

Inclusão da apresentação spray de Formoterol + Budesonida para o tratamento da Asma



Conitec

2021 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do Relatório

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Elaboração dos estudos

Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde – Hospital Alemão Oswaldo Cruz (UATS/HAOC)

Bárbara Corrêa Krug – UATS/HAOC

Candice B. Treter Gonçalves – UATS/HAOC

Dr. Paulo Picon – UATS/HAOC

Cecília Menezes Farinasso – UATS/HAOC

Jessica Yumi Matuoka - UATS/HAOC

Haliton Alves de Oliveira Junior – UATS/HAOC

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

Pollyanna Teresa Cirilo Gomes

Revisão

Paulo Henrique Ribeiro Fernandes Almeida

Wallace Breno Barbosa

Supervisão

Clementina Corah Lucas Prado – CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Vania Cristina Canuto Santos – DGITIS/SCTIE/MS

MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080/1990, em seu art. 19-Q, estabelece que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou a alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas, publicadas na literatura, sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. É imprescindível que a tecnologia em saúde possua registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem. Ou seja, a partir do momento em que o demandante protocola um pedido de análise para a Conitec, até a decisão final, o prazo máximo é de 270 (duzentos e setenta) dias.

A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS).

O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário, o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa; Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS; Conselho Nacional de Saúde – CNS; Conselho Nacional de Secretários de Saúde – Conass; Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – Conasems; e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas no relatório final da Conitec, que é encaminhado ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

O Decreto nº 7.646/2011 estipulou o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao SUS e a efetivação de sua oferta à população brasileira.

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população¹.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados no Quadro que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

Quadro. Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS

Tipo de Estudo	Descrição
Revisão Sistemática com ou sem meta-análise	Estudo que avalia a eficácia, a efetividade e a segurança da tecnologia em saúde
Parecer Técnico-Científico	Estudo que avalia a eficácia, a efetividade e a segurança da tecnologia em saúde
Avaliação Econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)	Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde
Análise de Impacto Orçamentário	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde
Monitoramento do Horizonte Tecnológico	a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.

As tecnologias a serem avaliadas devem ser relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde. Destaca-se que não compete ao DGITIS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e a prevalência de determinada condição clínica; avaliação de desempenho de tecnologias; e estudos que visam a regulação sanitária ou precificação das tecnologias.

¹ BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma da seleção das evidências.....	21
Figura 2. Avaliação da qualidade metodológica dos ensaios clínicos randomizados.....	24
Figura 3. Diagrama de tornado.....	38

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Critérios clínicos e funcionais para o diagnóstico da asma.....	11
Quadro 2. Medicamentos disponibilizados para o tratamento da asma no SUS.....	13
Quadro 3. Ficha com a descrição técnica da tecnologia ^{16,17}	17
Quadro 4. Apresentação de preços disponíveis para a tecnologia.....	18
Quadro 5. Custos mensais e anuais para as apresentações disponíveis conforme esquemas posológicos previstos nas bulas dos medicamentos registrados na Anvisa - Valores obtidos da CMED.	18
Quadro 6. Custos mensais e anuais para as apresentações disponíveis conforme esquemas posológicos previstos nas bulas dos medicamentos registrados na Anvisa - Valores obtidos da base BPS.....	18
Quadro 7. Estratégia de buscas por evidências nas bases de dados.	19
Quadro 8. Custos anuais médios do caso base considerados na análise.....	34
Quadro 9. Custos unitários dos medicamentos considerados na análise.....	34
Quadro 10. Estimativa de crescimento populacional no Brasil, de 2020 a 2025.....	35
Quadro 11. Estimativa da população usuária de formoterol + budesonida no SUS.....	35
Quadro 12. Proporções de <i>market share</i>	35
Quadro 13. População do cenário proposto.	36
Quadro 14. Cálculo do caso base em cinco anos.	36
Quadro 15. Cálculo do cenário proposto em cinco anos.	36
Quadro 16. Custo incremental do cenário proposto sobre o caso base.....	36
Quadro 17. Variação dos custos mensal e anual conforme a dose.	37
Quadro 18. Medicamentos em combinação em dose fixa (LABA + corticosteroide) potenciais para o tratamento da asma.	39

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Classificação da gravidade da asma, adaptados da <i>Global Initiative for Asthma (GINA)</i> .*	12
Tabela 2. Manejo inicial da asma, opções para adultos e adolescentes, segundo o GINA 2019 ¹ .*	12
Tabela 3. Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO).	19
Tabela 4. Desfecho: exacerbações.	25
Tabela 5. Desfecho: controle dos sintomas.	25



Tabela 6. Desfecho: função pulmonar (PFE; VEF1)	26
Tabela 7. Desfecho: uso de corticoide oral.	26
Tabela 8. Desfecho: qualidade de vida.....	27
Tabela 9. Desfecho: hospitalizações.....	27
Tabela 10. Desfecho: Eventos adversos.	28
Tabela 11. GRADE para desfechos de eficácia.	31
Tabela 12. GRADE para desfechos de segurança.	32



SUMÁRIO

1.	APRESENTAÇÃO	7
2.	CONFLITOS DE INTERESSE.....	7
3.	RESUMO EXECUTIVO	8
4.	CONDIÇÃO CLÍNICA.....	10
	4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos.....	10
	4.2 Tratamento	11
	4.3 Diretrizes de sociedades médicas e consensos	14
5.	JUSTIFICATIVA DA DEMANDA.....	14
6.	A TECNOLOGIA.....	15
	6.1 Farmacodinâmica.....	16
	6.2 Ficha técnica	16
	6.3 Preço proposto para incorporação.....	18
7.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	19
	7.1 Busca e seleção das evidências.....	19
	7.2 Características dos estudos	22
	7.3 Avaliação da qualidade metodológica.....	23
	7.4 Resultados dos estudos por desfechos.....	25
	Eficácia.....	25
	Segurança	28
	7.5 Limitações dos estudos.....	30
	7.6 Qualidade da evidência	30
8.	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	33
	8.1 Métodos.....	33
	8.2 Perspectiva.....	33
	8.3 Horizonte temporal	33
	8.4 Custo do tratamento atual	33
	8.5 Custos do tratamento proposto	34
	8.6 População	35
	8.7 Cenário proposto	35
	8.8 Resultados.....	36
	8.9 Limitações.....	38

9. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE.....	38
10. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....	38
11. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	39
12. CONSIDERAÇÕES FINAIS	40
13. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	41
REFERÊNCIAS	42



1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à avaliação de incorporação da apresentação spray da associação formoterol + budesonida para o tratamento da asma em pacientes atendidos pelo SUS. Essa é uma demanda advinda do processo de atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Asma do Ministério da Saúde (MS). O relatório foi elaborado pela Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Alemão Oswaldo Cruz, por meio da parceria com o MS via Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde (PROADI-SUS). O objetivo do presente trabalho é avaliar a eficácia, a segurança e o impacto orçamentário da incorporação da apresentação spray da associação formoterol + budesonida para o tratamento da asma, na perspectiva do SUS.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram que não possuem conflitos de interesse com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Fumarato de formoterol di-hidratado associado à budesonida spray (Symbicort® Spray, Symbicort® e Vannair®)

Indicação: Tratamento da asma

Demandante: Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde.

Introdução: De acordo com a Iniciativa Global para Asma (*Global Initiative for Asthma – GINA*)¹, a asma é uma doença heterogênea, geralmente caracterizada por inflamação crônica das vias aéreas. Afeta tanto adultos quanto crianças e é a doença crônica mais comum entre essas últimas. A base do tratamento é constituída por corticosteroide inalatório associado ou não a um β 2-agonista de longa duração, podendo ser necessário associar β 2-agonista de curta duração ou antagonista muscarínico de longa duração. Considerando as recomendações, associações de medicamentos são disponibilizadas em diferentes dispositivos dosimétricos com inalador único. De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Asma de 2013, a associação de formoterol/budesonida é disponibilizada no Sistema Único de Saúde (SUS) na apresentação cápsula ou pó inalante. A escolha do dispositivo deve considerar fatores relacionados ao paciente, como habilidade e capacidade de uso, para obtenção da máxima efetividade. Consequentemente, a associação formoterol/budesonida em spray poderia representar uma alternativa para pacientes com dificuldades de inspiração e incapacidade de alcance de fluxo inspiratório mínimo.

Pergunta: A associação formoterol/budesonida em spray é uma opção segura e eficaz para o tratamento da asma em comparação com as demais apresentações do medicamento já disponíveis no SUS?

Evidências científicas: Foram identificados três ensaios clínicos randomizados (ECR) que compararam a eficácia e a segurança de formoterol/budesonida nas apresentações spray e pó seco para inalação no tratamento da asma. Os estudos foram realizados em adultos, adolescentes e crianças (≥ 6 anos), e evidenciaram semelhança em desfechos relevantes de eficácia como função pulmonar, qualidade de vida, exacerbações e hospitalizações, sem diferenças no perfil de segurança. Os achados, no entanto, foram obtidos no cenário da pesquisa clínica, em que os pacientes são altamente treinados e monitorados em relação ao uso dos dispositivos.

Avaliação de impacto orçamentário: No caso base, que considerou os medicamentos já incorporados ao SUS para o tratamento da asma, o impacto orçamentário em cinco anos foi de R\$ 424.939.102,13. Para o cenário proposto, que considerou a inclusão do formoterol/budesonida spray, o impacto foi de R\$ 579.431.076,82. Por conseguinte, o impacto orçamentário incremental em cinco anos da incorporação do formoterol/budesonida spray foi de R\$ 154.491.974,69. Deve-se ressaltar, entretanto, que variação na dose utilizada pelos pacientes podem resultar em variações significativas no impacto.

Experiência internacional: Agências de ATS consultadas não indicam um dispositivo inalatório em detrimento de outro no tratamento da asma.

Considerações finais: Os estudos de comparação de formoterol/budesonida nas apresentações spray e pó seco para inalação não evidenciam diferenças em desfechos de eficácia e segurança entre os dispositivos, tanto em adultos e adolescentes, quanto em crianças com idade ≥ 6 anos. Os desfechos, no entanto, foram mensurados em ambientes altamente controlados, e podem não refletir as dificuldades de adequação e habilidades de uso da prática clínica. Pacientes com dificuldade de inspiração e de alcance de fluxo inspiratório necessário não têm indicação de uso de cápsula ou pó inalante. A migração de pacientes que utilizam formoterol/budesonida nas apresentações atualmente disponibilizadas no SUS para a apresentação spray não resultaria em aumento de custos para o sistema.

Recomendação preliminar da Conitec: Na 94ª reunião ordinária da Conitec, realizada em 03 de fevereiro de 2021, o Plenário deliberou que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à



incorporação do fumarato de formoterol di-hidratado associado à budesonida spray para o tratamento da asma. A deliberação considerou o fato das tecnologias avaliadas apresentarem eficácia e perfil de segurança semelhantes e a ausência de evidências que mostrassem benefícios ou melhora da adesão para populações específicas.



4. CONDIÇÃO CLÍNICA

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos

De acordo com a Iniciativa Global para Asma (*Global Initiative for Asthma – GINA*)¹, a asma é uma doença heterogênea, geralmente caracterizada por inflamação crônica das vias aéreas. Esta é definida por histórico de sintomas respiratórios como sibilos, falta de ar, opressão torácica e tosse, acompanhados de variável limitação do fluxo expiratório, que variam em intensidade e frequência¹. A asma afeta tanto adultos quanto crianças e é a doença crônica mais comum entre essas últimas².

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que atualmente há 235 milhões de pessoas com asma no mundo. Ainda, segundo a OMS, 80% das mortes causadas pela asma ocorrem em países classificados como de baixa renda ou média-baixa².

A asma tem um impacto substancial na saúde pública. A asma causa uma estimativa de 250.000 mortes por ano em todo o mundo. Nos EUA, em 2009, 2% dos pacientes com asma foram internados no hospital (> 500 mil admissões) e 8,4% foram tratados em pronto-socorro (mais de dois milhões de visitas)³. Cerca de 53% dos pacientes com asma relatam um ataque de asma no ano anterior e 42% dos pacientes relatam exacerbações que levam a mais de um dia de falta de escola ou trabalho durante esse período⁴.

Populações específicas de pacientes com asma apresentam maiores taxas de mortalidade e morbidade. Nos EUA, a morte por asma é 30% maior no sexo feminino do que no masculino, 75% maior no afro-americano do que no branco e cerca de sete vezes maior em pessoas acima de 65 anos do que nas crianças. As crianças têm taxas mais altas de visitas ao departamento de cirurgia e emergência do médico do que os adultos³.

O diagnóstico da asma é clínico e considera fatores como histórico de sintomas respiratórios e limitação de fluxo respiratório, conforme Quadro 1 a seguir.

Quadro 1. Critérios clínicos e funcionais para o diagnóstico da asma.

