; *p*<0,001), quando comparado a placebo. **Seretide®** reduziu a taxa de exacerbações em 12%, em comparação com salmeterol (IC 95%: 5% a 19%; *p*=0,002), e em 9%, quando comparado a propionato de fluticasona (IC 95%: 1% a 16%; *p*=0,024). Salmeterol e propionato de fluticasona reduziram significativamente as taxas de exacerbação, em comparação com placebo, em 15% (IC 95%: 7% a 22%; *p*<0,001) e 18% (IC 95%: 11% a 24%; *p*<0,001), respectivamente.

A Qualidade de Vida Relacionada à Saúde, medida pelo Questionário Respiratório St. George (SGRQ) melhorou com todos os tratamentos ativos, em comparação com placebo. A melhora média durante três anos para **Seretide®**, em comparação com placebo, foi de -3,1 unidades (IC 95%: -4,1 a -2,1; *p*<0,001), em comparação com salmeterol foi de -2,2 unidades (*p*<0,001) e em comparação com propionato de fluticasona foi de -1,2 unidades (*p*=0,017).

Durante o período de tratamento de 3 anos, os valores de VEF₁ foram maiores em indivíduos tratados com **Seretide®** do que naqueles que receberam placebo (diferença média durante 3 anos: 92 mL; IC 95%: 75 a 108 mL; *p*<0,001). **Seretide®** também foi mais eficaz do que salmeterol ou propionato de fluticasona em melhorar o VEF₁ (diferença média de 50 mL; *p*<0,001 para salmeterol, e 44 mL; *p*<0,001 para propionato de fluticasona).

A estimativa de probabilidade em 3 anos para a ocorrência de pneumonia relatada como evento adverso foi de 12,3% para placebo, 13,3% para salmeterol, 18,3% para propionato de fluticasona e 19,6% para **Seretide®** (razão de risco para **Seretide®** em comparação com placebo: 1,64; IC 95%: 1,33 a 2,01; *p*<0,001). Não houve aumento no número de mortes relacionadas à pneumonia. As mortes durante o tratamento consideradas como ocasionadas principalmente por pneumonia foram 7 para placebo, 9 para salmeterol, 13 para propionato de fluticasona e 8 para **Seretide®**. Não houve diferença significativa na probabilidade de fraturas ósseas (5,1% para placebo, 5,1% para salmeterol, 5,4% para propionato de fluticasona e 6,3% para **Seretide®**; razão de risco para **Seretide®** vs. placebo: 1,22; IC 95%: 0,87 a 1,72; *p*=0,248). A incidência de eventos adversos de distúrbios oculares, ósseos e do eixo HPA foi baixa e não foram observadas diferenças entre os tratamentos. Não houve indícios de aumento na incidência de eventos adversos cardíacos nos grupos de tratamento que receberam salmeterol.

Medicamentos contendo propionato de fluticasona na asma durante a gravidez

Um estudo epidemiológico retrospectivo observacional de coorte utilizando registros eletrônicos de saúde do Reino Unido foi utilizado para avaliar o risco de malformações congênitas maiores (MFCs) após a exposição ao propionato de fluticasona por via inalatória no primeiro trimestre e propionato de fluticasona + salmeterol em relação ao corticoide inalatório sem propionato de fluticasona. Nenhum comparador placebo foi incluído neste estudo.

Dentro do grupo de asma de 5362 grávidas expostas a corticoides inalatórios no primeiro trimestre, foram encontrados 131 MFCs; 1612 (30%) foram expostas ao propionato de fluticasona ou salmeterol + propionato de fluticasona, das quais foram encontrados 42 MFCs diagnosticados. A *odds ratio* ajustada para MFCs diagnosticadas por um ano foi 1,1 (95% IC: 0,5 – 2,3) para mulheres com asma moderada expostas ao propionato de fluticasona versus mulheres expostas a corticoides inalatórios sem propionato de fluticasona e 1,2 (95% IC: 0,7 – 2,0) para mulheres com asma importante a grave. Não foi encontrada diferença no risco de MFCs após a exposição no primeiro trimestre ao propionato de fluticasona isolado versus xinafoato de salmeterol/propionato de fluticasona. Riscos absolutos de MFCs ao longo de todos os estratos de gravidade variaram de 2,0 a 2,9 a cada 100 grávidas expostas ao propionato de fluticasona o que é comparável aos resultados de um estudo com 15.840 grávidas não expostas às terapias de asma na *General Practice Research Database*. (2,8 eventos de MFCs a cada 100 grávidas).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

Seretide® Diskus® é uma associação de salmeterol e propionato de fluticasona, que têm diferentes mecanismos de ação. O salmeterol protege contra os sintomas e o propionato de fluticasona melhora a função pulmonar e previne exacerbações. **Seretide® Diskus®** oferece comodidade posológica a pacientes em tratamento com β_2 -agonistas e corticoides por via inalatória. O mecanismo de ação de cada droga está descrito abaixo.

Salmeterol

O salmeterol é um agonista seletivo de longa duração (12 horas) dos receptores β_2 -adrenérgicos; apresenta longa cadeia lateral que se liga ao sítio externo do receptor. Essa propriedade farmacológica do salmeterol proporciona proteção mais efetiva contra a broncoconstrição induzida pela histamina em relação à proteção obtida com o uso dos agonistas β_2 -adrenérgicos de curta duração convencionais e produz broncodilatação de duração mais longa (de pelo menos 12 horas).

Em testes *in vitro*, observou-se que o salmeterol é um inibidor potente, de ação duradoura, da liberação de mediadores derivados do mastócito do pulmão humano, tais como histamina, leucotrienos e prostaglandinas D_2 .

No ser humano, o salmeterol inibe a resposta da fase imediata e tardia ao alérgeno inalado, e esta última persiste por até 30 horas após uma dose única, quando o efeito broncodilatador não é mais evidente. Uma dose única de salmeterol diminui a hiper-reatividade brônquica. Esses dados indicam que o salmeterol exerce atividade adicional não broncodilatadora cujo significado clínico não está claro. Tal mecanismo difere da atividade anti-inflamatória dos corticoides.

Propionato de fluticasona

Quando é inalado nas doses recomendadas, o propionato de fluticasona apresenta potente ação anti-inflamatória pulmonar, que resulta na redução dos sintomas e da exacerbação da asma sem a ocorrência dos efeitos adversos observados quando os corticoides são administrados por via sistêmica.

Durante o tratamento crônico com propionato de fluticasona inalatório, a produção diária de hormônios adrenocorticais geralmente se mantém dentro da faixa normal, inclusive quando se administram as doses mais altas recomendadas para crianças e adultos. Após a transferência de outros esteroides inalatórios, a produção diária melhora gradualmente mesmo com o uso intermitente de esteroides orais; isso demonstra o retorno da função adrenal ao normal com o uso do propionato de fluticasona inalatório. A reserva adrenal também se mantém dentro da normalidade durante o tratamento crônico, como se verificou pelo aumento normal em um teste de estimulação. Entretanto, qualquer comprometimento residual da reserva adrenal oriundo de tratamento prévio pode persistir por tempo considerável e deve ser levado em consideração (ver a seção Advertências e Precauções).

Propriedades farmacocinéticas

Não existem evidências de que a administração conjunta de salmeterol e propionato de fluticasona, por via inalatória, altera a farmacocinética de cada droga. Portanto, para fins farmacocinéticos, cada droga será considerada separadamente.

Em um estudo sobre interação medicamentosa controlado com placebo, cruzado, realizado com 15 indivíduos saudáveis, a coadministração, durante sete dias, de salmeterol (50 mcg duas vezes ao dia por via inalatória) e de cetoconazol, inibidor da CYP3A4 (400 mg uma vez ao dia por via oral), resultou em aumento significativo da concentração plasmática do salmeterol (1,4 vez a C_{max} e 15 vezes a ASC). Não houve aumento de acumulação do salmeterol durante a administração repetida. Retirou-se, no caso de três indivíduos da pesquisa, a coadministração de salmeterol e de cetoconazol devido ao prolongamento do intervalo QTc ou palpitações com taquicardia sinusal. Nos doze indivíduos da pesquisa restantes, a coadministração de salmeterol e de cetoconazol não resultou em efeito clinicamente significativo sobre o ritmo cardíaco, os níveis séricos de potássio nem a duração do QTc (ver Advertências e Precauções e Interações Medicamentosas).

Salmeterol

O salmeterol atua localmente nos pulmões, razão pela qual os níveis plasmáticos não contribuem para o efeito terapêutico. Além disso, há apenas dados limitados sobre a farmacocinética do salmeterol devido à dificuldade técnica de dosar a concentração plasmática – muito baixa em doses terapêuticas (aproximadamente 200 pg/mL ou menos) – encontrada após a inalação. Com a inalação de doses regulares de xinafoato de salmeterol, o ácido hidroxinaftoico pode ser detectado na circulação sistêmica, atingindo, em estado de equilíbrio, concentrações de aproximadamente 100 ng/mL. Essas concentrações são até 1.000 vezes menores que os níveis observados (em estado de equilíbrio) durante estudos sobre toxicidade. No tratamento regular de longa duração (mais de doze meses), não se observou nenhum efeito maléfico em pacientes com obstrução das vias aéreas.

Um estudo *in vitro* demonstrou que o salmeterol é intensamente metabolizado ao α -hidroxissalmeterol (oxidação alifática) pela CYP3A4.

Um estudo sobre salmeterol e eritromicina feito com voluntários saudáveis não demonstrou alterações clínicas significativas nos efeitos farmacodinâmicos do salmeterol com a administração de doses de eritromicina de 500 mg (três vezes ao dia).

No entanto, em um estudo sobre interação salmeterol/cetoconazol, observou-se como resultado um aumento significativo da concentração plasmática do salmeterol (ver Advertências e Precauções e Interações Medicamentosas).

Propionato de fluticasona

A biodisponibilidade absoluta do propionato de fluticasona após a administração com cada um dos inaladores existentes foi estimada com base nos estudos farmacocinéticos inalatórios e intravenosos e na comparação entre esses dados. Nos indivíduos adultos e saudáveis, estimou-se a biodisponibilidade absoluta do propionato de fluticasona na versão Diskus® em 7,8% e na versão Spray em 10,9%. A biodisponibilidade absoluta da combinação de salmeterol com propionato de fluticasona na versão Spray foi de 5,3% e na versão Diskus® de 5,5%. Entre os pacientes com asma ou DPOC, observou-se um pequeno grau de exposição sistêmica ao propionato de fluticasona.

A absorção sistêmica do propionato de fluticasona ocorre, sobretudo, através dos pulmões, sendo inicialmente rápida e depois prolongada.

O restante da dose inalada pode ser ingerido, mas sua contribuição para a exposição sistêmica é mínima devido à baixa solubilidade em água e ao metabolismo de primeira passagem, o que resulta em disponibilidade oral menor que 1%. Há aumento linear da exposição sistêmica quando se eleva a dose administrada por via inalatória. A distribuição do propionato de fluticasona se caracteriza por alto *clearance* plasmático (1.150 mL/min), alto volume de distribuição em estado de equilíbrio (aproximadamente 300 L) e pela meia-vida terminal, de cerca de 8 horas. A ligação às proteínas plasmáticas é de 91%.

O propionato de fluticasona é removido com rapidez da circulação sistêmica, principalmente como metabólito ácido carboxílico inativo, pela enzima 3A4 do citocromo P450 (CYP3A4).

O *clearance* renal do propionato de fluticasona é desprezível (<0,2%) e o de seu metabólito inativo é de menos de 5%. Deve-se ter cuidado ao coadministrar inibidores da CYP3A4, uma vez que existe a possibilidade de aumento do potencial de exposição sistêmica ao propionato de fluticasona.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O uso de **Seretide® Diskus®** é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida a qualquer componente da fórmula. **Seretide® Diskus®** é contraindicado em pacientes com alergia grave à proteína do leite.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com alergia grave à proteína do leite.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Seretide® Diskus® não deve ser usado para alívio dos sintomas agudos. Nessa circunstância, é necessário utilizar um broncodilatador de rápida e curta duração. Deve-se alertar os pacientes para que mantenham a medicação de alívio sempre à mão.

O aumento do uso de broncodilatadores de curta duração indica a deterioração do controle da asma, e o médico deve reavaliar o paciente. A deterioração súbita e progressiva do controle da asma é potencialmente perigosa. Deve-se considerar o aumento da dose do corticoide. Assim, quando a dose usual de **Seretide® Diskus®** se torna ineficaz no controle da asma, o paciente deve ser reavaliado pelo médico.

O tratamento com **Seretide® Diskus®** não deve ser suspenso abruptamente no caso de pacientes asmáticos, devido ao risco de exacerbação. A terapia deve ser reduzida sob supervisão médica. No caso de pacientes com DPOC, a interrupção do tratamento pode estar associada à descompensação sintomática e necessita de supervisão médica.

Houve aumento de relatos de pneumonia nos estudos sobre pacientes com DPOC tratados com **Seretide® Diskus®** (ver Reações Adversas). Os médicos devem estar atentos à possibilidade de desenvolvimento de pneumonia em pacientes com DPOC, visto que as características clínicas das pneumonias e das exacerbações frequentemente se sobrepõem.

Como ocorre com toda medicação que contém corticoides, **Seretide® Diskus®** deve ser administrado com cautela aos portadores de tuberculose pulmonar ou quiescente, assim como de tireotoxicose.

Certos efeitos cardiovasculares, como aumento da pressão sanguínea sistólica e da frequência cardíaca, podem ocasionalmente ser observados com o uso de todas as drogas simpatomiméticas, em especial em doses mais altas que as recomendadas. Por esse motivo, **Seretide® Diskus®** deve ser utilizado com cautela em pacientes com doenças cardiovasculares preexistentes.

Pode ocorrer diminuição passageira dos níveis séricos de potássio devido ao uso de drogas simpatomiméticas em doses mais altas que as recomendadas. Portanto, deve-se utilizar **Seretide® Diskus®** com cautela em pacientes predispostos a apresentar baixos níveis séricos de potássio.

Efeitos sistêmicos podem ocorrer com o uso de quaisquer corticoides inalatórios, especialmente quando há prescrição de altas doses para longos períodos. É menos provável que tais efeitos ocorram com esses corticoides do que com os orais (ver Superdose). Alguns efeitos sistêmicos prováveis são síndrome de Cushing e manifestações desta, supressão adrenal, retardo do crescimento de crianças e adolescentes, diminuição da densidade óssea, catarata, glaucoma e coriorretinopatia central serosa. Portanto, é importante manter, no tratamento de pacientes com asma, a dose efetiva mais baixa de corticoides inalatórios.

É necessário ter sempre em mente a possibilidade de deficiência da resposta adrenal em situações clínicas eletivas ou de emergência que provavelmente produzam estresse. Nessas situações, deve-se considerar o tratamento apropriado com corticoides (ver Superdose).