Fator diagnóstico	Critérios para diagnóstico de asma
Histórico de sintomas respiratórios	
Sibilância, falta de ar, aperto no peito e tosse (os termos podem variar, por exemplo, crianças podem descrever como respiração pesada).	<ul style="list-style-type: none"> • Geralmente mais do que um tipo de sintoma respiratório (em adultos, tosse isolada raramente é devida a asma). • Sintomas mudam ao longo do tempo e variam em intensidade. • Sintomas são frequentemente piores à noite ou ao acordar. • Sintomas são frequentemente desencadeados por exercício, riso, alérgenos, ar frio. • Sintomas frequentemente surgem ou pioram com infecções respiratórias.
Confirmação de limitação variável do fluxo aéreo expiratório	
Demonstração de variabilidade excessiva do fluxo aéreo expiratório (por um ou mais dos testes abaixo) e limitação do fluxo aéreo expiratório*.	Quanto maiores as variações e quanto mais frequentes elas ocorrem, maior a confiabilidade no diagnóstico. Ao se detectar redução do VEF1, confirmar se a relação VEF1/CVF está também reduzida (<0,75-0,80 em adultos e <0,90 em crianças).
Teste de reversibilidade ao broncodilatador (BD)* - maior sensibilidade se BD suspenso antes do teste: ≥4 horas para BD de curta ação e ≥15 horas para BD de longa ação.	<u>Adultos:</u> aumento no VEF1 de >12% e >200 mL em relação ao valor basal, 10–15 minutos após 200–400 mcg de salbutamol ou fenoterol - maior confiança se aumento >15% e >400 mL. <u>Crianças:</u> aumento no VEF1 acima de >12% do valor previsto.
Varição excessiva no PEF medido duas vezes ao dia durante duas semanas*. Aumento significativo da função pulmonar após 4 semanas de tratamento anti-inflamatório.	<u>Adultos:</u> variabilidade diária diurna do PFE >10%**. <u>Crianças:</u> variabilidade diária diurna do PFE >13%**. <u>Adultos:</u> aumento no VEF1 >12% e >200 mL (ou >20%) no PFE [†] em relação ao valor basal após 4 semanas de tratamento, na ausência de infecções respiratórias.
Teste de broncoprovocação com exercício*.	<u>Adultos:</u> queda no VEF1 de >10% e >200 mL do valor basal. <u>Crianças:</u> queda no VEF1 de >12% do valor previsto, ou >15% no PFE.
Teste de broncoprovocação positivo - geralmente realizado apenas em adultos.	Queda no VEF1 ≥20% do valor basal com doses-padrão de metacolina ou histamina ou ≥15% com hiperventilação, solução salina ou manitol.
Varição excessiva entre consultas* - menos confiável.	<u>Adultos:</u> variação no VEF1 >12% e >200 mL entre consultas, na ausência de infecção respiratória. <u>Crianças:</u> variação no VEF1 >12% ou >15% no PFE entre consultas (pode incluir medidas durante infecções respiratórias).

Legenda: VEF1 = volume expiratório forçado no primeiro segundo; PFE = Pico de fluxo expiratório.

*Esses testes podem ser repetidos durante sintomas ou cedo da manhã; **Adaptado de *Global Initiative for Asthma*, 2019.

4.2 Tratamento

A asma é uma doença que não possui cura e sua gravidade é avaliada retrospectivamente a partir das limitações na vida do paciente, frequência de sintomas e de exacerbações. Além da gravidade, outro aspecto central é o controle dos sintomas da doença (Tabela 1), avaliado dentro de um lapso temporal definido - usualmente nas últimas quatro semanas⁵. É a combinação destes aspectos que define as escolhas terapêuticas para cada paciente (Tabela 2), porém essa

é uma doença dinâmica, cujos sintomas podem variar significativamente ao longo do tempo¹. Sendo assim, a monitorização associada à reavaliação dos sintomas e da resposta à terapêutica instituída é parte fundamental para o tratamento adequado destes pacientes.

Tabela 1. Classificação da gravidade da asma, adaptados da *Global Initiative for Asthma (GINA)*.*

Severidade da asma	Sintomas
Intermitente	1-3 exacerbações nos últimos 12 meses Sintomas ≤ 1 vez/semana Acorda à noite < 2 vezes/mês Sem limitações de atividades
Leve – Persistente	4-12 exacerbações nos últimos 12 meses Sintomas várias vezes/semana, mas não mais que 1 por dia Acorda à noite ≥ 2 vezes/mês Às vezes afeta atividades diárias
Moderada – Persistente	>12 exacerbações nos últimos 12 meses Sintomas diários, com melhora ocasional Acorda à noite 1- 2 vezes/semana Às vezes afeta atividades diárias
Grave – Persistente	>12 exacerbações nos últimos 12 meses Sintomas contínuos (diários, sem melhora) Acorda à noite > 2 vezes/semana Sempre afeta atividades diárias

* Adaptado de *the Global Initiative for Asthma (GINA)* 2019. Fonte: <http://www.ginasthma.org>.¹

As opções farmacológicas para tratamento a longo prazo da asma pertencem a duas categorias principais: medicamentos controladores e medicamentos de alívio ou de resgate. Os medicamentos controladores possuem atividade anti-inflamatória e constituem a base do tratamento medicamentoso da asma persistente, sendo o principal deles os corticosteroides inalatórios (CI), considerados os mais efetivos. Além dos CI, outros medicamentos controladores são os corticosteroides orais (CO), os beta 2-agonistas de longa ação (LABA), os antileucotrienos, a teofilina de ação prolongada, o tiotrópio (LAMA) e a imunoterapia com anticorpos monoclonais, anti-IgE ou anti-IL5. Os medicamentos de alívio são usados conforme a necessidade, com o objetivo de atuar rapidamente, revertendo a broncoconstrição e aliviando os sintomas; incluem os beta 2-agonistas inalatórios de curta ação (SABA), os anticolinérgicos inalatórios de curta ação e a teofilina de curta ação, sendo os SABA os medicamentos de escolha para os episódios de exacerbação aguda da asma¹.

Tabela 2. Manejo inicial da asma, opções para adultos e adolescentes, segundo o GINA 2019¹.*

Sintomas apresentados	Tratamento inicial de escolha (preferencial)
Todos os pacientes	Tratamento isolado com B2CA (ou seja, sem CI) não é recomendado
Sintomas infrequentes - menos de 2 vezes/mês	<ul style="list-style-type: none"> • Uso se necessário de doses baixas de CI+formoterol (evidência nível B). Outras opções incluem usar CI sempre que se fizer uso de B2CA em combinação ou em inaladores separados (evidência nível B)

Sintomas de asma ou necessidade de uso de terapia de resgate 2 ou mais vezes/mês

- Dose baixa de CI com uso se necessário de B2CA (evidência nível A); ou
- Conforme necessário doses baixas de CI+formoterol (evidência nível A).

Outras opções incluem ARL/LTRA (menos efetivo que CI - evidência nível A), ou a cada vez que usar CI usar também B2CA, combinados ou em dispositivos separados (evidência nível B).

Considere a probabilidade de aderência ao medicamento de manutenção se o tratamento de resgate envolver B2CA.

Sintomas relevantes de asma quase todos os dias; ou acordar devido à crise de asma uma ou mais vezes por semana, especialmente se existem fatores de risco.

- Dose baixa de CI+B2LA na manutenção junto a terapia de resgate com CI+formoterol (evidência nível A) ou tratamento de manutenção convencional, associado a esquema se necessário de B2CA (evidência nível A); ou,

- Dose média de CI associada ao uso se necessário de B2CA (evidência nível A)

Sintomas de apresentação inicial da asma correspondem a asma grave não controlada ou com exacerbação aguda.

- Curso curto de CO, e iniciar tratamento de manutenção regular com doses altas de CI (evidência nível A), ou, dose média de CI+B2LA (evidência nível D)

Antes de começar o tratamento de controle inicial/primário

- Registre os dados para definição de diagnóstico no caso (se possível).
- Registre o controle dos sintomas, nível de gravidade, fatores de risco e função pulmonar.
- Considere os fatores que podem afetar a escolha dentre as opções disponíveis.
- Assegure-se de que o paciente sabe fazer uso correto do inalador.
- Agende consulta de reavaliação para seguimento do caso.

Após ter estabelecido o tratamento inicial da doença

- Revise o paciente após 2-3 meses, ou antes conforme necessidade/gravidade clínica
- Após alcançar um bom controle por 3 meses tentar desescalonar o uso de medicamentos – mais detalhes no GINA 2020.

*Adaptação do original publicado pela GINA (www.ginasthma.org)¹.

Legenda: CIs - corticosteróides inalatórios; B2CA - Beta2agonistas de curta ação (*short-acting β_2 -agonists/SABA*); ARL - antagonistas de receptores de leucotrienos; B2LA - Beta2agonistas de longa ação (*long-acting β_2 -agonists/LABA*); Cos - corticosteróides orais; BDP - beclometasona dipropionato; HDM-ITSL - imunoterapia sublingual para ácaros (de poeira doméstica); IL - interleucina.

Segundo o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Asma (Portaria nº 1.317, de 25 de novembro de 2013)⁵, os medicamentos atualmente recomendados e disponibilizados no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) para a doença estão descritos no Quadro 2.

Quadro 2. Medicamentos disponibilizados para o tratamento da asma no SUS.

Medicamento	Apresentação
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 200 mcg
Fenoterol	aerossol de 100 mcg
Formoterol	cápsula ou pó inalante de 12 mcg
Formoterol/budesonida	cápsula ou pó inalante de 12 mcg/400 mcg e de 6 mcg/ 200 mcg
Salbutamol	aerossol de 100 mcg e solução inalante de 5 mg/ml

Salmeterol	aerossol bucal ou pó inalante de 50 mcg
Prednisona	comprimidos de 5 mg e de 20 mg
Prednisolona	solução oral de 1mg/ml e 3mg/ml

4.3 Diretrizes de sociedades médicas e consensos

Sociedades médicas também recomendam o uso da associação de medicamentos das classes CI e LABA em pacientes adultos e pediátricos com asma, sem orientação clara em relação ao dispositivo de escolha nas diferentes populações^{1,6}. Segundo publicação da Estratégia Global para Manejo e Prevenção da Asma (GINA - *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*), a escolha do dispositivo, dos medicamentos e doses devem ser individualizadas de acordo com preferência do paciente, custo, habilidade de uso, adesão ao tratamento, avaliação de controle dos sintomas e fatores de risco. Para pacientes em uso de dispositivo inalatório pressurizado (spray), há recomendação de uso de espaçadores, visando aumentar a entrega de medicamento, e no caso, de CI, reduzir potenciais efeitos adversos locais, como candidíase oral e disfonia¹. O *Guideline* Britânico de Manejo da Asma recomenda que a prescrição dos dispositivos inalatórios seja efetuada somente após treinamento e demonstração de técnica de uso satisfatória pelo paciente. Em crianças pequenas, aerossol (spray) associado a espaçador é o dispositivo preferido para uso de beta 2-agonistas e CI. Além disso, recomenda-se fortemente evitar a prescrição de mais de um tipo de dispositivo para tratamento de manutenção e resgate, visando evitar confusão, minimizar erros e melhorar desfechos⁶.

5. JUSTIFICATIVA DA DEMANDA

Considerando as recomendações de uso combinado de medicamentos, associações de CI e SABA ou LABA são disponibilizadas no mercado em diferentes dispositivos dosimétricos com inalador único. Estes incluem os aerossóis pressurizados e os inaladores de pó seco, e são considerados de escolha no tratamento da asma, dadas as vantagens sobre a nebulização no que se refere ao potencial para efeitos adversos, facilidade de higienização e portabilidade, entre outros⁵.

Na prática clínica, a escolha do medicamento, do dispositivo inalatório e da respectiva dosagem deve ser baseada na avaliação do controle dos sintomas, nas características do paciente (idade, fatores de risco, capacidade de usar o dispositivo de forma correta e custo), na preferência do paciente pelo dispositivo inalatório, no julgamento clínico e na disponibilidade do medicamento. Portanto, não existe um medicamento, dose ou dispositivo inalatório que se aplique indistintamente a todos os asmáticos⁷. Considerando que a asma é uma condição crônica em que os pacientes utilizam os medicamentos por períodos prolongados, a adesão ao tratamento é uma variável importante, que é influenciada pela facilidade e habilidade no uso do dispositivo⁸.

Inaladores de pó são acionados pela inspiração e não são recomendados para crianças menores de seis anos, nem para casos com sinais de insuficiência ventilatória aguda grave, pois exigem fluxo inspiratório mínimo para disparo do mecanismo e desagregação das partículas do fármaco⁵. Para obtenção da máxima efetividade, a inspiração deve ser profunda e a inalação rápida, forçada e constante, desde o início. Este fator é decisivo, pois uma inalação pouco vigorosa e lenta pode resultar em maior deposição na orofaringe e baixa deposição no pulmão. O fluxo inspiratório necessário situa-se entre os 30-60 L/min, o que, em geral, é dificilmente alcançado por crianças de quatro ou cinco anos de idade^{5,9}. Além disso, a apresentação do medicamento em pó é considerada sensível à umidade. A exalação pelo paciente no dispositivo pode levar à umidificação e obstrução do orifício, diminuindo sua efetividade¹⁰.

Os aerossóis pressurizados (sprays) são os inaladores dosimétricos mais usados na prática. Atualmente, contém na sua formulação o propelente hidrofluoroalcano (HFA), utilizado como alternativa aos clorofluorcarbonetos (CFC), que levam a danos comprovados à camada de ozônio. Para correta utilização do dispositivo, o paciente deve apresentar coordenação entre a ativação do inalador e a inalação. A utilização de inaladores com HFA não descarta a necessidade de espaçadores, especialmente quando são usadas doses médias e altas de corticosteroides^{5,9}. Ambos os dispositivos proporcionam deposição pulmonar, em proporções semelhantes quando os aerossóis dosimétricos são usados com aerocâmara, de forma que uma equivalência de dose 1:1 pode ser utilizada na mudança de dispositivo, preservado o mesmo fármaco⁵.

Algumas publicações sugerem a importância de ofertar mais de um tipo de dispositivo, considerando a falta de habilidade para correta utilização ou contra-indicação ao uso de determinada alternativa¹⁰⁻¹². A necessidade de técnica específica de inalação para adequado uso de cada um dos tipos disponíveis de dispositivos configura uma importante desvantagem da terapia inalatória. O uso de técnica incorreta é comum entre os pacientes em uso de dispositivos em pó para inalação e em dispositivos com inalador pressurizado (spray), e pode resultar na diminuição da liberação dos medicamentos, com potencial redução da efetividade e controle subótimo da doença^{11,12}. Dessa maneira, a disponibilização de mais de um dispositivo inalatório pode representar uma alternativa para pacientes que tenham contra-indicação ou não apresentam habilidade para uso de formoterol + budesonida em inalador de pó seco, apresentação atualmente ofertada no âmbito do SUS.

Sendo assim, a inclusão da apresentação da associação de formoterol e budesonida em dispositivo spray com inalador pressurizado dosimetrado com propelente à base de HFA será avaliada por este relatório, conforme definido em reunião de escopo de revisão do PCDT, considerando tratar-se de uma nova apresentação de uma tecnologia já disponível.

6. A TECNOLOGIA



6.1 Farmacodinâmica

O formoterol é um agonista seletivo dos receptores beta-2-adrenérgicos, que resulta em rápido e prolongado relaxamento do músculo liso brônquico em pacientes com obstrução reversível das vias aéreas. O efeito broncodilatador é dose-dependente, com início do efeito dentro de um a três minutos após a inalação. A duração do efeito é de aproximadamente 12 horas após uma dose única ^{5,13}.

A budesonida é um glicocorticosteroide que, quando inalado, possui ação anti-inflamatória e dose-dependente nas vias aéreas, resultando em redução dos sintomas e menos exacerbações da asma. A budesonida inalada apresenta menos eventos adversos graves que os corticosteroides sistêmicos. O exato mecanismo responsável pelo efeito anti-inflamatório dos glicocorticosteroides é desconhecido ¹³.

A associação de formoterol e budesonida resulta em efeito sinérgico aditivo na redução das exacerbações de asma, e já é ofertada no SUS na apresentação cápsula ou pó para inalação. A disponibilização dos medicamentos na apresentação spray utilizando inalador pressurizado dosimetrado ocorre mediante a utilização do propelente à base de hidrofluoroalcano (HFA), o apaflurano (HFA 227), minimizando o dano à camada de ozônio causada pelo uso de propelentes à base de clorofluorcarbonetos (CFC).

6.2 Ficha técnica

As informações a seguir são provenientes das bulas dos medicamentos registrados sob os nomes de marca Vannair^{®14} e Symbicort^{®15}.

Contraindicações: Pacientes com hipersensibilidade à budesonida, ao formoterol ou a outros componentes da fórmula.

Precauções: Para minimizar o risco de candidíase orofaríngea, recomenda-se lavar a boca com água após administrar as inalações formoterol + budesonida spray. A associação não deve ser usada para tratar exacerbações severas. Formoterol + budesonida spray deve ser usado com cautela nas seguintes situações:

- pacientes com graves distúrbios cardiovasculares (incluindo anomalias do ritmo cardíaco), *diabetes melitus*, hipocalemia não tratada ou tireotoxicose;
- pacientes com prolongamento do intervalo QTc;
- pacientes com infecções não tratadas, bacterianas, fúngicas, virais, parasitárias ou *herpes simplex* ocular;
- crianças e adolescentes: o benefício do tratamento prolongado com corticosteroides, por qualquer via, deve ser cautelosamente avaliado pelo médico em relação ao possível risco de supressão do crescimento nessa população;
- pacientes provenientes de terapia com corticosteroides orais, terapia corticosteroide de alta dose emergencial ou tratamento prolongado na maior dose recomendada de corticosteroides inalatórios, uma vez que podem permanecer com risco de disfunção adrenal durante um tempo considerável;

- gravidez e lactação: utilizar somente sob orientação médica (categoria de risco C).

Eventos adversos relacionados ao formoterol ou à budesonida:

- Reações comuns (1 a 10%): palpitações, candidíase na orofaringe, cefaleia, tremor, leve irritação na garganta, tosse, rouquidão.
- Reações incomuns (0,1% a <1%): taquicardia, náusea, câibras musculares, tontura, agitação, ansiedade, nervosismo, perturbações do sono.
- Reações raras (0,01% a <0,1%): arritmias cardíacas (fibrilação atrial, taquicardia supraventricular e extra-sístole), reações de hipersensibilidade imediatas e tardias (dermatite, exantema, urticária, prurido, angioedema e reações anafiláticas), broncoespasmo, equimose, sinais ou sintomas de efeito glicocorticoide sistêmico (catarata e glaucoma).
- Reações muito raras (<0,01%): *angina pectoris*, sinais ou sintomas de efeitos glicocorticosteroides sistêmicos (hipofunção da glândula supra-renal), hiperglicemia, depressão, alterações de comportamento.

O tratamento com beta-2 adrenérgicos pode resultar em aumento dos níveis de insulina, ácidos graxos livres, glicerol e corpos cetônicos (frequência não definida).

Quadro 3. Ficha com a descrição técnica da tecnologia^{16,17}.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Fumarato de formoterol di-hidratado + budesonida
Nome comercial	Vannair® (referência), Symbicort® (similar)
Apresentação	Suspensão aerossol de 6 mcg fumarato de formoterol di-hidratado /100 mcg budesonida /inalação e 6 mcg fumarato de formoterol di-hidratado /200 mcg budesonida /inalação, em embalagem contendo 1 tubo (inalador pressurizado dosimetrado) contendo 120 doses. Para uso adulto e pediátrico, via inalatória.
Detentor do registro	AstraZeneca do Brasil Ltda (Vannair® e Symbicort®).
Indicação aprovada na ANVISA	- tratamento da asma nos casos em que o uso de uma associação (corticosteroide inalatório com um beta-2 agonista de ação prolongada) é apropriado; - tratamento regular de pacientes adultos com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) de moderada a grave, com sintomas frequentes e histórico de exacerbações.
Indicação proposta	Tratamento da asma.

Posologia e Forma de Administração

A dose do medicamento deve ser individualizada conforme a gravidade da doença. Quando for obtido o controle da asma, a dose deve ser titulada para a menor dose que permita manter o controle eficaz dos sintomas. Caso o tratamento de longo prazo seja descontinuado, recomenda-se que a dose seja gradualmente reduzida e não abruptamente interrompida.

Adultos (a partir de 18 anos de idade): 6/100 mcg/inalação ou 6/200 mcg/inalação

- 2 inalações uma ou duas vezes ao dia. Em alguns casos, uma dose máxima de 4 inalações duas vezes ao dia pode ser requerida como dose temporária de manutenção durante a piora da asma.

Adolescentes (12-17 anos): 6/100 mcg/inalação ou 6/200 mcg/inalação

- 2 inalações uma ou duas vezes ao dia. Durante a piora da asma, a dose pode temporariamente ser aumentada para o máximo de 4 inalações duas vezes ao dia.

Crianças (6-11 anos): 6/100 mcg/inalação

- 2 inalações duas vezes ao dia. Dose máxima diária de 4 inalações.

6.3 Preço proposto para incorporação

Foram consultadas várias fontes de dados de compras públicas. A seguir, encontra-se o preço disponível para o Brasil.

Quadro 4. Apresentação de preços disponíveis para a tecnologia.

APRESENTAÇÃO	PMVG* (ICMS 18%)		Menor preço por dose praticado em compras públicas**	
	Embalagem	Dose	Embalagem	Dose
6 MCG/DOSE + 100 MCG/DOSE SUSPENSÃO AEROSSOL X 120 DOSES	R\$ 89,50	R\$ 0,75	R\$ 82,00	R\$ 0,68
6 MCG/DOSE + 200 MCG/DOSE SUSPENSÃO AEROSSOL X 120 DOSES	R\$ 94,28	R\$ 0,79	R\$ 49,00	R\$ 0,41

*Preço Máximo de Venda ao Governo da Câmara de Regulação de Mercado de Medicamentos (CMED), atualizado em 06/04/2020, disponível em <http://antigo.anvisa.gov.br/listas-de-precos>.

** conforme Banco de Preços em Saúde (BPS), acesso em 23/06/2020. Período de compra: 23/06/2019 a 23/06/2020 [acessar em: <http://bps.saude.gov.br/login.jsf>]

Quadro 5. Custos mensais e anuais para as apresentações disponíveis conforme esquemas posológicos previstos nas bulas dos medicamentos registrados na Anvisa - Valores obtidos da CMED.

Apresentação	Custo (R\$) por regime posológico conforme bulas registradas na Anvisa - CMED PMVG 18% ICMS					
	2 inalações 1 x dia/mensal	2 inalações 1 x dia/anual	2 inalações 2 x dia/ mensal	2 inalações 2 x dia/anual	4 inalações 2 x dia/mensal	4 inalações 2 x dia/anual
6 mcg/dose + 100 mcg/dose suspensão aerossol x 120 doses	44,75	537,00	89,50	1074,00	179,00	2.148,00
6 mcg/dose + 200 mcg/dose suspensão aerossol x 120 doses	47,14	565,68	94,28	1131,36	188,56	2.262,72

Preço Máximo de Venda ao Governo da Câmara de Regulação de Mercado de Medicamentos (CMED), atualizado em 06/04/2020, disponível em <http://antigo.anvisa.gov.br/listas-de-precos>.

Quadro 6. Custos mensais e anuais para as apresentações disponíveis conforme esquemas posológicos previstos nas bulas dos medicamentos registrados na Anvisa - Valores obtidos da base BPS.

Apresentação	Custo (R\$) por regime posológico conforme bulas registradas na Anvisa - Menor Preço compras públicas
--------------	---

	2 inalações 1 x dia/mensal	2 inalações 1 x dia/anual	2 inalações 2 x dia/ mensal	2 inalações 2 x dia/anual	4 inalações 2 x dia/ mensal	4 inalações 2 x dia/ anual
6 mcg/dose + 100 mcg/dose suspensão aerossol x 120 doses	41,00	492,00	82,00	984,00	164,00	1.968,00
6 mcg/dose + 200 mcg/dose suspensão aerossol x 120 doses	24,50	294,00	49,00	588,00	98,00	1.176,00

Conforme Banco de Preços em Saúde (BPS), acesso em 23/06/2020. Período de compra: 23/06/2019 a 23/06/2020 [acessar em: <http://bps.saude.gov.br/login.jsf>]

7. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

Com o objetivo de nortear a busca da literatura para avaliar a eficácia e a segurança da formulação em spray em comparação com as alternativas disponíveis no SUS, foi formulada a pergunta estruturada, de acordo com o acrônimo PICO (População, intervenção, comparador e *outcomes* - desfechos), conforme Tabela 3. Os desfechos de interesse foram: exacerbações, controle dos sintomas, qualidade de vida, hospitalizações, função pulmonar, redução de corticoide oral e segurança, de acordo com a opinião dos especialistas participantes na reunião de escopo do PCDT da Asma.

Pergunta de Pesquisa:

A associação formoterol/budesonida spray é uma opção segura e eficaz para o tratamento da asma em comparação com as demais apresentações do medicamento já disponíveis no SUS?

Tabela 3. Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO).

População	Pacientes adultos e pediátricos (≥ 6 anos) com indicação de uso de formoterol/budesonida
Intervenção (tecnologia)	Formoterol/budesonida spray
Comparação	Formoterol/budesonida cápsula ou pó inalante
Desfechos (<i>Outcomes</i>)	Exacerbações, controle dos sintomas, qualidade de vida, hospitalizações, função pulmonar, redução de corticoide oral, segurança

7.1 Busca e seleção das evidências

Foram realizadas buscas nas bases de dados Medline (via PubMed) e Embase, com acesso em 28 de outubro de 2020. As estratégias de busca estão descritas no Quadro 7.

Quadro 7. Estratégia de buscas por evidências nas bases de dados.