Recomenda-se a avaliação regular da altura da criança que recebe tratamento prolongado com corticoides inalatórios.

Devido à possibilidade de redução da resposta adrenal, a transferência de tratamento com corticoides orais para tratamento com propionato de fluticasona inalatório exige cuidados especiais, e é preciso monitorar regularmente a função adrenocortical dos pacientes.

Após a introdução do propionato de fluticasona inalatório, a suspensão da terapia sistêmica deve ser gradual, e os pacientes devem ser estimulados a portar um cartão de alerta que indique a possibilidade de precisarem de terapia complementar com corticoides em caso de crise.

Houve relatos muito raros de aumento dos níveis sanguíneos de glicose (ver Reações Adversas), e isso deve ser considerado na prescrição para pacientes com histórico de diabetes *mellitus*.

Também se observaram interações clínicas significativas em pacientes sob tratamento com propionato de fluticasona e ritonavir. Essas interações resultaram em efeitos sistêmicos do corticoide, tais como síndrome de Cushing e supressão adrenal. Portanto, deve-se evitar o uso concomitante de propionato de fluticasona e ritonavir, a menos que o benefício ultrapasse o risco desses efeitos sistêmicos (ver Interações Medicamentosas).

Observou-se em um estudo sobre interação medicamentosa que o uso concomitante de cetoconazol sistêmico aumenta a exposição ao salmeterol. Isso pode levar ao prolongamento do intervalo QTc. É necessário ter cautela quando potentes inibidores da CYP3A4 (como o cetoconazol) são coadministrados com salmeterol (ver Interações Medicamentosas e o item Propriedades Farmacocinéticas em Características Farmacológicas).

Assim como ocorre com outras terapias inalatórias, pode ocorrer broncoespasmo paradoxal com um aumento imediato de sibilos após a administração. Isto pode ser tratado imediatamente com um broncodilatador inalatório de ação rápida e de curta duração. **Seretide®** deve ser descontinuado imediatamente, o paciente deve ser avaliado e, se necessário, deve ser instituída terapia alternativa (ver Reações Adversas).

Os efeitos colaterais farmacológicos do tratamento com agonistas β -2, tais como tremor, palpitações subjetivas e dor de cabeça foram relatados, mas tendem a ser transitórios e a diminuir com a terapia regular (ver Reações Adversas).

Mutagenicidade

O xinafoato de salmeterol e o propionato de fluticasona foram extensivamente avaliados em testes de toxicidade feitos com animais. A toxicidade foi significativa apenas com doses superiores às recomendadas para uso humano, conforme se espera de potentes agonistas β_2 -adrenérgicos e de corticoides.

Em estudos de longo prazo, o xinafoato de salmeterol induziu tumores benignos no músculo liso do mesovário de ratas e no útero de fêmeas de camundongos.

Os roedores são sensíveis à formação desses tumores induzidos farmacologicamente. O salmeterol não é considerado um importante fator de risco oncogênico para o homem.

A co-administração de salmeterol e propionato de fluticasona resultou em algumas interações cardiovasculares em doses elevadas. Em ratos, a miocardite atrial leve e arterite coronária focal foram efeitos transitórios que resolveram com a administração regular. Em cães, o aumento da frequência cardíaca foi maior após a co-administração do que após o uso do salmeterol sozinho. Efeitos adversos cardíacos graves não foram clinicamente relevantes nos estudos em humanos.

A co-administração não modificou outras toxicidades relacionadas à classe em animais.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e de operar máquinas

Não há estudos específicos sobre o efeito de Seretide® Diskus® sobre a capacidade de dirigir veículos ou de operar máquinas, e a farmacologia de ambas as drogas não indica nenhum efeito.

Gravidez e lactação

Não há dados sobre a fertilidade em humanos. Estudos em animais não indicaram efeitos do propionato de fluticasona ou xinafoato de salmeterol sobre a fertilidade em homens ou mulheres.

Há dados limitados em mulheres grávidas. A administração durante a gravidez só deve ser considerada se o benefício para a mãe justificar o possível risco para o feto.

Os resultados de um estudo epidemiológico retrospectivo não identificaram um risco maior de malformações congênitas maiores (MFCs) após a exposição ao propionato de fluticasona quando comparado a outros corticoides inalatórios, durante o primeiro trimestre de gravidez (ver Resultados de Eficácia).

Estudos sobre reprodução animal têm demonstrado somente efeitos característicos da exposição sistêmica a glicocorticoides e agonistas β_2 -adrenérgicos tanto com as drogas administradas individualmente quanto com as utilizadas em associação.

A vasta experiência clínica com medicamentos dessas classes não revelou evidência de que os efeitos são relevantes nas doses terapêuticas.

Concentrações plasmáticas de salmeterol e propionato de fluticasona após inalação de doses terapêuticas são muito baixas e, portanto, a concentração no leite materno provavelmente será correspondentemente baixa. Isto é suportado por estudos em animais lactentes, nos quais baixas concentrações foram encontradas no leite. Não há dados disponíveis para aleitamento em humanos.

A administração durante a lactação só deve ser considerada se o benefício para a mãe justificar o possível risco para a criança.

Categoria C de risco na gravidez.

Este medicamento não deve ser usado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Seretide® Diskus® contém xinafoato de salmeterol e propionato de fluticasona, incluídos na lista de substâncias proibidas na prática de esportes da Agência Mundial Antidoping. Entretanto, de acordo com esta Agência, sua utilização é permitida desde que utilizado na dose recomendada (ver Posologia e Modo de Usar).

Seretide® Diskus® contém lactose em sua formulação, que contém proteína do leite.

Este medicamento pode causar doping.

Este medicamento contém LACTOSE.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Deve-se evitar o uso concomitante de β -bloqueadores seletivos e não seletivos, a menos que existam razões suficientes para associar esses medicamentos.

Em circunstâncias normais, devido ao extenso metabolismo de primeira passagem e ao alto *clearance* sistêmico mediado pela CYP3A4 no intestino e no fígado, são baixas as concentrações plasmáticas do propionato de fluticasona atingidas após a inalação da dose. Desse modo, as interações medicamentosas clinicamente significativas mediadas pelo propionato de fluticasona são improváveis.

Um estudo sobre interações medicamentosas feito com indivíduos saudáveis mostrou que o ritonavir (inibidor potente da CYP3A4) pode aumentar muito as concentrações plasmáticas do propionato de fluticasona, o que resulta em reduções marcantes das concentrações séricas de cortisol. Durante o uso pós-comercialização, houve relatos de interações medicamentosas clinicamente significativas em pacientes sob tratamento com propionato de fluticasona e ritonavir. Tais interações resultaram em efeitos sistêmicos do corticoide, inclusive síndrome de Cushing e supressão adrenal. Portanto, o uso concomitante de propionato de fluticasona e ritonavir deve ser evitado, a menos que o benefício potencial para o paciente supere o risco de efeitos colaterais sistêmicos do corticoide.

Estudos demonstraram que outros inibidores da CYP3A4 produzem aumentos insignificantes (eritromicina) e pequenos (cetoconazol) da exposição sistêmica ao propionato de fluticasona sem reduções marcantes das concentrações séricas de cortisol. Não obstante, aconselha-se cautela ao coadministrar inibidores potentes da CYP3A4 (como cetoconazol) devido ao aumento potencial da exposição sistêmica ao propionato de fluticasona.

A coadministração de cetozonazol e salmeterol resultou em aumento significativo da concentração plasmática do salmeterol (1,4 vez a $C_{\text{máx}}$ e 15 vezes a ASC), o que pode levar ao prolongamento do intervalo QTc (ver Advertências e Precauções e o item Propriedades Farmacocinéticas em Características Farmacológicas).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de armazenamento

Mantenha o medicamento na embalagem original e em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Proteja-o da umidade.

O dispositivo Diskus® está lacrado em invólucro laminado metálico que deve ser aberto apenas quando o medicamento for usado pela primeira vez. Depois de aberto, o invólucro laminado deve ser descartado.

Após aberto, o produto deve ser utilizado em até 2 meses.

O produto tem prazo de validade de 18 meses a partir da data de fabricação, impressa na embalagem.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspecto físico/características organolépticas

Dispositivo plástico redondo que apresenta dois tons de roxo, mede aproximadamente 8,5 cm de diâmetro por 3 cm de altura e dispõe de um contador que indica o número de doses restantes.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar

O dispositivo Diskus® novo contém 28 ou 60 doses na forma de pó, cuidadosamente medidas e higienicamente protegidas. Não requer manutenção nem troca de refil.

O dispositivo Diskus® está lacrado em invólucro laminado metálico. O invólucro fornece proteção contra a umidade e deve ser aberto apenas quando for usado pela primeira vez. Depois de aberto, o invólucro laminado deve ser descartado. O corpo do aparelho tem dois tons de roxo. A parte fixa é mais escura que a móvel. O indicador de doses localizado na parte superior do dispositivo inicia a numeração, que marca 28 ou 60 doses. Toda vez que a alavanca for acionada, uma dose será preparada e a numeração se reduzirá automaticamente. A coloração dos números 5 a 1 é vermelha para alertar sobre o término do produto.

Ao retirar o inalador Diskus® do cartucho e remover o invólucro, ele estará na posição fechada.

Figura 1A – Aparelho fechado

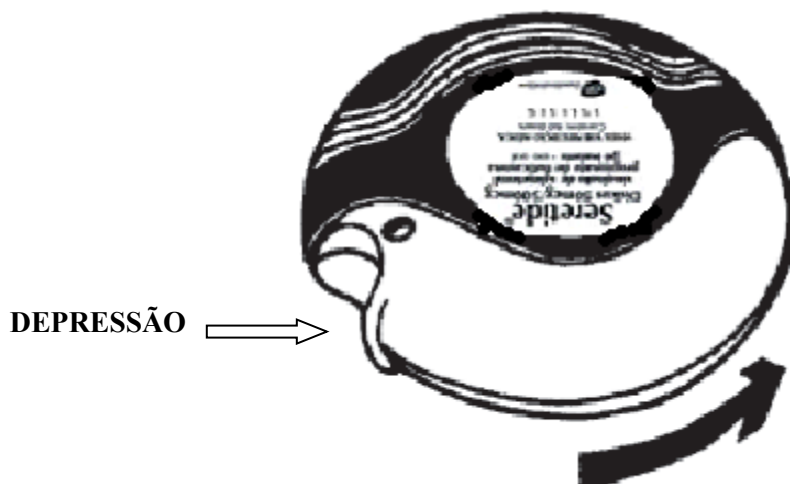
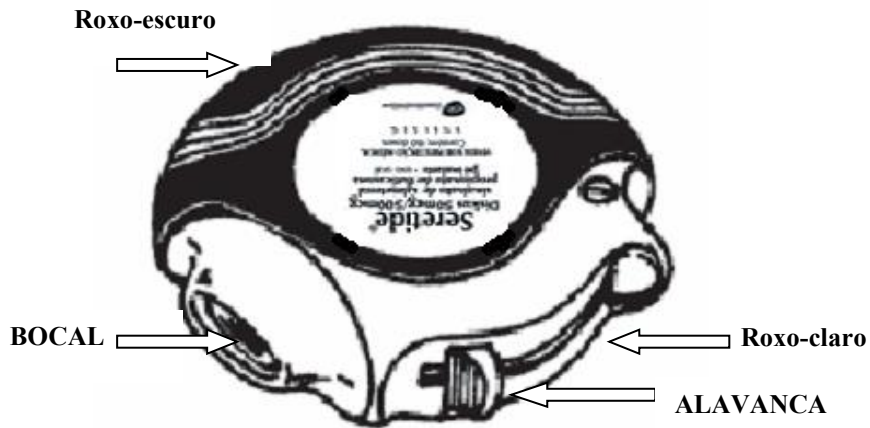
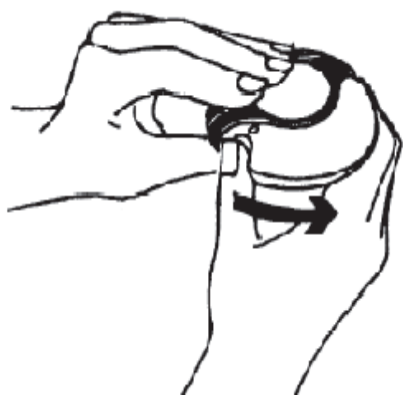


Figura 1B – Aparelho aberto



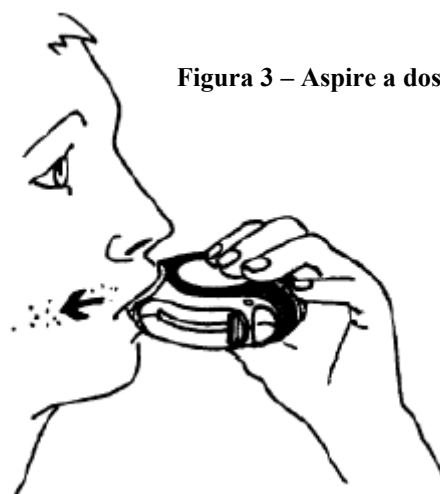
1. Para abrir o dispositivo Diskus®, segure-o pela parte mais escura com uma das mãos e ponha o polegar da outra mão na depressão existente na parte clara, móvel, conforme indica a Figura 2. Gire a peça clara móvel com o polegar até o final do Diskus® (você ouvirá um clique) de forma que o bocal fique totalmente visível.

Figura 2 – Abra o dispositivo



2. Segure o Diskus® com o bocal de frente para você. Pressione a alavanca identificada na Figura 1B, até o fim (você ouvirá outro clique), na direção indicada pela Figura 2. O Diskus® está pronto para ser usado. Toda vez que essa alavanca for pressionada, uma nova dose será liberada para aspiração e o marcador indicará uma dose a menos. **Não empurre a alavanca mais de uma vez para não desperdiçar outras doses.**
3. Atenção: mantenha o Diskus® distante da boca. Antes de aspirar a dose, SOPRE (ou seja, expire) o máximo que puder.
 - Nunca expire dentro do Diskus®.
4. Coloque o bocal do Diskus® nos lábios. aspire o mais profundamente possível (Figura 3).
 - Nunca use o aparelho através das narinas.

Figura 3 – Aspire a dose de Seretide® Diskus



5. Retire o Diskus® da boca e prenda a respiração por 10 segundos ou pelo tempo que lhe for confortável. Solte o ar lentamente.
6. Importante: alguns pacientes talvez tenham a impressão de que não tomaram a dose. Nesse caso, convém observar que cada dose aspirada se constitui de uma pequena quantidade de pó que contém lactose, substância levemente adocicada, que PODE OU NÃO ser percebida durante o uso.
7. Para fechar o Diskus® (Figura 4), coloque o polegar na depressão da parte clara móvel e gire na direção indicada até a posição inicial (Diskus® fechado, Figura 1A).
 - Não mexa na alavanca no momento de fechar o Diskus®.