Base	Estratégia	Localizados	Duplicados	Incluídos
Medline (via PubMed)	("Budesonide/Formoterol") AND ("Asthma"[Mesh]) Filters: English, Portuguese, Spanish	322	60	3
Embase	'budesonide plus formoterol':ti,ab,kw AND asthma AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim)	31		

A busca nas bases de dados resultou em 353 referências (322 no PubMed e 31 no Embase), sendo que 60 estavam duplicadas. Foram lidos o título e resumo das 293 referências e selecionadas quatro publicações para avaliação na íntegra. Os critérios de inclusão foram estudos que comparassem a associação formoterol/budesonida spray com formoterol/budesonida cápsula ou pó inalante no tratamento de pacientes com asma. Os motivos de exclusão foram os seguintes: outras intervenções de interesse, outros comparadores ou outros delineamentos de estudo. Ao final, três ECR de avaliação de formoterol/budesonida spray em crianças, adolescentes e adultos foram incluídos (Figura 1).

O processo de seleção dos estudos e avaliação das duplicatas foi feito através do Mendeley. A avaliação inicial dos estudos através do título e resumo foi realizada por um pesquisador. A avaliação dos estudos selecionados para leitura na íntegra foi realizada por dois pesquisadores.

O risco de viés dos estudos foi avaliado de acordo com o delineamento de pesquisa e apenas a conclusão desta avaliação foi reportada. Se o estudo apresentasse baixo risco de viés ou alta qualidade, significaria que não havia nenhum comprometimento do domínio avaliado pela respectiva ferramenta. Se o estudo apresentasse alto risco de viés ou baixa qualidade, os domínios da ferramenta que estavam comprometidos foram explicitados. Ensaio clínico randomizado foram avaliados pela ferramenta *Cochrane Risk of Bias Tool* – ROB¹⁸.

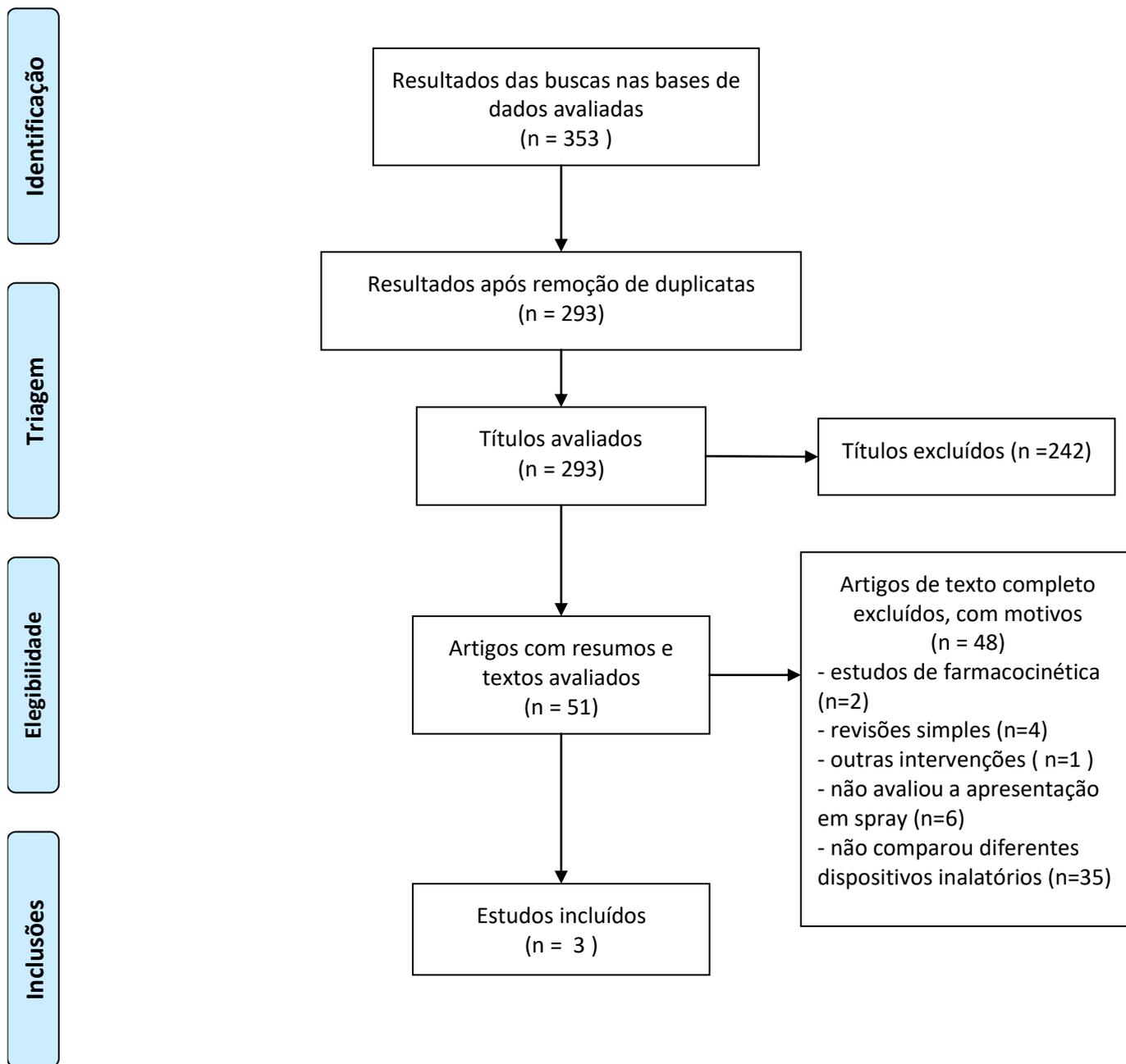


Figura 1. Fluxograma da seleção das evidências.



7.2 Características dos estudos

O ECR duplo cego, *double-dummy*², multicêntrico de **Morice AH e cols (2007)**¹⁴ avaliou a eficácia e a segurança do formoterol / budesonida suspensão aerossol utilizando inalador pressurizado dosimetrado (spray) com propelente à base de HFA em pacientes com asma há mais de 6 meses e idade ≥ 12 anos, em comparação a formoterol/ budesonida pó para inalação e à budesonida spray. Foram incluídos pacientes com volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) entre 50-90% do valor predito normal (pré-broncodilatador), com reversibilidade $\geq 12\%$ do VEF1 após administração de terbutalina 1 mg, e história de uso de corticosteroide inalatório (dose estável entre 500-1600 mcg/dia nos últimos 30 dias), por tempo ≥ 3 meses. Após um período de duas semanas de *run-in* (período de tempo para verificar quais pacientes são mais promissores em termos de adesão ou de resposta terapêutica), durante o qual receberam seus tratamentos usuais, os pacientes foram randomizados em 3 grupos de tratamento, durante 12 semanas: formoterol/budesonida 4,5/160 mcg spray (n=234), formoterol/budesonida 4,5/160 mcg pó inalante (n=229) e budesonida 200 mcg spray (n=217). Todos os grupos receberam o tratamento na posologia duas inalações, duas vezes ao dia. Para manter o cegamento, cada paciente recebeu um dispositivo alternativo como placebo. Os desfechos avaliados foram mudança no pico do fluxo expiratório (PFE) e VEF1 em comparação ao *baseline*, uso de medicamentos de alívio, despertares noturnos em decorrência da asma, escore de sintomas da asma, dias livres de sintomas, dias de controle da asma, mudança no escore de qualidade de vida e segurança.

O segundo ECR, também conduzido por **Morice AH e cols (2008a)**¹⁵, foi um estudo aberto, multicêntrico, com grupos paralelos, que comparou a eficácia e a segurança em longo prazo (52 semanas) entre formoterol / budesonida spray (n=446) e formoterol / budesonida pó inalante (n=227), nas doses 4,5/160 mcg, na posologia 2 inalações, 2 vezes ao dia, em pacientes com asma há mais de 6 meses e idade ≥ 12 anos. Os critérios de inclusão dos pacientes foram: VEF1 $\geq 50\%$ do valor predito pré-broncodilatador, reversibilidade $\geq 12\%$ do VEF1 após administração de terbutalina 1 mg, e história de uso de corticosteroide inalatório (CI) com necessidade de LABA ou SABA por período ≥ 3 meses, com dose estável de CI entre 400-1200 mcg/dia nos últimos 30 dias. Os investigadores foram cegados antes da dispensação, mas não os pacientes, que receberam instruções sobre o uso do dispositivo inalatório para o qual foram randomizados. Os desfechos avaliados foram segurança (eventos adversos e parâmetros laboratoriais), mudança no VEF1 em comparação ao *baseline* e tempo até a primeira exacerbação aguda grave.

O terceiro estudo, conduzido pelo mesmo grupo de pesquisadores (**Morice AH e cols, 2008b**)¹⁶ avaliou as intervenções em pacientes pediátricos com idade entre 6 e 11 anos. O ECR multicêntrico, duplo-cego, *double-dummy*, comparou a associação formoterol / budesonida 4,5/80 mcg na apresentação spray (n=203) com formoterol/ budesonida 4,5/80 mcg pó inalante (n=212) ou budesonida 100 mcg pó inalante (n=207), na posologia 2 inalações, 2 vezes ao dia,

² Double dummy é uma técnica usada para comparar medicamentos com aparências muito diferentes (por exemplo, diferentes formas de dosagem). Para isso, os sujeitos tomam dois tipos de medicamentos. Por exemplo, um comprimido deve ser comparado a um suco, um grupo de estudo recebe o comprimido com medicamento ativo e um suco placebo e o grupo de comparação recebe um suco com princípio ativo e um comprimido de placebo.

durante 12 semanas. Para inclusão, os pacientes deveriam ter asma sintomática há pelo menos 6 meses, em uso de CI (375-1000 mcg/dia), com história de broncoconstrição induzida por exercício e PFE \geq 50% do valor predito pré-broncodilatador. Os desfechos avaliados foram mudança no PFE e VEF1 em comparação ao *baseline*, uso de medicamentos de alívio, despertares noturnos pela asma, escore de sintomas da asma, dias livres de sintomas, dias de controle da asma, qualidade de vida e segurança.

7.3 Avaliação da qualidade metodológica

Os ensaios clínicos incluídos foram avaliados pela ferramenta de risco de viés da Cochrane (ROB-2). Os estudos **Morice AH et al., 2007¹⁴** e **Morice AH et al., 2008b¹⁶** foram classificados com alta qualidade metodológica pois apresentaram baixo risco de viés. Ambos os estudos foram definidos como duplo-cegos, embora não tenha sido descrito claramente se os cuidadores e dispensadores permaneceram cegados. No entanto, visando manter o cegamento, todos os pacientes receberam concomitantemente um dispositivo com placebo (delineamento *double-dummy*). Apesar de não haver comparação estatística, as características da linha de base foram muito semelhantes entre os grupos, sem desequilíbrios aparentes. A comparação entre os diferentes dispositivos de formoterol / budesonida foi definida como objetivo secundário dos estudos, mas o tamanho das amostras foi suficiente para evidenciar a equivalência entre os grupos. A análise comparativa do desfecho primário (mudança no PFE matinal) foi feita tanto por intenção de tratar e por protocolo, e os dados das duas análises foram apresentados, conforme planejamento dos estudos.

O estudo **Morice AH et al., 2008a¹⁵** foi classificado com baixa qualidade metodológica pois apresentou elevado risco de viés. O risco se dá essencialmente em virtude do delineamento aberto do estudo, o que pode ter influenciado os desfechos. Os investigadores, mas não os pacientes, permaneceram cegos até a dispensação do medicamento em estudo. Considerando que o objetivo primário do estudo era segurança, definida por eventos adversos reportados espontaneamente ou em resposta a questionamentos, o conhecimento das intervenções pode ter influenciado os relatos. Não foram efetuadas comparações estatísticas no que se refere às características basais dos pacientes na linha de base, mas não foram observadas diferenças aparentes entre os grupos.

Os três estudos foram patrocinados pela indústria farmacêutica, e não há descrição clara de como isso pode ter influenciado os dados, já que todas as intervenções são produzidas pelo mesmo fabricante. O risco de viés detalhado pode ser visto na Figura 2 a seguir.

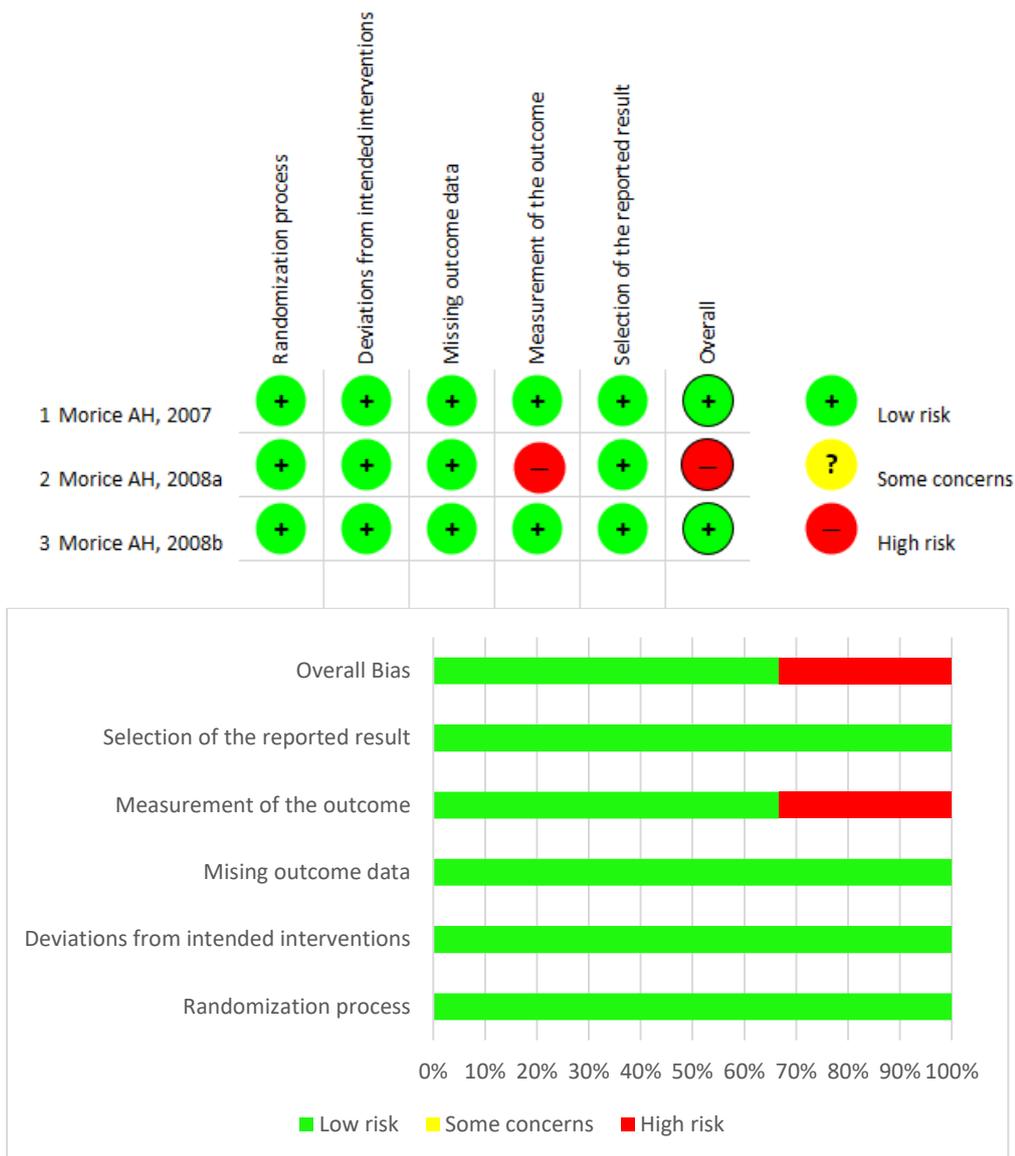


Figura 2. Avaliação da qualidade metodológica dos ensaios clínicos randomizados.

7.4 Resultados dos estudos por desfechos

Eficácia

Tabela 4. Desfecho: exacerbações.

Estudo (população e duração)	Resultados	Formoterol/budesonida spray	Formoterol/budesonida pó inalante	Diferença	Observação
Morice AH e cols (2008a) ¹⁵ (adultos e adolescentes ≥ 12 anos; 52 semanas)	Eventos por paciente	0,13	0,17	p = 0,14	Desfecho secundário do estudo.
	Número de pacientes (%)	48 (11)	29 (11)	Sem análise	Tempo até a primeira exacerbação: semelhantes entre os grupos (apresentado em figura Kaplan-Meier,); sem comparação estatística entre os grupos.
	Número de eventos (número eventos/paciente)	64 (0,143)	43 (0,189)		

Tabela 5. Desfecho: controle dos sintomas.

Estudo (população e duração)	Resultados	Formoterol/budesonida spray	Formoterol/budesonida pó inalante	Diferença	Observação
Morice AH e cols (2007) ¹⁴ (adultos e adolescentes ≥ 12 anos; 12 semanas)	Mudança no escore total de sintomas da asma (0 a 6) em comparação ao <i>baseline</i>	- 0,7	- 0,84	Sem análise	A diferença observada entre grupos nos desfechos “dias livres de sintomas” e “dias de controle da asma” ocorreram por melhora adicional dos sintomas da asma durante o dia no grupo formoterol / budesonida pó inalante (dados não apresentados).
	Noites com despertares noturnos por asma (%)	- 16,5	-15,5		
	Dias livres de sintomas ^a (%)	28,0	34,2	p <0,05	
	Dias de controle da asma ^b (%)	26,5	33,1	p <0,05	
Morice AH e cols (2008b) ¹⁶ (crianças de 6 a 11 anos; 12 semanas)	Mudança no escore total de sintomas da asma (0 a 6) em comparação ao <i>baseline</i>	-0,68	-0,77	Não significativa	Não foram apresentados os dados das comparações estatísticas (valores p), somente informado que a diferença entre os grupos não foi significativa para esses desfechos.
	Noites com despertares noturnos pela asma (%)	-7,9	-8,2	Não significativa	
	Dias livres de sintomas ^a (%)	34,9	37,4	Não significativa	
	Dias de controle da asma ^b (%)	35,2	37,6	Não significativa	

Legenda: a. uma noite e um dia livres de sintomas, e sem despertares noturno por asma; b. uma noite e um dia livre de sintomas ou uso de medicamentos de alívio, e sem despertares noturno pela asma.

Tabela 6. Desfecho: função pulmonar (PFE; VEF1).

Estudo (população e duração)	Resultados	Formoterol/budesonida spray	Formoterol/budesonida pó inalante	Diferença	Observação
Morice AH e cols (2007) ¹⁴ (adultos e adolescentes ≥ 12 anos; 12 semanas)	PFE: Mudança no PFE médio matinal durante o tratamento em comparação com o <i>baseline</i> (L/min)	+ 28,6*	+31,4*	- 2,8 L/min** (IC 95%: -10,4 a 4,9; p = 0,48)	PFE noturno: comparação estatística somente com grupo que recebeu somente budesonida.
	PFE: Mudança no PFE médio noturno durante o tratamento em comparação com o <i>baseline</i> (L/min)	+24,3*	+25,1*	Sem análise	VEF1: dados apresentados em figura, impossibilitando a extração dos valores. Descrita ausência de diferença significativa entre grupos (dado não apresentado)
Morice AH e cols (2008a) ¹⁵ (adultos e adolescentes ≥ 12 anos; 52 semanas)	VEF1: mudança média no VEF1 em comparação com <i>baseline</i> (L)	0,27	0,29	P=0,58	Desfecho secundário do estudo.
Morice AH e cols (2008b) ¹⁶ (crianças de 6 a 11 anos; 12 semanas)	PFE: Mudança no PFE médio matinal durante o tratamento em comparação com o <i>baseline</i> (L/min)	+29,5	+30,2	- 0,7 L/min (IC 95%: -6,0 a 4,6; p = 0,78)	PFE noturno: comparação estatística somente com grupo que recebeu somente budesonida.
	PFE: Mudança no PFE médio noturno durante o tratamento em comparação com o <i>baseline</i> (L/min)	+24,0	+26,3	Sem análise	
	VEF 1: mudança no VEF1 médio em comparação com <i>baseline</i> (L)	0,15	0,18	Sem análise	

Legenda: IC: intervalo de confiança; PFE: pico de fluxo expiratório; VEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo. Ganho de PFE em relação à formulação de budesonida em monoterapia;

**Diferença entre as duas formulações de formoterol/budesonida (pó seco vs. Spray dosimetrado).

Tabela 7. Desfecho: uso de corticoide oral.

Estudo (população e duração)	Resultados	Formoterol/budesonida spray	Formoterol/budesonida pó inalante	Diferença	Observação
Morice AH e cols (2008a) ¹⁵ (adultos e adolescentes ≥ 12 anos; 52 semanas)	Pacientes com necessidade de corticoide oral por exacerbação da asma; n (%)	37 (8)	20 (9)	Sem análise	Desfecho secundário do estudo.
	Eventos com necessidade de corticoide oral por exacerbação da asma (n)	49	26		

Tabela 8. Desfecho: qualidade de vida.

Estudo (população e duração)	Resultados	Formoterol/budesonida spray	Formoterol/budesonida pó inalante	Diferença	Observação
Morice AH e cols (2007) ¹⁴ (adultos e adolescentes ≥ 12 anos; 12 semanas)	Mudança média no escore <i>Asthma Quality of Life Questionnaire (standardised version)</i> [AQLQ(S)]	+0,65*	+0,76*	Sem análise	Comparações estatísticas somente com grupo que recebeu somente budesonida
	Aumento clinicamente relevante em ≥ 0,5 unidades de escore global AQLQ(S)	52%*	56%*		
Morice AH e cols (2008b) ¹⁶ (crianças de 6 a 11 anos; 12 semanas)	Mudança média no escore <i>Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire (standardised version)</i> (PAQLQ(S))	+0,47	+0,60	Sem diferença	Informada ausência de diferença estatisticamente significativa no escore global entre os 3 grupos de tratamentos (dados não apresentados).
	Aumento clinicamente relevante em ≥ 0,5 unidades de escore global PAQLQ(S)	52%	51%	Sem diferença	

*Comparados à budesonida pMDI em monoterapia

Tabela 9. Desfecho: hospitalizações.

Estudo (população e duração)	Resultados	Formoterol/budesonida spray	Formoterol/budesonida pó inalante	Diferença	Observação
Morice AH e cols (2008a) ¹⁵ (adultos e adolescentes ≥ 12 anos; 52 semanas)	Pacientes com necessidade de hospitalização ou atendimento em sala de emergência por exacerbação da asma; n(%)	4 (1)	4 (2)	Sem análise	Desfecho secundário do estudo.
	Eventos com necessidade de hospitalização ou atendimento em sala de emergência por exacerbação da asma (n)	4	4		

Tabela 10. Desfecho: Eventos adversos.

Estudo (população e duração)	Resultados	Formoterol/budesonida spray	Formoterol/budesonida pó inalante	Diferença	Observação
Morice AH e cols (2007) ¹⁴ (adultos e adolescentes ≥ 12 anos; 12 semanas)	Pacientes com pelo menos um EA; n (%)	70 (30)	66 (29)	Sem análise	Nenhum EA grave foi considerado como relacionado ao tratamento. EA graves grupo spray: menorragia e aumento da atividade das enzimas hepáticas. Descontinuação por EA devido ao agravamento da asma: 1 caso com spray e 2 casos com pó inalante. Não foram registradas mortes no estudo.
	Pacientes com EA relacionado ao tratamento com CI (disfonia ou candidíase oral); n (%)	3 (1,3)	7 (3)		
	Pacientes com EA relacionado ao tratamento com β-agonistas (tremor, palpitação ou cefaleia); n (%)	5 (2,1)	12 (5,2)		
	Pacientes com EA graves; (n)	2	0		
	Pacientes que descontinuaram por EA; (n)	11	4		
Morice AH e cols (2008a) ¹⁵ (adultos e adolescentes ≥ 12 anos; 52 semanas)	Pacientes com pelo menos um EA; n (%)	332 (74)	175 (77)	Sem análise	EA graves relacionados ao tratamento: taquicardia supraventricular e taquicardia ventricular no grupo spray e bigeminia ventricular no grupo pó inalante. Sinais vitais (pulso e pressão sanguínea) e alterações no eletrocardiograma: semelhantes entre os grupos (dados não apresentados). Análise cortisol urinário 24 horas: feita em subgrupo de 85 pacientes. Alteração no intervalo QTc em comparação ao <i>baseline</i> (correção Fridericia): sem diferença entre os grupos (dados não apresentados). Não foram registradas mortes no estudo.
	EA mais frequentes; n (%)				
	Infecção trato respiratório superior	72 (16)	33 (15)		
	Cefaleia	62 (14)	28 (12)		
	Faringite	41 (9)	27 (12)		
	Nasofaringite	37 (8)	25 (11)		
	Influenza	38 (8)	23 (10)		
	Rinite	29 (7)	18 (8)		
	Agravamento da asma	26 (6)	15 (7)		
	Bronquite	21 (5)	14 (6)		
	Rinite alérgica	27 (6)	12 (5)		
	Sinusite	31 (7)	10 (4)		
	Pacientes com EA relacionado ao tratamento com CI; n (%):				
	Rouquidão / disfonia	15 (3)	5 (2)		
	Candidíase oral	19 (4)	4 (2)		
Pacientes com EA relacionado ao tratamento com β-agonistas; n (%)					
Palpitação	21 (5)	6 (3)			
Taquicardia	4 (1)	2 (1)			