Figura 4 – Feche o dispositivo



Observações:

- Após a utilização, lavar a boca com água e não engolir;
- caso haja indicação de duas inalações consecutivas, feche o Diskus® e repita os passos 1 a 7;
- se, após as primeiras utilizações do produto, um pó sair pela lateral do Diskus®, verifique se o modo de usá-lo está correto. Sempre que a alavanca for acionada (passo 2), uma dose será automaticamente disponibilizada para uso. A dose não aproveitada se perderá no interior do aparelho no momento em que a alavanca for novamente acionada para preparo da dose seguinte.

Lembre-se:

- mantenha o dispositivo Diskus® seco;
- mantenha-o fechado quando não estiver em uso;
- nunca expire dentro do dispositivo Diskus®;
- não empurre a alavanca desnecessariamente para não desperdiçar novas doses.

Seretide® Diskus® só deve ser administrado por via inalatória.

Recomenda-se alertar os pacientes sobre a natureza profilática da terapia com Seretide® Diskus® e sobre o fato de que é preciso utilizá-lo regularmente mesmo que estejam assintomáticos. Os pacientes devem ser reavaliados com regularidade para que se mantenha a concentração de Seretide® Diskus® na faixa ideal, que só pode ser alterada sob supervisão médica.

Posologia

Asma (Doença obstrutiva reversível das vias respiratórias)

Deve-se ajustar a dose ao mínimo efetivo até manter o controle dos sintomas. Quando esse controle for mantido com duas doses diárias de Seretide® Diskus®, a redução para a dosagem efetiva mais baixa poderá ser feita com uma inalação diária do medicamento.

Os pacientes devem ser orientados sobre o fato de que a dose prescrita é a ideal para seu caso e só pode ser modificada pelo médico.

A dose prescrita de propionato de fluticasona, presente na fórmula de Seretide® Diskus®, dependerá da gravidade da doença.

Se a condição de um paciente for inadequadamente controlada sob monoterapia com corticoides inalatórios, a substituição por Seretide® Diskus® em dose de corticoide terapeuticamente equivalente pode resultar em melhora do controle da asma. Para os pacientes nos quais o controle da asma é aceitável sob monoterapia com corticoides inalatórios, a substituição por Seretide® Diskus® pode permitir a redução da dose de corticoide e, ao mesmo tempo, a manutenção do controle da asma.

Doses recomendadas

Adultos e adolescentes a partir de 12 anos

Uma inalação de Seretide® Diskus® 50 mcg/100 mcg, duas vezes ao dia.

ou

Uma inalação de Seretide® Diskus® 50 mcg/250 mcg duas vezes ao dia.

ou

Uma inalação de Seretide® Diskus® 50 mcg/500 mcg duas vezes ao dia.

Crianças a partir de 4 anos

Uma inalação de Seretide® Diskus® 50 mcg/100 mcg duas vezes ao dia.

Os dados disponíveis sobre o uso de Seretide® Diskus® em crianças menores de 4 anos são insuficientes.

Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)

Para pacientes adultos, a dose máxima recomendada é de uma inalação de 50 mcg/250 mcg a 50 mcg/500 mcg de Seretide® Diskus® duas vezes ao dia.

Na dose de 50 mcg/500 mcg duas vezes ao dia, demonstrou-se que Seretide® Diskus® reduz a mortalidade resultante de todas as causas.

Grupos especiais de pacientes

Não há necessidade de ajuste de dose para pacientes idosos nem para os que apresentam disfunção renal ou hepática.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento de seu médico

9. REAÇÕES ADVERSAS

Estão listadas abaixo todas as reações adversas associadas aos componentes individuais, xinafoato de salmeterol e propionato de fluticasona. Não há reações adversas atribuídas à associação, quando comparado aos perfis de eventos adversos dos componentes individuais.

Os eventos adversos são listados abaixo por frequência. As frequências são definidas como: muito comuns (>1/10), comuns (>1/100 a <1/10), incomuns (>1/1000 a <1/100), raras >1/10.000 a <1/1000) e muito raras (<1/10.000). A maioria das frequências foi determinada a partir do conjunto de ensaios clínicos de 23 estudos com asma e 7 estudos com DPOC. Nem todos os eventos foram reportados em estudos clínicos. Para estes eventos, a frequência foi calculada com base em relatos espontâneos.

Dados de estudos clínicos

Reações muito comuns (> 1/10): cefaleia (ver Advertências e Precauções).

Reações comuns (>1/100 e <1/10): candidíase na boca e garganta, pneumonia (em pacientes com DPOC), disfonia/rouquidão, câimbras musculares, artralgia;

Reações incomuns (>1/1.000 e <1/100): reações de hipersensibilidade cutânea, dispneia, catarata, hiperglicemia, ansiedade, distúrbios do sono, tremores (ver Advertências e Precauções), palpitações (ver Advertências e Precauções), taquicardia, fibrilação atrial, irritação na garganta, contusões;

Reações raras (>1/10.000 e <1/1.000): reações anafiláticas, glaucoma, mudanças de comportamento, incluindo hiperatividade e irritabilidade (predominantemente em crianças), arritmias cardíacas, incluindo taquicardia supraventricular e extrassístoles, candidíase no esôfago.

Dados pós-comercialização

Reações raras (>1/10.000 e <1/1.000): reações de hipersensibilidade, manifestando-se como angioedema (principalmente edema facial e orofaríngeo) e broncoespasmo; síndrome de Cushing, e manifestações desta, supressão adrenal, retardo do crescimento em crianças e adolescentes, diminuição da densidade mineral óssea, broncoespasmo paradoxal.

Em caso de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

As informações disponíveis sobre superdosagem de **Seretide® Diskus®**, salmeterol e/ou propionato de fluticasona são fornecidas abaixo.

Não se recomenda que os pacientes recebam doses de **Seretide® Diskus®** mais altas que as aprovadas. É importante reavaliar regularmente o tratamento e ajustar a dose para o mínimo aprovado para manter o controle eficaz da doença (ver Posologia e Modo de Usar).

Os sinais e sintomas esperados após a superdosagem de salmeterol são típicos da estimulação β_2 -adrenérgica excessiva: tremor, cefaleia, taquicardia, aumento da pressão sanguínea sistólica e hipocalemia.

A inalação aguda do propionato de fluticasona em doses muito superiores às aprovadas pode levar à supressão temporária do eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal. Isso, em geral, não exige medidas de emergência porque a função adrenal normal se recupera, quase sempre, em alguns dias.

Em caso de administração de doses mais altas que as aprovadas de **Seretide® Diskus®** durante períodos prolongados, é possível que ocorra supressão adrenocortical significativa. Houve relatos muito raros de crise adrenal aguda, que ocorreu principalmente em crianças expostas a doses mais altas que as aprovadas e após administração durante períodos prolongados (vários meses ou anos); as características observadas foram hipoglicemia associada com diminuição de consciência e/ou convulsões. As situações que potencialmente desencadeiam uma crise adrenal aguda são exposição a trauma, cirurgia, infecção ou qualquer redução rápida de dose inalatória de propionato de fluticasona.

Não há tratamento específico para uma superdosagem de salmeterol e propionato de fluticasona. Se ocorrer superdosagem, os pacientes devem ser tratados com terapia de suporte e acompanhamento adequado, se necessário.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001 se você precisar de mais orientações.

III) DIZERES LEGAIS

MS: 1.0107.0230

Farm. Resp.: Lydia Christina Calcanho Leite

CRF-RJ Nº 16435

Fabricado por: Glaxo Operations UK Limited

Priory Street, Ware, Hertfordshire, SG12 0DJ - Inglaterra

OU

GlaxoSmithKline LLC

1011 North Arendell Avenue, Zebulon - Carolina do Norte 27597 – Estados Unidos da América

Registrado e Importado por: **GlaxoSmithKline Brasil Ltda.**

Estrada dos Bandeirantes, 8464 – Rio de Janeiro – RJ
CNPJ: 33.247.743/0001-10

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

L1562_Seretide_Diskus_po_inal_GDS37_IPI22

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 19/01/2021.



 **SAC**
Serviço de Atendimento ao Consumidor GSK
0800 701 22 33

LEIA ESTA BULA ATENTAMENTE ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO.

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Seretide® Diskus®

xinafoato de salmeterol
propionato de fluticasona

APRESENTAÇÕES

Seretide® Diskus® é apresentado na forma de pó para inalação, acondicionado em um dispositivo plástico no formato de disco (Diskus®) que contém um *strip* com 28 ou 60 doses. O dispositivo Diskus® é embalado em invólucro laminado metálico.

Seretide® Diskus® traz as seguintes apresentações:

Seretide® Diskus® 50 mcg/100 mcg com 60 doses

Seretide® Diskus® 50 mcg/250 mcg com 28 ou 60 doses

Seretide® Diskus® 50 mcg/500 mcg com 28 ou 60 doses

USO INALATÓRIO POR VIA ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 4 ANOS DE IDADE

COMPOSIÇÃO

Cada dose contém:

Seretide® Diskus® 50 mcg/100 mcg

salmeterol 50 mcg (equivalente a 72,5 mcg de xinafoato de salmeterol)

propionato de fluticasona 100 mcg

excipiente: lactose q.s.p. 1 dose

Seretide® Diskus® 50 mcg/250 mcg

salmeterol 50 mcg (equivalente a 72,5 mcg de xinafoato de salmeterol)

propionato de fluticasona 250 mcg

excipiente: lactose q.s.p. 1 dose

Seretide® Diskus® 50 mcg/500 mcg

salmeterol 50 mcg (equivalente a 72,5 mcg de xinafoato de salmeterol)

propionato de fluticasona 500 mcg

excipiente: lactose q.s.p. 1 dose

II) INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Seretide® Diskus® está indicado (para adultos e crianças) no tratamento da asma (doença obstrutiva reversível do trato respiratório), e no tratamento de manutenção da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), inclusive bronquite crônica e enfisema.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Seretide® Diskus® atua, nas doenças dos brônquios, como dilatador de longa duração e como anti-inflamatório. Seus efeitos duram aproximadamente 12 horas.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

O uso de Seretide® Diskus® é contraindicado para pacientes com alergia conhecida a qualquer componente da fórmula e em pacientes com alergia grave à proteína do leite.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com alergia grave à proteína do leite.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Se você responder SIM a qualquer uma das perguntas seguintes, converse com seu médico antes de usar **Seretide® Diskus®**.

- Você está grávida ou há probabilidade de engravidar em breve?
- Você está amamentando?
- Já lhe disseram que você tem alergia a **Seretide® Diskus®**, ao xinafoato de salmeterol ou ao propionato de fluticasona?
- Já lhe disseram que você tem alergia à lactose ou ao leite?
- Você já teve placas esbranquiçadas na boca, parte interna das bochechas, língua ou garganta?
- Você recebe ou já recebeu tratamento para tuberculose?
- Você está fazendo tratamento para alguma doença da tireoide?
- Você está fazendo tratamento para pressão alta ou para algum problema cardíaco?
- Você está tomando um medicamento chamado cetoconazol, usado para tratar infecções causadas por fungos?
- Você tem histórico de diabetes (aumento de açúcar no sangue) ou é diabético?
- Você possui níveis baixos de potássio no sangue?

Seretide® Diskus® contém lactose em sua formulação, que contém proteína do leite.

Não use **Seretide® Diskus®** para obter alívio de um ataque súbito de falta de ar ou respiração ofegante. Seu médico deverá orientá-lo sobre como proceder nessas situações.

Se você sentir falta de ar ou respiração ofegante com mais frequência que o normal, fale com o seu médico.

É muito importante usar **Seretide® Diskus®** regularmente todos os dias. Não interrompa o tratamento ou mude sua dose sem orientação médica.

O médico deverá monitorar regularmente a altura de crianças que estejam em tratamento de longa duração com medicamentos como **Seretide® Diskus®**.

Se sua visão ficar embaçada, se você apresentar dificuldade para enxergar ou qualquer outra alteração visual, informe seu médico.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e de operar máquinas

Atualmente não há dados disponíveis que sugiram influência de **Seretide® Diskus®** sobre a capacidade de dirigir veículos ou de operar máquinas.

Seretide® Diskus® contém xinafoato de salmeterol e propionato de fluticasona, incluídos na lista de substâncias proibidas na prática de esportes da Agência Mundial Antidoping. Entretanto, de acordo com esta Agência, sua utilização é permitida desde que utilizado na dose recomendada (vide seção 6. Como devo usar este medicamento?).

Este medicamento pode causar doping.

Este medicamento contém LACTOSE.

Gravidez e lactação

Seretide® Diskus® só deve ser usado durante a gravidez se o benefício para a mãe justificar o possível risco para o feto.

Este medicamento não deve ser usado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Interações medicamentosas

Em alguns casos, pode não ser indicado o uso de **Seretide® Diskus®** com outros medicamentos (como alguns utilizados para tratamento da AIDS).

Você não deve tomar **Seretide® Diskus®** se estiver usando um medicamento chamado ritonavir sem antes consultar seu médico.

Não deixe de avisar seu médico sobre os outros medicamentos que está tomando, inclusive aqueles que você comprou por conta própria.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento. Não use medicamento sem o conhecimento de seu médico. Pode ser perigoso para sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Cuidados de armazenamento

Mantenha o medicamento na embalagem original e em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Proteja-o da umidade. O dispositivo Diskus® é lacrado em um invólucro laminado metálico que deve ser aberto apenas quando você usar o medicamento pela primeira vez. Uma vez aberto, o invólucro laminado deve ser descartado. Após aberto, o produto deve ser utilizado em até 2 meses.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspecto físico/características organolépticas

Dispositivo plástico redondo que apresenta dois tons de roxo, mede aproximadamente 8,5 cm de diâmetro por 3 cm de altura e dispõe de um contador que indica o número de doses restantes.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo. Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Modo de usar

ATENÇÃO

- 1) O dispositivo Diskus® não emite spray nem jato de ar.
- 2) O dispositivo Diskus® funciona por aspiração (quando você puxa o ar). O pó pode não ter gosto, por isso você talvez não sinta que usou o medicamento.
- 3) O dispositivo Diskus® é lacrado em um invólucro laminado metálico. Esse invólucro fornece proteção contra a umidade e deve ser aberto apenas quando você estiver pronto para usá-lo pela primeira vez. Depois de aberto, o invólucro laminado deve ser descartado.

O corpo do aparelho tem dois tons de roxo. A parte fixa é mais escura que a móvel. O indicador de doses localizado na parte superior do dispositivo inicia a numeração, que marca 28 ou 60 doses. Toda vez que a alavanca for acionada, uma dose será preparada e a numeração se reduzirá automaticamente. A coloração dos números 5 a 1 é vermelha para alertar sobre o término do produto.

Ao retirar o inalador Diskus® do cartucho e remover o invólucro, ele estará na posição fechada.

Figura 1A – Aparelho fechado

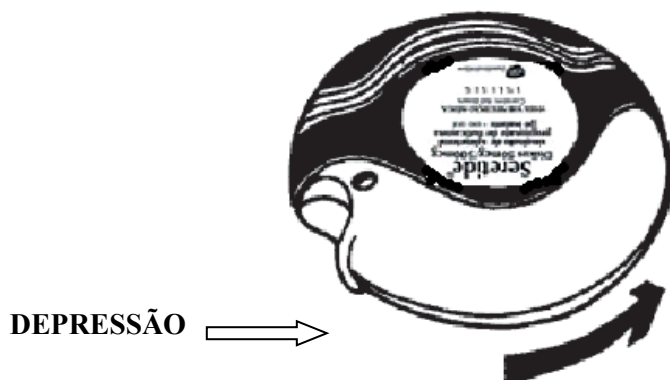
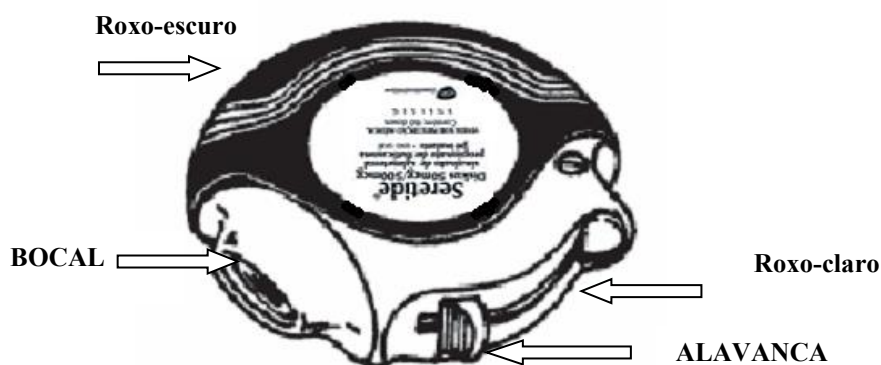
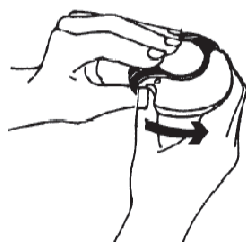


Figura 1B – Aparelho aberto



8. Para abrir o dispositivo Diskus[®], segure-o pela parte mais escura com uma das mãos e ponha o polegar da outra mão na depressão existente na parte clara, móvel, conforme indica a Figura 2. Gire a peça clara móvel com o polegar até o final do Diskus[®] (você ouvirá um clique) de forma que o bocal fique totalmente visível.

Figura 2 – Abra o dispositivo



9. Segure o Diskus[®] com o bocal de frente para você. Pressione a alavanca identificada na Figura 1B, até o fim (você ouvirá outro clique), na direção indicada pela Figura 2. O Diskus[®] está pronto para ser usado. Toda vez que essa alavanca for pressionada, uma nova dose será liberada para aspiração e o marcador indicará uma dose a menos. **Não empurre a alavanca mais de uma vez para não desperdiçar outras doses.**
10. Atenção: mantenha o Diskus[®] distante da boca. Antes de aspirar a dose, SOPRE (ou seja, expire) o máximo que puder.

- Nunca expire dentro do Diskus®.

11. Coloque o bocal do Diskus® nos lábios. Aspire o mais profundamente possível (Figura 3).

- Nunca use o aparelho através das narinas.

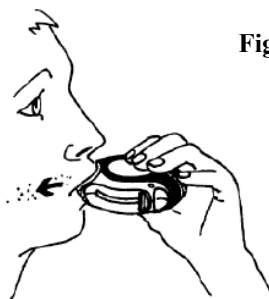


Figura 3 – Aspire a dose de Seretide® Diskus

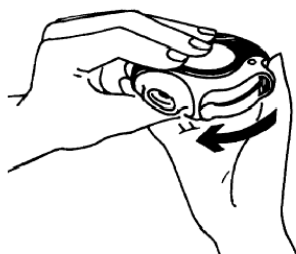
12. Retire o Diskus® da boca e prenda a respiração por 10 segundos ou pelo tempo que lhe for confortável. Solte o ar lentamente.

13. Importante: alguns pacientes talvez tenham a impressão de que não tomaram a dose. Nesse caso, convém observar que cada dose aspirada se constitui de uma pequena quantidade de pó que contém lactose, substância levemente adocicada, que PODE OU NÃO ser percebida durante o uso.

14. Para fechar o Diskus® (Figura 4), coloque o polegar na depressão da parte clara móvel e gire na direção indicada até a posição inicial (Diskus® fechado, Figura 1A).

- Não mexa na alavanca no momento de fechar o Diskus®.

Figura 4 – Feche o dispositivo



Observações:

- após a utilização, lavar a boca com água e não engolir.
- caso haja indicação de duas inalações consecutivas, feche o Diskus® e repita os passos 1 a 7;
- se, após as primeiras utilizações do produto, um pó sair pela lateral do Diskus®, verifique se o modo de usá-lo está correto. Sempre que a alavanca for acionada (passo 2), uma dose será automaticamente disponibilizada para uso. A dose não aproveitada se perderá no interior do aparelho no momento em que a alavanca for novamente acionada para preparo da dose seguinte.

Lembre-se:

- Mantenha o dispositivo Diskus® seco;
- Mantenha-o fechado quando não estiver em uso;
- Nunca expire (não solte o ar) dentro do dispositivo Diskus®;
- Não empurre a alavanca desnecessariamente para não desperdiçar novas doses.

Seretide® Diskus® só deve ser administrado por via inalatória oral.

NÃO utilize este medicamento para tratar um ataque repentino de falta de ar, porque não vai ajudá-lo. Você vai precisar de um tipo diferente de medicamento, que não deve ser confundido com Seretide® Diskus®. É recomendável que você tenha sempre à mão seu medicamento de resgate de ação rápida.

É muito importante usar **Seretide® Diskus®** regularmente. Não interrompa o tratamento mesmo que você esteja melhor, a menos que seu médico recomende.

Não mude a dose do medicamento, a menos que o médico recomende.

Se você sentir falta de ar, ficar ofegante ou sua respiração estiver mais agitada que o normal, avise seu médico.

Posologia

Doses recomendadas

Asma

Adultos e adolescentes a partir de 12 anos

Uma dose de **Seretide® Diskus® 50 mcg/100 mcg**, **Seretide® Diskus® 50 mcg/250 mcg** ou **Seretide® Diskus® 50 mcg/500 mcg** duas vezes ao dia.

Crianças a partir de 4 anos

Uma dose de **Seretide® Diskus® 50 mcg/100 mcg** duas vezes ao dia.

Não há dados disponíveis sobre o uso de **Seretide®** em crianças menores de 4 anos.

Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)

Adultos

Para pacientes adultos, a dose máxima recomendada é de uma inalação de **Seretide® Diskus® 50 mcg/250 mcg** ou **Seretide® Diskus® 50 mcg/500 mcg** duas vezes ao dia.

Grupos especiais de pacientes

Não há necessidade de ajuste de dose para pacientes idosos nem para aqueles que apresentam disfunção renal ou hepática.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento de seu médico.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Caso você esqueça alguma dose, basta tomar a dose seguinte no horário devido.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

Estão listadas abaixo todas as reações adversas associadas aos componentes individuais, xinafoato de salmeterol e propionato de fluticasona. Não há reações adversas atribuídas à associação, quando comparado aos perfis de eventos adversos dos componentes individuais.

Os eventos adversos são listados abaixo por frequência. As frequências são definidas como: muito comuns (> 1/10), comuns (>1/100 a <1/10), incomuns (>1/1000 a <1/100), raras (>1/10,000 a <1/1000) e muito raras (<1/10,000). A maioria das frequências foi determinada a partir do conjunto de ensaios clínicos de 23 estudos com asma e 7 estudos com DPOC. Nem todos os eventos foram reportados em estudos clínicos. Para estes eventos, a frequência foi calculada com base em relatos espontâneos.

Dados de estudos clínicos:

Reações muito comuns (ocorrem em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):

- dor de cabeça

Reações comuns (ocorrem entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):

- candidíase na boca e na garganta (uma infecção causada por fungos, popularmente conhecida como “sapinho”);
- pneumonia (em pacientes com DPOC);
- disfonia (rouquidão);

- câimbras musculares;
- artralgia (dor nas articulações).

Reações incomuns (ocorrem entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento):

- reações alérgicas na pele;
- dispneia (falta de ar);
- catarata (lesão ocular que torna opaco o cristalino);
- hiperglicemia (elevado nível de glicose no sangue);
- ansiedade;
- distúrbios do sono;
- tremores;
- palpitações;
- taquicardia (aumento dos batimentos do coração);
- fibrilação atrial (tipo de alteração no ritmo cardíaco);
- irritação na garganta;
- contusões.

Reações raras (ocorrem entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento):

- reações anafiláticas (reação alérgica sistêmica);
- glaucoma (pressão intraocular elevada);
- mudanças de comportamento, incluindo hiperatividade e irritabilidade (predominantemente em crianças);
- arritmias cardíacas, incluindo taquicardia supraventricular e extrassístole;
- candidíase no esôfago (uma infecção causada por fungos).

Dados pós-comercialização

Reações raras (ocorrem entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento):

- reações de hipersensibilidade que se manifestaram como angioedema (principalmente edema facial e orofaríngeo) e broncoespasmo (estreitamento da luz do brônquio pulmonar);
- possíveis efeitos sistêmicos incluindo síndrome de Cushing e suas manifestações (obesidade acima da cintura, com braços e pernas finos, rosto redondo, vermelho e cheio), supressão adrenal (redução da atividade das glândulas supra-renais), retardo do crescimento em crianças e adolescentes, diminuição da densidade mineral óssea;
- broncoespasmo paradoxal.

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também a empresa através do seu serviço de atendimento.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR QUE A INDICADA DESTES MEDICAMENTO?

Se você tomar acidentalmente uma dose maior que a recomendada de Seretide® Diskus®, seu coração poderá bater mais rápido que o normal e você talvez sinta fraqueza.

Outros sintomas possíveis são dor de cabeça, fraqueza muscular e dores nas articulações.

Informe seu médico, o mais depressa possível, se você tomar acidentalmente uma dose maior do que a indicada para seu caso.

Não há um tratamento específico para uma superdose de Seretide® Diskus®.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento se possível. Ligue para 0800 722 6001 se você precisar de mais orientações.

III) DIZERES LEGAIS

MS: 1.0107.0230

Farm. Resp: Lydia Christina Calcanho Leite

CRF-RJ N° 16435

Fabricado por: Glaxo Operations UK Limited
Priory Street, Ware, Hertfordshire, SG12 0DJ - Inglaterra

OU

GlaxoSmithKline LLC

1011 North Arendell Avenue, Zebulon - Carolina do Norte 27597 – Estados Unidos da América

Registrado e Importado por: **GlaxoSmithKline Brasil Ltda.**

Estrada dos Bandeirantes, 8464 – Rio de Janeiro – RJ
CNPJ: 33.247.743/0001-10

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

L1562_Seretide_Diskus_po_inal_GDS37_IPI22

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 19/01/2021.



**SAC**
Serviço de Atendimento ao Consumidor GSK
0800 701 22 33

LEIA ESTA BULA ATENTAMENTE ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO.

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Seretide® Spray
xinafoato de salmeterol
propionato de fluticasona

APRESENTAÇÕES

Seretide® Spray é uma suspensão aerossol para inalação que consiste em uma suspensão de salmeterol e propionato de fluticasona no propelente norflurano (HFA 134A).

Seretide® Spray possui as seguintes apresentações:

Seretide® Spray 25 mcg/50 mcg com 120 doses

Seretide® Spray 25 mcg/125 mcg com 120 doses

Seretide® Spray 25 mcg/250 mcg com 120 doses

USO INALATÓRIO POR VIA ORAL USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 4 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada dose contém:

Seretide® Spray 25 mcg/50 mcg
salmeterol 25 mcg (equivalente a 36,3 mcg xinafoato de salmeterol)
propionato de fluticasona 50 mcg
veículo: norflurano (propelente HFA 134A) q.s.p. 75 mg

Seretide® Spray 25 mcg/125 mcg
salmeterol 25 mcg (equivalente a 36,3 mcg xinafoato de salmeterol)
propionato de fluticasona 125 mcg
veículo: norflurano (propelente HFA 134A) q.s.p. 75 mg

Seretide® Spray 25 mcg/250 mcg
salmeterol 25mcg (equivalente a 36,3 mcg xinafoato de salmeterol)
propionato de fluticasona 250 mcg
veículo: norflurano (propelente HFA 134A) q.s.p.75 mg

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Asma

Seretide® Spray é indicado para tratamento regular da asma (doença obstrutiva reversível das vias respiratórias).

Isto pode incluir:

- Pacientes em tratamento de manutenção com β_2 -agonistas de longa duração e corticoides por via inalatória.
- Pacientes que permanecem sintomáticos sob monoterapia com corticoides por via inalatória.
- Pacientes em tratamento regular com broncodilatadores que requerem o uso de corticoides por via inalatória.

Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)

Seretide® Spray é indicado para o tratamento de manutenção da DPOC, inclusive bronquite crônica e enfisema. Seu uso demonstrou redução da mortalidade resultante de todas as causas.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Asma

Estudo clínico multicêntrico sobre salmeterol na asma (SMART)

Um estudo clínico multicêntrico sobre salmeterol na asma (SMART) com duração de 28 semanas realizado nos Estados Unidos avaliou a segurança do salmeterol em comparação com placebo, ambos adicionados à terapia usual em adultos e adolescentes. Embora não tenham sido observadas diferenças significativas no objetivo primário do número combinado de mortes relacionadas à problemas respiratórios e experiências com risco de morte relacionadas à problemas respiratórios, o estudo apresentou aumento significativo no número de mortes relacionadas à asma entre os pacientes que receberam salmeterol (13 mortes dentre 13.176 pacientes tratados com salmeterol *versus* 3 mortes dentre 13.179 pacientes tratados com placebo). O estudo não foi desenhado para avaliar o impacto do uso concomitante com corticoides inalatórios.

Segurança e eficácia de Seretide® *versus* propionato de fluticasona em monoterapia na asma

Dois estudos multicêntricos com duração de 26 semanas foram conduzidos a fim de comparar a segurança e eficácia do uso de **Seretide®** *versus* propionato de fluticasona em monoterapia. Um dos estudos foi realizado em adultos e adolescentes (AUSTRI) e o outro em crianças com idade entre 4 e 11 anos de idade (VESTRI). Em ambos, os pacientes apresentavam asma persistente moderada à grave com histórico de hospitalização ou exacerbação no ano anterior. O objetivo primário de ambos os estudos era avaliar a não inferioridade da combinação de um β_2 -agonista de longa duração e um corticoide inalatório (**Seretide®**) em relação ao tratamento com monoterapia (propionato de fluticasona), para o risco de eventos graves relacionados à asma (hospitalização em decorrência da asma, intubação orotraqueal e morte). Um objetivo secundário de eficácia era avaliar se **Seretide®** seria superior ao corticoide inalatório em monoterapia, em relação à exacerbação grave da

asma (definida por deterioração da asma exigindo o uso de corticoides sistêmicos por pelo menos três dias, internação do paciente ou visita à emergência em decorrência da asma que requer tratamento com corticoide sistêmico).