Estudo (população e duração)	Resultados	Formoterol/budesonida spray	Formoterol/budesonida pó inalante	Diferença	Observação
Morice AH e cols (2008b) ¹⁶ (crianças de 6 a 11 anos; 12 semanas)	Tremor	4 (1)	4 (2)	Sem análise	
	Pacientes com EA graves, n (%)	32 (7)	15 (12,3)		
	Agravamento da asma	8 (2)	6 (3)		
	EA grave relacionado ao tratamento; n (%)	2 (0,4)	1 (0,4)	cortisol durante o estudo ajustado para país e <i>baseline</i> : maior no grupo spray (p = 0,05).	
	Descontinuação por EA, n (%)	12 (3)	2 (1)		
	Cortisol plasmático antes e após tratamento (variação); mmol/L	antes 277 (10-1280); depois 268 (10-2970)	antes 256 (10-1390); depois 236 (10-1410)	Sem análise	
	Cortisol urinário 24h antes e após tratamento (variação); mmol/L	antes 46 (7-407); depois 48 (9-546)	antes 59 (5-441); depois 49 (9-263)		
	Variação na glicose plasmática; mmol/L	-0,01	+0,17		
	Alterações no intervalo QTcb (correção de Bazett) em comparação ao <i>baseline</i>	+1,6	-1,9	Sem diferença	
	Pacientes com pelo menos um EA; n (%)	92 (45%)	100 (47%)	Sem análise	
EA mais frequentes; n (%)			Não foram registradas mortes no estudo.		
Nasofaringite	17 (8)	18 (8)			
Faringite	13 (6)	12 (6)			
Infecção trato respiratório superior	12 (6)	11 (5)			
Agravamento da asma	7 (3)	7 (3)			
Febre	4 (2)	4 (2)			
Bronquite aguda	7 (3)	4 (2)			
Rinite	6 (3)	8 (4)			
EA graves, n	0	2			Análise cortisol plasmático matinal: feita em subgrupo de 392 pacientes.
Descontinuação por EA, n	3	1			
Cortisol plasmático antes e após tratamento (variação); mmol/L	antes 204 (10-687); depois 220	antes 216 (10-810); depois 214	p < 0,05	Análise cortisol urinário 24 horas: feita em subgrupo de 87 pacientes.	
Cortisol urinário 24h antes e após tratamento (variação); mmol/L	antes 18 (3-90); depois 23.	antes 25 (5-69); depois 17			

Legenda: CI: corticosteroide inalatório; EA: evento adverso; IC: intervalo de confiança.



7.5 Limitações dos estudos

Com exceção do estudo de avaliação dos pacientes em longo prazo (MORICE AH, et al 2008a)¹⁵, os estudos incluídos apresentaram alta qualidade metodológica. Todas as evidências analisadas demonstraram semelhança em termos de eficácia (melhora clínica, exacerbações, hospitalização, qualidade de vida, função pulmonar e uso de corticoide oral) e segurança das diferentes apresentações de formoterol/budesonida no tratamento da asma. Os achados, no entanto, foram obtidos em ambientes altamente controlados, em que os pacientes foram adequadamente treinados e monitorados em relação ao uso dos dispositivos. A presença de desfechos de eficácia semelhantes não necessariamente significa que o tipo de dispositivo para um paciente específico não seja um fator relevante, e essa abordagem não foi adotada ou mensurada nos estudos. Os dados obtidos evidenciam que cada dispositivo avaliado pode funcionar igualmente bem no cenário estudado, por pacientes que podem usá-los adequadamente.

7.6 Qualidade da evidência

A qualidade das evidências foi avaliada utilizando a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). A depender do desfecho, a qualidade da evidência variou entre moderada e alta, para os subgrupos específicos avaliados. Para os eventos adversos, devido à falta de comparabilidade e, também, à heterogeneidade entre os estudos, a qualidade da evidência global foi muito baixa, apesar de não haver diferença de efeito entre os grupos avaliados. A seguir, exibimos a graduação da qualidade geral da evidência para os desfechos de eficácia (Tabela 11) e segurança (



Tabela 12), para os estudos que apresentaram resultados de comparações entre as diferentes formulações de formoterol + budesonida.

Tabela 11. GRADE para desfechos de eficácia.

Avaliação							Impacto	Certeza da evidência	Importância
Ne dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
Pico de fluxo expiratório (PEF L/min) - 12 semanas									
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	Formoterol+budesonida spray vs. budesonida monoterapia: + 28,6 Formoterol+budesonida pó vs. budesonida monoterapia: +31,4 Formoterol+budesonida spray vs. pó (12 semanas): - 2,8 L/min IC95% -10,4 a 4,9; P=0,48)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO
Volume expiratório forçado em 1 min (FEV1 em L) - 52 semanas									
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^b	não grave	não grave	não grave	nenhum	Formoterol+budesonida Spray vs. pó: 0,27 vs. 0,29, p=0,58	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO
Exacerbação (eventos/paciente) - 52 semanas									
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^b	não grave	não grave	não grave	nenhum	Formoterol+budesonida spray vs. pó: 0,13 vs. 0,17, p=0,14	⊕⊕⊕○ MODERADA	
Pico de fluxo expiratório (PEF L/min) - 12 semanas apenas no subgrupo de crianças de 6 a 11 anos)									
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	Formoterol+budesonida Spray vs. pó: +29,5 vs. +30,2; Delta = -0,7 (IC 95% -6,0 a +4,6), p=0,78	⊕⊕⊕⊕ ALTA	

a. A maioria das comparações são relativas aos ganhos dos grupos de terapia combinada (formoterol/budesonida) vs. budesonida monoterapia. Apenas são fornecidos os valores de diferença média ajustada final entre os grupos formoterol/budesonida spray vs. pó para inalação.

b. Estudo aberto de extensão de Morice et al., 2007, subgrupos selecionados

Tabela 12. GRADE para desfechos de segurança.

Avaliação							Nº de pacientes		Efeito		Certeza da evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineament o do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Fomoterol+budes onida pMDI	Fomorterol+budes onida DPI para asma	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Eventos adversos												
3	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	grave ^b	não grave	grave ^c	nenhum	495/870 (56.9%)	341/668 (51.0%)	RR 1.00 (0.82 para 1.22)	0 menos por 1.000 (de 92 menos para 112 mais)	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
Eventos adversos - Adultos - 12 semanas												
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	82/217 (37.8%)	66/229 (28.8%)	RR 1.31 (1.01 para 1.71)	89 mais por 1.000 (de 3 mais para 205 mais)	⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Eventos adversos - Adultos - 52 semanas												
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	332/446 (74.4%)	175/227 (77.1%)	RR 0.97 (0.88 para 1.06)	23 menos por 1.000 (de 93 menos para 46 mais)	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE
Eventos adversos - Crianças - 12 semanas												
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	81/207 (39.1%)	100/212 (47.2%)	RR 0.83 (0.66 para 1.04)	80 menos por 1.000 (de 160 menos para 19 mais)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE

a. Um dos estudos (Morice et al., 2008a) se trata de um estudo de extensão open-label até 52 semanas, com subgrupos diferentes dos estudos randomizado original (Morice et al., 2007)

b. Existe significativa heterogeneidade estatística (I²=71%) para a meta-análise global, com alta heterogeneidade entre os subgrupos analisados. O estudo original tende a favorecer a formulação em pó, já as demais não mostram diferenças. O estudo de Morice et al., 2008b avaliou apenas o subgrupo de crianças.

c. Considerando a magnitude da variação do risco absoluto, existe grande incerteza quanto à possibilidade de acontecerem EA, haja vista que o IC95% para o risco absoluto compreende considerável benefício e malefício

8. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

8.1 Métodos

A análise seguiu as recomendações das Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário, do Ministério da Saúde¹⁹. Considerou-se a modelagem estática para a presente análise, com a multiplicação do custo individual da nova intervenção pelo número de indivíduos com indicação para o uso. Ademais, para estimar a população de interesse, foi utilizado o método de demanda aferida, utilizando dados do Sabeis (Sala Aberta de Inteligência em Saúde)²⁰.

8.2 Perspectiva

A presente AIO abordou a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS), conforme recomendado pelas Diretrizes do Ministério da Saúde¹⁹.

8.3 Horizonte temporal

Foi adotado o horizonte temporal de cinco anos (2021 a 2025), conforme preconizado pelas Diretrizes Metodológicas de AIO, do Ministério da Saúde¹⁹.

8.4 Custo do tratamento atual

Os custos dos medicamentos incluídos na análise foram coletados do Banco de Preços em Saúde (BPS), sendo obtidos pelo menor preço praticado para compras públicas estaduais nos últimos 18 meses (consulta em janeiro de 2021). Para estimar o custo do tratamento medicamentoso, foram consideradas as apresentações farmacêuticas registradas na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). A bula de qualquer uma das apresentações cita que a posologia de cada paciente varia conforme os resultados clínicos e uma dose média seria a de duas inalações/doses duas vezes ao dia. No entanto, cabe destacar que essa dose pode variar de uma até a dose máxima de oito inalações por dia. Com base nestes dados, os custos médios mensal e anual podem ser vistos no Quadro 8.

Quadro 8. Custos anuais médios do caso base considerados na análise.

Medicamento	N doses/cap	Custo por dose	Custo cx	Doses mensais	Custo médio mensal	Custo médio por ano	Fonte
fb_12_400_cap*	60	R\$ 0,46	R\$ 27,60	120	R\$ 55,20	R\$ 662,40	BPS, busca 19/08/2019 a 19/01/2021, pregão do estado da PB 31/08/2019
fb_12_400_po	60	R\$ 0,23	R\$ 13,57	120	R\$ 27,14	R\$ 325,68	BPS, busca 19/08/2019 a 19/01/2021, pregão do estado do ES12/03/2020
fb_6_200_po	60	R\$ 0,17	R\$ 10,20	120	R\$ 20,40	R\$ 244,80	BPS, busca 19/08/2019 a 19/01/2021, pregão do estado do GO 17/10/2019
fb_6_200_cap**	60	R\$ 0,54	R\$ 32,61	120	R\$ 65,22	R\$ 782,64	SIASG, busca 19/08/2019 a 19/01/2021, pregão do INC 20/10/2020

Observações:

*No BPS não foi informado o número de cápsulas por apresentação. Sendo assim, e adotando o princípio de economicidade, utilizamos 60 cápsulas, número este que corresponde ao maior número de cápsulas por apresentação.

**Adotamos o valor informado pelo INC, pois os valores de pregão informados no BPS não eram relativos a compras estaduais e apresentavam valores maiores.

Legenda: cap, cápsula; fb, formoterol + budesonida

8.5 Custos do tratamento proposto

Da mesma forma, os custos dos medicamentos incluídos na análise foram coletados do BPS, sendo obtidos pelo menor preço praticado para compras públicas estaduais nos últimos 18 meses. A dose média considerada também foi de duas inalações/doses duas vezes ao dia (Quadro 9).

Quadro 9. Custos unitários dos medicamentos considerados na análise.

Medicamento	N doses/cap	Custo por dose	Custo cx	Doses mensais	Custo médio mensal	Custo médio por ano	Fonte
aer_fb_6_200	120	R\$ 0,57	R\$ 68,50	120	R\$ 68,50	R\$ 822,00	BPS, busca 19/08/2019 a 19/01/2021, pregão do estado de MG 22/08/2019
aer_fb_6_100	120	R\$ 0,68	R\$ 82,00	120	R\$ 82,00	R\$ 984,00	BPS, busca 19/08/2019 a 19/01/2021, pregão do estado do PR 04/08/2021

Legenda: aer, spray; fb, formoterol + budesonida

8.6 População

Mediante consulta ao IBGE, estimou-se o crescimento populacional no Brasil (Quadro 10). Para estimar a população elegível, estimou-se a demanda aferida de pacientes usuários de formoterol + budesonida em qualquer concentração no ano de 2020²⁰. Aplicou-se, então, as taxas de crescimento populacional à demanda aferida de 2020 (Quadro 11). As proporções de uso das quatro apresentações disponíveis no SUS serão consideradas como premissa para construção do cenário proposto.

Quadro 10. Estimativa de crescimento populacional no Brasil, de 2020 a 2025.

Anos	2020	2021	2022	2023	2024	2025
Projeção populacional	103.527.689	104.271.843	104.990.487	105.681.529	106.345.043	106.981.304
Delta (maior-menor)	-	744.154	718.644	691.042	663.514	636.261
% de crescimento	-	0,718	0,689	0,658	0,627	0,598
Fator de multiplicação	-	1,007187971	1,006892024	1,006581949	1,006278429	1,005982987

Quadro 11. Estimativa da população usuária de formoterol + budesonida no SUS.