Um total de 11.679 e 6.208 indivíduos foram randomizados e receberam tratamento nos estudos AUSTRI e VESTRI, respectivamente. Para o objetivo primário de segurança, a não-inferioridade foi atingida em ambos estudos (ver tabela abaixo).

Evento grave relacionado à asma em estudos (AUSTRI e VESTRI) de 26 semanas

	AUSTRI		VESTRI	
	Seretide® (n = 5.834)	propionato de fluticasona (n = 5.845)		propionato de fluticasona (n = 3.101)
Desfecho composto (Hospitalização causada por asma, intubação orotraqueal ou morte)	34 (0,6%)	33 (0,6%)	27 (0,9%)	21 (0,7%)
Seretide® / propionato de fluticasona Razão de risco (IC 95%)	1,029 (0,638-1,662) ^a		1,285 (0,726-2,272) ^b	
Morte	0	0	0	0
Hospitalização causada por asma	34	33	27	21
Intubação orotraqueal	0	2	0	0

^a Se o limite superior do IC 95% do risco relativo for menor que 2,0, conclui-se não inferioridade.

^b Se o limite superior do IC 95% do risco relativo for menor que 2,675, conclui-se não inferioridade.

Para o desfecho secundário, foi observada redução no tempo para a primeira exacerbação da asma em ambos os estudos, comparando Seretide® ao propionato de fluticasona, porém somente o estudo AUSTRI apresentou significância estatística:

	AUSTRI		VESTRI	
	Seretide® (n = 5.834)	propionato de fluticasona (n = 5.845)	Seretide® (n = 3.107)	propionato de fluticasona (n = 3.101)
Número de indivíduos com exacerbação da asma	480 (8%)	597 (10%)	265 (9%)	309 (10%)
Seretide® / propionato de fluticasona Razão de risco (IC 95%)	0,787 (0,698; 0,888)		0,859 (0,729; 1,012)	

Estudo clínico de 12 meses

Um estudo de grande porte de doze meses de duração (GOAL, Gaining Optimal Asthma Control) feito com 3.416 pacientes com asma comparou a eficácia e a segurança de Seretide® com os efeitos de um corticoide inalatório, em monoterapia, na obtenção de níveis predefinidos de controle da asma*. Aumentou-se a dose usada a cada doze semanas até que o controle total** (definido no estudo como remissão dos sintomas da asma durante pelo menos sete das últimas oito semanas de tratamento) fosse alcançado ou até que a dose mais alta da medicação fosse atingida. O estudo mostrou que:

- 71% dos pacientes tratados com Seretide® atingiram o status de asma bem controlada*, de acordo com os critérios definidos pela GINA (Global INitiative for Asthma), em comparação a 59% dos indivíduos tratados com corticoide inalatório em monoterapia;
- 41% dos pacientes tratados com Seretide® atingiram o controle total**, definido no estudo como a remissão dos sintomas da asma, em comparação a 28% dos indivíduos tratados com corticoide inalatório a monoterapia.

Esses efeitos foram alcançados em período de tempo menor com Seretide® em comparação ao corticoide inalatório em monoterapia, assim como com uma dose mais baixa do corticoide inalatório presente em Seretide® com relação à monoterapia.

O estudo GOAL também mostrou que:

- a taxa de exacerbações foi 29% mais baixa com Seretide® em comparação a monoterapia com corticoide inalatório;
- a obtenção do status de asma bem controlada ou totalmente controlada melhorou a qualidade de vida (QoL). No grupo estudado, 61% dos pacientes relataram deterioração mínima ou nenhuma deterioração da QoL relacionada à asma após o tratamento com Seretide®, conforme resultado obtido por um questionário específico sobre qualidade de vida, em comparação aos 8% registrados na avaliação inicial.

* Asma bem controlada: até 2 dias com sintomas de pontuação maior do que 1 (escala de sintoma 1 definido como "sintomas de um curto período de tempo durante o dia") e uso de β_2 -agonista de curta duração por até dois dias ou por até quatro vezes por semana, pico de fluxo expiratório matinal maior ou igual 80% do previsto, ausência de interrupção do sono à noite e ausência de exacerbações e de efeitos colaterais que motivem modificação do tratamento.

** Controle total da asma: ausência de sintomas e de uso de β_2 -agonista de curta duração, pico de fluxo expiratório matinal maior ou igual a 80% do previsto, ausência de interrupção do sono à noite e ausência de exacerbações e de efeitos colaterais que motivem modificação do tratamento.

Dois outros estudos mostraram melhora da função pulmonar, aumento do percentual de dias livre de sintomas e redução do uso de medicação de resgate, com uma dose de corticoide combinado (Seretide) 60% menor em comparação a monoterapia com corticoide inalatório, enquanto se manteve o controle da inflamação subjacente das vias aéreas, medida por biópsia brônquica e lavagem broncoalveolar.

Estudos adicionais mostraram que o tratamento com Seretide® melhora significativamente os sintomas da asma e a função pulmonar e reduz o uso de medicação de resgate em comparação à utilização dos componentes individuais em monoterapia e ao uso de placebo. Os resultados do estudo GOAL mostram que as melhoras observadas com Seretide® nesse objetivo primário de avaliação se mantêm durante pelo menos doze meses.

Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)

Pacientes com DPOC sintomáticos que obtiveram mais de 10% de melhora do VEF₁ após o uso de β₂-agonista de curta duração: estudos clínicos controlados com placebo, conduzidos durante seis meses, demonstraram que o uso regular de Seretide® 50 mcg/250 mcg e de Seretide® 50 mcg/500 mcg melhora rápida e significativamente a função pulmonar e reduz, também significativamente, a dificuldade de respirar e o uso de medicação de resgate. Houve, inclusive, melhora significativa das condições de saúde.

Pacientes com DPOC sintomáticos que demonstraram menos de 10% de melhora do VEF₁ após o uso de β₂-agonista de curta duração: estudos clínicos controlados com placebo, conduzidos pelo período de seis e doze meses, demonstraram que o uso regular de Seretide® 50 mcg/500 mcg melhora rápida e significativamente a função pulmonar e reduz, também significativamente, a dificuldade de respirar e o uso de medicação de resgate. Após doze meses, o risco de exacerbação da DPOC e a necessidade de tratamentos adicionais com corticoides orais igualmente se reduziram de forma significativa. Houve ainda melhora significativa das condições de saúde.

Seretide® 50 mcg/500 mcg foi eficaz não apenas na melhora da função pulmonar e das condições de saúde como também na redução do risco de exacerbações da DPOC entre fumantes e ex-fumantes.

Estudo TORCH (TOWards a Revolution in COPD Health – Rumo a uma revolução para a saúde em DPOC):

O estudo TORCH teve duração de 3 anos e foi planejado para avaliar o efeito do tratamento com Seretide® 50 mcg/500 mcg duas vezes ao dia, comparado com salmeterol 50 mcg duas vezes ao dia, com propionato de fluticasona 500 mcg duas vezes ao dia ou com placebo, sobre a mortalidade por qualquer causa em pacientes com DPOC. Os pacientes com DPOC moderada a grave, com VEF₁ basal (pré-broncodilatador) < 60% do normal previsto, foram randomizados para medicação em esquema duplo-cego. Durante o estudo, os pacientes foram autorizados a receber o tratamento usual para DPOC, com exceção de outros corticoides inalados, broncodilatadores de ação prolongada e corticoides sistêmicos de longo prazo. As condições de sobrevivência após 3 anos foram determinadas para todos os pacientes, independentemente da suspensão da medicação do estudo. O ponto final de avaliação primário foi a redução na mortalidade por qualquer causa após 3 anos para Seretide® em comparação com placebo.

	Placebo N = 1.524	salmeterol 50 mcg N = 1.521	propionato de fluticasona 500 mcg N = 1.534	Seretide® 50mcg/500mcg N = 1.533
Mortalidade por qualquer causa após 3 anos				
Número de mortes (%)	231 (15,2%)	205 (13,5%)	246 (16,0%)	193 (12,6%)
Razão de risco vs. Placebo (ICs) valor <i>p</i>	N/A	0,879 (0,73; 1,06) 0,180	1,060 (0,89; 1,27) 0,525	0,825 (0,68; 1,00) 0,0521
Razão de risco Seretide® 50mcg/500mcg vs. componentes (ICs) valor <i>p</i>	N/A	0,932 (0,77; 1,13) 0,481	0,774 (0,64; 0,93) 0,007	N/A

1. Valor *p* ajustado para duas análises intermediárias da comparação de eficácia primária a partir de uma análise log-rank estratificada por status de tabagismo.

Seretide® reduziu o risco de morte a qualquer tempo durante os 3 anos em 17,5%, em comparação com placebo [razão de risco 0,825 (IC 95%: 0,68; 1,00; *p*=0,052); todos ajustados para análises intermediárias]. Houve uma redução de 12% no risco de morte a qualquer tempo durante os 3 anos, por qualquer causa, para salmeterol, em comparação com placebo (*p*=0,180), e um aumento de 6% para propionato de fluticasona, em comparação com placebo (*p*=0,525).

Uma análise de suporte, usando-se o modelo de Riscos proporcionais de Cox, resultou em uma razão de risco de 0,811 (IC 95%: 0,670; 0,982; *p*=0,031) para Seretide® vs. placebo, o que representou uma redução de 19% no risco de morte a qualquer tempo durante 3 anos. O modelo foi ajustado para fatores importantes (status de tabagismo, idade, sexo, região, VEF₁ basal e índice de massa corpórea). Não houve evidências de que os efeitos do tratamento tenham variado para esses fatores.

A porcentagem de pacientes que morreram durante 3 anos por causas relacionadas à DPOC foi de 6,0% para placebo, 6,1% para salmeterol, 6,9% para propionato de fluticasona e 4,7% para Seretide®.

Seretide® reduziu a taxa de exacerbações moderadas à graves em 25% (IC 95%: 19% a 31%; *p*<0,001), quando comparado a placebo. Seretide® reduziu a taxa de exacerbações em 12%, em comparação com salmeterol (IC 95%: 5% a 19%; *p*=0,002), e em 9%, quando comparado a propionato de fluticasona (IC 95%: 1% a 16%; *p*=0,024). Salmeterol e propionato de fluticasona reduziram significativamente as taxas de exacerbação, em comparação com placebo, em 15% (IC 95%: 7% a 22%; *p*<0,001) e 18% (IC 95%: 11% a 24%; *p*<0,001), respectivamente.

A Qualidade de Vida Relacionada à Saúde, medida pelo Questionário Respiratório St. George (SGRQ) melhorou com todos os tratamentos ativos, em comparação com placebo. A melhora média durante três anos para **Seretide®**, em comparação com placebo, foi de -3,1 unidades (IC 95%: -4,1 a -2,1; $p<0,001$), em comparação com salmeterol foi de -2,2 unidades ($p<0,001$) e em comparação com propionato de fluticasona foi de -1,2 unidades ($p=0,017$).

Durante o período de tratamento de 3 anos, os valores de VEF₁ foram maiores em indivíduos tratados com **Seretide®** do que naqueles que receberam placebo (diferença média durante 3 anos: 92 mL; IC 95%: 75 a 108 mL; $p<0,001$). **Seretide®** também foi mais eficaz do que salmeterol ou propionato de fluticasona em melhorar o VEF₁ (diferença média de 50 mL; $p<0,001$ para salmeterol, e 44 mL; $p<0,001$ para propionato de fluticasona).

A estimativa de probabilidade em 3 anos para a ocorrência de pneumonia relatada como evento adverso foi de 12,3% para placebo, 13,3% para salmeterol, 18,3% para propionato de fluticasona e 19,6% para **Seretide®** (razão de risco para **Seretide®** em comparação com placebo: 1,64; IC 95%: 1,33 a 2,01; $p<0,001$). Não houve aumento no número de mortes relacionadas à pneumonia. As mortes durante o tratamento consideradas como ocasionadas principalmente por pneumonia foram 7 para placebo, 9 para salmeterol, 13 para propionato de fluticasona e 8 para **Seretide®**. Não houve diferença significativa na probabilidade de fraturas ósseas (5,1% para placebo, 5,1% para salmeterol, 5,4% para propionato de fluticasona e 6,3% para **Seretide®**; razão de risco para **Seretide®** vs. placebo: 1,22; IC 95%: 0,87 a 1,72; $p=0,248$). A incidência de eventos adversos de distúrbios oculares, ósseos e do eixo HPA foi baixa e não foram observadas diferenças entre os tratamentos. Não houve indícios de aumento na incidência de eventos adversos cardíacos nos grupos de tratamento que receberam salmeterol.

Medicamentos contendo propionato de fluticasona na asma durante a gravidez

Um estudo epidemiológico retrospectivo observacional de coorte utilizando registros eletrônicos de saúde do Reino Unido foi utilizado para avaliar o risco de malformações congênitas maiores (MFCs) após a exposição ao propionato de fluticasona por via inalatória no primeiro trimestre e propionato de fluticasona + salmeterol em relação ao corticoide inalatório sem propionato de fluticasona. Nenhum comparador placebo foi incluído neste estudo.

Dentro do grupo de asma de 5362 grávidas expostas a corticoides inalatórios no primeiro trimestre, foram encontrados 131 MFCs; 1612 (30%) foram expostas ao propionato de fluticasona ou salmeterol + propionato de fluticasona, das quais foram encontrados 42 MFCs diagnosticados. A *odds ratio* ajustada para MFCs diagnosticadas por 1 um ano foi 1,1 (95% IC: 0,5 – 2,3) para mulheres com asma moderada expostas ao propionato de fluticasona *versus* mulheres expostas a corticoides inalatórios sem propionato de fluticasona e 1,2 (95% IC: 0,7 – 2,0) para mulheres com asma importante a grave. Não foi encontrada diferença no risco de MFCs após a exposição no primeiro trimestre ao propionato de fluticasona isolado *versus* xinafoato de salmeterol/ propionato de fluticasona. Riscos absolutos de MFCs ao longo de todos os estratos de gravidade variaram de 2,0 a 2,9 a cada 100 grávidas expostas ao propionato de fluticasona o que é comparável aos resultados de um estudo com 15.840 grávidas não expostas às terapias de asma na *General Practice Research Database*. (2,8 eventos de MFCs a cada 100 grávidas).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

Seretide® Spray é uma associação de salmeterol e propionato de fluticasona, que têm diferentes mecanismos de ação. O salmeterol protege contra os sintomas e o propionato de fluticasona melhora a função pulmonar e previne exacerbações. **Seretide® Spray** oferece comodidade posológica a pacientes em tratamento com β_2 -agonistas de longa duração e corticoides por via inalatória. O mecanismo de ação de cada droga está descrito abaixo.

O salmeterol é um agonista seletivo dos receptores β_2 -adrenérgicos de longa duração (12 horas); apresenta longa cadeia lateral que se liga ao sítio externo do receptor. Essa propriedade farmacológica do salmeterol proporciona proteção mais efetiva contra a broncoconstrição induzida pela histamina em relação à proteção obtida com o uso dos agonistas β_2 -adrenérgicos de curta duração convencionais e produz broncodilatação de longa duração (de pelo menos 12 horas).

Em testes *in vitro*, observou-se que o salmeterol é um inibidor potente, de ação duradoura, da liberação de mediadores derivados do mastócito do pulmão humano, como histamina, leucotrienos e prostaglandinas D₂.

No ser humano, o salmeterol inibe a resposta da fase imediata e tardia ao alérgeno inalado, e esta última persiste por até 30 horas após uma dose única, quando o efeito broncodilatador não é mais evidente. Uma dose única de salmeterol diminui a hiper-reatividade brônquica. Esses dados indicam que o salmeterol exerce atividade adicional não broncodilatadora cujo significado clínico não está claro. Tal mecanismo difere da atividade anti-inflamatória dos corticoides.

Propionato de fluticasona

Quando é inalado nas doses recomendadas, o propionato de fluticasona apresenta potente ação anti-inflamatória pulmonar, que resulta na redução dos sintomas e da exacerbação da asma sem a ocorrência dos efeitos adversos observados quando os corticoides são administrados por via sistêmica.

Durante o tratamento crônico com propionato de fluticasona inalatório, a produção diária de hormônios adrenocorticais geralmente se mantém dentro da faixa normal, inclusive quando se administram doses mais altas recomendadas para crianças e adultos. Após a transferência de outros corticoides inalatórios, a produção diária melhora gradualmente mesmo com o uso intermitente de corticoides orais; isso demonstra o retorno da função adrenal ao normal com o uso de propionato de fluticasona inalatório. A reserva adrenal também se mantém dentro da normalidade durante o tratamento crônico, como se verificou pelo aumento normal em um teste de estimulação. Entretanto, qualquer comprometimento residual da reserva adrenal oriundo de tratamento prévio pode persistir por tempo considerável e deve ser levado em consideração (ver Advertências e Precauções).

Propriedades farmacocinéticas

Não existem evidências de que a administração conjunta de salmeterol e propionato de fluticasona, por via inalatória, altera a farmacocinética de cada droga. Portanto, para fins farmacocinéticos, cada droga será considerada separadamente.

Em um estudo sobre interação medicamentosa controlado com placebo, cruzado, realizado com 15 indivíduos saudáveis, a coadministração, durante sete dias, de salmeterol (50 mcg duas vezes ao dia por via inalatória) e de cetoconazol (400 mg uma vez ao dia por via oral), inibidor

da CYP3A4 resultou em aumento significativo da concentração plasmática do salmeterol (1,4 vez a $C_{\text{máx}}$ e 15 vezes a ASC). Não houve aumento de acumulação do salmeterol durante a administração repetida. Retirou-se, no caso de três indivíduos da pesquisa, a coadministração de salmeterol e de cetozazol devido ao prolongamento do intervalo QTc ou palpitações com taquicardia sinusal. Nos doze indivíduos da pesquisa restantes, a coadministração de salmeterol e de cetozazol não resultou em efeito clinicamente significativo sobre o ritmo cardíaco, os níveis séricos de potássio nem a duração do QTc (ver Advertências e Precauções e Interações Medicamentosas).

Salmeterol

O salmeterol atua localmente nos pulmões, razão pela qual os níveis plasmáticos não contribuem para o efeito terapêutico. Além disso, há apenas dados limitados sobre a farmacocinética do salmeterol devido à dificuldade técnica de dosar a concentração plasmática – muito baixa em doses terapêuticas (aproximadamente 200 pg/mL ou menos) – encontrada após a inalação. Com a inalação de doses regulares de xinafoato de salmeterol, o ácido hidroxinaftoico poderá ser detectado na circulação sistêmica, atingindo, em estado de equilíbrio, concentrações de aproximadamente 100 ng/mL. Essas concentrações são até 1.000 vezes menores que os níveis observados (em estado de equilíbrio) durante estudos sobre toxicidade. Na terapia regular de longa duração (mais de doze meses), não se observou nenhum efeito maléfico em pacientes com obstrução das vias aéreas.

Um estudo *in vitro* demonstrou que o salmeterol é intensamente metabolizado ao α -hidroxissalmeterol (oxidação alifática) pela CYP3A4. Um estudo sobre salmeterol e eritromicina feito com voluntários sadios não demonstrou alterações clínicas significativas nos efeitos farmacodinâmicos do salmeterol com a administração de doses de eritromicina de 500 mg (três vezes ao dia).

No entanto, em um estudo sobre interação salmeterol/cetozazol, observou-se como resultado um aumento significativo da concentração plasmática do salmeterol (ver Advertências e Precauções e Interações Medicamentosas).

Propionato de fluticasona

A biodisponibilidade absoluta do propionato de fluticasona após a administração com cada um dos inaladores existentes foi estimada com base nos estudos sobre dados farmacocinéticos inalatórios e intravenosos e na comparação entre esses dados. Nos indivíduos adultos e sadios, estimou-se a biodisponibilidade absoluta do propionato de fluticasona na versão Diskus em 7,8% e na versão Spray em 10,9%. A biodisponibilidade absoluta da combinação de salmeterol com propionato de fluticasona na versão Spray foi de 5,3% e na versão Diskus de 5,5%. Entre os pacientes com asma ou DPOC, observou-se um pequeno grau de exposição sistêmica ao propionato de fluticasona.

A absorção sistêmica do propionato de fluticasona ocorre, sobretudo, através dos pulmões, sendo inicialmente rápida e depois prolongada.

O restante da dose inalada pode ser ingerido, mas sua contribuição para a exposição sistêmica é mínima devido à baixa solubilidade em água e ao metabolismo de primeira passagem, o que resulta em disponibilidade oral menor que 1%. Há aumento linear da exposição sistêmica quando se eleva a dose administrada por via inalatória. A distribuição do propionato de fluticasona se caracteriza por alto *clearance* plasmático (1.150 mL/min), alto volume de distribuição em estado de equilíbrio (aproximadamente 300 L) e pela meia-vida terminal, de cerca de 8 horas. A ligação às proteínas plasmáticas é de 91%.

O propionato de fluticasona é removido com rapidez da circulação sistêmica, principalmente como metabólito ácido carboxílico inativo, pela enzima 3A4 do citocromo P450 (CYP3A4).

O *clearance* renal do propionato de fluticasona é desprezível (<0,2%) e o de seu metabólito inativo é de menos de 5%. Deve-se ter cuidado ao coadministrar inibidores da CYP3A4, uma vez que existe a possibilidade de aumento do potencial de exposição sistêmica ao propionato de fluticasona.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O uso de **Seretide® Spray** é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida a qualquer componente da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Seretide® Spray não deve ser usado para obter alívio dos sintomas agudos. Nessa circunstância, é necessário utilizar um broncodilatador de curta e rápida duração. Deve-se alertar os pacientes para que mantenham a medicação de alívio sempre à mão.

O aumento do uso de broncodilatadores de curta duração indica a deterioração do controle da asma, e o médico deve reavaliar o paciente. A deterioração súbita e progressiva do controle da asma é potencialmente perigosa. Deve-se considerar o aumento da dose do corticoide. Assim, quando a dose usual de **Seretide® Spray** se torna ineficaz no controle da asma, o paciente deve ser reavaliado pelo médico.

O tratamento de pacientes asmáticos com **Seretide® Spray** não deve ser suspenso abruptamente, devido ao risco de exacerbação. A terapia deve ser reduzida sob supervisão médica. No caso de pacientes com DPOC, a interrupção do tratamento pode levar à descompensação sintomática e necessita de supervisão médica.

Houve aumento de relatos de pneumonia nos estudos sobre pacientes com DPOC tratados com **Seretide® Spray** (ver Reações Adversas). Os médicos devem estar atentos à possibilidade de desenvolvimento de pneumonia em pacientes com DPOC, visto que as características da pneumonia e da exacerbação frequentemente se sobrepõem.

Como ocorre com qualquer medicação que contém corticoides, **Seretide® Spray** deve ser administrado com cautela aos portadores de tuberculose pulmonar ou quiescente, assim como de tireotoxicose.

Certos efeitos cardiovasculares, como aumento da pressão sanguínea sistólica e da frequência cardíaca, podem ocasionalmente ser observados com o uso de todas as drogas simpatomiméticas, sobretudo em doses mais altas que as recomendadas. Por esse motivo, deve-se utilizar **Seretide® Spray** com cautela em pacientes com doenças cardiovasculares preexistentes.

Pode ocorrer diminuição passageira dos níveis séricos de potássio devido ao uso de drogas simpatomiméticas em doses mais altas que as recomendadas. Portanto, **Seretide® Spray** deve ser utilizado com cautela em pacientes predispostos a apresentar baixos níveis séricos de potássio.

Efeitos sistêmicos podem ocorrer com o uso de quaisquer corticoides inalatórios, especialmente quando há prescrição de altas doses para longos períodos. É menos provável que tais efeitos ocorram com esses corticoides do que com os orais (ver Superdose). Alguns efeitos sistêmicos prováveis são síndrome de Cushing e manifestações desta, supressão adrenal, retardo do crescimento de crianças e adolescentes, diminuição da densidade óssea, catarata, glaucoma e coriorretinopatia central serosa. Portanto, é importante manter, no tratamento de pacientes com asma, a dose efetiva mais baixa de corticoides inalatórios.

É necessário ter sempre em mente a possibilidade de deficiência da resposta adrenal em situações clínicas eletivas ou de emergência que provavelmente produzam estresse. Nessas situações, deve-se considerar o tratamento apropriado com corticoides (ver Superdose).

Recomenda-se a avaliação regular da altura da criança que recebe tratamento prolongado com corticoides inalatórios.

Devido à possibilidade de redução da resposta adrenal, a transferência de tratamento com esteroides orais para tratamento com propionato de fluticasona inalatório exige cuidados especiais, e é preciso monitorar regularmente a função adrenocortical dos pacientes.

Após a introdução do propionato de fluticasona inalatório, a suspensão da terapia sistêmica deve ser gradual, e os pacientes devem ser estimulados a portar um cartão de alerta que indique a possibilidade de precisarem de terapia complementar com corticoides em caso de crise.

Houve relatos muito raros de aumento dos níveis sanguíneos de glicose (ver Reações Adversas), e isso deve ser considerado na prescrição para pacientes com histórico de diabetes *mellitus*.

Também se observaram interações clínicas significativas em pacientes sob tratamento com propionato de fluticasona e ritonavir. Essas interações resultaram em efeitos sistêmicos do corticoide, tais como síndrome de Cushing e supressão adrenal. Portanto, deve-se evitar o uso concomitante de propionato de fluticasona e ritonavir, a menos que o benefício ultrapasse o risco desses efeitos sistêmicos (ver Interações Medicamentosas).

Observou-se em um estudo sobre interação medicamentosa que o uso concomitante de cetoconazol sistêmico aumenta a exposição ao salmeterol. Isso pode levar ao prolongamento do intervalo QTc. É necessário ter cautela quando fortes inibidores da CYP3A4 (como o cetoconazol) são coadministrados com salmeterol (ver Interações Medicamentosas e o item Propriedades Farmacocinéticas em Características Farmacológicas).

Assim como ocorre com outras terapias inalatórias, pode ocorrer broncoespasmo paradoxal com um aumento imediato de sibilos após a administração. Isto pode ser tratado imediatamente com um broncodilatador inalatório de ação rápida e de curta duração. **Seretide®** deve ser descontinuado imediatamente, o paciente deve ser avaliado e, se necessário, deve ser instituída terapia alternativa (ver Reações Adversas).

Os efeitos colaterais farmacológicos do tratamento com agonistas β -2, tais como tremor, palpitações subjetivas e cefaleia, foram relatados, mas tendem a ser transitórios e a diminuir com a terapia regular (ver Reações Adversas).

Mutagenicidade

O xinafoato de salmeterol e o propionato de fluticasona foram extensivamente avaliados em testes de toxicidade feitos com animais. A toxicidade foi significativa apenas com doses superiores às recomendadas para uso humano, conforme se espera de potentes agonistas β -2-adrenérgicos e de corticoides.

Em estudos de longo prazo, o xinafoato de salmeterol induziu tumores benignos no músculo liso do mesovário de ratas e no útero de fêmeas de camundongo.

Os roedores são sensíveis à formação desses tumores induzidos farmacologicamente. O salmeterol não é considerado um importante fator de risco oncogênico para o homem.

A co-administração de salmeterol e propionato de fluticasona resultou em algumas interações cardiovasculares em doses elevadas. Em ratos, a miocardite atrial leve e arterite coronária focal foram efeitos transitórios que resolveram com a administração regular. Em cães, o aumento da frequência cardíaca foi maior após a co-administração do que após o uso do salmeterol sozinho. Efeitos adversos cardíacos graves não foram clinicamente relevantes nos estudos em humanos.

A co-administração não modificou outras toxicidades relacionadas à classe em animais.

Em uma vasta gama de espécies animais expostos diariamente durante um período de dois anos, o propelente HFA134A, demonstrou não ter nenhum efeito tóxico em concentrações muito elevadas, muito superiores as que podem ser experimentadas pelos pacientes.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e de operar máquinas

Até agora não há estudos específicos sobre o efeito de **Seretide® Spray** na capacidade de dirigir veículos e de operar máquinas, e a farmacologia de ambas as drogas não indica nenhum efeito.

Gravidez e lactação

Não há dados sobre a fertilidade em humanos. Estudos em animais não indicaram efeitos do propionato de fluticasona ou xinafoato de salmeterol sobre a fertilidade em homens ou mulheres.

Há dados limitados em mulheres grávidas. A administração durante a gravidez só deve ser considerada se o benefício para a mãe justificar o possível risco para o feto.

Os resultados de um estudo epidemiológico retrospectivo não identificaram um risco maior de malformações congênicas maiores (MFCs) após a exposição ao propionato de fluticasona quando comparado a outros corticoides inalatórios, durante o primeiro trimestre de gravidez. (ver Resultados de Eficácia)

Estudos sobre reprodução animal têm demonstrado somente efeitos característicos da exposição sistêmica a glicocorticoides e agonistas β -2-adrenérgicos tanto com as drogas administradas individualmente quanto com as utilizadas em associação.

A vasta experiência clínica com medicamentos dessas classes não revelou evidência de que os efeitos são relevantes nas doses terapêuticas.