Apresentação	Proporção por apresentação	2020	2021	2022	2023	2024	2025
Formoterol + budesonida 12mcg/ 400mcg cápsula	39,16%	68.899	69.394	69.873	70.332	70.774	71.197
Formoterol + budesonida 12mcg/ 400mcg pó inalante	49,56%	87.188	87.815	88.420	89.002	89.561	90.097
Formoterol + budesonida 6mcg/ 200mcg pó inalante	6,62%	11.661	11.745	11.826	11.904	11.978	12.050
Formoterol + budesonida 6mcg/ 200mcg cápsula	4,64%	8.163	8.222	8.278	8.333	8.385	8.435

8.7 Cenário proposto

Conservando a divisão da população elegível entre as apresentações já disponíveis, adicionou-se as duas novas apresentações. Para o primeiro ano após a possível incorporação, as apresentações já disponíveis seriam responsáveis por 70% do consumo, e as novas, por 30% (15% para cada uma). A participação no mercado das novas apresentações aumentaria de 30% a 50% no decorrer dos cinco anos (Quadro 12). Essas proporções foram, então, multiplicadas pelas estimativas da população usuária de formoterol + budesonida presentes no Quadro 11 para estimar a população do cenário proposto.

Quadro 12. Proporções de *market share*.

Apresentação	2020	2021	2022	2023	2024	2025
fb_12_400_cap	39,17%	27,42%	25,46%	23,50%	21,54%	19,58%
fb_12_400_po	49,56%	34,69%	32,22%	29,74%	27,26%	24,78%
fb_6_200_po	6,63%	4,64%	4,31%	3,98%	3,65%	3,31%
fb_6_200_cap	4,64%	3,25%	3,02%	2,78%	2,55%	2,32%
aer_fb_6_200	-	15,00%	17,50%	20,00%	22,50%	25,00%
aer_fb_6_100	-	15,00%	17,50%	20,00%	22,50%	25,00%

Legenda: aer, spray; cap, cápsula; fb, formoterol + budesonida

Quadro 13. População do cenário proposto.

Apresentação	2021	2022	2023	2024	2025
fb_12_400_cap	48.576	45.417	42.199	38.926	35.599
fb_12_400_po	61.470	57.473	53.401	49.258	45.048
fb_6_200_po	8.221	7.687	7.142	6.588	6.025
fb_6_200_cap	5.755	5.381	5.000	4.612	4.218
aer_fb_6_200	26.576	31.219	35.914	40.657	45.445
aer_fb_6_100	26.576	31.219	35.914	40.657	45.445

Legenda: aer, spray; cap, cápsula; fb, formoterol + budesonida

8.8 Resultados

Mantendo-se o cenário atual, com o uso das quatro apresentações já disponíveis no SUS, ao final de cinco anos, o custo total seria de R\$ 424.939.102,13 (Quadro 14). Adicionando-se as duas apresentações de formoterol + budesonida spray, respeitando os Market share discutidos anteriormente, o impacto orçamentário em cinco anos seria de R\$ 579.431.076,82 (Quadro 15). Dessa forma, o impacto incremental em cinco anos seria de R\$ 154.491.974,69 (Quadro 16).

Quadro 14. Cálculo do caso base em cinco anos.

Apresentação	2021	2022	2023	2024	2025
fb_12_400_cap	R\$ 45.966.747,22	R\$ 46.283.551,13	R\$ 46.588.187,09	R\$ 46.880.687,72	R\$ 47.161.174,26
fb_12_400_po	R\$ 28.599.493,06	R\$ 28.796.601,44	R\$ 28.986.139,19	R\$ 29.168.126,61	R\$ 29.342.639,13
fb_6_200_po	R\$ 2.875.131,67	R\$ 2.894.947,15	R\$ 2.914.001,54	R\$ 2.932.296,89	R\$ 2.949.840,79
fb_6_200_cap	R\$ 6.434.612,04	R\$ 6.478.959,54	R\$ 6.521.603,72	R\$ 6.562.549,14	R\$ 6.601.812,79
Total por ano	R\$ 83.875.983,99	R\$ 84.454.059,25	R\$ 85.009.931,54	R\$ 85.543.660,38	R\$ 86.055.466,98
Total em cinco anos					R\$ 424.939.102,13

Legenda: cap, cápsula; fb, formoterol + budesonida

Quadro 15. Cálculo do cenário proposto em cinco anos.

Apresentação	2021	2022	2023	2024	2025
fb_12_400_cap	R\$ 32.176.723,06	R\$ 30.084.308,23	R\$ 27.952.912,25	R\$ 25.784.378,25	R\$ 23.580.587,13
fb_12_400_po	R\$ 20.019.645,14	R\$ 18.717.790,93	R\$ 17.391.683,51	R\$ 16.042.469,64	R\$ 14.671.319,57
fb_6_200_po	R\$ 2.012.592,17	R\$ 1.881.715,65	R\$ 1.748.400,93	R\$ 1.612.763,29	R\$ 1.474.920,39
fb_6_200_cap	R\$ 4.504.228,43	R\$ 4.211.323,70	R\$ 3.912.962,23	R\$ 3.609.402,03	R\$ 3.300.906,39
aer_fb_6_200	R\$ 21.845.732,14	R\$ 25.662.342,34	R\$ 29.521.429,22	R\$ 33.420.124,60	R\$ 37.355.640,85
aer_fb_6_100	R\$ 26.151.095,40	R\$ 30.719.884,27	R\$ 35.339.521,11	R\$ 40.006.572,51	R\$ 44.717.701,46
Total por ano	R\$ 106.710.016,34	R\$ 111.277.365,12	R\$ 115.866.909,25	R\$ 120.475.710,32	R\$ 125.101.075,80
Total em cinco anos					R\$ 579.431.076,82

Legenda: aer, spray; cap, cápsula; fb, formoterol + budesonida

Quadro 16. Custo incremental do cenário proposto sobre o caso base.

Total por ano	2021	2022	2023	2024	2025
Caso Base	R\$ 83.875.983,99	R\$ 84.454.059,25	R\$ 85.009.931,54	R\$ 85.543.660,38	R\$ 86.055.466,98
Cenário proposto	R\$ 106.710.016,34	R\$ 111.277.365,12	R\$ 115.866.909,25	R\$ 120.475.710,32	R\$ 125.101.075,80

Custo incremental	R\$ 22.834.032,34	R\$ 26.823.305,87	R\$ 30.856.977,71	R\$ 34.932.049,94	R\$ 39.045.608,82
Custo incremental em cinco anos					R\$ 154.491.974,69

Como forma de análise de sensibilidade, optou-se pela realização de um diagrama de tornado com a variação das doses de cada um dos medicamentos da análise. Uma vez que a dose média considerada nos cenários base e alternativo considerou a dose média de duas inalações, duas vezes ao dia. As doses mínima e máxima previstas em bula seriam de uma inalação e oito inalações ao dia, respectivamente. Assim, variou-se também o custo anual e, por conseguinte, o custo incremental em cinco anos (Quadro 17). O diagrama de tornado revela que variar as doses dos dois medicamentos spray influencia de maneira significativa o impacto incremental em cinco anos ().

Quadro 17. Variação dos custos mensal e anual conforme a dose.

Posologias	Medicamento	N doses/cap	Custo por dose	Custo cx	Doses mensais	Custo mensal	Custo anual
1 inal ao dia - mínima	fb_12_400_cap	60	R\$ 0,46	R\$ 27,60	30	R\$ 13,80	R\$ 165,60
	fb_12_400_po	60	R\$ 0,23	R\$ 13,57	30	R\$ 6,79	R\$ 81,42
2 inal 2x dia - média	fb_12_400_cap	60	R\$ 0,46	R\$ 27,60	120	R\$ 55,20	R\$ 662,40
	fb_12_400_po	60	R\$ 0,23	R\$ 13,57	120	R\$ 27,14	R\$ 325,68
8 inal ao dia - máxima	fb_12_400_cap	60	R\$ 0,46	R\$ 27,60	240	R\$ 110,40	R\$ 1.324,80
	fb_12_400_po	60	R\$ 0,23	R\$ 13,57	240	R\$ 54,28	R\$ 651,36
1 inal ao dia - mínima	fb_6_200_po	60	R\$ 0,17	R\$ 10,20	30	R\$ 5,10	R\$ 61,20
	fb_6_200_cap	60	R\$ 0,54	R\$ 32,61	30	R\$ 16,31	R\$ 195,66
2 inal 2x dia - média	fb_6_200_po	60	R\$ 0,17	R\$ 10,20	120	R\$ 20,40	R\$ 244,80
	fb_6_200_cap	60	R\$ 0,54	R\$ 32,61	120	R\$ 65,22	R\$ 782,64
8 inal ao dia - máxima	fb_6_200_po	60	R\$ 0,17	R\$ 10,20	240	R\$ 40,80	R\$ 489,60
	fb_6_200_cap	60	R\$ 0,54	R\$ 32,61	240	R\$ 130,44	R\$ 1.565,28
1 inal ao dia - mínima	aer_fb_6_200	120	R\$ 0,57	R\$ 68,50	30	R\$ 17,13	R\$ 205,50
	aer_fb_6_100	120	R\$ 0,68	R\$ 82,00	30	R\$ 20,50	R\$ 246,00
2 inal 2x dia - média	aer_fb_6_200	120	R\$ 0,57	R\$ 68,50	120	R\$ 68,50	R\$ 822,00
	aer_fb_6_100	120	R\$ 0,68	R\$ 82,00	120	R\$ 82,00	R\$ 984,00
8 inal ao dia - máxima	aer_fb_6_200	120	R\$ 0,57	R\$ 68,50	240	R\$ 137,00	R\$ 1.644,00
	aer_fb_6_100	120	R\$ 0,68	R\$ 82,00	240	R\$ 164,00	R\$ 1.968,00

Legenda: aer, spray; cap, cápsula; fb, formoterol + budesonida

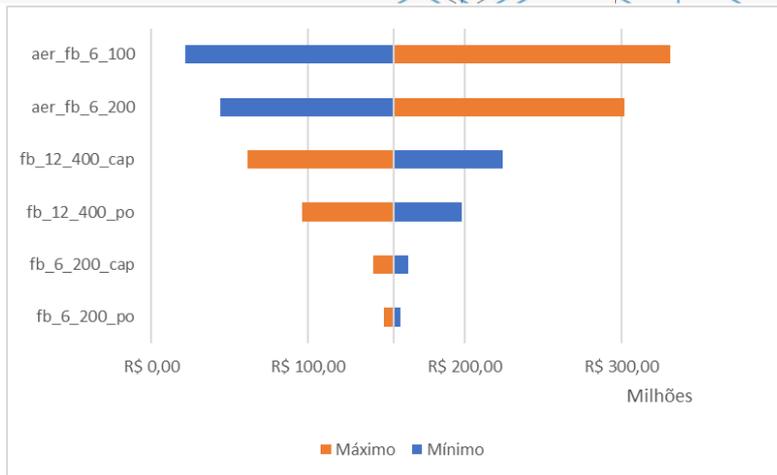


Figura 3. Diagrama de tornado.

8.9 Limitações

A aplicabilidade do impacto orçamentário é limitada pelos diversos esquemas posológicos disponíveis. Uma vez que se recomenda que a dose seja ajustada para a menor dose na qual o controle efetivo dos sintomas seja mantido, adolescentes e adultos em uso de formoterol/budesonida cápsula ou pó inalante 6/200 mcg ou 12/400 mcg poderiam migrar para qualquer uma das apresentações em spray (6/ 200 mcg ou 6/ 100 mcg). Já pacientes pediátricos em uso de cápsula 6/200 mcg ou 12/400 mcg, ou pó inalante 6/200 mcg, poderiam migrar para a apresentação em spray 6/100 mcg.

9. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

Caso ocorra incorporação da associação formoterol/budesonida spray para o tratamento da asma no SUS, as responsabilidades pela sua aquisição e financiamento deverão ser pactuadas no âmbito da Comissão Intergestores Tripartite (CIT), respeitando-se a manutenção do equilíbrio financeiro entre as esferas de gestão do SUS e a garantia da linha de cuidado da doença. Nesse caso, as áreas responsáveis pela atenção ao paciente com asma terão prazo máximo de cento e oitenta dias para efetivar sua oferta no SUS, de acordo com o artigo 25 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011.

10. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

As agências de tecnologias em saúde do Reino Unido (NICE - *The National Institute for Health and Care Excellence*)¹⁷, Canadá (CADTH - *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*)²¹, Escócia (SMC - *Scottish Medicines Consortium*)²² e Austrália (PBAC - *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* e NPS - *National Prescribing Service*)^{23,24} recomendam a associação de CI com LABA em pacientes adultos e pediátricos com asma não controlada com corticoterapia. Nenhuma das agências emite recomendação específica de um dispositivo inalatório.

11. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de localizar medicamentos em combinação em dose fixa (LABA + corticosteroide) potenciais para o tratamento da asma.

Utilizou-se o termo “*asthma*” no ClinicalTrials e a seguinte estratégia de busca no Cortellis™: *Current Development Status (Indication (Asthma) Status (Phase 3 Clinical or Launched or Registered or Pre-registration) Link to highest status)*.

Foram considerados estudos clínicos de fases 3 e 4 inscritos no ClinicalTrials.gov, que testaram os medicamentos resultantes das buscas supramencionadas.