Concentrações plasmáticas de salmeterol e propionato de fluticasona após inalação de doses terapêuticas são muito baixas e, portanto, a concentração no leite materno provavelmente será correspondentemente baixa. Isto é suportado por estudos em animais lactentes, nos quais baixas concentrações foram encontradas no leite. Não há dados disponíveis para aleitamento em humanos.

A administração durante a lactação só deve ser considerada se o benefício para a mãe justificar o possível risco para a criança.

Categoria C de risco na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Seretide® Spray contém xinafoato de salmeterol, incluído na lista de substâncias proibidas na prática de esportes da Agência Mundial Antidoping. Entretanto, de acordo com esta Agência, sua utilização é permitida desde que utilizado na dose recomendada (ver Posologia e Modo de Usar).

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Deve-se evitar o uso concomitante de β -bloqueadores seletivos e não seletivos, a menos que existam razões suficientes para associar esses medicamentos.

Em circunstâncias normais, devido ao extenso metabolismo de primeira passagem e ao alto *clearance* sistêmico mediado pela CYP3A4 no intestino e no fígado, são baixas as concentrações plasmáticas do propionato de fluticasona atingidas após a inalação da dose. Desse modo, as interações medicamentosas clinicamente significativas mediadas pelo propionato de fluticasona são improváveis.

Um estudo sobre interações medicamentosas feito com indivíduos sadios mostrou que o ritonavir (inibidor potente da CYP3A4) pode aumentar muito as concentrações plasmáticas do propionato de fluticasona, o que resulta em reduções marcantes das concentrações séricas de cortisol. Durante o uso pós-comercialização, houve relatos de interações medicamentosas clinicamente significativas em pacientes sob tratamento com propionato de fluticasona e ritonavir. Tais interações produziram efeitos sistêmicos do corticoide, que incluíram síndrome de Cushing e supressão adrenal. Portanto, o uso concomitante de propionato de fluticasona e ritonavir deve ser evitado, a menos que o benefício potencial para o paciente supere o risco de efeitos colaterais sistêmicos do corticoide.

Estudos demonstraram que outros inibidores da CYP3A4 produzem aumentos insignificantes (eritromicina) e pequenos (cetoconazol) da exposição sistêmica ao propionato de fluticasona sem reduções marcantes das concentrações séricas de cortisol. Não obstante, aconselha-se cautela ao coadministrar inibidores potentes da CYP3A4 (como cetoconazol) devido ao aumento potencial da exposição sistêmica ao propionato de fluticasona.

A coadministração de cetoconazol e salmeterol resultou em aumento significativo da concentração plasmática do salmeterol (1,4 vez a $C_{\text{máx}}$ e 15 vezes a ASC), o que pode levar ao prolongamento do intervalo QTc (ver Advertências e Precauções, e o item Propriedades Farmacocinéticas em Características Farmacológicas).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de armazenamento

Mantenha o medicamento na embalagem original e em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Proteja-o da luz e do congelamento.

Lata pressurizada. Não expor a temperaturas acima de 50°C. A lata do produto não deve ser quebrada, perfurada, nem queimada, mesmo quando estiver vazia. Como ocorre com a maioria dos medicamentos inalatórios acondicionados em recipientes pressurizados, o efeito terapêutico pode diminuir quando a lata está fria.

Após o uso, recoloca a tampa do bocal firmemente e prenda-a na posição correta.

Seretide® Spray tem prazo de validade de 24 meses a partir da data de fabricação, impressa na embalagem do produto.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspecto físico/características organolépticas

Recipiente metálico com base côncava, acoplado a uma válvula medidora. O recipiente metálico é equipado com um medidor de doses.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar

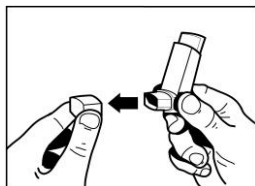
Antes de usar **Seretide® Spray**, leia atentamente as instruções abaixo.

Teste do inalador

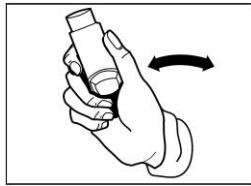
Antes de usar o inalador pela primeira vez, ou caso não o utilize há uma semana ou mais, remova o protetor do bocal apertando delicadamente suas laterais. Em seguida, agite bem o inalador e libere dois jatos de ar para certificar-se de que funciona bem.

Uso do inalador

1. Remova a tampa do bocal apertando suavemente suas laterais. Verifique se há partículas estranhas no interior e no exterior do inalador, inclusive no bocal.



Agite bem o inalador para remover completamente qualquer partícula estranha e para misturar o conteúdo de maneira uniforme.



2. Segure o inalador na posição vertical, entre o indicador e o polegar, e mantenha o polegar na base, abaixo do bocal. Expire lentamente até esvaziar por completo os pulmões.



3. Coloque o bocal do inalador entre os lábios (ou no espaçador, conforme orientação médica). Ajuste-o bem, mas evite mordê-lo.



Logo após, comece a inspirar pela boca e pressione firmemente o inalador entre o indicador e o polegar para liberar o aerossol. Inspire regular e profundamente.



4. Prenda a respiração quando tirar o inalador da boca. Continue assim pelo tempo que lhe for confortável (cerca de 10 segundos são suficientes).



5. Para liberar o segundo jato, mantenha o inalador na posição vertical e espere cerca de meio minuto antes de repetir os passos 2 a 4.

6. Em seguida, lavar a boca com água e não engolir.

7. Recoloque a tampa do bocal empurrando-a firmemente e prenda-a na posição correta. A tampa quando corretamente inserida irá travar. Se isso não acontecer, gire-a e tente novamente. Não usar força excessiva.

IMPORTANTE

Não apresse os passos 3 e 4. É importante inspirar o mais lentamente possível antes de acionar o inalador. Pratique em frente ao espelho nas primeiras vezes. Se perceber uma névoa sair do topo do inalador ou dos cantos de sua boca, comece novamente a partir do passo 2. Se o paciente encontrar dificuldade no manuseio do inalador, deve-se recomendar um espaçador e orientar seu uso da melhor maneira possível.

Observação: o inalador contém 120 doses. Inicialmente o visor indicará 124 doses, o que permitirá realizar de dois a quatro disparos de ar de forma a testar seu funcionamento. Quando o visor do contador indicar o número 020, isso significa que o inalador conterá somente 20 doses. Recomenda-se, portanto, a aquisição de nova unidade para assegurar a continuidade do tratamento. Quando o visor indicar o número 000, deve-se interromper o uso porque não haverá mais doses.

O contador não pode ser alterado, já que está conectado de modo permanente à embalagem do medicamento. Dessa forma, não se deve tentar modificar o número indicado nem separar o contador da embalagem.

Crianças

As crianças pequenas podem precisar da ajuda dos adultos para operar o inalador. Ensine a criança a expirar e acione o inalador logo depois que ela começar a inspirar. Faça-a praticar essa técnica. As crianças maiores e as pessoas fracas devem segurar o inalador com ambas as mãos, colocando ambos os indicadores no topo do inalador e ambos os polegares na base, abaixo do bocal.

Instruções de limpeza

Deve-se limpar o inalador pelo menos uma vez por semana.

1. Remova a tampa do bocal.
2. Não retire o recipiente do invólucro de plástico.
3. Limpe o interior e o exterior do bocal e o invólucro de plástico com um pano, um lenço de papel ou um chumaço de algodão seco.
4. Recoloque a tampa do bocal.

NÃO PONHA O RECIPIENTE DE METAL NA ÁGUA.

Posologia

Seretide® Spray só deve ser administrado por via inalatória.

Os pacientes devem ser alertados sobre a natureza profilática da terapia com **Seretide® Spray** e sobre a necessidade de utilizá-lo regularmente mesmo que estejam assintomáticos. Deve-se também efetuar com regularidade a reavaliação dos pacientes para manter a concentração do medicamento na faixa ideal, garantindo que sua alteração seja feita apenas sob supervisão médica.

Asma (Doença obstrutiva reversível das vias respiratórias)

Deve-se ajustar a dose ao mínimo efetivo até manter o controle dos sintomas. Quando esse controle for mantido com duas doses diárias de **Seretide® Spray**, a redução para a dosagem efetiva mais baixa poderá ser feita com uma inalação diária do medicamento.

Os pacientes devem ser orientados sobre o fato de que a dose prescrita é a ideal para seu caso e só pode ser modificada pelo médico.

A dose prescrita de propionato de fluticasona, presente na fórmula de **Seretide® Spray**, dependerá da gravidade da doença.

Se a condição de um paciente for inadequadamente controlada sob monoterapia com corticoides inalatórios, a substituição por **Seretide® Spray** em dose terapêuticamente equivalente do corticoide pode resultar na melhora do controle da asma. Para os pacientes nos quais o controle da asma é aceitável sob monoterapia com corticoides inalatórios, a substituição por **Seretide® Spray** pode permitir a redução da dose de corticoide e, ao mesmo tempo, a manutenção do controle da asma.

Doses recomendadas

Adultos e adolescentes a partir de 12 anos:

- duas inalações de **Seretide® Spray 25 mcg/50 mcg** duas vezes ao dia ou;
- duas inalações de **Seretide® Spray 25 mcg/125 mcg** duas vezes ao dia ou;
- duas inalações de **Seretide® Spray 25 mcg/250 mcg** duas vezes ao dia.

Crianças a partir de 4 anos

Duas inalações de **Seretide® Spray 25 mcg/50 mcg** duas vezes ao dia.

Os dados disponíveis sobre o uso de **Seretide® Spray** em crianças menores de 4 anos são insuficientes.

Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)

Para pacientes adultos, a dose máxima recomendada é de duas inalações (**Seretide® Spray 25 mcg/125 mcg** ou **Seretide® Spray 25 mcg/250 mcg**) duas vezes ao dia. Na dose de 50 mcg/500 mcg duas vezes ao dia, disponível na apresentação em Diskus do medicamento, demonstrou-se redução da mortalidade resultante de todas as causas.

Grupos especiais de pacientes

Não há necessidade de ajuste de dose para pacientes idosos nem para os que apresentam disfunção renal ou hepática.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Estão listadas abaixo todas as reações adversas associadas aos componentes individuais, xinafoato de salmeterol e propionato de fluticasona. Não há reações adversas atribuídas à associação, quando comparado aos perfis de eventos adversos dos componentes individuais.

Os eventos adversos são listados abaixo por frequência. As frequências são definidas como: muito comuns (>1/10), comuns (>1/100 a <1/10), incomuns (>1/1000 a <1/100), raras (>1/10.000 a <1/1000) e muito raras (<1/10.000). A maioria das frequências foi determinada a partir do conjunto de ensaios clínicos de 23 estudos com asma e 7 estudos com DPOC. Nem todos os eventos foram reportados em estudos clínicos. Para estes eventos, a frequência foi calculada com base em relatos espontâneos.

Dados de estudos clínicos

Reações muito comuns (> 1/10): cefaleia (ver Advertências e Precauções).

Reações comuns (>1/100 e <1/10): candidíase na boca e garganta, pneumonia (em pacientes com DPOC), disfonia/rouquidão, câimbras musculares, artralgia.

Reações incomuns (>1/1.000 e <1/100): reações de hipersensibilidade cutânea, dispneia, catarata, hiperglicemia, ansiedade, distúrbios do sono, tremores (ver Advertências e Precauções), palpitações (ver Advertências e Precauções), taquicardia, fibrilação atrial, irritação na garganta, contusões.

Reações raras (>1/10.000 e <1/1.000): reações anafiláticas, glaucoma, mudanças de comportamento, incluindo hiperatividade e irritabilidade (predominantemente em crianças), arritmias cardíacas, incluindo taquicardia supraventricular e extrassístoles, candidíase no esôfago.

Dados pós-comercialização

Reações raras (>1/10.000 e <1/1.000): reações de hipersensibilidade, manifestando-se como angioedema (principalmente edema facial e orofaríngeo) e broncoespasmo; síndrome de Cushing e manifestações desta, supressão adrenal, retardo do crescimento em crianças e adolescentes, diminuição da densidade mineral óssea, broncoespasmo paradoxal.

Em caso de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

As informações disponíveis sobre superdosagem de **Seretide® Spray**, salmeterol e/ou propionato de fluticasona são fornecidas abaixo. Não se recomenda que os pacientes recebam doses de **Seretide® Spray** mais altas que as aprovadas. É importante reavaliar regularmente o tratamento e ajustar a dose para o mínimo aprovado para manter o controle eficaz da doença (ver Posologia e Modo de Usar).

Os sinais e sintomas esperados da superdosagem de salmeterol são típicos da estimulação β_2 -adrenérgica excessiva: tremor, dor de cabeça, taquicardia, aumento da pressão sanguínea sistólica e hipocalemia.

A inalação aguda do propionato de fluticasona em doses muito superiores às aprovadas pode levar à supressão temporária do eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal. Isso não costuma exigir medidas de emergência porque a função adrenal normal geralmente se recupera em alguns dias.

Em caso de administração de doses mais altas do que as aprovadas de **Seretide® Spray** durante períodos prolongados, é possível que ocorra supressão adrenocortical significativa. Houve relatos muito raros de crise adrenal aguda, que ocorreu principalmente em crianças expostas a doses mais altas do que as aprovadas e por períodos prolongados (vários meses ou anos); as características observadas foram hipoglicemia associada com diminuição da consciência e/ou convulsões. As situações que potencialmente desencadeiam uma crise adrenal aguda abrangem exposição a trauma, cirurgia, infecção ou qualquer redução rápida de dose inalatória de propionato de fluticasona.

Não há tratamento específico para uma superdosagem de salmeterol e propionato de fluticasona. Se ocorrer superdosagem, os pacientes devem ser tratados com terapia de suporte e acompanhamento adequado, se necessário.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001 se você precisar de mais orientações.

III) DIZERES LEGAIS

MS: 1.0107.0230
Farm. Resp.: Lydiá Christina Calcanho Leite
CRF-RJ N°16435

Fabricado por: Glaxo Wellcome S.A.
Avenida de Extremadura, 3, Polígono Industrial Allenduro, 09400 - Aranda de Duero (Burgos) - Espanha.

ou

Glaxo Wellcome Production
23, rue Lavoisier, Zone Industrielle n° 2, 27000, Evreux - França

Registrado e Importado e por: **GlaxoSmithKline Brasil Ltda.**
Estrada dos Bandeirantes, 8464 – Rio de Janeiro – RJ
CNPJ: 33.247.743/0001-10

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

L1563_Seretide_Spray_sus_aer_GDS37_IPI20

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 19/01/2021.



 **SAC**
Serviço de Atendimento ao Consumidor **GSK**
0800 701 22 33

LEIA ESTA BULA ATENTAMENTE ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO.

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Seretide® Spray

xinafoato de salmeterol
propionato de fluticasona

APRESENTAÇÕES

Seretide® Spray é uma suspensão aerossol para inalação que consiste em uma suspensão de salmeterol e propionato de fluticasona no propelente norflurano (HFA 134A).