Os dados de situação regulatória foram consultados nos sítios eletrônicos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), *European Medicines Agency* (EMA) e *U.S. Food and Drug Administration* (FDA).

Detectaram-se as combinações formoterol + mometasona e indacaterol + mometasona (Quadro 18).

Quadro 18. Medicamentos em combinação em dose fixa (LABA + corticosteroide) potenciais para o tratamento da asma.

Nome do princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de eficácia	Aprovação para asma
Formoterol + mometasona	Agonista de receptor $\beta 2$ adrenérgico/ligante de receptor de glicocorticoide	Inalatória	Fase 3	Anvisa Sem registro EMA Descontinuado FDA Registrado (2010)
Indacaterol + mometasona	Agonista de receptor $\beta 2$ adrenérgico/ligante de receptor de glicocorticoide	Inalatória	Fase 3	Anvisa e FDA Sem registro EMA Registrado (2020)

Fontes: www.clinicaltrials.gov; Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.anvisa.gov.br; www.ema.europa.eu; www.fda.gov. Atualizado em: 18/11/2020.

Legenda: ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – *European Medicines Agency*; FDA – *U.S. Food and Drug Administration*.

A combinação formoterol + mometasona possui registro no *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento de pacientes com asma desde o ano 2010, mas em 2019 houve inclusão em bula da indicação para pacientes a partir dos cinco anos de idade. Assim como a combinação proposta para incorporação (formoterol + budesonida), o medicamento é administrado por via inalatória, duas vezes ao dia^{25,26}. O medicamento não é indicado para o alívio de episódios agudos de broncoespasmo²⁵.

O indacaterol + mometasona foi aprovado pela *European Medicines Agency* (EMA) em maio de 2020, com indicação para tratamento de manutenção de indivíduos a partir 12 anos de idade com asma não adequadamente controlada com corticosteroides inalatórios e $\beta 2$ agonistas de curta duração. De acordo com a bula, o medicamento deve ser administrado por via inalatória uma vez ao dia²⁷.

Foram depositados no Instituto Nacional da Propriedade Intelectual (INPI) dois pedidos de patente para a combinação formoterol + budesonida. O pedido de patente PI0307193 foi depositado em 2003, tendo sido indeferido em 2017. A patente de número PI9813325 foi depositada em 1998 e indeferida em 2003²⁸.

12. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os estudos identificados evidenciaram semelhança em termos de eficácia e segurança das apresentações formoterol / budesonida em spray dosimetrado e pó seco para inalação no tratamento da asma. Estudos de alta qualidade metodológica realizados em adultos, adolescentes e crianças (idade ≥ 6 anos) tiveram duração de 12 semanas e evidenciaram benefícios similares em testes de função pulmonar e qualidade de vida, sem diferença em desfechos de segurança. Observou-se superioridade do pó seco para inalação em adolescentes e adultos somente nos sintomas da asma durante o dia, o que resultou em melhora nos desfechos dias livres de sintomas e dias de controla da asma, apesar de não haver diferença entre os grupos nos testes de função pulmonar e qualidade de vida. Essa diferença que não foi identificada em crianças. O estudo que comparou os dispositivos em longo prazo (52 semanas) em adolescentes e adultos apresentou alto risco de viés por ter um delineamento aberto, mas evidenciou semelhança na taxa de exacerbações, testes de função pulmonar, necessidade de corticoide oral, e taxa de hospitalizações. Os benefícios foram obtidos sem diferenças no perfil de segurança entre os grupos.

Com exceção do estudo de avaliação dos pacientes em longo prazo, os estudos incluídos apresentaram alta qualidade metodológica. Todas as evidências analisadas demonstraram semelhança em termos de eficácia e segurança das diferentes apresentações de formoterol / budesonida no tratamento da asma. Os achados, no entanto, foram obtidos em ambientes altamente controlados, em que os pacientes foram adequadamente treinados e monitorados em relação ao uso dos dispositivos. A presença de desfechos de eficácia semelhantes não necessariamente significa que o tipo de dispositivo para um paciente específico não seja um fator relevante, e essa abordagem não foi adotada ou mensurada nos estudos. Os dados obtidos evidenciam que cada dispositivo avaliado pode funcionar igualmente bem no cenário estudado, por pacientes que podem usá-los adequadamente.

Não foram identificados estudos observacionais que possibilitassem a avaliação de cenários mais próximos ao mundo real. Variáveis não avaliadas nos estudos incluídos como habilidade e capacidade do paciente em utilizar o dispositivo de maneira a obter o máximo da efetividade, conveniência de uso e disponibilidade do mesmo dispositivo para outros medicamentos da linha de cuidado devem ser consideradas na prática clínica. Nesse sentido, é importante discutir que a apresentação de formoterol/ budesonida atualmente disponibilizada no SUS (cápsula ou pó inalante) não é recomendada para pacientes com dificuldades de inspiração e incapacidade de alcance de fluxo inspiratório mínimo, situações nas quais o dispositivo em spray seria melhor indicado. Além disso, representantes de corticosteroides inalatórios, β_2 -agonista de curta e de longa duração já são ofertados na linha de cuidado da asma na apresentação spray.

Disponibilizar a mesma apresentação da associação de formoterol / budesonida pode representar uma alternativa confortável e segura para pacientes que já estão habituados com o dispositivo para inalação de outros medicamentos.

A inclusão das apresentações em spray possibilitaria a migração de pacientes que já estão em atendimento na rede pública, e que não possuem habilidade ou capacidade para adequada utilização da cápsula ou pó inalante. A migração de pacientes apresentaria potencial de aumento de custos somente na população pediátrica entre 6-11 anos, enquanto na população adulta e adolescente a partir de 12 anos resultaria em potencial economia de recursos para o sistema em praticamente todos os cenários.

Agências de ATS e diretrizes clínicas consultadas não indicam um dispositivo inalatório em detrimento de outro no tratamento da asma, recomendação que é feita com base nas evidências de semelhança de eficácia e segurança em estudos controlados. Ainda assim, diretrizes de sociedades médicas internacionais sugerem que a escolha do dispositivo deve ser individualizada e levar em consideração fatores relacionados ao paciente.

13. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Na 94ª reunião ordinária da Conitec, realizada em 03 de fevereiro de 2021, o Plenário deliberou que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do fumarato de formoterol di-hidratado associado à budesonida spray para o tratamento da asma. A deliberação considerou o fato das tecnologias avaliadas apresentarem eficácia e perfil de segurança semelhantes e a ausência de evidências que mostrassem benefícios ou melhora da adesão para populações específicas.

A matéria foi disponibilizada em consulta pública.

REFERÊNCIAS

1. Global Initiative for Asthma. The Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2020.
2. World Health Organization (WHO). Chronic respiratory diseases: Asthma [Internet]. Asthma Questions and Answers. 2020 [cited 2021 Jan 13]. Available from: <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/chronic-respiratory-diseases-asthma>
3. Akinbami LJ, Moorman JE, Bailey C, Zahran HS, King M, Johnson CA, et al. Trends in asthma prevalence, health care use, and mortality in the United States, 2001-2010. NCHS Data Brief. 2012 May;(94):1–8.
4. Hatice S. Zahran, Cathy Bailey PG. Vital Signs: Asthma Prevalence, Disease Characteristics, and Self-Management Education --- United States, 2001--2009 [Internet]. Center for Disease control and Prevention. 2011 [cited 2021 Jan 13]. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6017a4.htm>
5. Ministério da Saúde. PORTARIA No 1.317, DE 25 DE NOVEMBRO DE 2013 Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Asma [Internet]. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. 2013 [cited 2021 Jan 13]. Available from: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/julho/22/PT-SAS-N---1317-alterado-pela-603-de-21-de-julho-de-2014.pdf>
6. British Thoracic Society (BTS). British guideline on the management of asthma. A national clinical guideline. [Internet]. 2019. Available from: <https://www.brit-thoracic.org.uk/quality-improvement/guidelines/asthma/>
7. Pizzichini MMM, Carvalho-Pinto RM de, Cançado JED, Rubin, AS, Cerci Neto A, Cardoso AP, et al. Recomendações para o manejo da asma da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. J Bras Pneumol. 2020;46(1):1–16.
8. Crompton GK. How to achieve good compliance with inhaled asthma therapy. Respir Med. 2004;98((Suppl B):S35–40).
9. CRF-RS CR de F do RG do SR de F do RG do S. DISPOSITIVOS INALATÓRIOS - orientações sobre utilização. 2019;
10. Myers TR. The science guiding selection of an aerosol delivery device. Respir Care. 2013 Nov;58(11):1963–73.
11. Dolovich MB, Ahrens RC, Hess DR, Anderson P, Dhand R, Rau JL, et al. Device selection and outcomes of aerosol therapy: Evidence-based guidelines: American College of Chest Physicians/American College of Asthma, Allergy, and Immunology. Chest. 2005 Jan;127(1):335–71.
12. Chrystyn H, van der Palen J, Sharma R, Barnes N, Delafont B, Mahajan A, et al. Device errors in asthma and COPD: systematic literature review and meta-analysis. NPJ Prim care Respir Med. 2017 Apr;27(1):22.
13. AstraZeneca do Brasil Ltda. Vannair®. Bula do medicamento [Internet]. 2020. Available from: <https://www.astrazeneca.com.br/content/dam/az-br/Medicine/medicine-pdf/Vannair - VAN010 - Bula Paciente.pdf>
14. Morice AH, Peterson S, Beckman O, Osmanliev D. Therapeutic comparison of a new budesonide/formoterol pMDI with budesonide pMDI and budesonide/formoterol DPI in asthma. Int J Clin Pract. 2007 Nov;61(11):1874–83.
15. Morice AH, Hochmuth L, Ekelund J, Thorén A, Puterman AS. Comparable long-term safety and efficacy of a novel budesonide/formoterol pressurized metered-dose inhaler versus budesonide/formoterol Turbuhaler in adolescents and adults with asthma. Pulm Pharmacol Ther. 2008;21(1):32–9.

16. Morice AH, Peterson S, Beckman O, Kukova Z. Efficacy and safety of a new pressurised metered-dose inhaler formulation of budesonide/formoterol in children with asthma: a superiority and therapeutic equivalence study. *Pulm Pharmacol Ther.* 2008;21(1):152–9.
17. (NICE). NI for H and CE. Asthma: diagnosis, monitoring and chronic asthma management, 2017 [Internet]. 2017. Available from: www.nice.org.uk/guidance/NG80
18. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng H-Y, Corbett MS, Eldridge SM, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart HJ. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* (in Press). 2019;(August).
19. Ministério da Saúde. DIRETRIZES METODOLÓGICAS Análise de Impacto Orçamentário. Manual para o Sistema de Saúde do Brasil [Internet]. 2014. 74p. Available from: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/novembro/10/Diretrizes-metodologicas-manual-de-analise-de-impacto-orcamentario-cienciasus.pdf>
20. Ferré F. Sabeis - Sala Aberta de Inteligência em Saúde. PCDT - Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas [Internet]. Bookdown. 2020. Available from: https://bookdown.org/labxss/sabeis_pcdt5/
21. Long-acting beta(2)-agonist and inhaled corticosteroid combination therapy for adult persistent asthma: systematic review of clinical outcomes and economic evaluation. *CADTH Technol Overv.* 2010;1(3):e0120.
22. Scottish Medicines Consortium. budesonide/formoterol 100/6, 200/6 turbobaler (Symbicort SMART®) No. (362/07) [Internet]. NHS Scotland. 2007. Available from: https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1383/budesonideformoterolturbobaler_symbicortsmart_36207.pdf
23. PBAC. Pharmaceutical Benefits Scheme Medicines Used to Treat Asthma in Children - Report to Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) [Internet]. Available from: <https://www.pbs.gov.au/reviews/asthma-children-files/final-asthma-report-for-publication.pdf>
24. National Prescribing Service (NPS). MedicineWise - Australian Government Department of Health [Internet]. Available from: <https://www.nps.org.au/radar/articles/budesonide-with-formoterol-for-mild-asthma-new-pbs-listings>
25. Merck Sharp & Dohme Corp. Dulera - 100 mcg/5 mcg (mometasone furoate 100 mcg and formoterol fumarate dihydrate 5 mcg); 200 mcg/5 mcg (mometasone furoate 200 mcg and formoterol fumarate dihydrate 5 mcg). Manufactured by 3M Health Care Ltd., Loughborough, United Kingdom.
26. U S Food and Drug Administration [Internet]. [citado 18 de novembro de 2018]. Disponível em: <https://www.fda.gov/>
27. Novartis Europharm Limited. Atecura Breezhaler -125 mcg/62.5 mcg; 125 mcg/127.5 mcg; 125 mcg/260 mcg. Manufacturer: Novartis Pharma GmbH Roonstraße 25 D-90429. Nuremberg, Germany.
28. Página Inicial do INPI - Instituto Nacional de Propriedade Intelectual [Internet]. <https://www.gov.br> Instituto Nacional da Propriedade Industrial. [citado 18 de novembro de 2018]. Disponível em: <https://www.gov.br/inpi/pt-br/pagina-inicial>