Seretide® Spray possui as seguintes apresentações:

Seretide® Spray 25 mcg/50 mcg com 120 doses

Seretide® Spray 25 mcg/125 mcg com 120 doses

Seretide® Spray 25 mcg/250 mcg com 120 doses

USO INALATÓRIO POR VIA ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 4 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada dose contém:

Seretide® Spray 25 mcg/50mcg

salmeterol 25 mcg (equivalente a 36,3 mcg de xinafoato de salmeterol)
propionato de fluticasona 50 mcg
veículo: norflurano (propelente HFA 134A) q.s.p. 75 mg

Seretide® Spray 25 mcg/125 mcg

salmeterol 25mcg (equivalente a 36,3 mcg de xinafoato de salmeterol)
propionato de fluticasona.....125 mcg
veículo: norflurano (propelente HFA 134A) q.s.p.75 mg

Seretide® Spray 25 mcg/250 mcg

salmeterol 25mcg (equivalente a 36,3 mcg de xinafoato de salmeterol)
propionato de fluticasona 250 mcg
veículo: norflurano (propelente HFA 134A) q.s.p. 75 mg

II) INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Seretide® Spray está indicado (para adultos e crianças) no tratamento da asma (doença obstrutiva reversível do trato respiratório).

Seretide® Spray é indicado para o tratamento regular de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), incluindo bronquite crônica e enfisema, e demonstrou reduzir a mortalidade.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Seretide® Spray atua, nas doenças dos brônquios, como dilatador de longa duração e como anti-inflamatório. Seus efeitos duram aproximadamente 12 horas.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

O uso de **Seretide® Spray** é contraindicado para pacientes com alergia conhecida a qualquer componente da fórmula.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Se você responder SIM a qualquer uma das perguntas seguintes, converse com seu médico antes de usar **Seretide® Spray**.

- Você está grávida ou há probabilidade de engravidar em breve?
- Você está amamentando?
- Já lhe disseram que você tem alergia a **Seretide® Spray**, ao xinafoato de salmeterol ou ao propionato de fluticasona?
- Você já teve placas esbranquiçadas na boca, parte interna das bochechas, língua ou garganta?
- Você recebe ou já recebeu tratamento para tuberculose?
- Você está fazendo tratamento para alguma doença da tireoide?
- Você está fazendo tratamento para pressão alta ou para algum problema cardíaco?
- Você está tomando um medicamento chamado cetoconazol, usado para tratar infecções causadas por fungos?
- Você tem histórico de diabetes (aumento de açúcar no sangue) ou é diabético?
- Você possui níveis baixos de potássio no sangue?

Não use **Seretide® Spray** para obter alívio de um ataque súbito de falta de ar ou respiração ofegante. Seu médico deverá orientá-lo sobre como proceder nessas situações.

Se você sentir falta de ar ou respiração ofegante com mais frequência que o normal, fale com o seu médico.

É muito importante usar **Seretide® Spray** regularmente todos os dias. Não interrompa o tratamento ou mude sua dose sem orientação médica.

O médico deverá avaliar regularmente a altura de crianças que estejam em tratamento de longa duração com medicamentos como **Seretide® Spray**.

Se sua visão ficar embaçada, se você apresentar dificuldade para enxergar ou qualquer outra alteração visual, informe seu médico.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e de operar máquinas

Atualmente não há dados disponíveis que sugiram influência de **Seretide® Spray** sobre a capacidade de dirigir veículos ou de operar máquinas.

Seretide® Spray contém xinafoato de salmeterol, incluído na lista de substâncias proibidas na prática de esportes da Agência Mundial Antidoping. Entretanto, de acordo com esta Agência, sua utilização é permitida desde que utilizado na dose recomendada (ver 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?).

Este medicamento pode causar doping.

Gravidez e lactação

Seretide® Spray só deve ser usado durante a gravidez se o benefício para a mãe justificar o possível risco para o feto.

Este medicamento não deve ser usado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Interações medicamentosas

Em alguns casos, pode não ser indicado o uso de **Seretide® Spray** com outros medicamentos (como alguns utilizados para tratamento da AIDS).

Você não deve tomar **Seretide® Spray** se estiver usando um medicamento chamado ritonavir sem antes consultar seu médico.

Não deixe de avisar seu médico sobre os outros medicamentos que está tomando, inclusive aqueles que você comprou por conta própria.

Informe seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento. Não use medicamento sem o conhecimento de seu médico. Pode ser perigoso para sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Cuidados de armazenamento

Mantenha o medicamento na embalagem original e em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Proteger da luz e do congelamento.

Lata pressurizada. Não expor a temperaturas acima de 50°C. A lata do produto não deve ser quebrada, perfurada, nem queimada, mesmo quando estiver vazia. Como ocorre com a maioria dos medicamentos inalatórios acondicionados em recipientes pressurizados, o efeito terapêutico pode diminuir quando a lata está fria.

Após o uso, recoloque a tampa do bocal firmemente e prenda-a na posição correta.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspecto físico/características organolépticas

Recipiente metálico com base côncava, acoplado a uma válvula medidora. O recipiente metálico é equipado com um medidor de doses.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte médico e o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Modo de usar

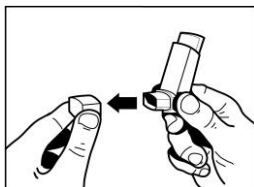
Antes de usar **Seretide® Spray**, leia atentamente as instruções abaixo.

Testando seu inalador

Antes de usar o inalador pela primeira vez, ou caso não o utilize há uma semana ou mais, remova o protetor do bocal apertando delicadamente suas laterais. Em seguida, agite bem o inalador e libere dois jatos de ar para verificar se ele funciona bem.

Usando seu inalador

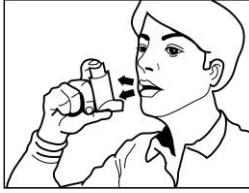
1. Remova a tampa do bocal apertando suavemente suas laterais. Verifique se há partículas estranhas no interior e no exterior do inalador, inclusive no bocal.



Agite bem o inalador para remover completamente qualquer partícula estranha e para misturar o conteúdo de maneira uniforme.



2. Segure o inalador na posição vertical, entre o indicador e o polegar, e mantenha o polegar na base, abaixo do bocal. Expire (sobre o ar pela boca) bem devagar até esvaziar totalmente os pulmões.



3. Coloque o bocal do inalador entre os lábios (ou no espaçador, conforme orientação do seu médico). Ajuste-o bem, mas evite mordê-lo.



Logo após, comece a inspirar (puxar o ar para dentro dos pulmões) pela boca e pressione firmemente o inalador entre o indicador e o polegar para liberar o aerossol. Inspire regular e profundamente.



4. Prenda a respiração quando tirar o inalador da boca. Continue a prendê-la por tanto tempo quanto for confortável para você (cerca de 10 segundos são suficientes).



5. Para liberar o segundo jato, mantenha o inalador na posição vertical e espere cerca de meio minuto antes de repetir os passos 2 a 4.
6. Em seguida, lavar a boca com água e não engolir.
7. Recoloque a tampa do bocal, empurrando-a firmemente, e prenda-a na posição correta. A tampa quando corretamente inserida irá travar. Se isso não acontecer, gire-a e tente novamente. Não usar força excessiva.

IMPORTANTE

Não apresse os passos 3 e 4. É importante que você comece a inspirar o mais lentamente possível imediatamente antes de acionar o inalador. Pratique em frente ao espelho nas primeiras vezes. Se perceber que uma névoa sai do topo do inalador ou dos cantos de sua boca, comece novamente a partir do passo 2.

Se seu médico lhe deu instruções diferentes para usar o inalador – a utilização de espaçadores, por exemplo – siga-as cuidadosamente. Se tiver qualquer dificuldade, fale com seu médico.

Observação: o inalador contém 120 doses. Inicialmente o visor indica 124 doses, o que permite que você faça de dois a quatro disparos de ar para testar o funcionamento do dispositivo. Quando o visor do contador indicar o número 020, isso significa que o inalador contém somente 20 doses. É recomendável, portanto, que você adquira nova unidade do medicamento para assegurar a continuidade do tratamento de acordo com a prescrição do seu médico. Quando o visor indicar o número 000, você deve interromper o uso do inalador porque não haverá mais doses.

O contador não pode ser alterado, já que está conectado de modo permanente à embalagem do medicamento. Dessa forma, não tente modificar o número indicado nem separar o contador da embalagem.

Crianças

As crianças pequenas podem precisar da ajuda dos adultos para operar o inalador. Ensine a criança a expirar e acione o inalador assim que ela começar a inspirar. Pratique essa técnica junto com ela. As crianças maiores e as pessoas fracas devem segurar o inalador com ambas as mãos, colocando os dois indicadores no topo e ambos os polegares na base, abaixo do bocal.

Instruções de limpeza

Você deve limpar o inalador pelo menos uma vez por semana.

1. Remova a tampa do bocal.
2. Não retire o recipiente do invólucro de plástico.
3. Limpe o interior e o exterior do bocal e o invólucro de plástico com um pano, um lenço de papel ou um chumaço de algodão seco.
4. Recoloque a tampa do bocal.

NÃO PONHA O RECIPIENTE DE METAL NA ÁGUA.

Seretide® Spray só deve ser administrado por via inalatória.

NÃO utilize este medicamento para tratar um ataque repentino de falta de ar, porque não vai ajudá-lo. Você vai precisar de um tipo diferente de medicamento, que não deve ser confundido com **Seretide® Spray**. É recomendável que você tenha sempre à mão seu medicamento de resgate de ação rápida. É muito importante usar **Seretide® Spray** regularmente. Não interrompa o tratamento mesmo que você esteja melhor, a menos que seu médico recomende.

Não mude a dose do medicamento, a menos que o médico recomende.

Se você sentir falta de ar, ficar ofegante ou sua respiração estiver mais agitada que o normal, avise seu médico.

Posologia

Doses recomendadas

Asma

Adultos e adolescentes a partir de 12 anos

- duas inalações de **Seretide® Spray 25 mcg/50 mcg** duas vezes ao dia ou;
- duas inalações de **Seretide® Spray 25 mcg/125 mcg** duas vezes ao dia ou;
- duas inalações de **Seretide® Spray 25 mcg/250 mcg** duas vezes ao dia.

Crianças a partir de 4 anos

Duas inalações de **Seretide® Spray 25 mcg/50 mcg** duas vezes ao dia.

Não há dados disponíveis sobre o uso de **Seretide® Spray** em crianças menores de 4 anos.

Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)

Adultos

Para pacientes adultos, a dose máxima recomendada é de duas inalações (**Seretide® Spray 25 mcg/125 mcg** ou **Seretide® Spray 25 mcg/250 mcg**) duas vezes ao dia.

Grupos especiais de pacientes

Não há necessidade de ajuste de dose para pacientes idosos nem para aqueles que apresentam disfunção renal ou hepática.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento de seu médico.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Caso você esqueça alguma dose, basta tomar a dose seguinte no horário devido.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

Estão listadas abaixo todas as reações adversas associadas aos componentes individuais, xinafoato de salmeterol e propionato de fluticasona. Não há reações adversas atribuídas à associação, quando comparado aos perfis de eventos adversos dos componentes individuais.

Os eventos adversos são listados abaixo por frequência. As frequências são definidas como: muito comuns (> 1/10), comuns (>1/100 a <1/10), incomuns (>1/1000 a <1/100), raras (>1/10,000 a <1/1000) e muito raras (<1/10,000). A maioria das frequências foi determinada a partir do conjunto de ensaios clínicos de 23 estudos com asma e 7 estudos com DPOC. Nem todos os eventos foram reportados em estudos clínicos. Para estes eventos, a frequência foi calculada com base em relatos espontâneos.

Dados de estudos clínicos:

Reações muito comuns (ocorrem em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):

- dor de cabeça.

Reações comuns (ocorrem entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):

- candidíase na boca e na garganta (uma infecção causada por fungos, popularmente conhecida como “sapinho”);
- pneumonia (em pacientes com DPOC);
- disfonia (rouquidão);
- câimbras musculares;
- artralgia (dor nas articulações).

Reações incomuns (ocorrem entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento):

- reações alérgicas na pele;
- dispneia (falta de ar);
- catarata (lesão ocular que torna opaco o cristalino);
- hiperglicemia (elevado nível de glicose no sangue);
- ansiedade;
- distúrbios do sono;
- tremores;
- palpitações;
- taquicardia (aumento dos batimentos do coração);
- fibrilação atrial (alteração no ritmo cardíaco);
- irritação na garganta;
- contusões.

Reações raras (ocorrem entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento):

- reações anafiláticas (reação alérgica sistêmica);
- glaucoma (pressão intraocular elevada);
- mudanças de comportamento, incluindo hiperatividade e irritabilidade (predominantemente em crianças);
- arritmias cardíacas, incluindo taquicardia supraventricular e extrassístoles;
- candidíase no esôfago (uma infecção causada por fungos).

Dados pós-comercialização

Reações raras (ocorrem entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento):

- reações de hipersensibilidade que se manifestaram como angioedema (principalmente edema facial e orofaríngeo) e broncoespasmo (estreitamento da luz do brônquio pulmonar);
- possíveis efeitos sistêmicos incluindo síndrome de Cushing e suas manifestações (obesidade acima da cintura, com braços e pernas finos, rosto redondo, vermelho e cheio) supressão adrenal (redução da atividade das glândulas supra-renais), retardo do crescimento em crianças e adolescentes, diminuição da densidade mineral óssea;
- broncoespasmo paradoxal.

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também a empresa através do seu serviço de atendimento.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

Se você tomar acidentalmente uma dose maior que a recomendada de **Seretide® Spray**, seu coração poderá bater mais rápido que o normal e você talvez sinta fraqueza.

Outros sintomas possíveis são dor de cabeça, fraqueza muscular e dores nas articulações. Informe seu médico, o mais depressa possível, se você tomar acidentalmente uma dose maior do que a indicada para seu caso.

Não há um tratamento específico para uma superdose de **Seretide® Spray**.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento se possível. Ligue para 0800 722 6001 se você precisar de mais orientações.

III) DIZERES LEGAIS

MS: 1.0107.0230
Farm. Resp.: Lydia Christina Calcanho Leite
CRF-RJ N°16435

Fabricado por: Glaxo Wellcome S.A.
Avenida de Extremadura, 3, Polígono Industrial Allenduro, 09400 - Aranda de Duero (Burgos) - Espanha
ou

Glaxo Wellcome Production
23, rue Lavoisier, Zone Industrielle n° 2, 27000, Evreux - França

Registrado e Importado por: **GlaxoSmithKline Brasil Ltda.**
Estrada dos Bandeirantes, 8464 – Rio de Janeiro – RJ
CNPJ: 33.247.743/0001-10

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

L1563_Seretide Spray_sus_aer_GDS37_IPI20

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 19/01/2021.

